

سیری در ۳۰ سال

# Guided Bone Regeneration

سرپرست مترجمین و ویراستار:

دکتر سیدیوسف موسوی صالحی

مترجمین:

دکتر حجت اله یوسفی منش

دکتر پروین صالحی

دکتر آذرنوش آریان کیا

دکتر عرفان صفی‌خانی

دکتر سیدمرضیه هاشمی‌نژاد

(اعضای هیئت علمی گروه پریودانتیکس دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز)

سرشناسه	: بوسر، دانیل Buser, Daniel
عنوان و نام پدیدآور	: سیری در ۳۰ سال / Guided Bone Regeneration نویسنده [ دانیل بوسر ]؛ سرپرست مترجمین و ویراستار سیدیوسف موسوی صالحی؛ مترجمین حجت‌اله یوسفی منش... [ و دیگران ].
مشخصات نشر	: تهران: شایان نمودار، ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری	: ۳۲۱ص: مصور ( رنگی )، جدول، نمودار؛ ۲۲ x ۲۹ س.م.
شابک	: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۶۷۵-۹
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: عنوان اصلی: 30 years of guided bone regeneration, 3rd. ed, [2022]
یادداشت	: مترجمین حجت‌اله یوسفی منش، پروین صالحی، آذرنوش آریان کیا، عرفان صفی‌خانی، سیدمرضیه هاشمی‌نژاد.
یادداشت	: کتاب حاضر با عنوان «در طی ۳۰ سال بازسازی هدایت‌شده استخوان» و ترجمه‌ی آذین خرم‌دل... [ و دیگران ] توسط انتشارات آرتین طب و « ۳۰ سال با GBR (بازسازی استخوان) » با ترجمه‌ی مهدی محمدی... [ و دیگران ] توسط انتشارات عصر قلم در همین سال فیپا گرفته است.
عنوان دیگر	: در طی ۳۰ سال بازسازی هدایت‌شده استخوان.
عنوان دیگر	: ۳۰ سال با (GBR بازسازی استخوان).
موضوع	: بازسازی هدایت‌شده استخوانی، Guided bone regeneration، استخوان - پیوند، Bone-grafting، ترمیم استخوان، Bone regeneration
شناسه افزوده	: یوسفی منش، حجت‌اله، ۱۳۵۹- مترجم
شناسه افزوده	: موسوی صالحی، سیدیوسف، ۱۳۷۰- مترجم، ویراستار
رده بندی کنگره	: RC۶۳۲
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۳۹۹۷
شماره کتابشناسی ملی	: ۸۹۰۴۲۳۹

### نام کتاب: سیری در ۳۰ سال Guided Bone Regeneration

سرپرست ترجمه و ویراستار: دکتر سیدیوسف موسوی صالحی

مترجمین: دکتر حجت‌اله یوسفی منش، دکتر پروین صالحی، دکتر آذرنوش آریان کیا، دکتر عرفان صفی‌خانی، دکتر سیدمرضیه هاشمی‌نژاد

ناشر: انتشارات شایان نمودار

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروفچینی و صفحه‌آرایی: انتشارات شایان نمودار

طرح جلد: آلتیه طراحی شایان نمودار

شمارگان: ۵۰۰ جلد

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: تابستان ۱۴۰۱

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۶۷۵-۹

قیمت: ۶,۲۰۰,۰۰۰ 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.)

## به نام خدا

### مقدمه

بازسازی هدایت شده‌ی استخوان یا Guided Bone Regeneration در حالی سومین دهه از رشد و ارتقا خود را پشت سر گذاشته است که به عنوان تکنیکی با پیش‌بینی پذیری مطلوب در نقایص استخوانی، شناخته می‌شود. از اولین تلاش‌ها به وسیله‌ی Hurley و همکاران در سال ۱۹۵۹ و ۱۹۶۰ در استفاده از غشاهای سد کننده بر روی نقایص استخوانی تا زمانی که در سال ۱۹۸۰ به وسیله‌ی Karing و Nyman این مطالعات وارد حیطه‌ی پرودنتولوژی شده و سپس در اواخر دهه‌ی ۸۰ و ابتدای دهه‌ی ۹۰ نتایج مطالعات Nyman و Dahlin منتشر شد و بازسازی هدایت شده‌ی استخوان به دندانی‌زشی معرفی گردید، تغییرات عمده‌ی در نگرش به این فرایند و همچنین بهبود تکنیک، کاهش پیچیدگی‌های آن، افزایش پیش‌بینی پذیری و کاهش عوارض بیمار ایجاد گردیده است.

این کتاب مهمترین تغییرات حوزه‌ی بازسازی هدایت شده‌ی استخوان را در این سه دهه مورد بحث قرار داده و وضعیت کنونی این فرایند را بررسی کرده است. مطالعه‌ی این کتاب به خواننده کمک می‌کند با تکنیک‌های رایج در این حوزه آشنا شده و قدرت تصمیم‌گیری و چارچوب ذهنی منطبق شده با شواهد، به دست بیاورد.

با توجه به جزئیاتی که این کتاب برای درمان و موفقیت آن در حوزه‌ی ایمپلنتولوژی در حیطه‌ی کار روزانه ارائه می‌دهد، مطالعه‌ی آن به همکاران متخصص پرودنتولوژی، جراحی فک و صورت، پروستودنتیست‌ها و همچنین همکاران دندانپزشکی که در این حیطه ایمپلنتولوژی به عنوان درمانگر فعالیت می‌کنند قویا پیشنهاد می‌شود. با توجه به شروع گام به گام این کتاب در شرح بیولوژی و فرایند بازسازی هدایت شده‌ی استخوان، دانشجویان دندانپزشکی حتما بخشی از مخاطبان این کتاب خواهند بود.

ترجمه‌ی حاضر با تاکید بر وفاداری به متن اصلی کتاب و با تلاش مضاعف جهت روان بودن آماده شده است. امیدوارم که مورد توجه و استفاده‌ی مخاطبان عزیز و همکاران ارجمند قرار گیرد. حتما پاسخگوی همکاران ارجمند جهت انتقادات و پیشنهادات در جهت ارتقای این کتاب از طریق رایانامه‌ی Ym.Mousavi@Gmail.com خواهم بود. در پایان از انتشارات شایان نمودار بابت همکاری مجدانه در فرایند ترجمه و چاپ، صمیمانه تشکر می‌نمایم.

دکتر سید یوسف موسوی صالحی

تابستان ۱۴۰۱

## فهرست مطالب

فصل اول: سیر تکاملی بازسازی هدایت شده‌ی استخوان (Guided Bone Regeneration) در ۳۰ سال گذشته.....	۵
فصل دوم: رژنراسیون استخوان در نقایص محافظت شده با غشاء.....	۲۰
فصل سوم: قدرت بیولوژیکی پیوندهای استخوان اتورژن.....	۵۶
فصل چهارم: تغییرات بافت نرم پس از کشیدن دندان.....	۸۴
فصل پنجم: فاکتورهای آناتومیک و جراحی موثر بر نتایج درمانهای GBR.....	۹۳
فصل ششم: قراردعی ایمپلنت پس از کشیدن یک دندان در ناحیه قدامی: قراردعی فوری (Immediate) زودهنگام (early) یا دیرهنگام (late)؟.....	۱۲۳
فصل هفتم: کاشت ایمپلنت فوری با پیوند داخل ساکت (Internal).....	۱۴۲
فصل هشتم: کاشت ایمپلنت اولیه (Early) همراه با آگمنتاسیون کانتور با استفاده از GBR در ناحیه زیبایی.....	۱۶۶
فصل نهم: جراحی‌های GBR در بیماران بی‌دندانی پارسیل در قسمت خلف مندیبل.....	۲۱۲
فصل دهم: پیوند افقی ریح با استفاده از GBR و بلاک گرافت اتورژنوس.....	۲۴۷
فصل یازدهم: پیوند عمودی و افقی ریح با استفاده از GBR: تکنیک Sausage.....	۲۶۶
فصل دوازدهم: پیوند بافت سخت و نرم در محل‌های نقص در ناحیه زیبایی.....	۲۷۹
فصل سیزدهم: GBR برای بازسازی نقایص استخوانی ایجاد شده توسط پری‌ایمپلنتیت.....	۲۹۲
فصل چهاردهم: پیشگیری و مدیریت عوارض در GBR.....	۳۰۵

## سیر تکاملی بازسازی هدایت شده ی استخوان (Guided Bone Regeneration)

در ۳۰ سال گذشته

Daniel Buser, DDS, Prof em Dr med dent

شود، اوسئواینتریشن موفق (همانطور که در مطالعات تجربی مقایسه ای نشان داده شده است) به طور قابل پیش بینی برای ایمپلنت های تیتانیومی nonsubmerged (روش تک مرحله ای) و همچنین برای ایمپلنت های تیتانیومی submerged (روش دو مرحله ای) اتفاق می افتد.<sup>۱،۶</sup>

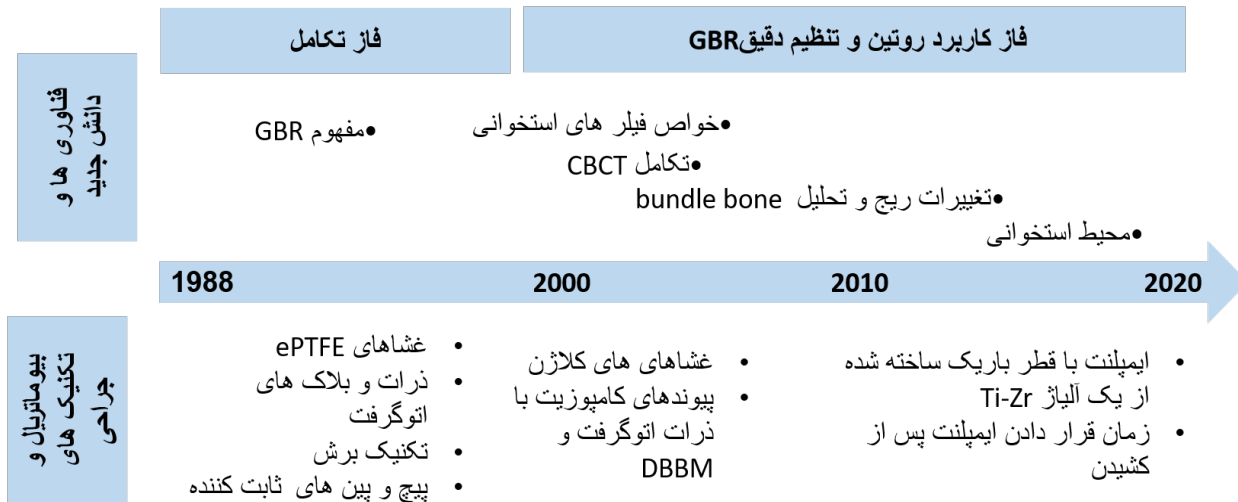
هنگامی که برای اولین بار آزمایش بالینی ایمپلنت های اوسئواینتره آغاز شد، اکثر بیماران تحت درمان، کاملاً بی دندان بودند. نتایج امیدوارکننده ای در مطالعات گذشته نگر گزارش شد.<sup>۱۱-۱۳</sup> پزشکان ترغیب شدند و به طور فزاینده ای استفاده از ایمپلنت های اوسئواینتره را در بیماران نیمه بی دندان (par-tially edentulous) شروع کردند و اولین گزاراها در مورد این استفاده در اواخر دهه ۱۹۸۰ و اوایل دهه ۱۹۹۰ با نتایج کوتاه مدت امیدوارکننده ای توسط گروه های مختلف منتشر شد.<sup>۱۴-۱۸</sup>

در نتیجه، فواصل تک دندانی و موقعیت های انتهایی آزاد distal extension به اندیکاسیون های رایج تری برای درمان ایمپلنت در درمان های روزمره daily practice تبدیل شدند. امروزه این گونه درمان ها در بسیاری از مراکز بالینی غالب هستند.<sup>۲۱-۱۹</sup>

دندانپزشکی ایمپلنت مدرن مبتنی بر مفهوم اوسئواینتراسیون اخیراً پنجاهمین سالگرد تولد خود را جشن گرفت.<sup>۱</sup> پیشرفت شگرفی که در توانبخشی بیماران بی دندان کامل و پارسیل ایجاد شده است بر اساس مطالعات تجربی بنیادی انجام شده توسط دو تیم تحقیقاتی است. یک تیم در سوئد مستقر بود و توسط پروفیسور برنمارک (P-I Brånemark) از دانشگاه گوتنبرگ رهبری می شد. دیگری در سوئیس و تحت رهبری پروفیسور آندره شرودر (André Schroeder) از دانشگاه برن قرار داشت. در اواخر دهه ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰، هر دو گروه تحقیقاتی به طور مستقل مقالات برجسته ای را منتشر کردند که پدیده ی اوسئواینتریشن ایمپلنت های تیتانیومی را توصیف می کرد.<sup>۲-۴</sup> یک ایمپلنت اوسئواینتره با قرار گرفتن مستقیم استخوان زنده بر سطح ایمپلنت مشخص شد.<sup>۵-۷</sup>

در مرحله اولیه این فرایند توسعه، چندین پیش نیاز برای دستیابی به اوسئواینتریشن شناسایی شد.<sup>۳</sup> برخی از این موارد در ۵۰ سال گذشته بازنگری شده اند؛ برخی هنوز مهم تلقی می شوند. به منظور دستیابی به اوسئواینتراسیون، باید ایمپلنت را برای جلوگیری از گرم شدن بیش از حد استخوان با یک تکنیک جراحی همراه با حداقل تروما، در طول آماده سازی بستر دقیق ایمپلنت، قرار داد و ایمپلنت باید با ثبات اولیه کافی وارد شود.<sup>۵،۸</sup> هنگامی که این گایدلاین های بالینی رعایت

## سیر تکاملی و پیشرفت GBR بیش از 30 سال



شکل ۱-۱: سیر تکاملی GBR بیش از ۳۰ سال از اواخر دهه ی ۱۹۸۰. ePTFE, expanded polytetrafluoroethylene; DBBM, deproteinized bovine bone mineral; Ti-Zr, titanium-zirconium

در ماگزین<sup>۲۸-۲۶</sup>، کاربرد پیوندهای انله اتوژن برای پیوند طرفی ریج،<sup>۳۱-۲۹</sup> تکنیک های split-crest مثل alveolar extension plasty<sup>۳۲-۳۴</sup>

در طول همان دوره، علاوه بر این تکنیک های جراحی جدید، مفهوم بازسازی هدایت شده ی استخوان (GBR) با غشاهای سدکننده معرفی شد. بر اساس گزارش های موردی و مطالعات بالینی کوتاه مدت، نویسندگان مختلف اولین نتایج استفاده از تکنیک غشا را برای بازسازی نقایص موضعی استخوان در بیماران ایمپلنت گزارش کردند.<sup>۴۰-۳۵</sup>

این کتاب یک به روز رسانی در مورد اساس بیولوژیکی تکنیک GBR و کاربردهای بالینی مختلف آن برای بیماران ایمپلنت را ارائه می دهد. اکنون تجربه بالینی GBR در درمان های روزمره ۳۰ سال می باشد. این ۳۰ سال را می توان (به دو فاز) یکی فاز تکامل و دیگری فاز کاربرد روتین همراه با تلاش های گسترده برای تنظیم دقیق روش جراحی تقسیم کرد (شکل ۱-۱). تمرکز بر، بهبود تکنیک جراحی، گسترش دامنه کاربردها، بهبود قابلیت پیش بینی، نتایج موفقیت آمیز و کاهش عوارض و درد بیماران، بود.

### فاز تکامل GBR

استفاده از غشاها برای بیماران ایمپلنت مطمئناً با استفاده بالینی از آنها برای رژئراسیون پرپودنتال، به نام بازسازی هدایت

یکی از مهمترین پیش نیازها برای دستیابی و حفظ اوسئواینترگریشن موفق، وجود حجم کافی استخوان سالم در محل گیرنده است. این مورد نه تنها شامل ارتفاع کافی استخوان برای قرار دادن ایمپلنت با طول کافی است، بلکه شامل یک ریج با عرض کمرست کافی نیز می شود. مطالعات بالینی در دهه های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ نشان داد میزان عوارض بافت نرم در ایمپلنت های اوسئواینترگره ای که فاقد دیواره ی استخوانی باکال در زمان کاشت ایمپلنت بودند، افزایش داشت و/یا پیش آگهی طولانی مدت در آن ها به خطر می افتاد.<sup>۲۲،۲۳</sup> برای جلوگیری از افزایش میزان عوارض و شکست های ایمپلنت، این مطالعات پیشنهاد کردند که محل های قرارگیری ایمپلنت با حجم استخوان ناکافی یا باید به عنوان کنتراندیکاسیون های موضعی برای کاشت ایمپلنت در نظر گرفته شوند یا باید به صورت موضعی با یک روش جراحی مناسب برای بازسازی استخوان پیوند شوند. در طول این دهه های اولیه، تلاش های متعددی برای توسعه تکنیک های جراحی جدید برای پیوند نقص های موضعی استخوان در ریج آلوئول به منظور غلبه بر این کنتراندیکاسیون های موضعی در درمان ایمپلنت صورت گرفت. تکنیک های پیشنهادی این موارد بودند: پیوند عمودی ریج بوسیله ی پیوند بلاک اتوژن از کمرست ایلپاک در قوس های به شدت آتروفیک<sup>۲۴،۲۵</sup>، روش های بلند کردن کف سینوس

اما عرض کمرست ناکافی است<sup>۴۰</sup>، استفاده می‌شود. با جراحی اول، تکنیک غشا برای وسیع کردن عرض کمرست استفاده شده و کاشت ایمپلنت پس از ۶ تا ۹ ماه ترمیم در جراحی دوم انجام می‌شود.<sup>۳۷</sup>

در ابتدا، چندین عارضه با هر دو رویکرد مشاهده شد، و تغییراتی در تکنیک‌های جراحی برای بهبود قابلیت پیش‌بینی نتایج موفقیت‌آمیز پیشنهاد شد. یکی از عوارض شایع کلاپس غشاهای ePTFE بود که باعث کاهش حجم بافت بازسازی شده در زیر غشا می‌شد. علاوه بر این، برخی از محل‌های بازسازی شده تشکیل ناکافی استخوان و تشکیل بافتی شبیه پریوستوم را در زیر غشا نشان دادند<sup>۳۷-۴۰</sup>. بنابراین، فیلرهای استخوانی مانند اتوگرفت یا آلوگرفت توسط گروه‌های مختلف، عمدتاً برای ساپورت غشا و کاهش خطر کلاپس آن توصیه می‌شدند.<sup>۵۴-۵۶</sup> ترکیبی از غشاهای ePTFE و پیوندهای استخوان اتوژن نتایج بالینی خوبی را برای هر دو رویکرد ارائه کرد. برخی از این بیماران تا ۲۵ سال پس از جراحی همچنان تحت پیگیری و مستندسازی هستند (شکل ۱-۲ تا ۱-۴).

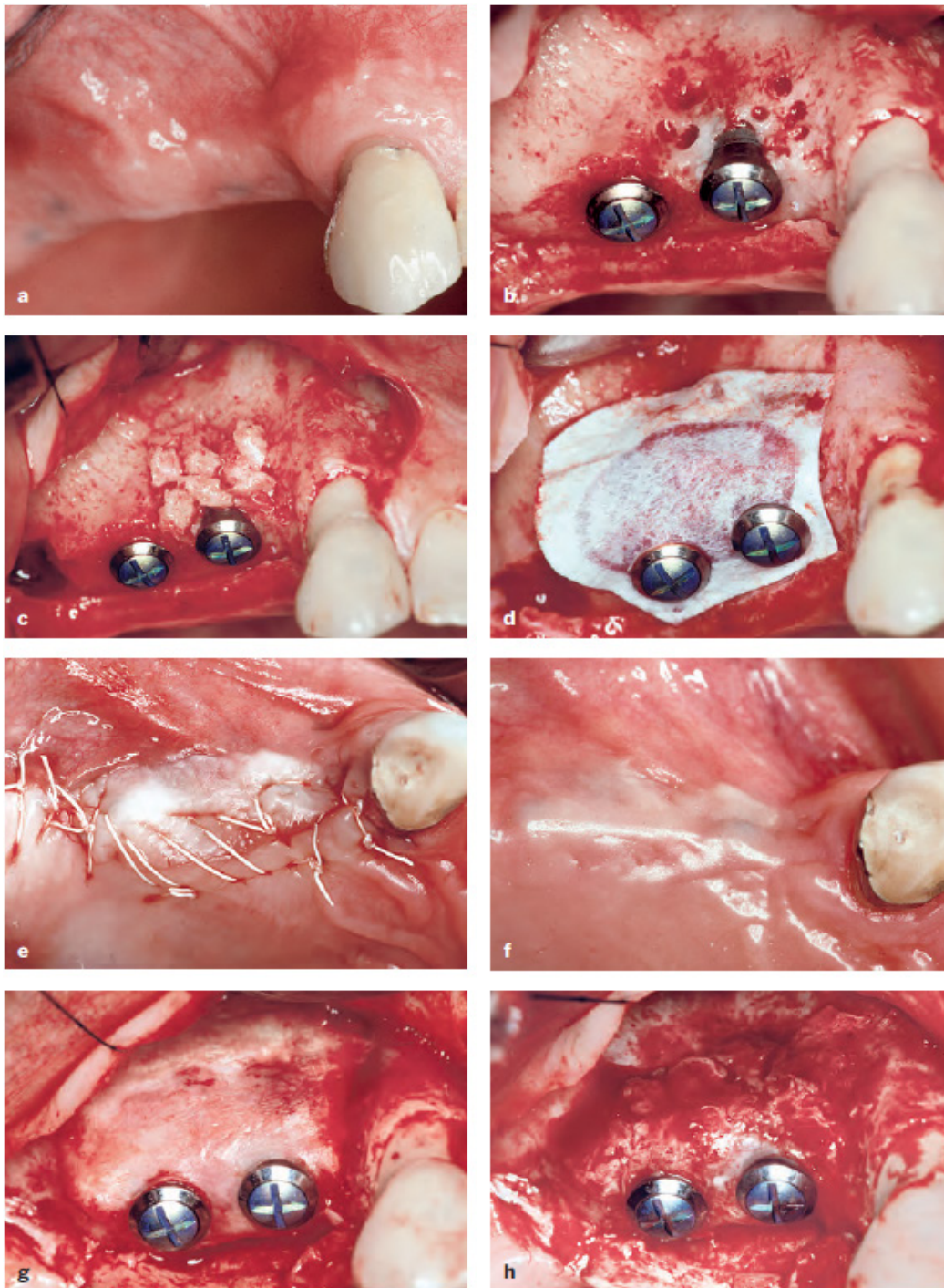
در سال ۱۹۹۴، یک نشست تخصصی در ایالات متحده برگزار شد تا پتانسیل و محدودیت‌های تکنیک GBR مورد استفاده در درمان‌های روزانه را پس از ۵ سال تجربه بالینی مورد بحث قرار دهد (شکل ۱-۵). این نشست به وضوح نشان داد که بهبود تکنیک GBR برای امکان استفاده گسترده‌تر در بیماران ایمپلنت مورد نیاز است. کارشناسان توافق کردند که تکنیک GBR مبتنی بر استفاده از غشاهای ePTFE در ترکیب با پیوند استخوان یا جایگزین‌های استخوان، دارای نقاط ضعف و نواقص زیر است:

- میزان قابل توجهی از اکسپوزرغشا به دلیل دهی سنس بافت نرم، که اغلب باعث عفونت موضعی در زیر غشا و متعاقباً به خطر انداختن نتایج رزراتیو GBR می‌شود.
- کارکردن سخت با غشا حین جراحی به دلیل خاصیت آبریزی آن، نیاز به تثبیت آن با مینی اسکرو یا پین دارد.<sup>۵۵و۵۶</sup>
- نیاز به یک روش جراحی دوم برای برداشتن غشای غیرقابل جذب bioinert و در نتیجه افزایش ناخوشی و زمان کلی درمان برای بیمار.

شده ی بافت (GTR) آغاز شد. برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۸۰ توسط گروهی به سرپرستی Nyman و همکاران توسعه یافت.<sup>۴۱و۴۲</sup> مطالعات اولیه با فیلترهای Millipore انجام شد، که قبلاً در مطالعات تجربی در اواخر دهه ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ برای بازسازی نقایص استخوانی استفاده شده بود.<sup>۴۳-۴۵</sup> با این حال، این مطالعات هیچ تاثیری بر توسعه تکنیک‌های جراحی جدید برای بازسازی ضایعات موضعی در فک‌ها نداشتند، زیرا احتمالاً پتانسیل کاربرد غشا در آن زمان شناخته شده نبود.

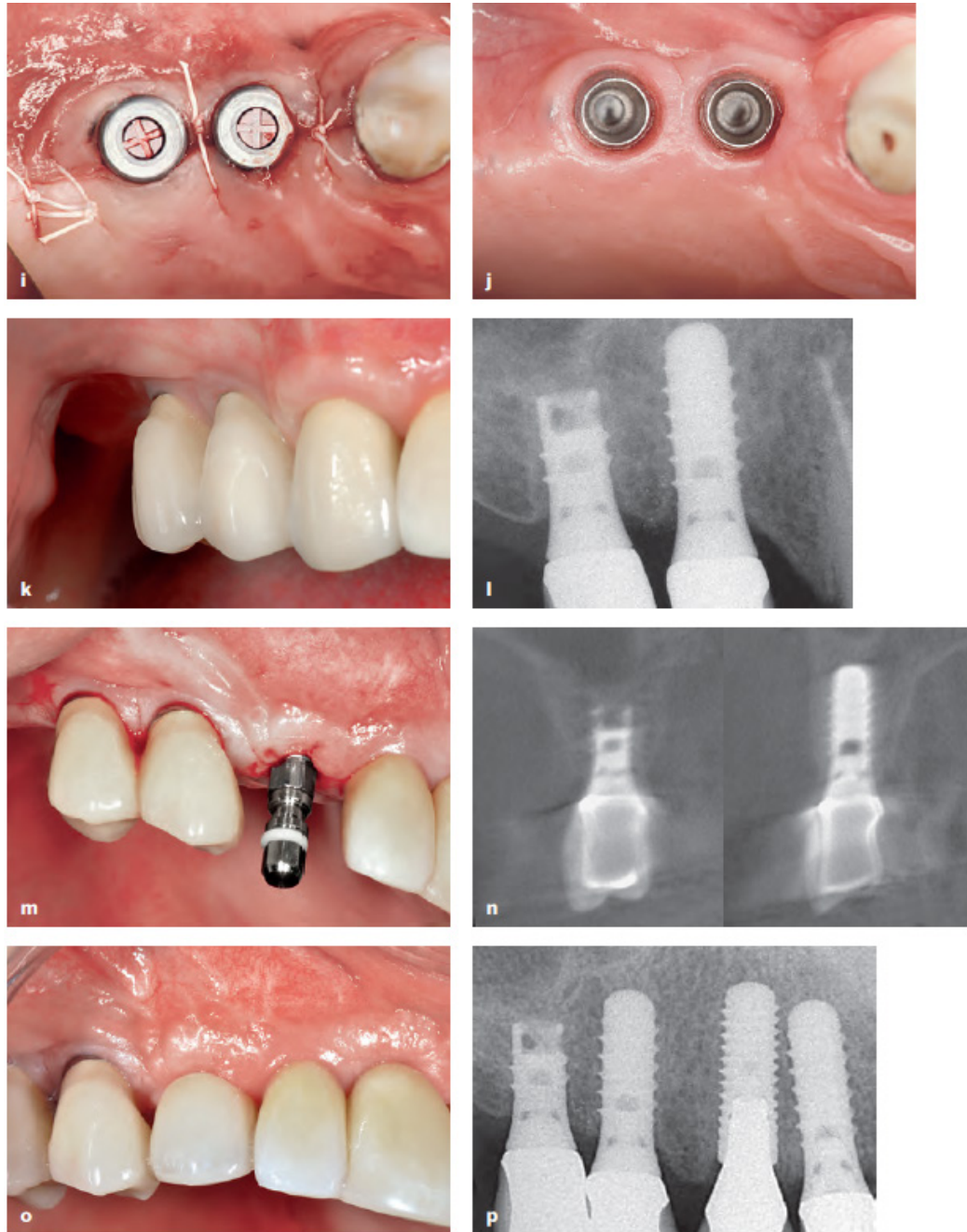
دو مقاله ی Nyman<sup>۴۱و۴۲</sup> و همکاران در زمینه ی GTR، که هر دو نتایج درمانی موفقی را از روش‌های GTR نشان دادند، با اقبال زیادی مواجه شدند و منجر به افزایش فعالیت‌های تحقیقاتی در اواسط تا اواخر دهه ۱۹۸۰ شد.<sup>۴۶-۴۹</sup> این مطالعات قبلاً با پلی تترافلورواتیلن اکسپند شده (ePTFE) انجام می‌شد که یک غشای bioinert است و در فاز تکامل هر دو تکنیک به غشای استاندارد برای روش‌های GTR و GBR تبدیل شد. استفاده از غشاهای ePTFE برای بازسازی استخوان در اواسط دهه ۱۹۸۰ توسط گروه Dahlin و همکاران که یک سری مطالعات پیش بالینی preclinical studies<sup>۵۰-۵۲</sup> انجام دادند، آغاز شد. این مطالعات این مفهوم را تأیید کردند که کاربرد غشای ePTFE یک مانع فیزیکی ایجاد می‌کند که بافت‌ها و سلول‌هایی را که به طور بالقوه می‌توانند در رویدادهای بهبود زخم در فضای مجزاشده شرکت کنند را جدا می‌کند. غشا باعث ازدیاد سلول‌های آنژیوژنیک و استئوژنیک از فضای مغز به داخل نقص استخوانی - بدون دخالت فیبروبلاست‌ها - می‌شود. این رویدادها به خوبی توسط Schenk<sup>۵۳</sup> و همکاران در یک مطالعه تجربی برجسته در روباه‌ها نشان داده شد. درک بیولوژیکی کنونی از رویدادهای ترمیم زخم در نقایص استخوانی محافظت شده با غشا به طور مفصل در فصل ۲ این کتاب ارائه شده است.

استفاده از غشاهای ePTFE برای روش‌های GBR در اواخر دهه ۱۹۸۰ آغاز شد. هدف اصلی، بازسازی نقایص استخوانی پری ایمپلنت در محل ایمپلنت با نقص موضعی استخوان بود. تکنیک GBR با دو رویکرد همزمان و مرحله‌ای استفاده شده است. قرار دادن ایمپلنت به طور همزمان با GBR عمدتاً برای قرار دادن فوری ایمپلنت در محل پس از کشیدن دندان، برای بازسازی نقایص استخوان پری ایمپلنت یا برای ایمپلنت‌ها در محل‌هایی با ضایعات دهیسنس کمرستال استفاده می‌شود.<sup>۳۸و۳۹</sup> رویکرد مرحله‌ای در وضعیت‌های کلینیکی که ریج ترمیم شده

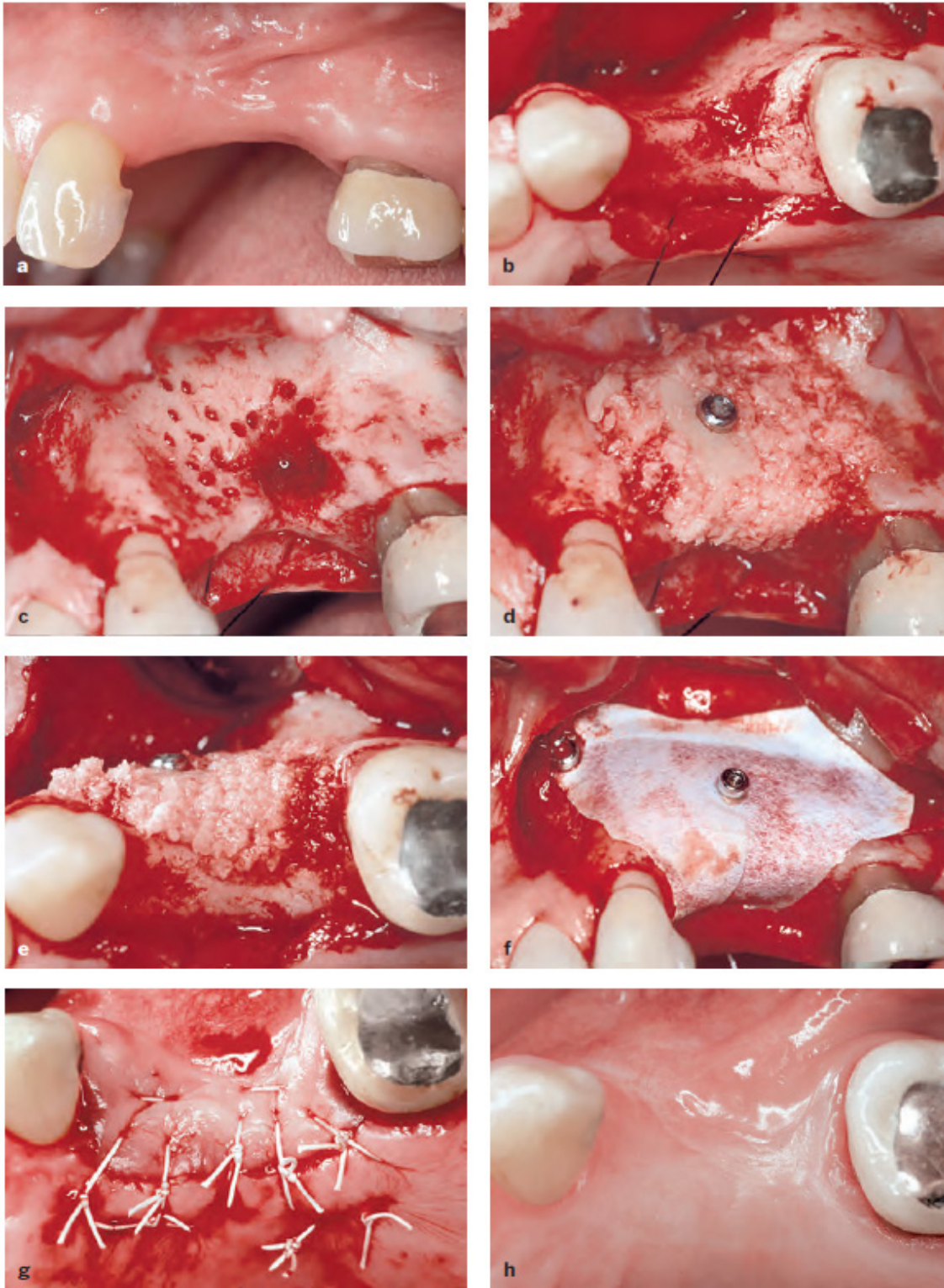


شکل ۲-۱ - مورد ۱: (a) وضعیت قبل از عمل (۱۹۹۱). وضعیت انتهای آزاد (Distal extension) در ریج ترمیم یافته ی سمت راست ماگزیلای یک مرد. دو ایمپلنت تیتانیومی برای امکان ساخت یک پروتز ثابت مطرح شد. (b) هر دو ایمپلنت قرار داده شدند، که باعث ایجاد یک نقص دهیسنس کرسیتال در ایمپلنت مزایالی شد. سطح استخوان کورتیکال با یک فرز روند کوچک سوراخ شد تا حفره مغزاستخوان باز شود و خونریزی در ناحیه دیفکت تحریک شود. ذرات استخوانی که به صورت موضعی برداشته شد برای حمایت از غشا ePTFE و تحریک تشکیل استخوان جدید در ناحیه نقص استفاده شدند. (d) یک غشای bioinert ePTFE به عنوان یک سد فیزیکی استفاده شد. غشای پانچ شده در اطراف گردن هر دو ایمپلنت تثبیت شد. (e) پس از برش پریوستئوم، جراحی با بسته شدن اولیه زخم، بدون کشش کامل شد. (f) وضعیت بالینی ۴ ماه پس از جراحی ایمپلنت. زخم بدون مشکل ترمیم یافت. (g) باز کردن مجدد ناحیه ۴ ماه بعد از ترمیم. جراحی دوم برای برداشتن غشای غیرقابل جذب ضروری بود. (h) وضعیت بالینی پس از برداشتن غشا، بازسازی موفق استخوان را در ناحیه نقص در هر دو ایمپلنت نشان داد.

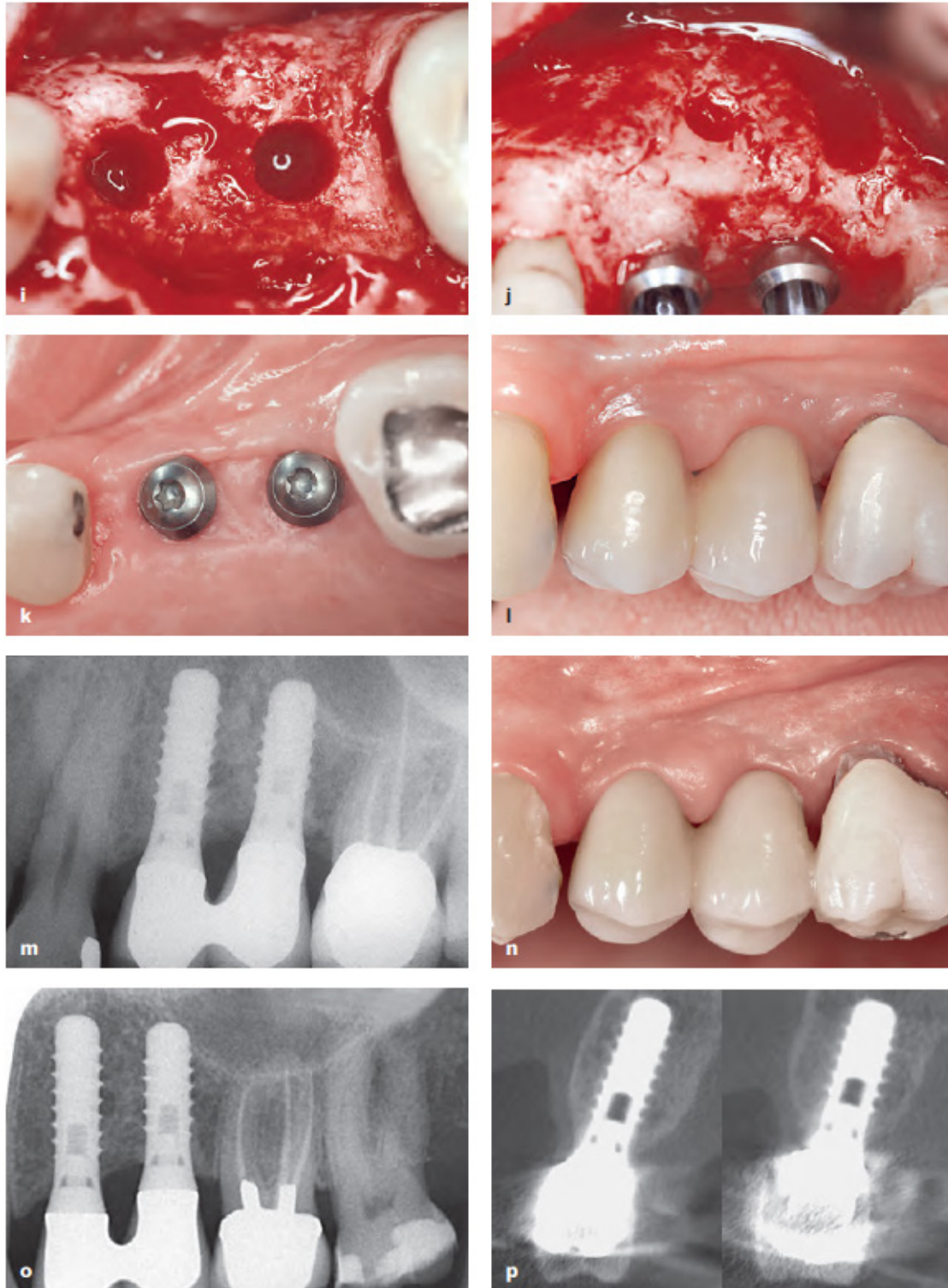




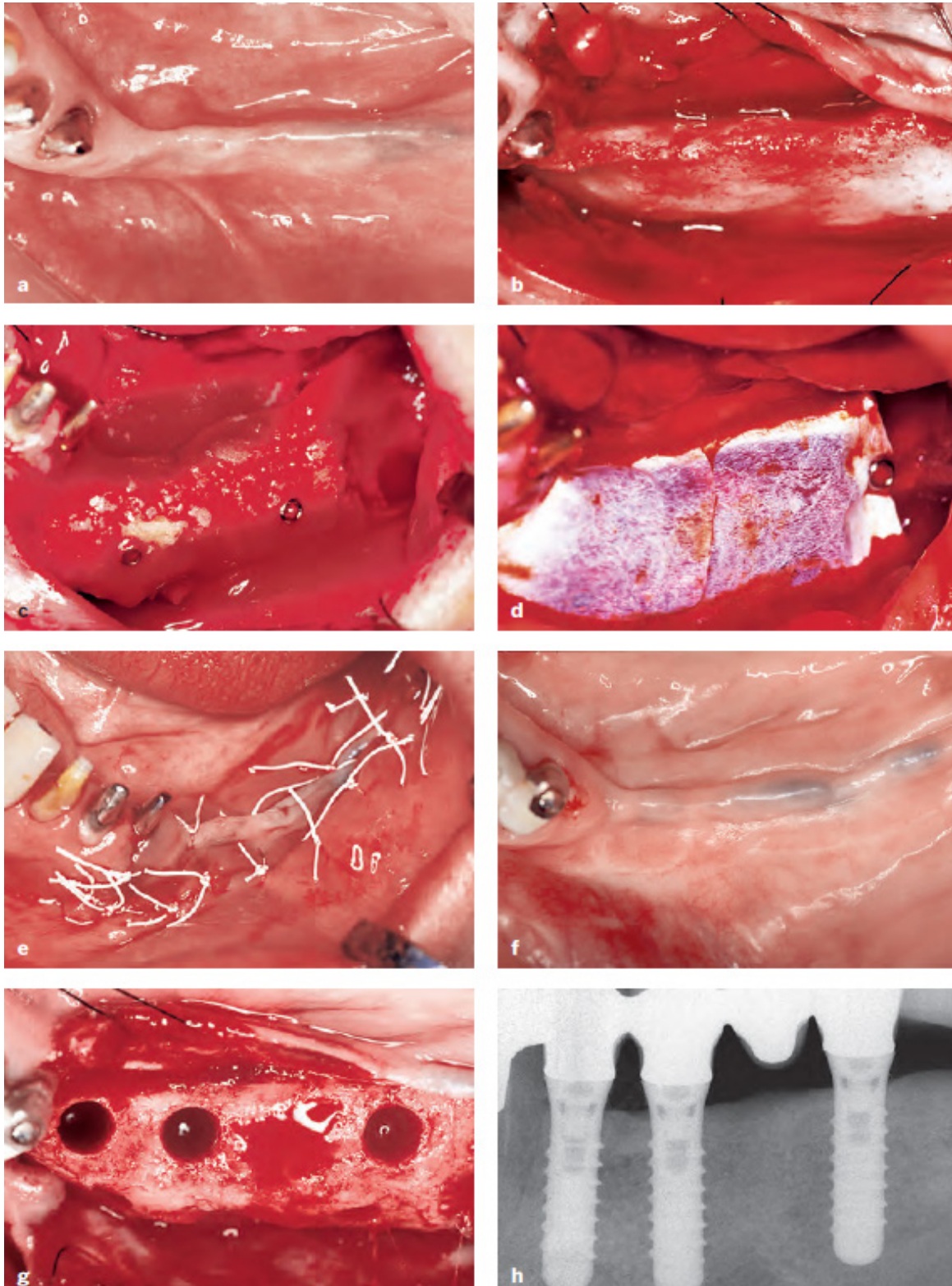
شکل ۲-۱- مورد ۱. (i) هیلینگ کپ های بلند قرار گرفت و مارژین بافت نرم با بخیه های منقطع در جای خود قرار گرفتند و بخیه شدند. (j) دو هفته بعد، بافت های نرم ترمیم یافتند و هر دو ایمپلنت را می توان با یک کروان های تکی ترمیم کرد. (k) وضعیت بالینی در معاینه پیگیری ۱۵ ساله (۲۰۰۶) نتیجه درمانی رضایت بخشی را با بافت های نرم پری ایمپلنت پایدار نشان داد. (l) فالوآپ رادیوگرافی در ۱۵ سال: سطح استخوان کرسست در اطراف هر دو ایمپلنت که اسپلینت شده اند پایدار بود. (m) در سال ۲۰۱۰ (۱۹ سال پس از جراحی اولیه)، یک ایمپلنت اضافی در محل کانین به عنوان قرار گیری late ایمپلنت با رویکرد flapless قرار داده شد. نمای بالینی حین جراحی، بافت نرم پری ایمپلنت پایداری را در هر دو ایمپلنت در ناحیه پرمولر نشان داد. (n) در طول معاینه حین عمل محل ایمپلنت کانین، یک اسکن CBCT گرفته شد. برش های اوروفاسیال یک دیواره ی استخوانی فاسیال ضخیم را برای هر دو ایمپلنت پرمولر نشان داد که در آن زمان به مدت ۱۹ سال کار کرده بود. (o) وضعیت بالینی پس از تکمیل کروان تک جدید در محل کانین. نتیجه درمان با توجه به زمانی که روش GBR انجام شد (۱۹۹۱) بسیار رضایت بخش بود. (p) رادیوگرافی پری اپیکال پس از اتمام درمان. دو ایمپلنت tissue-level در محل پرمولرها به مدت ۱۹ سال در فانکشن بودند و در هر دو، استخوان کرسستال پری ایمپلنت سطح پایداری را نشان می داد. این آخرین معاینه follow-up بود، زیرا بیمار متأسفانه دچار زوال عقل شد و چند سال بعد از دنیا رفت.



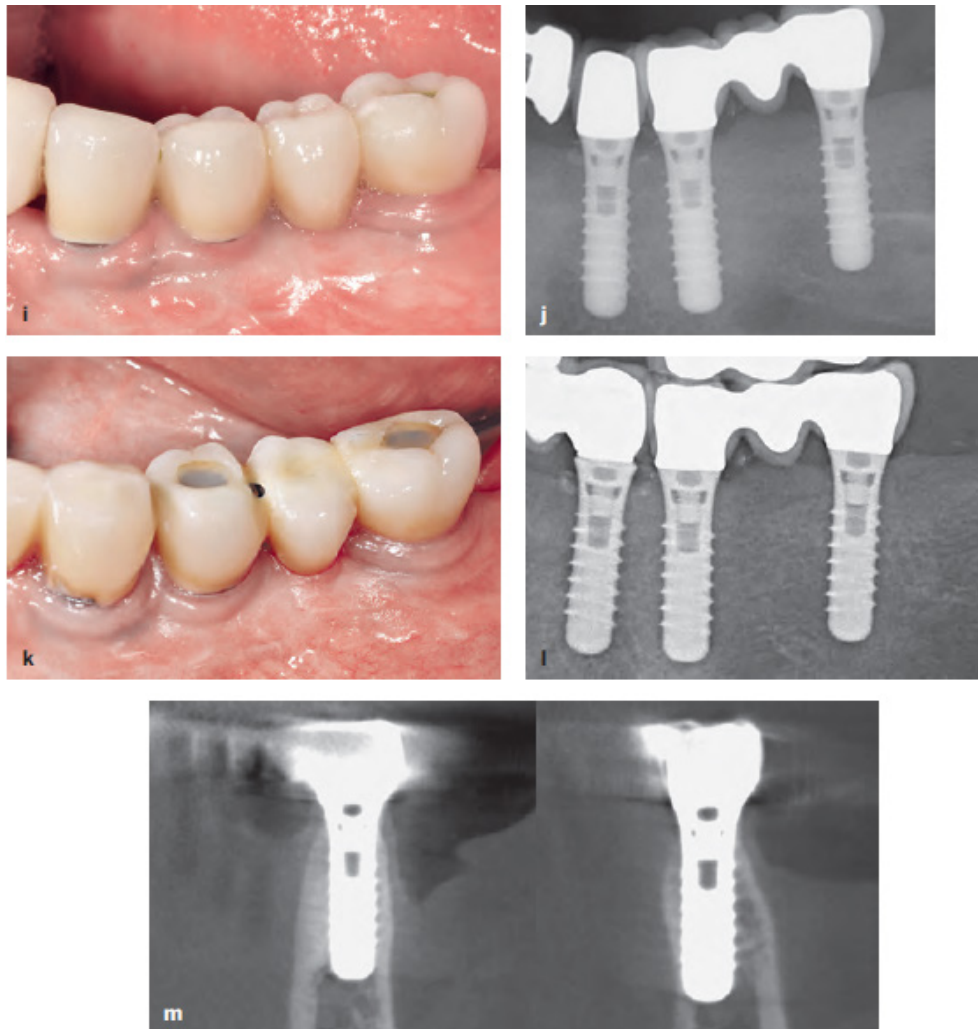
شکل ۱-۳ مورد ۲. (a) نمای قبل از عمل (۱۹۹۴). نمای باکال سمت چپ ماگزایلی این زن دو دندان پرمولر از دست رفته را نشان می دهد. سمت باکال صاف شده است. (b) نمای اکلوزال حین جراحی یک صاف شدگی قابل توجه در باکال و یک نقص در استخوان باکال ناحیه پرمولر دوم را نشان می دهد. (c) قبل از به کار گیری بلاک، کل سطح استخوان باکال سوراخ شد تا حفره مغزاستخوان باز شود. نقص استخوانی از بافت های اسکار پاکسازی شد. (d) یک پیوند بلاک اتوژن که از چانه برداشته شد، قرار گرفت و با پیچ های فیکس کننده ثابت شد. ذرات استخوان برای بازسازی کل ناحیه اطراف استفاده شد. (e) نمای اکلوزال حجم ریج پیوند شده را نشان می دهد. (f) نمای باکال از به کارگیری غشای ePTFE برای پوشاندن ریج پیوند شده به عنوان یک غشای سدکننده ی bioinert (g) بسته شدن اولیه ی زخم با استفاده از بخیه های ۴-۰ و ۵-۰ ePTFE با چندین بخیه ماترس و منقطع به دست آمد. (h) شش ماه پس از پیوند ریج، وضعیت بالینی، بافت نرم سالمی را پس از یک دوره ترمیم عاری از عوارض نشان می دهد.



شکل ۳-۱-۲. (ادامه) (i) پس از بلند شدن فلپ و برداشتن غشا، نمای اکلوزال حجم عالی از ریج و دیواره‌ی استخوان باکالی ضخیمی را پس از آماده‌سازی بستر ایمپلنت نشان می‌دهد. (j) نمای باکال پیوند موفقیت آمیز ریج را تأیید می‌کند. پیوند بلاک هنوز قابل تشخیص است و در برخی از نواحی با استخوان تازه تشکیل شده، پوشیده شده است. (k) وضعیت بالینی پس از ۳ ماه ترمیم، بدون submerge کردن هر دو ایمپلنت. مخاط پری ایمپلنت سالم بود و شامل یک نوار خوب از مخاط کراتینیزه بود. (l) وضعیت بالینی در معاینه ۱۰ ساله (۲۰۰۵) دو کراون اسپلینت شده را نشان می‌دهد. مخاط پری ایمپلنت بدون هیچ نشانه‌ای از پاتولوژی پری ایمپلنت پایدار بود. (m) رادیوگرافی پری آپیکال در معاینه ۱۰ ساله، پایداری سطح کرسست استخوان را در اطراف دو ایمپلنت tissue-level با طراحی هیبریدی تأیید می‌کند. (n) معاینه پیگیری ۲۵ ساله (۲۰۱۹) وضعیت بالینی را با مخاط پری ایمپلنت کاملاً سالم نشان می‌دهد، اگرچه کنترل پلاک دیگر در این بیمار مسن (۸۶ ساله) کامل نیست. (o) رادیوگرافی پری آپیکال، پایداری سطح کرسست استخوان را در هر دو ایمپلنت tissue-level تأیید می‌کند. (p) اسکن CBCT دیواره‌های استخوان باکال کاملاً دست نخورده و ضخیم را برای ایمپلنت‌ها در ناحیه پرمولر اول (چپ) و پرمولر دوم (راست) نشان می‌دهد.



شکل ۱-۴ مورد ۳. (a) نمای قبل از عمل (۱۹۹۳). نمای اکلوزال وضعیت انتهایی آزاد (distal extension) را در سمت چپ مندیبل نشان می دهد. ریج ترمیم یافته ی این زن آتروفیک و همراه با صاف شدگی شدید باکال بود (b) نمای حین عمل عرض کرست کمتر از ۳ میلی متر را نشان می دهد. (c) وضعیت پس از پیوند افقی ریج با دو پیوند بلاک برداشته شده از ناحیه مولر سوم با همان فلپ. (d) پیوندهای بلاک با یک غشای ePTFE پوشانده شدند. غشا با چندین مینی اسکرو ثابت شد. (e) جراحی با بستن بدون کشش زخم با بخیه های ماترس و منفرد برای دستیابی به ترمیم اولیه زخم تکمیل شد. (f) وضعیت بالینی پس از ۶ ماه ترمیم بدون عوارض. (g) به دنبال بلند کردن فلپ و برداشتن غشا، یک نتیجه ی عالی پیوند در نواحی پرمولر اول و مولر اول قابل مشاهده است که امکان کاشت ایمپلنت را فراهم می کند. (h) به دنبال قرارگیری موفق ترمیم ، رادیوگرافی پری آپیکال در معاینه ۱ ساله (۱۹۹۴) پایداری سطح کرست استخوان را در هر سه ایمپلنت tissue-level نشان می دهد.



شکل ۱-۴ مورد ۳. (ادامه) (i) وضعیت بالینی در معاینه ۱۰ ساله. مخاط پری ایمپلنت پایدار است اما برخی از علائم موکوزیت را نشان می‌دهد. (j) رادیوگرافی پایداری سطح کرسست استخوان را در هر سه ایمپلنت tissue-level تایید می‌کند. (k) نمای بالینی در معاینه فالوآپ ۲۰ ساله (۲۰۱۹). بیمار اکنون ۸۰ ساله است و کنترل پلاک دیگر بهینه نیست. مخاط اطراف ایمپلنت‌های tissue-level با سطح ماشین شده‌ی ناحیه گردن، بافت‌های پری ایمپلنت بسیار پایداری را نشان می‌دهد. (l) رادیوگرافی پری آپیکال پایداری سطح کرسست استخوان را در هر سه ایمپلنت tissue-level پس از یک فانکشن ۲۰ ساله تایید می‌کند. (m) یک اسکن CBCT برای بررسی حجم استخوان پری ایمپلنت گرفته می‌شود. برش‌های اوروفاسیال، دیواره‌های استخوان باکال کاملاً دست نخورده را در دو ایمپلنت در محل‌های پرمولر اول و مولر اول نشان می‌دهند، جایی که در سال ۱۹۹۳ پیوند با گرفت بلاک و GBR انجام شد.



شکل ۱-۵: عکس از نشست تخصصی در سال ۱۹۹۴ در آریزونا (از سمت چپ) Massimo Simion و Sascha Jovanovic, Bill Becker, Danny Buser

کادر ۱-۱: اهداف بهبود تکنیک GBR در اواسط دهه ۱۹۹۰

- بهبود پیش بینی پذیری نتایج موفقیت آمیز به دنبال انجام GBR
- کاهش میزان عوارض ناشی از اکسپوز شدن غشا و عفونت های غشا
- انجام ساده تر تکنیک GBR برای استفاده کننده، با استفاده آسان تر از غشا در حین جراحی
- مساعد کردن GBR برای بیمار، در صورت امکان با حذف جراحی دوم برای برداشتن غشا، و تا حد امکان با کاهش دوره های ترمیم

بیوماتریال های مختلفی که برای روش های GBR استفاده می شوند، مانند پیوندهای استخوان، جایگزین های استخوان، و غشاهای سدکننده (barrier membranes) که در فصل ۲ مورد بحث قرار گرفته اند.

### فاز کاربرد روتین و تنظیم دقیق GBR

در حدود سال ۲۰۰۰، GBR وارد مرحله ای از کاربرد معمول در درمان های روزانه شد. از آن زمان، تکنیک GBR درمان استاندارد در بازسازی نقایص موضعی استخوان در بیماران ایمپلنت بوده است. این گزاره در سال ۲۰۰۷ در یک بررسی سیستماتیک توسط Aghaloo و Moy تأیید شد، که نشان دادند ایمپلنت هایی که با روش GBR قرار می گیرند، میزان بقا و موفقیت مطلوبی دارند و روش GBR تنها تکنیک جراحی مستند شده در بین تکنیک های جراحی مختلف مورد استفاده برای پیوند موضعی ریح است. تنها تکنیک جراحی برای پیوند استخوان که در آن زمان از لحاظ علمی به خوبی مستند شده بود، پیوند سینوس و بالا بردن کف سینوس در خلف ماگزایلا بود. با این حال، طی ۲۰ سال گذشته، به لطف پیشرفت های جدید در تکنولوژی و درک بسیار بهتر از بیولوژی بافت و پیوند، پیشرفت های قابل توجهی در روش های GBR حاصل شده است. مهمترین پیشرفت ها به شرح زیر است:

- توسعه یک تکنیک رادیوگرافی سه بعدی بسیار بهتر بر اساس CBCT
- دانش بیشتر از بیولوژی بافت بعد از کشیدن دندان
- درک بهتر ویژگی های بیولوژیکی پیوند ها و جایگزین های استخوان
- ایجاد ایمپلنت های جدید با قطر باریک

### CBCT به عنوان روش جدید رادیوگرافی سه بعدی:

ظهور تکنیک CBCT در اواخر دهه ۱۹۹۰ با اولین انتشار مقاله توسط Mozzo و همکارانش<sup>۸۳</sup> آغاز شد و احتمالاً یکی از مهمترین پیشرفت ها در دندانپزشکی ایمپلنت در ۲۰ سال

در این نشست، اهدافی برای بهبود قابلیت پیش بینی و جذابیت روش های GBR برای بیماران ایمپلنت و پزشکان تعریف شد. (کادر ۱-۱)

برای شرکت کنندگان در این نشست تخصصی واضح بود که این اهداف تنها با استفاده از یک غشای قابل جذب قابل دستیابی است. این تمایل مجدداً در زمینه GTR با معرفی اولین غشا های قابل جذب در اوایل دهه ۱۹۹۰ آغاز شد.<sup>۶۳،۶۲</sup> متعاقباً، مطالعات حیوانی متعددی برای بررسی غشاهای قابل جذب مختلف برای فرآیندهای GBR انجام شد.<sup>۶۴-۶۷</sup> به طور کلی، دو گروه مختلف از غشاهای قابل جذب مورد ارزیابی قرار گرفتند:<sup>۷۵</sup>

- غشاهای پلیمری ساخته شده از اسید پلی لاکتیک یا پلی گلیکولیک
  - غشاهای کلاژنی تولید شده از منابع حیوانی مختلف
- به صورت موازی با این مطالعات پیش بالینی (preclinical)، پزشکان شروع به استفاده از غشا های قابل جذب در بیماران کردند. اولین گزارش های بالینی منتشر شده، عمدتاً غشا های کلاژنی را آزمایش می کردند<sup>۸۰-۷۶</sup> و امروزه، غشاهای کلاژنی به طور معمول در درمان های روزانه برای روش های GBR استفاده می شوند.

علاوه بر انتخاب یک غشای مناسب، انتخاب فیلرهای استخوانی مناسب برای روش های GBR به همان اندازه {انتخاب غشا} برای نتیجه بازسازی جراحی های GBR مهم است. در اوایل دهه ۱۹۹۰، عمدتاً ذرات استخوانی اتوزن از نقطه نظر مکانیکی مورد استفاده قرار گرفتند. نقش این ذرات فیلر حمایت از غشا بود تا از کلاپس غشا در طول ترمیم جلوگیری شود. در اواسط دهه ۱۹۹۰، اولین مطالعه پیش بالینی روی خوکیچه ها توسط Buser و همکاران<sup>۸۱</sup> به ما کمک کرد تا بفهمیم فیلرهای استخوان دارای ویژگی های بیولوژیکی متفاوتی از نظر پتانسیل استئوژنیک و میزان جایگزین شونده گی آنها در طول بازسازی استخوان هستند.

ویژگی‌های بیولوژیکی متفاوتی دارند. ذرات استخوان اتوزن پتانسیل استئوژنیک بسیار خوبی دارند، باعث تشکیل استخوان جدید در طول ترمیم اولیه می‌شوند و میزان جایگزین شونده‌ی بالایی در طول ریمادلینگ استخوان دارند. در فیلرهای استخوانی جایگزین که مورد آزمایش قرار گرفتند، همگی با تشکیل استخوان بسیار آهسته‌تر در طول ترمیم اولیه همراه بودند، اما یکی از آنها میزان جایگزین شونده‌ی پایین جالبی را نشان داد. متعاقباً، یک سری از مطالعات تجربی توسط Jensen و همکارانش<sup>۸۹-۹۱</sup> با فیلرهای استخوانی مختلف انجام شد که برتری تراشه‌های استخوان اتوزن را با توجه به پتانسیل استئوژنیک در مقایسه با سایر فیلرهای استخوانی مورد آزمایش تأیید می‌کرد. در مقابل، این مطالعات نشان دادند که برخی از فیلرهای استخوان دارای ثبات حجمی بسیار خوبی همراه با نرخ جایگزین شونده‌ی پایینی هستند، مانند deproteinized bovine bone mineral (DBBM) (DBBM)، یک فیلر استخوانی گاو.

این بینش جدید در مورد ویژگی‌های بیولوژیکی پیوندهای استخوانی و جایگزین‌های استخوان به طور فزاینده‌ای از استفاده از دو فیلر استخوان تحت عنوان composite graft حمایت می‌کند، که می‌تواند به صورت پیوند دو لایه یا مخلوط کامپوزیت استفاده شود. (به فصل ۲ مراجعه کنید).

در دهه ۲۰۱۰، ویژگی‌های ذرات استخوان اتوزن در یک سری مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از کشت سلولی مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات نشان داد که این ذرات استخوانی فوراً فاکتورهای رشدی (GFs) مانند  $\beta_1$  transforming growth factor ( $\beta_1$  TGF) و  $\beta_2$  bone morphogenetic protein (BMP- $\beta_2$ ) را در خون محیط آزاد می‌کنند، که هر دو، فاکتورهای رشدی قوی برای استئوژنیز هستند<sup>۹۲-۹۵</sup>. با آزاد شدن این فاکتورهای رشدی، خون حاوی آنها BCM (bone-conditioned medium) نامیده می‌شود. سپس BCM می‌تواند فیلرهای استخوان و غشا را از نظر بیولوژیکی برای روش‌های GBR فعال کند.<sup>۹۶ و ۹۷</sup> همه‌ی این جزئیات در این کتاب در فصل کاملاً جدید ۳ ارائه شده‌اند.

### ساخت ایمپلنت‌های جدید با قطر باریک ساخته شده از آلیاژ Ti-Zr

ایمپلنت‌های با قطر باریک narrow-diameter implants (NDIs) که از تیتانیوم خالص تجاری (CPTi) ساخته شدند قبلاً در اواسط دهه ۱۹۹۰ در دسترس بودند، اما کاربردهای بالینی محدودی داشتند زیرا NDI ها میزان شکستگی بالایی

گذشته است. این تکنیک جدید رادیوگرافی سه بعدی در مقایسه با تکنولوژی توموگرافی کامپیوتری (CT) مورد استفاده در دندانپزشکی در دهه ۱۹۹۰، امکان تصویربرداری مقطعی cross sectional با کیفیت تصویر بسیار بهتر و کاهش واضح در اکسپوزر اشعه را فراهم کرد. تکنیک CBCT امکان تصویربرداری مقطعی cross-sectional را نه تنها برای معاینه قبل از جراحی بیماران، بلکه برای مستندات فالوآپ بعد از مراحل پیوند استخوان فراهم می‌کند.<sup>۸۴ و ۸۵</sup> در طول معاینه قبل از جراحی، CBCT به ارزیابی وسعت نقص استخوان در محل‌های بالقوه ایمپلنت و در نتیجه طبقه‌بندی مورفولوژی نقص کمک می‌کند. این جنبه‌ها به تفصیل در فصل ۵ مورد بحث قرار می‌گیرند. علاوه بر این، CBCT همچنین یکی از تکنیک‌های بنیادی لازم برای استفاده از تکنولوژی دیجیتال، از جمله جراحی ایمپلنت به کمک کامپیوتر (CAIS) در بیماران است.

### بهبود دانش بیولوژی بافت بعد از کشیدن دندان

پیشرفت در این زمینه در حدود سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۵ توسط مطالعات بنیادی در مورد تغییرات استخوان در محل‌های بعد از کشیدن دندان توسط گروه Lindhe و همکاران آغاز شد. در ابتدا، یک سری مطالعات تجربی در سگ‌های بیگل به توضیح مفهوم تحلیل bundle bone بعد از کشیدن دندان کمک کرد.<sup>۸۶ و ۸۷</sup> این مطالعات با تعدادی از مطالعات بالینی که از تکنیک CBCT استفاده کردند، دنبال شد (برای مرور، مطالعه‌ی Chappuis و همکاران<sup>۸۸</sup> را ببینید). این دانش جدید برای تعریف معیارهای گزینش مورد استفاده در قرار دادن ایمپلنت پس از کشیدن دندان، اساسی بود. دانش فعلی از تغییرات بافت سخت و نرم در فصل ۴ به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است و معیارهای گزینش برای گزینه‌های مختلف درمانی در فصل ۶ ارائه شده است.

### درک بهتر ویژگی‌های بیولوژیکی پیوندها و جایگزین‌های استخوان

همانطور که در پاراگراف قبلی ذکر شد، تراشه‌های استخوان اتوزن قبلاً در اواخر دهه ۱۹۸۰ با روش GBR مورد استفاده قرار گرفته بودند، اما آنها عمدتاً برای حمایت غشا برای جلوگیری از کلاپس آن در زمان ترمیم مورد استفاده قرار گرفتند. در اواخر دهه ۱۹۹۰، اولین مطالعه preclinical توسط Buser و همکاران<sup>۸۱</sup> در کوچکچه‌ها نشان داد که فیلرهای استخوانی

## خلاصه

در طول سال ها، پیشرفت قابل توجهی در روش های GBR در بیماران ایمپلنت صورت گرفته است. GBR نه تنها درمانی استاندارد برای بازسازی نقایص موضعی استخوان در ریج آلوپاتی بیماران بالقوه ایمپلنت شد، بلکه فاکتور کمک کننده ی مهمی برای توسعه ی سریع درمان ایمپلنت در ۲۰ سال گذشته بوده است و همچنین به پیشرفت قابل توجهی در زمینه دندانپزشکی زیبایی ایمپلنت کمک کرده است.

روش های توصیه شده در موقعیت های کلینیکی مختلف به صورت گام به گام در فصل های ۶ تا ۱۳ ارائه شده است. خواننده این کتاب به سرعت متوجه خواهد شد که تکنیک های جراحی توصیه شده نسبتاً محافظه کارانه هستند و از قوانین اساسی روش های پیوند استخوان پیروی می کنند. این قابل پیش بینی ترین رویکرد را برای دستیابی به یک نتیجه درمانی موفق با ریسک پایین عوارض به پزشک ارائه می دهد و بنابراین توانایی تبدیل شدن به یک جراح موفق ایمپلنت را که قادر به برآورده کردن انتظارات بالای بیماران امروزی است را به پزشک می دهد.

را درمان های روزانه ، به دلیل شکستگی های ناشی از خستگی fractures<sup>۹۸</sup> fatigue نشان دادند. برای کاهش خطر شکستگی، در آن زمان اسپلینت NDI ها به سایر ایمپلنت ها توصیه می شد.<sup>۸</sup> در حدود سال ۲۰۱۰، آلیاژ جدید تیتانیوم زیرکونیوم (Ti-Zr) به نام Roxolid (Straumann) به بازار معرفی شد. این ماده ی جدید ایمپلنت در مقایسه با CPTi استحکام بسیار بیشتری را نشان می داد.<sup>۹۹</sup> ماده ی قوی تر ایمپلنت می توانست خطر شکستگی را کاهش دهد و از این رو دامنه ی کاربرد آن ها را در جراحی روزانه وسیع تر کرد. در این اثنا، NDI ها با مطالعات بالینی و بررسی های سیستماتیک به خوبی مستند شدند.<sup>۱۰۰-۱۰۳</sup> در جدیدترین آنالیز بیماران (patient pool analysis) ، که طی ۳ سال (۲۰۱۴ تا ۲۰۱۶) در دانشگاه Bern انجام شد، فراوانی NDI ها به وضوح به ۲۵٪ افزایش یافت.<sup>۲۱</sup> این بدان معناست که استفاده از آنها در یک دوره ۶ ساله به طور قابل ملاحظه ای بیش از دو برابر شده است.<sup>۲۰</sup>

استفاده از NDI ها در درمان های روزانه دو مزیت دارد. اول، به پزشک اجازه می دهد تا از پروتکل استاندارد کاشت ایمپلنت بدون استفاده ی همزمان روش GBR ، در موقعیت های های مرزی که عرض کرست حدود ۶ میلی متر است، استفاده کند. دوم، در صورت حضور نقص موضعی استخوان، مورفولوژی نقص را پس از قراردادن ایمپلنت بهینه می کند و از این رو دفعات استفاده از روش های پیوند با رویکرد مرحله ای staged approach را کاهش می دهد. منفعت آن برای بیماران واضح است، زیرا نه تنها عوارض، بلکه هزینه ها را نیز کاهش می دهد. این جزئیات در فصل ۵ این کتاب textbook مورد بحث قرار گرفته است.

همه این پیشرفت ها ما را قادر ساخته تا تکنیک GBR را در ۲۰ سال گذشته تنظیم کنیم و جزئیات این جنبه ها در فصل های بالینی این کتاب مورد بحث قرار گرفته است.

## References

1. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol* 2000 2017;73:7-21.
2. Brånemark P-I, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969;3:81-100.
3. Schroeder A, Pohler O, Sutter F. Tissue reaction to an implant of a titanium hollow cylinder with a titanium surface spray layer [in German]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1976;86:713-727.
4. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg* 1981;9:15-25.



5. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981;52:155–170.
6. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: A reality. *Periodontol* 2000 1998;17:22–35.
7. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: Current knowledge and open questions. *Periodontol* 2000 2017;73:22–40.
8. Buser D, von Arx T, ten Bruggenkate C, Weingart D. Basic surgical principles with ITI implants. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(suppl 1):59–68.
9. Gotfredsen K, Rostrup E, Hjørting-Hansen E, Stoltze K, Budtz-Jørgensen E. Histological and histomorphometrical evaluation of tissue reactions adjacent to endosteal implants in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 1991;2:30–37.
10. Weber HP, Buser D, Donath K, et al. Comparison of healed tissues adjacent to submerged and non-submerged unloaded titanium dental implants. A histometric study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:11–19.
11. Brånemark P-I, Hansson BO, Adell R, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977;16(suppl):1–132.
12. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P-I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 1981;10:387–416.
13. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, et al. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol* 1988;59:287–296.
14. Jemt T, Lekholm U, Adell R. Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous patients: A preliminary study on 876 consecutively placed fixtures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4:211–217.
15. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:33–40.
16. Buser D, Weber HP, Bragger U, Balsiger C. Tissue integration of one-stage ITI implants: 3-year results of a longitudinal study with hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991;6:405–412.
17. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants in anterior partially edentulous patients. *Int J Prosthodont* 1993;6:180–188.
18. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants in posterior partially edentulous patients. *Int J Prosthodont* 1993;6:189–196.
19. Bornstein MM, Halbritter S, Harnisch H, Weber HP, Buser D. A retrospective analysis of patients referred for implant placement to a specialty clinic: Indications, surgical procedures, and early failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23:1109–1116.
20. Brügger OE, Bornstein MM, Kuchler U, Janner SFM, Chappuis V, Buser D. Implant therapy in a surgical specialty clinic: An analysis of patients, indications, surgical procedures, risk factors, and early failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015;30:151–160.
21. Ducommun J, El Kholi K, Rahman L, Schimmel M, Chappuis V, Buser D. Analysis of trends in implant therapy at a surgical specialty clinic: Patient pool, indications, surgical procedures, and rate of early failures—A 15-year retrospective analysis. *Clin Oral Implants Res* 2019;30:1097–1106.
22. Lekholm U, Adell R, Lindhe J, et al. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. (II) A cross-sectional retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:53–61.
23. Dietrich U, Lippold R, Dirmeier T, Behneke W, Wagner W. Statistische Ergebnisse zur Implantatprognose am Beispiel von 2017 IMZ-Implantaten unterschiedlicher Indikationen der letzten 13 Jahre. *Z Zahnärztl Implantol* 1993;9:9–18.
24. Lindstrom J, Brånemark P-I, Albrektsson T. Mandibular reconstruction using the preformed autologous bone graft. *Scand J Plastic Reconstr Surg* 1981;15:29–38.
25. Jensen J, Sindet-Pedersen S. Autogenous mandibular bone grafts and osseointegrated implants for reconstruction of the severely atrophied maxilla: A preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:1277–1287.
26. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38:613–616.
27. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3:209–214.
28. Kent JN, Block MS. Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxylapatite-coated implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:238–242.
29. Ten Bruggenkate CM, Kraaijenhagen HA, van der Kwast WA, Krekeler G, Oosterbeek HS. Autogenous maxillary bone grafts in conjunction with placement of I.T.I. endosseous implants. A preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:81–84.
30. Triplett RG, Schow SR. Autologous bone grafts and endosseous implants: Complementary techniques. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:486–494.
31. Widmark G, Andersson B, Ivanoff CJ. Mandibular bone graft in the anterior maxilla for single-tooth implants. Presentation of surgical method. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:106–109.
32. Osborn JF. Die Alveolar-Extensions Plastik. *Quintessenz* 1985;36:9–16.
33. Khoury F. Die modifizierte Alveolar-Extensions Plastik. *Z Zahnärztl Implantol* 1987;3:174.
34. Simion M, Baldoni M, Zaffe D. Jawbone enlargement using immediate implant placement associated with a split-crest technique and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:462–473.
35. Lazzara RJ. Immediate implant placement into extraction sites: Surgical and restorative advantages. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1989;9:332–343.
36. Nyman S, Lang NP, Buser D, Bragger U. Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration: A report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5:9–14.
37. Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:22–32.
38. Becker W, Becker BE. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences: Surgical techniques and case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1990;10:376–391.
39. Dahlin C, Andersson L, Linde A. Bone augmentation at fenestrated implants by an osteopromotive membrane technique. A controlled clinical study. *Clin Oral Implants Res* 1991;2:159–165.
40. Jovanovic SA, Spiekermann H, Richter EJ. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscenced defect sites: A clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:233–245.
41. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982;9:290–296.

42. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982;9:257–265.
43. Hurley LA, Stinchfield FE, Bassett AL, Lyon WH. The role of soft tissues in osteogenesis. An experimental study of canine spine fusions. *J Bone Joint Surg Am* 1959;41a:1243–1254.
44. Bassett CAL, Creighton DK, Stinchfield FE. Contributions of endosteum, cortex, and soft tissues to osteogenesis. *Surg Gynecol Obstet* 1961;112:145.
45. Boyne PJ. Regeneration of alveolar bone beneath cellulose acetate filter implants. *J Dent Res* 1964;43:827.
46. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984;11:494–503.
47. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986;13:604–616.
48. Pontoriero R, Nyman S, Lindhe J, Rosenberg E, Sanavi F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in man. *J Clin Periodontol* 1987;14:618–620.
49. Pontoriero R, Lindhe J, Nyman S, Karring T, Rosenberg E, Sanavi F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in mandibular molars. A clinical study of degree III involvements. *J Clin Periodontol* 1989;16:170–174.
50. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:672–676.
51. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: An experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4:19–25.
52. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. An experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1990;24:13–19.
53. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: A histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:13–29.
54. Nevins M, Mellonig JT. Enhancement of the damaged edentulous ridge to receive dental implants: A combination of allograft and the GORE-TEX membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:96–111.
55. Buser D, Dula K, Belsler U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993;13:29–45.
56. Buser D, Dula K, Belsler UC, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15:10–29.
57. Becker W, Dahlin C, Becker BE, et al. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: A prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:31–40.
58. Gottfredsen K, Nimb L, Buser D, Hjørting-Hansen E. Evaluation of guided bone generation around implants placed into fresh extraction sockets: An experimental study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:879–884.
59. Augthun M, Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S. Healing of bone defects in combination with immediate implants using the membrane technique. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10:421–428.
60. Rosenquist B, Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: Implant survival. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:205–209.
61. Becker W, Becker BE, McGuire MK. Localized ridge augmentation using absorbable pins and e-PTFE barrier membranes: A new surgical approach. Case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:48–61.
62. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: Initial healing and long-term results. *J Periodontol* 1993;64(11 suppl):1157–1165.
63. Gottlow J, Laurell L, Lundgren D, et al. Periodontal tissue response to a new bioresorbable guided tissue regeneration device: A longitudinal study in monkeys. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:436–449.
64. Aaboe M, Pinholt EM, Hjørting-Hansen E, Solheim E, Praetorius F. Guided tissue regeneration using degradable and nondegradable membranes in rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res* 1993;4:172–176.
65. Gottfredsen K, Nimb L, Hjørting-Hansen E. Immediate implant placement using a biodegradable barrier, polyhydroxybutyrate-hydroxyvalerate reinforced with polyglactin 910. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:83–91.
66. Schliephake H, Neukam FW, Huttmacher D, Becker J. Enhancement of bone ingrowth into a porous hydroxylapatite-matrix using a resorbable polylactic membrane: An experimental pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:57–63.
67. Hürzeler MB, Quiñones CR, Schüpbach P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:323–331.
68. Schliephake H, Kracht D. Vertical ridge augmentation using polylactic membranes in conjunction with immediate implants in periodontally compromised extraction sites: An experimental study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:325–334.
69. Hürzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, et al. Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. An experimental study in the monkey. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998;27:315–320.
70. Hockers T, Abensur D, Valentini P, Legrand R, Hammerle CH. The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:487–498.
71. Alliot B, Piotrowski B, Marin P, Zahedi S, Brunel G. Regeneration procedures in immediate transmucosal implants: An animal study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:841–848.
72. von Arx T, Cochran DL, Schenk RK, Buser D. Evaluation of a prototype trilayer membrane (PTLM) for lateral ridge augmentation: An experimental study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:190–199.
73. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Alveolar ridge augmentation using a resorbable copolymer membrane and autogenous bone grafts. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:203–213.
74. Oh TJ, Meraw SJ, Lee EJ, Giannobile WV, Wang H-L. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:80–90.
75. Huttmacher D, Hürzeler MB, Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:667–678.
76. Hürzeler MB, Strub JR. Guided bone regeneration around exposed implants: A new bioresorbable device and bioresorbable membrane pins. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1995;7:37–47.

77. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:844–852.
78. Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. Factors influencing the success of GBR. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol* 1999;26:673–682.
79. Nemcovsky CE, Artzi Z, Moses O, Gelernter I. Healing of dehiscence defects at delayed-immediate implant sites primarily closed by a rotated palatal flap following extraction. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:550–558.
80. Hämmerle CH, Lang NP. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:9–18.
81. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:137–150.
82. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;(22 suppl):49–70.
83. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Tinazzi Martini P, Bergamo Andreis IA. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: Preliminary results. *Eur Radiol* 1998;8:1558–1564.
84. Harris D, Horner K, Gröndahl K, et al. E.A.O. guidelines for the use of diagnostic imaging in implant dentistry 2011: A consensus workshop organized by the European Association for Osseointegration at the Medical University of Warsaw. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:1243–1253.
85. Bornstein MM, Scarfe WC, Vaughn VM, Jacobs R. Cone beam computed tomography in implant dentistry: A systematic review focusing on guidelines, indications, and radiation dose risks. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(suppl):55–77.
86. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites: An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003;30:809–818.
87. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005;32:212–218.
88. Chappuis V, Araújo MG, Buser D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontology* 2000 2017;73:73–83.
89. Jensen SS, Brogini N, Hjørting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:237–243.
90. Jensen SS, Yeo A, Dard M, Hunziker E, Schenk R, Buser D. Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects: A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:752–760.
91. Jensen SS, Bornstein MM, Dard M, Bosshardt DD, Buser D. Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A long-term histomorphometric study in minipigs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;90:171–181.
92. Miron RJ, Hedbom E, Saulacic N, et al. Osteogenic potential of autogenous bone grafts harvested with four different surgical techniques. *J Dent Res* 2011;90:1428–1433.
93. Miron RJ, Gruber R, Hedbom E, et al. Impact of bone harvesting techniques on cell viability and the release of growth factors of autografts. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013;15:481–489.
94. Caballé-Serrano J, Bosshardt DD, Buser D, Gruber R. Proteomic analysis of porcine bone-conditioned medium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:1208–1215.
95. Asparuhova M, Caballé-Serrano J, Buser D, Chappuis V. Bone-conditioned medium contributes to initiation and progression of osteogenesis by exhibiting synergistic TGF- $\beta$ 1/BMP-2 activity. *Int J Oral Sci* 2018;10:20.
96. Caballé-Serrano J, Fujioka-Kobayashi M, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, Miron RJ. Pre-coating deproteinized bovine bone mineral (DBBM) with bone-conditioned medium (BCM) improves osteoblast migration, adhesion, and differentiation in vitro. *Clin Oral Investig* 2016;20:2507–2513.
97. Caballé-Serrano J, Sawada K, Miron RJ, Bosshardt DD, Buser D, Gruber R. Collagen barrier membranes adsorb growth factors liberated from autogenous bone chips. *Clin Oral Implants Res* 2017;28:236–241.
98. Allum SR, Tomlinson RA, Joshi R. The impact of loads on standard diameter, small diameter and mini implants: A comparative laboratory study. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:553–559.
99. Kobayashi E, Matsumoto S, Doi H, Yoneyama T, Hamanaka H. Mechanical properties of the binary titanium-zirconium alloys and their potential for biomedical materials. *J Biomed Mater Res* 1995;29:943–950.
100. Al-Nawas B, Domagala P, Fragola G, et al. A prospective noninterventional study to evaluate survival and success of reduced diameter implants made from titanium-zirconium alloy. *J Oral Implantol* 2015;41:e118–e125.
101. Quirynen M, Al-Nawas B, Meijer HJA, et al; Roxolid Study Group. Small-diameter titanium grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: Three-year results from a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:831–840.
102. Müller F, Al-Nawas B, Storelli S, et al; Roxolid Study Group. Small-diameter titanium grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: Five-year results from a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Oral Health* 2015;15:123.
103. Schiegnitz E, Al-Nawas B. Narrow-diameter implants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29(suppl 16):21–40.

## رژنراسیون استخوان در نقایص محافظت شده با غشاء

Dieter D. Bosshardt, MSc, PhD | Simon S. Jensen, DDS, Dr odont

Daniel Buser, DDS, Prof em Dr med dent

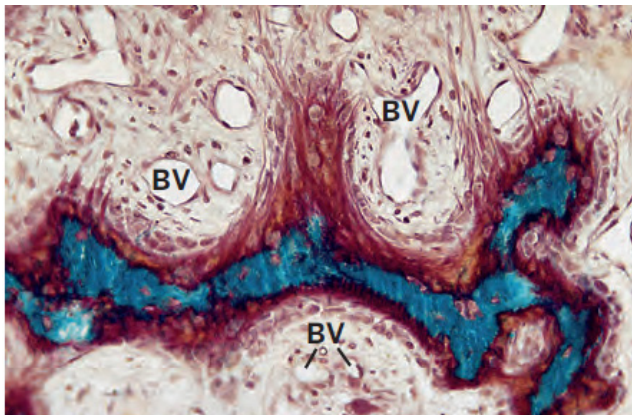
جنینی در نظر گرفته می شود. از آنجایی که استخوان دارای ظرفیت ترمیم خود به خودی منحصر به فردی است، ترفند در جراحی بازسازی این است که از این پتانسیل رژنراتیو عالی برای افزایش تشکیل استخوان در کاربرد بالینی استفاده شود. بنابراین، پیوند کافی استخوان یا درمان هر نقص استخوانی مستلزم درک عمیق تکامل و مورفوژنز استخوان در سطوح سلولی و مولکولی است. این فصل تکامل، ساختار، عملکرد و regeneration استخوان را به طور خلاصه بیان می کند و جنبه های مثبت و منفی بیومتریال های مختلف مورد استفاده برای GBR را مورد بحث قرار می دهد تا یک منطق بیولوژیکی برای انتخاب ترکیب های مناسب بیومتریال برای پیوند موفق استخوان اطراف ایمپلنت های دندانی در دراز مدت ارائه دهد.

### تکامل و ساختار استخوان

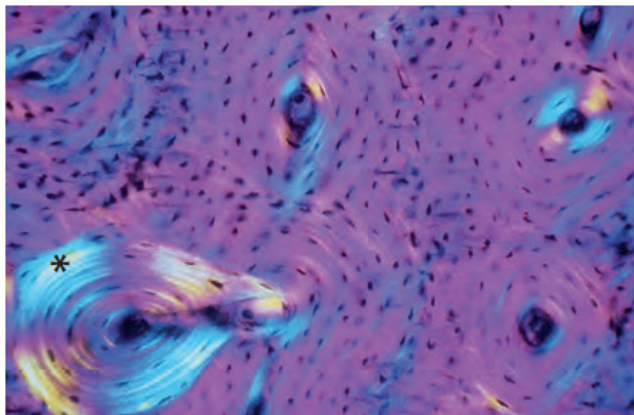
#### وظایف

استخوان قطعاً یک دستاورد بزرگ در سیر تکاملی بافت های حمایت کننده است. با این حال، وظایف اضافی زیادی دارد. اینها شامل (۱) تکیه گاه مکانیکی بدن، حرکت، و loco-motion (۲) حمایت از دندان ها برای گاز گرفتن و له کردن غذا. (۳) نگهداری و محافظت از مغز، نخاع و اندام های داخلی؛ (۴) محلی برای مغز استخوان، که منبع سلول های خونساز است.

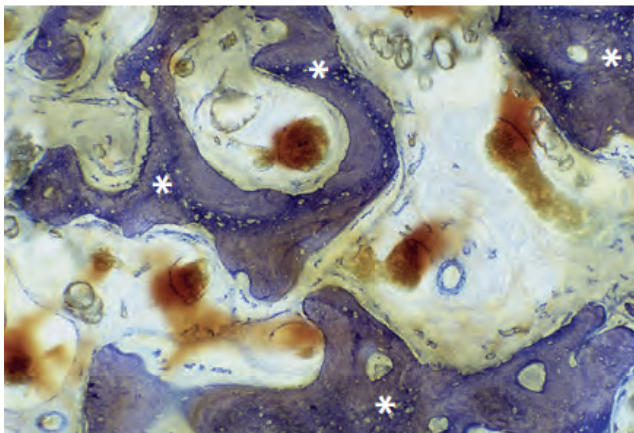
مقدار کافی استخوان زنده، هم برای نتیجه زیبایی و هم برای موفقیت طولانی مدت درمان ایمپلنت دندانی مورد نیاز است. با این حال، در حدود ۵۰ درصد از محل های ایمپلنت، به روشی نیاز است که به طور پیش بینی شده حجم کافی از استخوان را برای قرار دادن ایمپلنت دندانی ایجاد کند. گزینه های متعددی برای افزایش تشکیل استخوان وجود دارد، از جمله (۱) osteoinduction توسط پیوند های استخوان اتوژن یا با افزودن فاکتورهای رشد. (۲) osteoconduction توسط پیوندهای استخوان اتوژن یا جایگزین های استخوانی که به عنوان یک داربست برای تشکیل استخوان جدید عمل می کنند. (۳) انتقال سلول های بنیادی (stem cells) یا سلول های پیش ساز (progenitor cells) که به استئوبلاست ها تمایز می یابند (۴) distraction osteogenesis و (۵) GBR با استفاده از غشاهای سد کننده. صرف نظر از روش مورد استفاده، همیشه یک مکانیسم بیولوژیک اساسی برای ترمیم استخوان وجود دارد. استخوان پتانسیل منحصر به فردی را برای regeneration نشان می دهد که احتمالاً با ترمیم شکستگی به بهترین شکل نشان داده است. استخوان قادر است شکستگی ها یا نقایص موضعی را با بافت رژنره شده ای با ساختاری به همان اندازه سازمان یافته، بدون بر جای گذاشتن اسکار، التیام بخشد. اغلب مکانیسم این الگوی ترمیم به عنوان تکرار استئوژنز و رشد



شکل ۱-۲- نمای میکروسکوپ نوری از استخوان woven. این نوع از استخوان برآمدگی‌ها و ریح‌هایی را ایجاد می‌کند که همیشه با رگ‌های خونی مرتبط هستند (BV; Goldner trichrome stain)



شکل ۲-۲- استئون‌های اولیه و ثانویه در استخوان کورتیکال اسپ. در نور پلاریزه، استئون‌های ثانویه (ستاره) یک الگوی لاملار واضح را نشان می‌دهند. دیواره استئون‌های اولیه از primary paral- birefringent (دو) تشکیل شده است که کمتر (بیرفرانژانس) دارد.



شکل ۳-۲- میکروگراف میکروسکوپ نوری که تقویت استخوان WO-ven (ستاره) را توسط parallel-fibered bone نشان می‌دهد (رنگ آمیزی سطحی تولوئیدین بلو).

و (۵) هومئوستاز کلسیم. احتمالاً به این دلیل که این وظایف اهمیت حیاتی دارند، استخوان دارای ظرفیت استثنایی برای خود ترمیمی (self-healing)، repair و regeneration است.

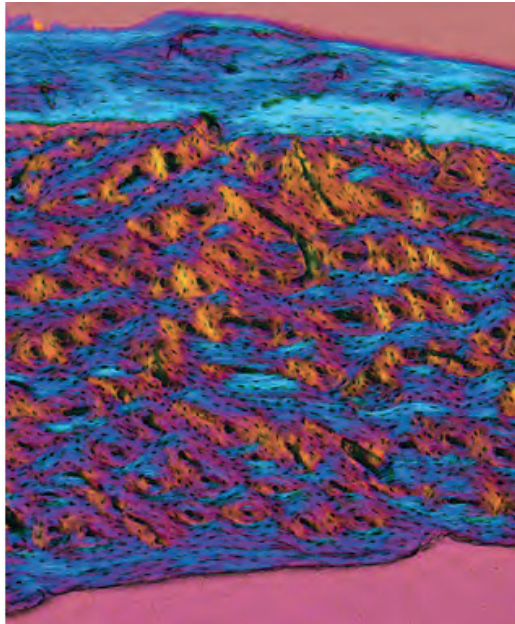
### انواع استخوان و تشکیلات ساختاری

اسکلت پستانداران از استخوان‌های بلند و صاف تشکیل شده است. براساس جهت گیری فیبریل‌های کلاژن، سه نوع بافت استخوانی را می‌توان شناسایی کرد: استخوان woven، استخوان لاملار (lamellar)، و یک نوع بینابینی intermediate - استخوان (primary parallel-fibered)

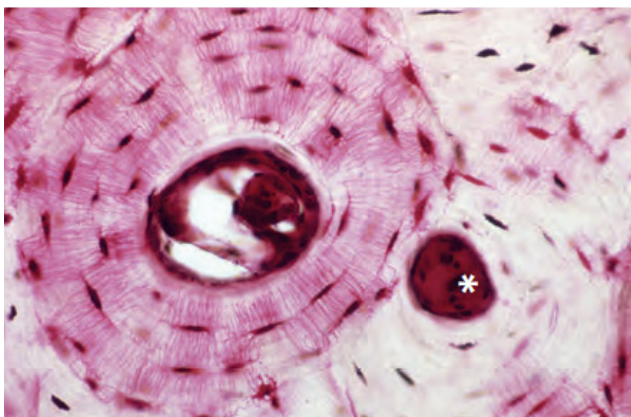
استخوان woven عمدتاً در جنین و کودکان در حال رشد تشکیل می‌شود و بعد با استخوان لاملار جایگزین می‌شود. در بالغین، استخوان woven مجدداً زمانی ظاهر می‌شود که به تشکیل استخوان با سرعت بالا نیاز باشد، مانند کالوس استخوانی در حین ترمیم شکستگی و در شرایط پاتولوژیک مانند بیماری پاژه استخوان، استئودیسستروفی کلیوی، هیپرپاراتیروئیدیسم یا فلونوروزیس. در استخوان woven، فیبریل‌های کلاژن به صورت تصادفی جهت‌گیری می‌شوند و فضاهای بین فیبریلی نسبتاً وسیع هستند.<sup>۱</sup> استخوان woven علاوه بر داشتن فیبریل‌های کلاژن در هم تنیده، با تعداد زیاد استئوسیت‌های بزرگ و دانسیته ی بالا از مواد معدنی مشخص می‌شود (شکل ۱-۲).

استخوان لاملار ساختار بسیار پیچیده تری دارد که با لایه‌های ماتریکس که از یک آرایش موازی فیبریل کلاژنی تشکیل شده است، مشخص می‌شود. یک واحد لاملار حدود ۳ تا ۵ میکرومتر عرض دارد و جهت فیبریل‌ها از یک لاملا (لایه) به لاملا (لایه ی) دیگر تغییر می‌کند (شکل ۲-۲). بنابراین، استخوان لاملار ممکن است به عنوان یک ساختار پیچیده و مانند تخته ی چند لایه (plywood-like) در نظر گرفته شود.<sup>۲</sup> استخوان Primary parallel-fibered در مراحل اولیه تشکیل استخوان و همچنین در طی تشکیل پریوستال و اندوستال استخوان رسوب می‌کند. فیبرهای کلاژن آن به موازات سطح استخوان قرار دارند اما سازماندهی لاملار ندارند (شکل ۳-۲). Primary parallel-fibered bone بیشترین اشتراکات ویژگی‌های فیزیولوژیکی را با استخوان woven دارد.

است و سیتوپلاسم آن با شبکه آندوپلاسمی زبر فراوان و یک کمپلکس گلژی برجسته پر شده است (شکل ۶-۲). به نظر می رسد در بین استئوبلاست ها ناهمگونی وجود داشته باشد و ممکن است منعکس کننده تفاوت بین انواع استخوان و/یا مکان های آناتومیک باشد. <sup>۶</sup> استئوبلاست مسئول سنتز، تجمع (-assem bly) و مینرالیزاسیون ماتریکس استخوان است. استئوبلاست ها از سلول های بنیادی مزانشیمی در مغز استخوان منشا می گیرند.<sup>۷</sup>



شکل ۴-۲- میکروگراف نور پلاریزه شده از استخوان کورتیکال تیپا خرگوش. استئون های ساخته شده در اطراف کانال های هاورسین بین لاملاهای circumferential در سطوح پریوستئال (بالا) و اندوستئال (پایین) قرار گرفته اند.



شکل ۵-۲: استئون ها واحدهای متابولیکی هستند. رنگ آمیزی استئوسیت ها سیستم لاکونار-کانالیکولار را نشان می دهد. بخش نکروزه ی یک استئون پس از محو کانال هاورسین (ستاره، بخش زمینه ای دکلسیفیه نشده، رنگ آمیزی basic fuchsin).

تمایز سلول های اجداد استئوبلاستی توسط فاکتورهای رونویسی متعدد، در مراحل مختلف تکامل آنها کنترل می شود.

استخوان بالغ از استخوان کورتیکال (متراکم) و اسفنجی (تراپیکولار یا spongy) تشکیل شده است. بر اساس جهت گیری لاملا، ماتریکس استخوان کورتیکال به بخش های مختلف تقسیم می شود. واحدهای ساختاری اساسی، استئون ها یا سیستم های هاورسین هستند - (ساختارهای استوانه ای با جهت گیری طولی با کانال های عروقی (هاورسین) در مرکز). در استئون های ثانویه، دیواره از لاملاهای متحد المركز (concentric) تشکیل شده است، در حالی که استئون های اولیه با یک ماتریکس parallel-fibered bone ابتدایی تر مشخص می شوند (شکل ۲-۲ را ببینید). در امتداد سطوح پریوستال و اندوستئال، appositional growth اغلب منجر به ایجاد packetهایی از لاملاهای محیطی (-circumferential lamellae) می شود (شکل ۴-۲). بقایای لاملاهای محیطی و نسل های قبلی استئون ها فضای باقی مانده را به شکل لاملاهای بینابینی (interstitial lamellae) اشغال می کنند. ارتباط استئوسیت های موجود در بقایای فعالیت ریمادلینگ کورتیکال اغلب از منبع عروقی خود قطع می شوند و می میرند<sup>۳</sup> (شکل ۵-۲). تراپیکول های استخوان اسفنجی هم از واحدهای ساختاری استخوان تشکیل شده اند، یعنی packet یا دیواره هایی که توسط cement lines از هم جدا شده یا به هم چسبیده شده اند. آنها همچنین ریمادلینگ موضعی را در دوره های اولیه رشد و turnover استخوان اسفنجی نشان می دهند.<sup>۴</sup>

### سلول های استخوان

تشکیل، نگهداری و ترمیم استخوان توسط سلول های مزانشیمی و مشتق از مغز استخوان تنظیم می شود. استئوبلاست ها، استئوسیت ها و سلول های پوشش دهنده استخوان (bone-lining cells) منشأ مزانشیمی دارند، در حالی که استئوکلاست ها به اجداد مونوسیت/ماکروفاژ تعلق دارند و بنابراین از مغز استخوان منشأ می گیرند. ماکروفاژهای استخوانی سلول های ساکن در بافت استخوانی هستند و فانکشن های کلیدی در تشکیل و ریمادلینگ استخوان دارند.<sup>۵</sup> استئوبلاست ها، bone-lining cells و استئوکلاست ها سطوح استخوانی را می پوشانند، در حالی که استئوسیت ها در داخل ماتریکس استخوان و ماکروفاژهای استخوانی در حفره های مغز استخوان یافت می شوند.

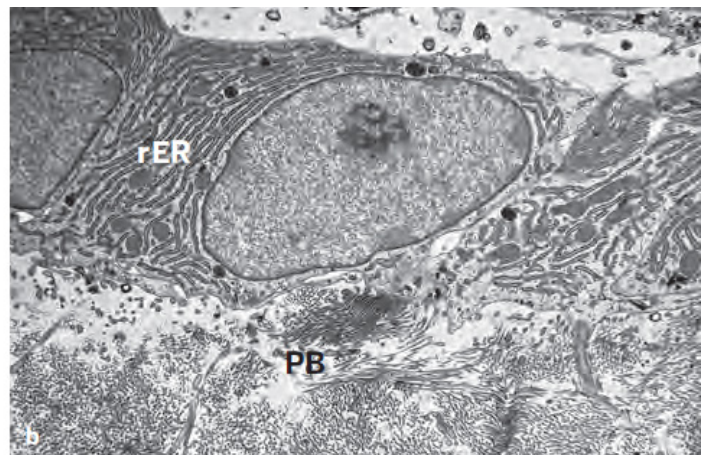
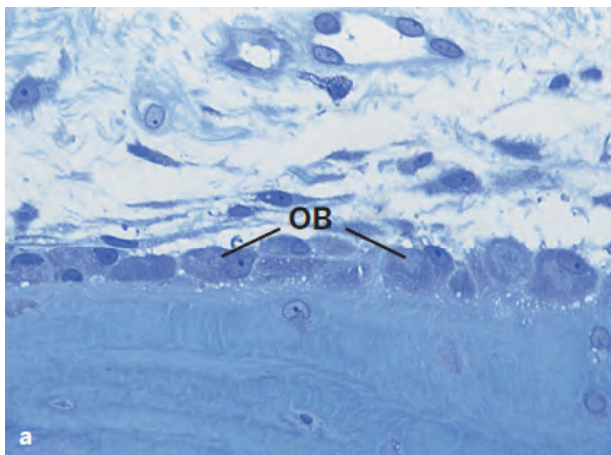
استئوبلاست ها سلول های مکعبی بزرگی هستند که یک لایه واحد را تشکیل می دهند که تمام سطوح پریوستئال یا اندوستئال را که در آن استخوان سازی فعال است، می پوشاند.<sup>۶</sup> آنها سلول های پلاریزه ای هستند که استئوئید را در یک جهت به سمت سطح استخوان ترشح می کنند. هسته یک استئوبلاست بیضی شکل

(distance) برای زنده نگه داشتن استئوسیت‌ها تقریباً ۱۰۰ میکرومتر است.<sup>۱۴</sup> که این مساله را روشن می‌کند که چرا ضخامت دیواره استئون‌ها و packets در استخوان تراکولار به ندرت از ۱۰۰ میکرومتر بیشتر می‌شود. استئوسیت‌های سالم برای عملکرد مناسب استخوان ضروری هستند.<sup>۱۵</sup> استئوسیت‌ها بیشتر از سلول‌های غیرفعال مدفون در ماتریکس استخوان هستند. آنها ممکن است به طور فعال در هم‌مستاز استخوان از طریق مشارکت در ریمادلینگ استخوان، تبادل یونی، و حس کردن سیگنال‌های مکانیکی شرکت کنند.<sup>۱۵،۱۶</sup> نکته مهم این است که استئوسیت‌ها اسکالروستین را که یک تنظیم‌کننده منفی تشکیل استخوان است، سنتز می‌کنند،<sup>۱۷</sup> و منبع اصلی (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) (RANKL) است که برای تمایز و فعالیت استئوکلاست‌ها لازم است.<sup>۱۸</sup>

**bone-lining cell** سومین نوع سلولی است که به خانواده استئوبلاست‌ها تعلق دارد. به عنوان یک استئوبلاست غیرفعال که سطح استخوان را می‌پوشاند در نظر گرفته می‌شود. **Bone-lining cells** مسطح هستند و دارای ارگانل‌های سیتوپلاسمیک کاهش یافته‌اند که نشان دهنده فعالیت کم متابولیسم سلولی و سنتز پروتئین است. بنابراین به آنها استئوبلاست‌های غیرفعال یا در حال استراحت (inactive or resting osteoblasts) نیز می‌گویند. **Bone-lining cells** ممکن است با آزادسازی فاکتورهای فعال‌کننده استئوکلاست و توسط **active contraction** در شروع تحلیل شرکت کنند، که تصور می‌شود سطح استخوان را برای اتصال استئوکلاست‌ها اکسپوز می‌کنند.<sup>۱۹</sup>

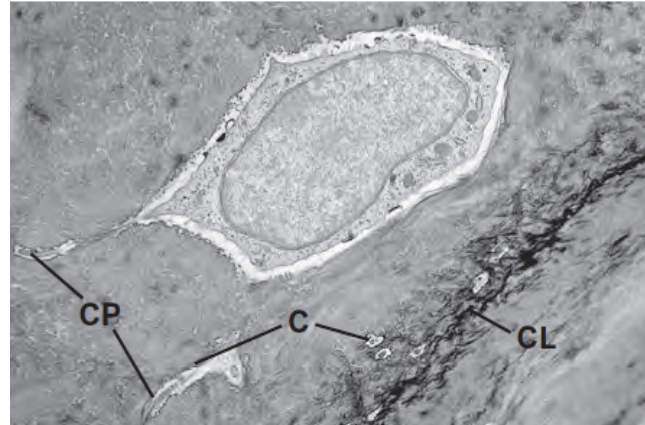
فاکتور رونویسی مربوط به **Runx2** (Runx2)، که به عنوان **core-binding factor  $\alpha$ 1 (Cbfa1)** شناخته می‌شود، و **osterix (Osx)**، در پایین دست **Runx2**، کلیدهای اصلی برای تمایز استئوبلاست هستند.<sup>۸</sup> بیان **Runx2** به سلول‌های اجداد استئوژنیک و کندروژنیک محدود نمی‌شود،<sup>۹،۱۰</sup> و بیان **Runx2** در سلول‌های کاملاً تمایز یافته نقش‌های بیشتری را در عملکرد استئوبلاست نشان می‌دهد.

برخی از استئوبلاست‌ها با معکوس نمودن ترشح ماتریکس یا به دام افتادن از طریق استئوبلاست‌های مجاور به استئوسیت تبدیل می‌شوند.<sup>۱۱</sup> سرعت رسوب ماتریکس ممکن است تعداد استئوسیت‌های **embedded** را تعیین کند.<sup>۱۲</sup> نمونه‌ی آن در استخوان **woven** است که بسیار سریعتر از هر نوع استخوان دیگری تشکیل می‌شود و دارای تعداد زیادی استئوسیت **embedded** است.<sup>۱۳</sup> استئوسیت در ماتریکس استخوان در یک لاکونا به دام افتاده است (شکل ۷-۲)، و استئوسیت‌های مجاور با زوائد سیتوپلاسمی ظریفی که از طریق یک سیستم کانالیکولار مترکم توسعه یافته، به هم متصل می‌شوند. این سیستم لاکونار کانالیکولار امکان انتشار مواد مغذی، محصولات زائد و مولکول‌های سیگنال‌دهنده برای ارتباط سلولی با استئوسیت‌های مجاور، استئوبلاست‌ها، **bone-lining cells**، استئوکلاست‌ها و ماکروفاژها فراهم می‌کند. این برای بقای استئوسیت‌ها ضروری است زیرا انتشار مواد مغذی و محصولات زائد از طریق ماتریکس استخوانی به شدت مینرالیزه تقریباً غیرممکن است. با این حال، ظرفیت نقل و انتقال این سیستم نیز دارای محدودیت‌هایی است. در پستانداران، فاصله انتقال حیاتی (**critical transport**)

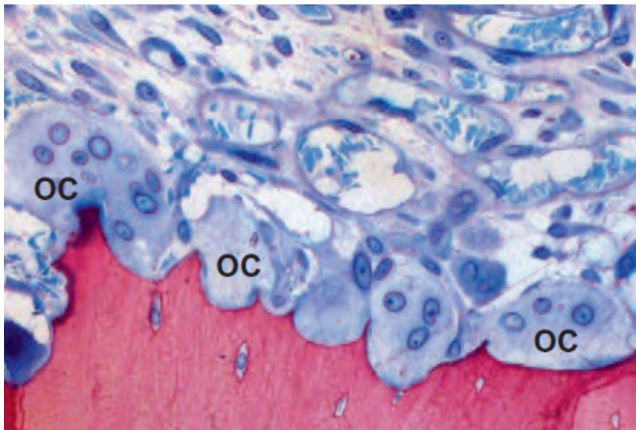


شکل ۶-۲- (a) میکروگراف نوری که یک لایه منفرد از استئوبلاست‌ها (OB) را که ماتریکس استخوان را پوشانده‌اند نشان می‌دهد (رنگ آمیزی تولوئیدین بلو). (b) میکروگراف الکترونی Transmission که استئوبلاست‌ها را با شبکه آندوپلاسمی زبر فراوان (rER) که استئوئید یا **prebone** (PB) را پوشانده، نشان می‌دهد.

( شکل a ۹-۲). ناحیه ی مارژینال استئوکلاست به سطح معدنی می چسبد و محفظه تحلیلی واقعی را تحت عنوان *sealing zone* ایجاد می کند (zone clear؛ شکل a ۹-۲ را ببینید). در قسمت مرکزی این محفظه، سطح سلول توسط موج های سیتوپلاسمی متعددی وسیع می شود که یک بوردر ناهموار (*ruffled border*) را ایجاد می کند (شکل b ۹-۲). از طریق غشای سلولی وسیع شده، یون های هیدروژن و آنزیم های پروتئولیتیک آزاد می شوند تا کریستال های معدنی را حل کرده و ماتریکس آلی استخوان را تجزیه کنند.

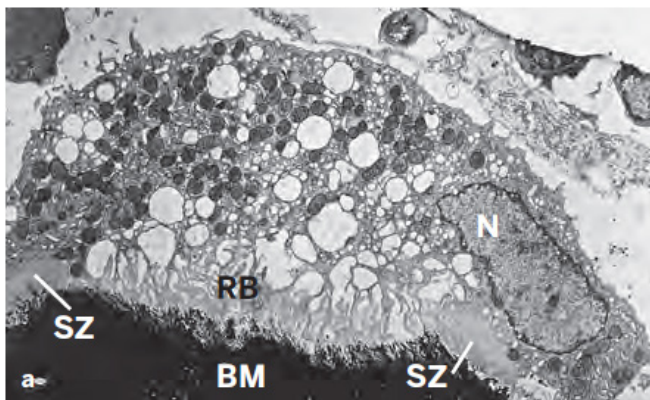


شکل ۷-۲- میکروگراف الکترونی Transmission استئوسیتی را نشان می دهد که در لاکونای خود نزدیک به *cement line* (CL) قرار گرفته است. برش طولی و عرضی کانالیکول (C) حاوی زوائد سیتوپلاسمی (CP) در نزدیکی استئوسیت قابل مشاهده است.

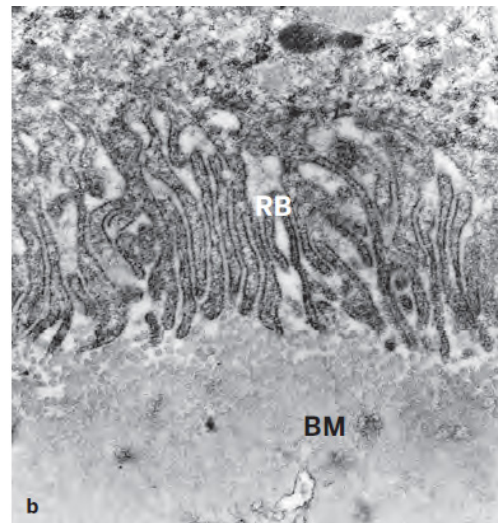


شکل ۸-۲- میکروگراف نوری استئوکلاست ها (OC) را در لاکونا های هوشیپ تشکیل شده در استخوان آلوئول نشان می دهد (رنگ آمیزی فوشین و تولوئیدین بلو).

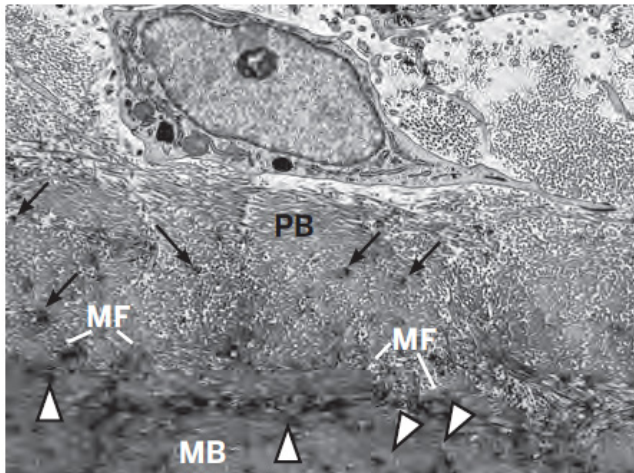
استئوکلاست یک سلول بزرگ و چند هسته ای است. استئوکلاست ها از نظر مورفولوژیکی با *giant cell* های دیگر، به ویژه با *foreign-body giant cells* متفاوت هستند و به طور معمول با قرار گرفتن آنها در یک حفره تحلیلی، لاکونای هوشیپ، شناسایی می شوند (شکل ۸-۲). اندازه ی آنها بین ۳۰ تا ۱۰۰ میکرومتر است و تعداد هسته ها تقریباً از ۳ تا ۳۰ متغیر است. عملکرد اولیه ی آنها تجزیه ی ماتریکس استخوان است، فرآیندی که تحلیل استخوان (*bone resorption*) نامیده می شود. سیتوپلاسم اسیدوفیل است و اغلب حاوی واکوئل است.



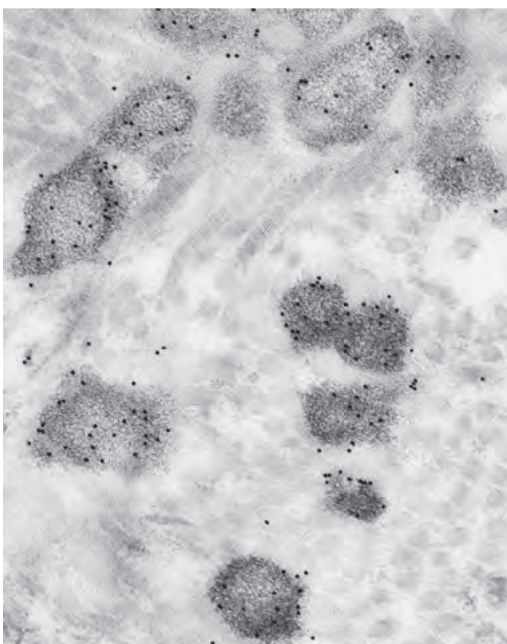
شکل ۹-۲- (a) میکروگراف الکترونی عبوری (Transmission electron micrograph) که یک استئوکلاست را با *ruffled border* (RB)، *sealing zone* (SZ)، میتوکندری ها، وزیکول ها و واکوئل های متعدد، و فقط یک هسته ی منفرد (N) نشان می دهد. *ruffled border* نشان دهنده محل انحلال و تجزیه ی ماتریکس استخوان (BM) است (سکشن خیلی نازک دکلسیفیه نشده). (b) میکروگراف الکترونی عبوری بزرگ شده از *ruffled border* (RB) و ماتریکس استخوان (BM)؛ سکشن خیلی نازک دکلسیفیه شده







شکل ۱۰-۲: میکروگراف الکترونی عبوری که یک استئوبلاست، استئوئید یا prebone (PB)، جبهه‌ی مینرالیزاسیون (MF)، و ماتریکس مینرالیزه‌ی استخوان (MB) را نشان می‌دهد. کانون‌های مینرالیزاسیون (فلش‌ها) و لکه‌های خاکستری "gray patches" (سر پیکان) به ترتیب در استئوئید و ماتریکس استخوان معدنی شده قابل مشاهده هستند.



شکل ۱۱-۲: ایمونوسیتوشیمی با وضوح بالا که ارتباط بین نشانه گذاری ذرات طلا برای استئوپانتین و کانون‌های مینرالیزاسیون در استئوئید را نشان می‌دهد.

در فاصله معینی از استئوبلاست، در جبهه‌ی مینرالیزاسیون، استئوئید به استخوان معدنی تبدیل می‌شود. مینرالیزاسیون استخوان woven توسط وزیکول‌های ماتریکس آغاز می‌شود. در مقابل، وزیکول‌های ماتریکس به ندرت در استئوئید استخوان لاملار مینرالیزه دیده می‌شوند. با این حال، اولین ماده معدنی که در بین فیبریل‌های کلژن ظاهر می‌شود ممکن است در

استئوکلاست‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز (hemato-poietic) منشأ می‌گیرند و از self-fusion ماکرو فاژها ایجاد می‌شوند.<sup>۲۰</sup> به دلیل منشأ آنها، تعجب آور نیست که بسیاری از فاکتورهای رشد و فاکتورهای رونویسی که در تمایز هماتوپوئیتیک سلول‌هایی غیر از استئوکلاست‌ها دخیل هستند نیز بر تمایز استئوکلاست تأثیر می‌گذارند.<sup>۸</sup> پروتئین‌های نشانگر بیان شده توسط استئوکلاست‌ها شامل اسید فسفاتاز مقاوم به تارتارات (TRAP)،<sup>۲۱</sup> کاتپسین K، و پیترونکتین، کلسی تونین، فاکتور تحریک کننده کلونی ماکروفاژها (M-CSF) و receptor (RANK activator of nuclear factor-κB) می‌باشند.

ماکروفاژهای موجود در استخوان (ماکروفاژهای استخوانی)، نوع دیگری از سلول‌های با منشأ هماتوپوئیتیک، osteomacs نیز نامیده می‌شوند. این سلول‌های مقیم نقش‌های مهمی در بیولوژی استخوان، با نقش‌های کلیدی در تنظیم تشکیل و ریمادلینگ استخوان، ایفا می‌کنند. علاوه بر این، آنها جزو اولین سلول‌هایی هستند که با بیومتریال قرار گرفته برای GBR در تماس هستند و می‌توانند به ماکروفاژهای کلاسیک M1 یا M2 تمایز یابند یا متعاقباً با استئوکلاست‌ها یا سایر giant cells چند هسته‌ای ادغام شوند.<sup>۵</sup>

### تشکیل ماتریکس استخوان و مینرالیزاسیون

استئوبلاست مخلوطی از ماکرومولکول‌ها را سنتز می‌کند که به محیط خارج سلولی ترشح می‌شوند تا ماتریکس استخوان - استئوئید یا prebone - را که شامل آب، مواد معدنی، کلژن‌ها و ماکرومولکول‌های غیر کلژنی است، تشکیل دهد که به مورد آخر معمولاً پروتئین‌های غیر کلژنی (noncollagenous proteins) می‌گویند. ترکیب بیوشیمی استخوان قبلاً بررسی شده است<sup>۲۲-۲۷</sup> و کلژن‌ها نقش‌های ساختاری و مورفونیک را ایفا می‌کنند.<sup>۲۸</sup> در بافت‌های معدنی شده، آنها با پروتئین‌های غیر کلژنی مختلف تعامل دارند و داربستی را برای قرارگیری کریستال‌های معدنی فراهم می‌کنند.<sup>۲۹</sup> پروتئین‌های غیر کلژنی استخوان را تقریباً می‌توان به گلیکوپروتئین‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، پروتئین‌های مشتق شده از پلاسما، فاکتورهای رشد و سایر ماکرومولکول‌ها طبقه‌بندی کرد. ماتریکس استخوان علاوه بر عملکرد ساختاری، مولکول‌هایی را در خود جای می‌دهد که در بیومینرالیزاسیون و برهمکنش‌های ماتریکس-سلول نقش دارند و همچنین به عنوان مخزنی برای فاکتورهای رشد و سیتوکین‌هایی عمل می‌کند که ممکن است زمانی که استئوکلاست‌ها ماتریکس استخوان را تجزیه می‌کنند، آزاد شوند.

### استخوان کورتیکال

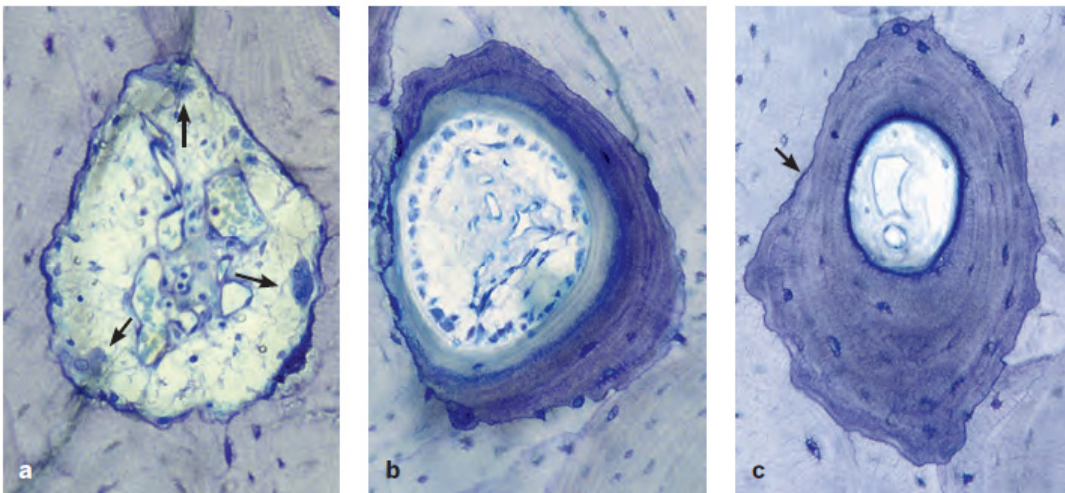
واحد ساختاری اساسی در ریمادلینگ استخوان کورتیکال، استئون است (شکل ۲-۲ را ببینید). استئون‌های اولیه در طی رشد appositional تشکیل می‌شوند، در حالی که استئون‌های ثانویه نتیجه جایگزینی ماتریکس (matrix substitution) هستند. توالی ریمادلینگ در سکشن‌های عرضی در شکل ۲-۱۲ نشان داده شده است. ابتدا یک کانال تحلیلی توسط استئوکلاست‌ها تشکیل می‌شود. سپس استئوبلاست‌ها ظاهر می‌شوند و شروع به پر کردن مجدد کانال با لاملاهای concentric می‌کنند. در استخوان متراکم انسان، استئون‌های ثانویه تکمیل شده دارای قطر بیرونی ۲۰۰ تا ۲۵۰ میکرومتر، با کانال عروقی مرکزی - کانال هاورسین - که ۵۰ تا ۸۰ میکرومتر است، هستند.<sup>۳۰</sup> به عنوان یک ساختار استوانه‌ای منسجم، استئون‌های ثانویه به ندرت طولی بیش از ۲ تا ۳ میلی‌متر دارند. در فواصل ۰/۵ تا ۱/۰ میلی‌متر، آنها توسط کانال‌های عروقی عرضی به نام کانال‌های Volkmann به هم متصل می‌شوند. سکشن‌های طولی استئون‌های تازه تشکیل شده نشان داده‌اند که تحلیل و رسوب استخوان در زمان و فضا با هم جفت هستند و در مکان‌های ریمادلینگ مجزایی به نام واحدهای متابولیزه استخوان (BMUs) (bone metabolizing units) رخ می‌دهند.

کانون‌های مجزای کوچکی دیده شوند که در داخل استئوئید توزیع شده و در جبهه مینرالیزاسیون تجمع یافته‌اند (شکل ۲-۱۰) متمرکز شدن در یک محل پروتئین‌های غیرکلاژنی استخوان مانند استئوپانتین (شکل ۲-۱۱) و سیالوپروتئین استخوان با این کانون‌های مینرالیزاسیون کوچک و با لکه‌های خاکستری آمورف یا مشبک استخوان مینرالیزه، نشان دهنده ارتباط این پروتئین‌ها با فرآیند مینرالیزاسیون است. از سوی دیگر، گلیکوپروتئین اسیدی استخوان ۷۵ و استئوکلسین، یک الگوی توزیع منتشر در سراسر ماتریکس مینرالیزه ی استخوان نشان می‌دهند.<sup>۳۲</sup>

### Remodeling و Modeling استخوان

#### جنبه‌های ساختاری

در طول زندگی، اسکلت تحت ریمادلینگ مداوم فیزیولوژیک قرار می‌گیرد که هدف آن repair و تطابق مکانیکی است. اصطلاحات remodeling و modeling نشان دهنده ی تغییر در شکل است، در حالی که remodeling به جایگزینی بافت یا جایگزینی بدون تغییر در معماری اشاره دارد. ریمادلینگ استخوان کورتیکال را می‌توان از ریمادلینگ استخوان تراکولار تمییز داد.

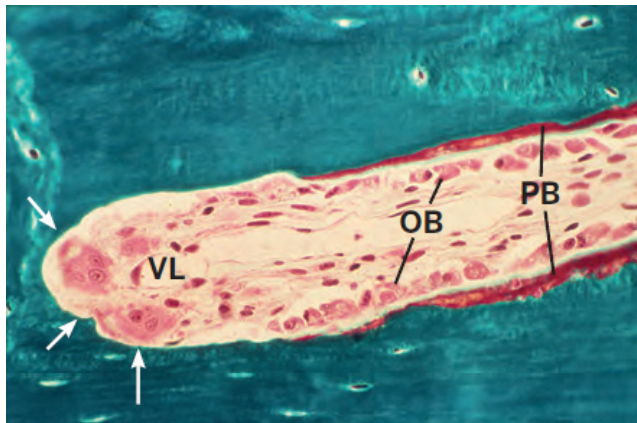


شکل ۲-۱۲: ریمادلینگ استخوان کورتیکال در استخوان بازو یک مرد بالغ (a) کانال تحلیلی با استئوکلاست (فلش). (b) لاملاهای Concentric که توسط استئوبلاست‌ها رسوب کرده‌اند. (c) استئون ثانویه تکمیل شده، محدود شده توسط cement line (پیکان؛ مقاطع عرضی از میان استئون‌های ثانویه در حال تکامل؛ رنگ‌آمیزی سطحی تولوئیدین بلو).

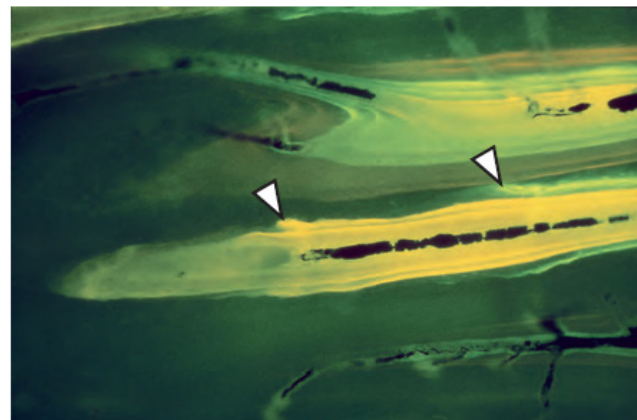
رسوب ماتریکس جدید استخوان در فاز formative می کنند. در قیاس با استئون ها، packet جدید یک واحد ساختاری استخوان (BSU) (bone structural unit) در نظر گرفته می شود و جمعیت های سلولی که در تشکیل آن درگیر هستند BMU ها هستند. با توجه به وسعت سطح تراکولار در اسکلت انسان، کنترل و پویایی ریمادلینگ استخوان اسفنجی نقش مهمی در پاتوژنز اختلالات متابولیک استخوان، به ویژه در پوکی استخوان دارد.

### Cement lines

cement line یک واحد ساختاری بسیار مشخص در استخوان است. این حد فاصل بین استخوان جدید و قدیمی را ترسیم و تعیین می کند. دو نوع cement line مشخص شده است: خطوط resting و خطوط reversal.



شکل ۱۳-۲: سکنش طولی از میان رأس یک استئون ثانویه در حال تکامل (bone metabolizing unit) در حین ترمیم شکستگی در استخوان رادیوس سگ. فلش ها cutting cone استئوکلاستیک را نشان می دهند. VL، حلقه عروقی، OB، استئوبلاست ها، PB، استئوئید یا شکاف pre-bone (سکنش میکروتوم، رنگ آمیزی Goldner trichrome stain).



شکل ۱۴-۲: نشان گذاری متوالی پلی کروم از یک bone metabolizing unit در فواصل هفتگی (سر پیکان) برای اندازه گیری میزان تحلیل استئوکلاستیک روزانه.

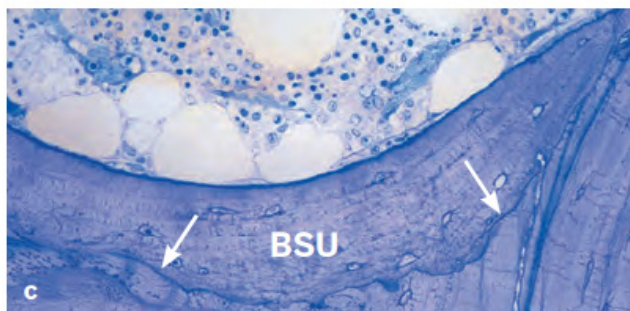
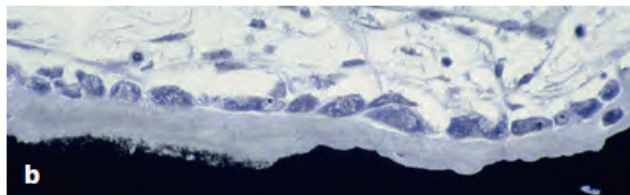
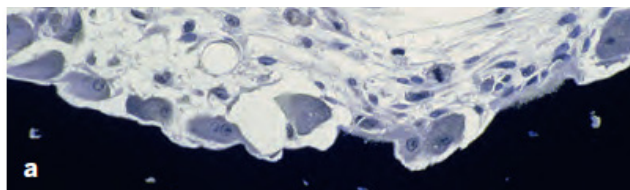
در جبهه ی پیشروی کانال تحلیل، استئوکلاست ها در یک مخروط برنده (cutting cone) جمع می شوند (شکل ۱۳-۲). در حالی که استئوکلاست ها به صورت طولی پیشروی می کنند، کانال تحلیل را تا قطر نهایی آن توسعه می دهند. رأس یک حلقه عروقی بلافاصله پشت سر استئوکلاست ها می آید. این حلقه در مرکز کانال قرار دارد و توسط سلول های پری واسکولار احاطه شده است که تصور می شود شامل سلول های پیش ساز استئوبلاست باشند. در فاز reversal (یعنی بین تحلیل استخوان و رسوب ماتریکس استخوان)، دیواره کانال توسط سلول های تک هسته ای (mononuclear cells) پوشانده می شود. به علاوه در پشت cutting cone، استئوبلاست ها ظاهر می شوند و ماتریکس استخوان لاملار را رسوب می دهند، که بعداً مینرالیزه می شود. بسته به گونه، تکمیل استئون به ۲ تا ۴ ماه زمان نیاز دارد. این اندازه گیری ها و محاسبات مبتنی بر برنشانه گذاری متوالی با فلورئو کروم (شکل ۱۴-۲) است و همچنین امکان تعیین دقیق میزان تحلیل استئوکلاست را در سکنش های طولی فراهم می کند که در سگ ها ۵۰ تا ۶۰ میکرومتر در روز است.<sup>۳۱-۳۳</sup>

### استخوان اسفنجی

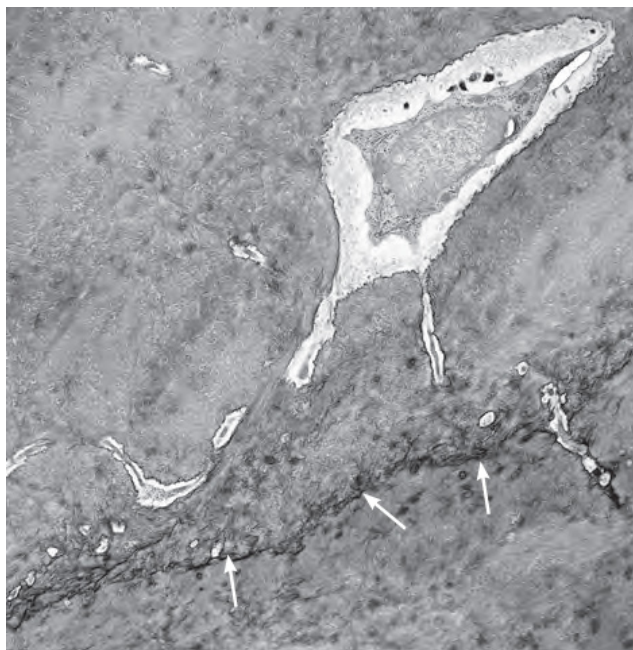
در حالی که معماری اصلی چارچوب تراکولار با الگوی رشد تعیین می شود، modeling در spongiosa به طور خاص معماری استخوان اسفنجی را در طول زندگی تغییر می دهد. شبکه تراکولار دستخوش تغییرات عمیقی می شود که منجر به تطابق ساختاری با لود فانکشنال غالب می شود، یا همان که اغلب نامیده می شود «طبق قانون ولف Wolff».<sup>۳۴</sup> این تطابق استخوان را قادر می سازد تا در برابر استرس معینی با حداقل مقدار ماده مقاومت کند. مکانیسم تطابق فانکشنال به طور کامل درک نشده است، و در حال حاضر قانون وولف فقط راه مناسبی برای پذیرش آن به عنوان یک واقعیت ارائه می کند، بدون اینکه مجبور به جستجوی توضیحات دیگری باشیم.

ریمادلینگ استخوان، کیفیت بافت را با توجه به خواص مکانیکی و متابولیکی آن بهبود می بخشد. ریمادلینگ استخوان تراکولار، بخش های مجزا (یا packets) را با استخوان لاملار جدید جایگزین می کند (شکل ۱۵-۲).

تشکیل یک packet جدید با جذب موضعی استئوکلاست هایی که حفره ای روی سطح تراکولار تشکیل می دهند، آغاز می شود. متوسط عمق این حفره ها حدود ۵۰ میکرومتر است و به ندرت از ۷۰ میکرومتر بیشتر می شود. در پایان این فاز تحلیلی و پس از یک وقفه ی کوتاه یا فاز reversal، استئوبلاست ها شروع به



شکل ۱۵-۲- ریمادلینگ استخوان تراپکولار در بیوپسی کرست اپلیاک انسان. (a) فاز تحلیل (رنگ آمیزی Von Kossa-McNeal) (b) مرحله تشکیل اولیه (رنگ آمیزی Von Kossa-McNeal) (c) تازه تشکیل شده (واحد ساختاری استخوان [BSU])، که به وضوح توسط یک reversal line یا cement line مشخص شده است (فلش ها؛ رنگ آمیزی سطح تولوئیدین بلو).



شکل ۱۶-۲: میکروگراف الکترونی عبوری که یک cement line (فلش‌ها) را در حد فاصل بین استخوان قدیمی و جدید نشان می‌دهد.

خطوط Resting صاف و کاملاً موازی با لاملا هستند. آنها زمانی تشکیل می‌شوند که استخوان سازی متوقف شود و پس از یک دوره استراحت، دوباره ساخته شود. خطوط Reversal در طول فاز reversal تشکیل می‌شوند، یعنی آن‌ها ماتریکسی را شکل می‌دهند که مستقیماً روی سطح استخوانی که قبلاً توسط استئوکلاست‌ها تحلیل رفته، رسوب می‌کند (شکل ۱۶-۲). خطوط Resting که توسط استئوبلاست‌ها در مکان‌هایی که در معرض تحلیل استئوکلاستیک نیستند، تولید می‌شوند، ساختار و ترکیبی شبیه به خطوط reversal نشان می‌دهند.

استئون‌های ثانویه همیشه با یک cement line از ماتریکس قدیمی استخوان اطراف جدا شده یا به آن متصل می‌شوند. به همین ترتیب، packet جدیدی که پس از تکمیل ریمادلینگ استخوان تراپکولار تشکیل شده توسط یک cement line از ماتریکس قدیمی تر استخوان جدا می‌شود. لاکونا‌های هوشیپ به جا مانده به دنبال استئوکلاست‌ها به cement line ظاهرکنگره‌ای می‌دهد. (شکل‌های C ۱۲-۲ و C ۱۵-۲ را ببینید). تعداد cement lines - هم resting و هم reversal - نشان دهنده شدت turnover ماتریکس است.

### جنبه های مولکولی

ریمادلینگ نرمال استخوان و در نتیجه حفظ توده استخوان به تعادل ظریف بین تشکیل و تحلیل استخوان بستگی دارد که شامل انواع سلول‌ها است، حداقل شامل استئوکلاست‌ها، استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌ها، bone-lining cells، ماکروفازها و رگ‌های خونی، همچنین سلول‌هایی از سیستم ایمنی، که از طریق مولکول‌های سیگنال‌دهنده (یعنی سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد) با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند. پیامدهای عدم تعادل در بیان مولکول‌های سیگنال‌دهنده، اختلالات متابولیک استخوان یا بیماری‌هایی مانند بیماری پازه استخوان، استئوپتروز، پوکی استخوان، آرتریت، یا از دست دادن استخوان در پریدنتیت است.<sup>۳۵،۳۶</sup> تنظیم ریمادلینگ استخوان هم تحت کنترل سیستمیک و هم موضعی است. فاکتورهای موضعی به صورت پاراکرین و اتوکرین عمل می‌کنند و استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها، استئوسیت‌ها و سلول‌های التهابی/ایمنی هم به عنوان منابع و هم اهداف مولکول‌های سیگنال‌دهنده عمل می‌کنند. سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد متعددی اثرات آنابولیک و/یا کاتابولیک بر تشکیل استخوان دارند.<sup>۳۷،۳۸</sup>