

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 سم.
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 آرتین‌طب 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 هدایت شده استخوانی، Guided bone regeneration، استخوان - پیوند، Bone-grafting، Bone regeneration، ترمیم استخوان،
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: آتلیه طراحی شایان نمودار

شمارگان: ۵۰۰ جلد

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: تابستان ۱۴۰۱

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۶۷۵-۹

قیمت: ۴۸۰۰،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: Shayannemoodar

(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.)

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 دنیای دندانپزشکی معرفی گردید، تغییرات عمده‌ای 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 اتوژن.....	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) زود هنگام (early) یا دیر هنگام (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 اتوژنوس.....	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 پری ایمپلنتیت.....	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

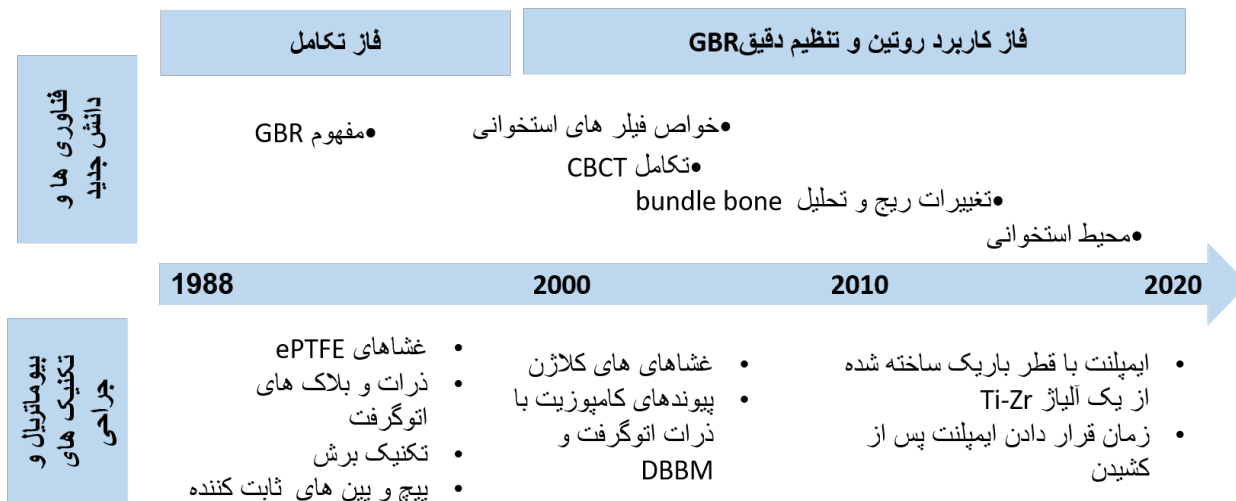
شود، اوستواینتگریشن موفق (همانطور که در مطالعات تجربی مقایسه ای نشان داده شده است) به طور قابل پیش بینی برای ایمپلنت های تیتانیومی nonsubmerged (روش تک مرحله ای) و همچنین برای ایمپلنت های تیتانیومی submerged (روش دو مرحله ای) اتفاق می افتد.^{۹،۱۰}

هنگامی که برای اولین بار آزمایش بالینی ایمپلنت های اوستواینتگره آغاز شد، اکثر بیماران تحت درمان، کاملاً بی دندان بودند. نتایج امیدوارکننده ای در مطالعات گذشته نگر گزارش شد.^{۱۱-۱۳} پزشکان ترغیب شدند و به طور فزاینده ای استفاده از ایمپلنت های اوستواینتگره 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.^{۱۴-۱۸} 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.^{۱۹-۲۱}

دندانپزشکی ایمپلنت مدرن مبتنی بر مفهوم اوستواینتگراسیون اخیراً پنجاهمین سالگرد تولد خود را جشن گرفت.^۱ 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 پروفسور برنمارک (P-I Brånemark) از دانشگاه گوتنبرگ رهبری می شد. دیگری در سوئیس و تحت رهبری پروفسور 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 اوستواینتگریشن ایمپلنت های تیتانیومی را توصیف می کرد.^{۲-۴} یک ایمپلنت اوستواینتگره با قرار گرفتن مستقیم استخوان زنده بر سطح ایمپلنت مشخص شد.^{۵-۷}

در مرحله اولیه این فرایند توسعه، چندین پیش نیاز برای دستیابی به اوستواینتگریشن شناسایی شد.^{۲،۳} برخی از این موارد در ۵۰ سال گذشته بازنگری شده اند؛ برخی هنوز مهم تلقی می شوند. به منظور دستیابی به اوستواینتگراسیون، 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.^{۵،۸} 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^{۲۸-۲۶}، کاربرد پیوندهای انله اتوژن برای پیوند طرفی ریح،^{۳۱-۲۹} تکنیک های split-crest مثل alveolar extension

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.^{۴۰-۳۵}

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 رژنراسیون پریدنتال، به نام بازسازی هدایت

یکی از مهمترین پیش نیازها برای دستیابی و حفظ اوسئواینتگریشن 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 ریح با عرض کمرست کافی نیز می شود. مطالعات بالینی در دهه های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ نشان داد میزان عوارض بافت نرم در ایمپلنت های اوسئواینتگره 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.^{۲۳ و ۲۲} 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 ریح آلوژن به منظور غلبه بر این کنتراندیکاسیون های موضعی در درمان ایمپلنت صورت گرفت. تکنیک های پیشنهادی این موارد بودند: پیوند عمودی ریح بوسیله ی پیوند بلاک اتوژن از کمرست ایلپاک در قوس های به شدت آتروفیک^{۲۴ و ۲۵}، روش های بلند کردن کف سینوس

اما عرض کرسست ناکافی است^{۴۰}، استفاده می شود. با جراحی اول، تکنیک غشا برای وسیع کردن عرض کرسست استفاده شده و کاشت ایمپلنت پس از ۶ تا ۹ ماه ترمیم در جراحی دوم انجام می شود.^{۳۷}

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 می شد. علاوه بر این، برخی از محل‌های بازسازی شده تشکیل ناکافی استخوان و تشکیل بافتی شبیه پروستوم را در زیر غشا نشان دادند^{۴۰-۳۷}. بنابراین، فیلرهای استخوانی مانند اتوگرفت یا آلوگرفت توسط گروه‌های مختلف، عمدتاً برای ساپورت غشا و کاهش خطر کلاپس آن توصیه می شدند.^{۵۴-۵۶} 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).

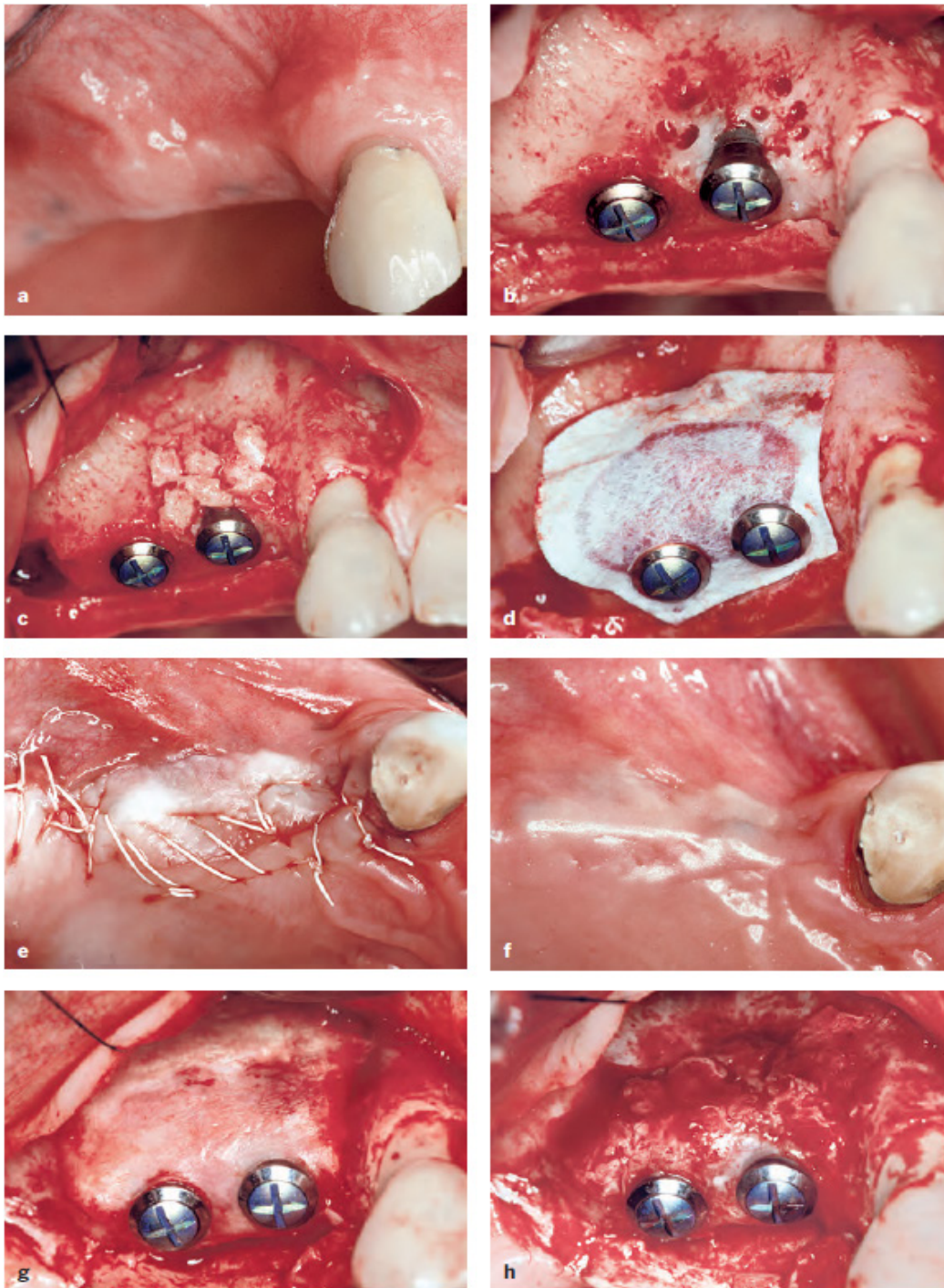
در سال ۱۹۹۴، یک نشست تخصصی در ایالات متحده برگزار شد تا پتانسیل و محدودیت‌های تکنیک GBR مورد استفاده در درمان‌های روزانه را پس از ۵ سال تجربه بالینی مورد بحث قرار دهد (شکل ۱-۵). این نشست به وضوح نشان داد که بهبود تکنیک GBR برای امکان استفاده گسترده تر در بیماران ایمپلنت مورد نیاز است. کارشناسان توافق 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 اکسپوزر غشا به دلیل دهی سنس بافت نرم، که اغلب باعث عفونت موضعی در زیر غشا و متعاقباً به خطر انداختن نتایج رزتراتیو GBR می شود.
- کارکردن سخت با غشا حین جراحی به دلیل خاصیت آگریزی آن، نیاز به تثبیت آن با مینی اسکرو یا پین دارد.^{۵۵ و ۵۶}
- نیاز به یک روش جراحی دوم برای برداشتن غشای غیرقابل جذب bioinert و در نتیجه افزایش ناخوشی و زمان کلی درمان برای بیمار.

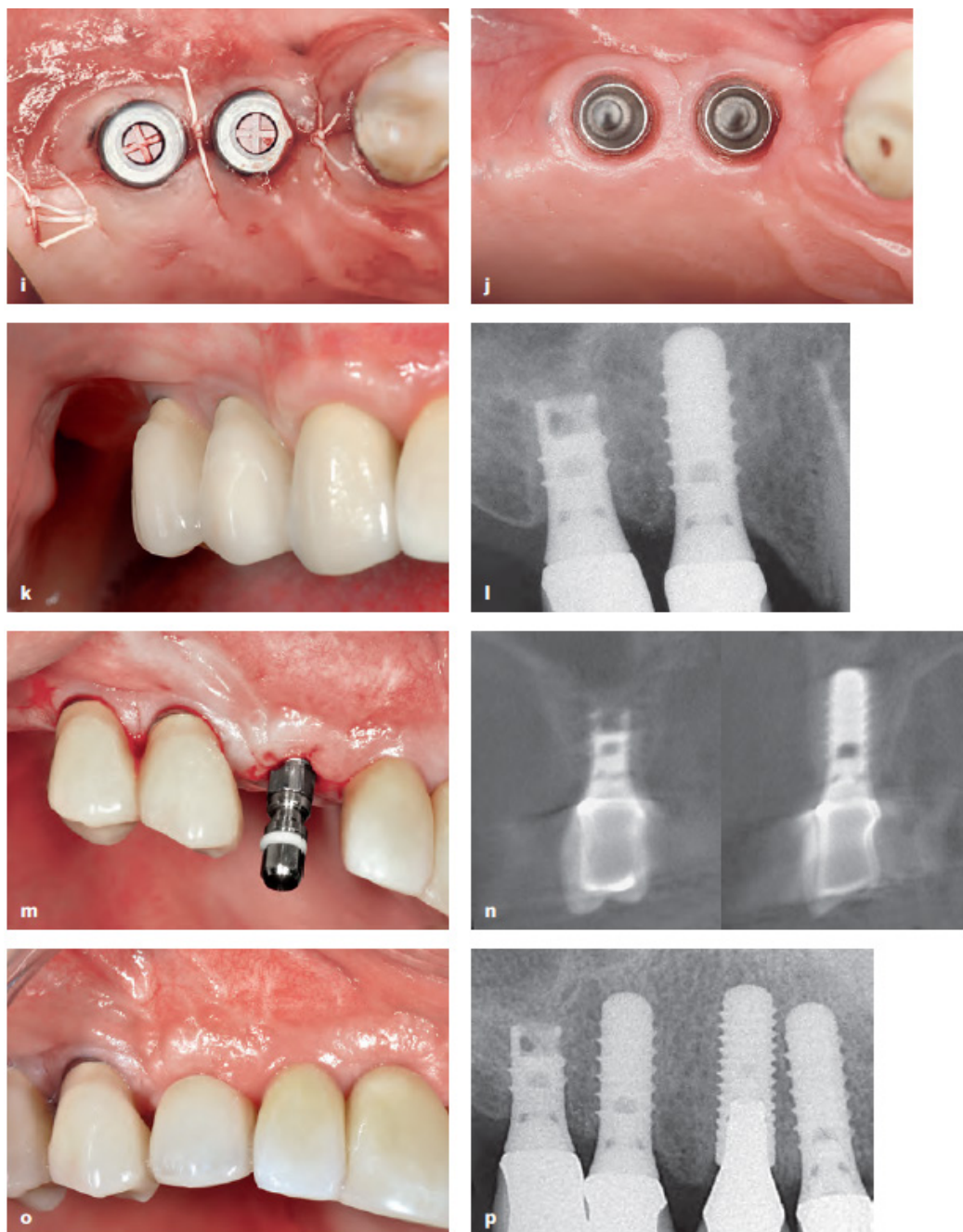
شده ی بافت (GTR) آغاز شد. برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۸۰ توسط گروهی به سرپرستی Nyman و همکاران توسعه یافت.^{۴۱ و ۴۲} مطالعات اولیه با فیلترهای Millipore انجام شد، که قبلاً در مطالعات تجربی در اواخر دهه ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ برای بازسازی نقایص استخوانی استفاده شده بود.^{۴۳-۴۵} با این حال، این مطالعات هیچ تاثیری 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^{۴۱ و ۴۲} و همکاران در زمینه ی GTR، که هر دو نتایج درمانی موفقی را از روش های GTR نشان دادند، با اقبال زیادی مواجه شدند و منجر به افزایش فعالیت های تحقیقاتی در اواسط تا اواخر دهه ۱۹۸۰ شد.^{۴۹-۴۶} این مطالعات قبلاً با پلی تترافلورواتیلن اکسپند شده (ePTFE) انجام می شد که یک غشای bioinert است و در فاز تکامل هر دو تکنیک به غشای استاندارد برای روش های 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^{۵۰-۵۲} انجام دادند، آغاز شد. این مطالعات این مفهوم را تأیید کردند که کاربرد غشای ePTFE یک مانع فیزیکی ایجاد می کند که بافت ها و سلول هایی را که به طور بالقوه می توانند در رویدادهای بهبود زخم در فضای مجزاشده شرکت کنند را جدا می کند. غشا باعث ازدیاد سلول های آنژیوژنیک و استئوژنیک از فضای مغز به داخل نقص استخوانی - بدون دخالت فیبروبلاست ها - می شود. این رویدادها به خوبی توسط Schenk^{۵۳} و همکاران در یک مطالعه تجربی برجسته در روباه ها 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 روش های 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 مرحله ای 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 ایمپلنت ها در محل هایی با ضایعات دهیسنس کرسستال استفاده می شود.^{۳۵ و ۳۸} رویکرد مرحله ای در وضعیت های کلینیکی که ریج ترمیم شده



شکل ۱-۲ - 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. (c) 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.

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^{۸۳} 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.^{۶۳-۶۲} متعاقباً، مطالعات حیوانی متعددی برای بررسی غشاهای قابل جذب مختلف برای فرآیندهای GBR انجام شد.^{۶۴-۶۷} به طور کلی، دو گروه مختلف از غشاهای قابل جذب مورد ارزیابی قرار گرفتند:^{۷۵}

- 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^{۷۶-۸۰} 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 خوکچه ها توسط Buser و همکاران^{۸۱} به ما کمک کرد تا بفهمیم فیلرهای استخوان دارای ویژگی های بیولوژیکی متفاوتی از نظر پتانسیل استئوژنیک و میزان جایگزین شوندگی 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^{۸۹-۹۱} 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 β_1 transforming growth factor (β_1 TGF) و β_2 bone morphogenetic protein (BMP-2) را در خون محیط آزاد می‌کنند، که هر دو، فاکتورهای رشدی قوی برای استئوژنیز هستند^{۹۵-۹۷}. 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.^{۹۶،۹۷} 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 اکسپوژر 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.^{۸۴،۸۵} 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.^{۸۶،۸۷} این مطالعات با تعدادی از مطالعات بالینی که از تکنیک CBCT استفاده کردند، دنبال شد (برای مرور، مطالعه‌ی Chappuis و همکاران^{۸۸} 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^{۸۱} در خوکچه‌ها 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^{۹۸} fatigue نشان دادند. برای کاهش خطر شکستگی، در آن زمان اسپلینت NDI ها به سایر ایمپلنت ها توصیه می شد.^۸ 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.^{۹۹} 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.^{۱۰۰-۱۰۳} 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.^{۲۱} این بدان معناست که استفاده از آنها در یک دوره ۶ ساله به طور قابل ملاحظه ای بیش از دو برابر شده است.^{۲۰}

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 Kholy 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 dehiscence 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, Belser 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, Belser 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. Gotfredsen 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. Gotfredsen 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, Hjörting-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- β 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 مورفونز 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

ماتریکس خارج سلولی جایگزین می شوند. رژنراسیون ترمیمی (Reparative regeneration) زمانی اتفاق می افتد که بافت ها به دلیل آسیب یا بیماری از بین بروند. استخوان پتانسیل منحصربه فردی برای بازیابی کامل معماری اصلی خود را دارد، اما محدودیت های خاصی وجود دارد. بازسازی سطح اولیه ساختمان بافت به صورت متوالی اتفاق می افتد و الگوی تشکیل استخوان را که در طول تکامل و رشد اتفاق می افتد، را به دقت تکرار می کند. به همین ترتیب، برخی از شرایط اساسی مانند خون رسانی کافی و ثبات مکانیکی ایجاد شده توسط یک شالوده ی محکم باید برآورده شوند.

فعال سازی رژنراسیون استخوان

هر ضایعه ی استخوانی (شکستگی، نقص، قرار دادن ایمپلنت، قطع خون رسانی) با آزادسازی و تولید موضعی فاکتورهای رشد و سایر مولکول های سیگنال دهنده، ترمیم زخم و رژنراسیون موضعی استخوان را فعال می کند، همانطور که در فصل ۳ این کتاب مورد بحث قرار گرفته است. استخوان یکی از غنی ترین منابع فاکتورهای رشد و سایر مولکول های سیگنال دهنده است. Osteoinduction در مفهوم کلاسیک خود به معنای شروع استخوان سازی هتروتوپیک (اکتوپیک) است. یعنی تشکیل استخوان در مکان هایی که استخوان از نظر فیزیولوژیک به طور معمول وجود ندارد. با این حال، اگر استخوان سازی در تماس با استخوان های موجود فعال شود، یعنی در مورد orthotopic bone induction، اصطلاح osteoinduction مکرراً به کار می رود. برای جلوگیری از سردرگمی، اصطلاح فعال سازی استخوان (bone activation) برای استخوان سازی ارتوتوپیک ترجیح داده می شود.

در استخوان سازی هتروتوپیک، سلول های استئوپروژنیتر القایی دور از استخوان یافت می شوند. این سلول های مزانشیمی در بافت همبند زیر جلدی، ماهیچه های اسکلتی و کپسول طحال و کپسول کلیه به وفور یافت می شوند. پاسخ آن ها به محرک های القایی، مانند BMPs، پیچیده تر از استخوان سازی ارتوتوپیک است و در واقع شبیه تشکیل استخوان داخل غضروفی (endochondral bone formation) است.^{۴۲} پس از قرارگیری زیر جلدی BMPs در موش، تکثیر سلول های مزانشیمی پس از ۳ تا ۴ روز شروع می شود. از روزهای ۵ تا ۸ به بعد، غضروف تکامل می یابد و در عرض ۱ روز شروع به معدنی شدن می کند. تهاجم عروقی و جایگزینی استخوان غضروف کلسیفیه شده از روزهای ۱۰ تا ۱۱ و به بعد دنبال

کشف این سیستم تنظیمی مهم که بیولوژی استخوان را با بیولوژی سلول ایمنی پیوند می دهد، امکان استراتژی های جدید درمانی را باز کرده است. تلاش ها برای استفاده از OPG نو ترکیب در جلوگیری از تحلیل و از دست رفتن استخوان موفق آمیز بود. با این حال، تولید تیتراهای قابل توجه آنتی بادی در یک بیمار که OPG گرفته بود، این پیشرفت را به یک پایان زودهنگام رساند. راه دیگر برای مسدود کردن سیگنال دهی RANK، استفاده از denosumab است، یک آنتی بادی مونوکلونال کاملاً انسانی علیه (Prolia (Amgen. RANKL در بیماران مبتلا به پوکی استخوان استفاده می شود، در حالی که Xgeva (Amgen) برای درمان مالتیپل میلوما، متاستازهای استخوانی از تومورهای solid، تومورهای giant cell استخوان، و هیپرکلسیمی بدخیمی مقاوم به درمان بیس فسفونات استفاده می شود. مشابه بیس فسفونات ها، Prolia و Xgeva می توانند باعث استئونکروز فک شوند. این یافته ها منجر به اصطلاح جدید استئونکروز فک مرتبط با دارو (MRONJ) شده است که جایگزین اصطلاح قدیمی تر استئونکروز فک مرتبط با بیس فسفونات (BRONJ) می شود. برای کمک به پیشگیری از MRONJ، درمانگران باید از بیماران خود بپرسند که از داروهای ضد تحلیل استفاده می کنند یا خیر. MRONJ همچنین به عنوان عارضه ی درمان های سرطانی که هدف آن ها آنژیوژنز است، تعریف شده است. با این حال، این ارتباط بحث برانگیز تر است. استفاده از عوامل آنتی آنژیوژنز در بین بیمارانی که مهارکننده های استئوکلاست برای سرطان دریافت می کنند، به وضوح به عنوان یک ریسک فاکتور برای MRONJ تعیین شده است.

بیولوژی رژنراسیون استخوان

رجنراسیون فیزیولوژیک در مقابل رژنراسیون ترمیمی

رجنراسیون عموماً به عنوان جایگزینی اجزای تخریب شده شده یا از دست رفته در بدن توسط بافت ها یا اندام هایی با سازماندهی ساختاری به همان اندازه بالا درک می شود به طوری که ساختار و عملکرد کاملاً به حالت اول برگردد. رژنراسیون فیزیولوژیک از رژنراسیون ترمیمی متمایز است. بسیاری از بافت ها یا سیستم اندام ها تحت رژنراسیون فیزیولوژیک (physiologic regeneration) قرار می گیرند، یعنی جایگزینی مداوم سلول ها یا عناصر بافتی. ریمادلینگ استخوان کورتیکال و تراکولار نیز نشان دهنده رژنراسیون است؛ در هر دو هم سلول ها و هم

آرتروپلاستی مفصل ران سگ، نتایج مشابهی را نشان می‌دهد؛^{۴۴} که در یک عبارت فاصله ی پرش استئوژنیک (osteogenic jump-ing distance) خلاصه می‌شود. این اصطلاح نشان می‌دهد که استخوان نمی‌تواند از شکاف‌های بزرگتر از ۱ میلی متر با یک پرش عبور کند. در مورد ایمپلنت‌ها، وضعیت سخت‌تر می‌شود، زیرا پل زدن نقایص تنها از سمت استخوانی شروع می‌شود. این بدان معنا نیست که حفرات یا شکاف‌های بزرگ‌تر همیشه باز می‌مانند، اما پر کردن بیشتر طول می‌کشد و شکی نیست که حفرات ایجاد شده ۳ تا ۵ میلی‌متری برای چندین هفته، اگر نگوییم ماه‌ها باقی می‌مانند تا زمانی که ترمیم تکمیل شود.

ترمیم استخوان اطراف ایمپلنت‌های دندانی در رابطه با فاصله بین سطح ایمپلنت و استخوان اطراف،^{۴۵} در رابطه با ویژگی‌های سطح ایمپلنت،^{۴۶،۴۷} و در رابطه با مواد ایمپلنت و تغییرات توپوگرافی و شیمیایی سطح مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.^{۴۸}

رژنراسیون هدایت شده ی استخوان

همانطور که قبلاً ذکر شد، بافت استخوان پتانسیل رژنراتیو قابل توجهی را نشان می‌دهد و ساختار اصلی و خواص مکانیکی خود را کاملاً بازیابی می‌کند. با این حال، این ظرفیت دارای محدودیت‌هایی است و حتی ممکن است در صورت عدم رعایت برخی شرایط با شکست مواجه شود. عواملی که مانع ترمیم استخوان یا حتی جلوگیری از آن می‌شوند عبارتند از: (۱) شکست در خونرسانی؛ (۲) عدم ثبات مکانیکی؛ (۳) نقایص بزرگ؛ و (۴) رقابت بافت‌هایی با فعالیت تکثیر بالا. با این حال، چندین گزینه، به تنهایی یا ترکیب با هم، برای ترویج و حمایت از تشکیل استخوان در دسترس هستند، از جمله موارد زیر:

- Osteoinduction توسط فاکتورهای رشد
- Osteoconduction توسط پیوندهای استخوانی اتوزن
- یا جایگزین‌ها
- انتقال سلول‌های بنیادی یا سلول‌های پیش‌ساز که به

استئوبلاست‌ها تمایز می‌یابد

Distraction osteogenesis •

- GBR با استفاده از غشاهای سدکننده

GBR، معمولاً در ترکیب با مواد پیوند استخوان، پرکاربردترین روش برای پیوند استخوان در درمان دندانپزشکی معمول است. استفاده از غشاهای سدکننده برای رژنراسیون استخوان از مطالعات انجام شده بر رژنراسیون پریودنتال اقتباس شده است.^{۴۹،۵۰} و در اواسط دهه ۱۹۸۰ با آزمایش‌های preclinical آغاز شد.^{۵۱-۵۳}

می‌شود. به نظر می‌رسد تمایز غضروف میانی در صورتی که سلول‌های استئوپروژنی‌تور القا شوند، تحریک شوند، اجباری باشد. نکته مهم این است که پاسخ همیشه به صورت تشکیل غیرمستقیم استخوان است.

در استخوانسازی ارتوتوپیک، سلول‌های استئوپروژنی‌تور در بافت‌هایی که در مجاورت مستقیم استخوان قرار دارند، مانند استرومای مغز استخوان، پریوستئوم، اندوستئوم و کانال‌های اینتراکورتیکال یافت می‌شوند. این سلول‌ها به سیگنال‌های القایی با تکثیر و تمایز مستقیم به استئوبلاست‌ها پاسخ می‌دهند. بنابراین، در orthotopic bone induction، عوامل القایی بر روی سلول‌های استئوپروژنی‌تور مشخصی عمل می‌کنند و پاسخ سلولی تشکیل مستقیم استخوان است. فاز تاخیر کوتاه است - به ندرت بیشتر از ۱ تا ۳ روز - و استخوان تازه تشکیل شده روی سطوح استخوانی از قبل موجود قرار می‌گیرد.

ترمیم نقایص استخوانی

ترمیم نقایص تجربی استخوان (experimental bone defects) مدل خوبی برای مطالعه رژنراسیون استخوان است. برخلاف شکستگی‌ها، نقایص کمتر تحت تأثیر فاکتورهای مکانیکی و انسداد خونرسانی قرار دارند.^{۴۳} Johner ترمیم حفرات ایجادشده با قطر ۰/۱ تا ۱/۰ میلی متر را در تیبیا خرگوش بررسی کرد. تشکیل استخوان در این حفرات در عرض چند روز، بدون تحلیل استئوکلاستیک قبلی شروع می‌شود و یک وابستگی واضح به اندازه را نشان می‌دهد. حفراتی با قطری در محدوده استئون‌ها (۰/۲ میلی متر) به صورت متحدالمرکز با استخوان لاملار پر می‌شوند. در حفرات بزرگ‌تر، ابتدا داربستی از استخوان woven تشکیل می‌شود و سپس استخوان لاملار در فضاهای تازه تشکیل شده بین تراپیکولی (intertrabecular) که دارای قطر متناظر ۱۵۰ تا ۲۰۰ میکرومتر هستند، رسوب می‌کند. اگرچه که در رشد appositional، سرعت رسوب ماتریکس استخوان لاملار به چند میکرون در روز محدود می‌شود، ولی استخوان woven به سرعت نقایص بزرگتر را برطرف می‌کند و پس از ۴ هفته، هر دو نقص کوچک و بزرگتر به طور کامل با استخوان متراکم پر می‌شوند.

بهرحال، آستانه‌ای برای این پل زدن سریع توسط استخوان woven وجود دارد. این آستانه برای حفرات ایجاد شده در استخوان کورتیکال خرگوش در حدود ۱ میلی متر است.^{۴۳} مطالعات تجربی روی رشد استخوانی در اجزای استابولار متخلخل در

اصل GBR

اصل کلیدی GBR این است که سلول‌های نامطلوب بافت‌های غیراستئوژنیک را از تداخل در رژنراسیون استخوان دور نگه دارد. برای این منظور، یک غشای سدکننده‌ی فیزیکی بین ناحیه‌ای که قرار است با استخوان جدید پیوند شود و بافت نرم مجاور آن قرار می‌گیرد. از آنجایی که استخوان بافتی با رشد نسبتاً آهسته است، هم فیبروبلاست‌ها و هم سلول‌های اپیتلیال این فرصت را دارند که فضای موجود را به طور مؤثرتری در طول ترمیم زخم اشغال کنند و بافت نرم همبندی را بسیار سریع‌تر از رشد استخوان بسازند. اگر عملکرد سد انسدادی به اندازه کافی طول بکشد و اگر غشای سد کننده به حفره‌ی دهان اکسپوز نشود، شرایط بهینه‌ای برای رشد عروق خونی از استخوان ساکن وجود دارد و به سلول‌های بنیادی و سلول‌های استئوپروژنی‌تور اجازه می‌دهد تا به استئوبلاست‌ها پی که ماتریکس استخوان را تولید می‌کنند، تمایز یابند. به عبارت دیگر، غشای سد کننده فضایی مجزا ایجاد می‌کند که به استخوان اجازه می‌دهد تا از ظرفیت ترمیمی بزرگ و طبیعی خود به‌صورت بدون مزاحم یا محافظت شده استفاده کند.

شایان ذکر است که تئوری انسداد کامل سلول (total cell occlusion) با آگاهی از اینکه انتقال مواد مغذی از طریق غشا ممکن است برای رژنراسیون موفق استخوان مهم باشد، به چالش کشیده شده است.^{۵۴،۵۵} در واقع، مشخص شد که غشاهای (macroporous membranes) برای روش‌های GBR و رژنراسیون هدایت شده‌ی بافت (GTR) قابل پیش‌بینی‌تر هستند و نسبت به غشاهای انسدادی (occlusive membranes) برای درمان بالینی بدون عارضه سودمندتر هستند.^{۵۶،۵۷} اخیراً، عملکرد یک غشا به‌عنوان یک سد جداکننده‌ی بافتی محض مورد سوال قرار گرفته است. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد غشا‌های خاصی عملکردهایی فراتر از نقش یک سد را دارند.^{۵۸} این داده‌های در حال ظهور نشان می‌دهند که غشا به طور فعال در رژنراسیون نقایص زیرین استخوانی مشارکت دارد. تعجب آور نیست اگر پاسخ خاص ماکروفاژ به یک بیوماتریال، در این اثر کمک کننده دخیل باشد.

بیوماتریال مورد استفاده برای GBR

غشاهای سد کننده

در عمل، غشای سد کننده در تماس مستقیم با سطح خارجی استخوان اطراف نقص قرار می‌گیرد و فلیپ موکوپریوستال در

جای خود قرار می‌گیرد و بخیه می‌شود. درمانگران به طیف وسیعی از مواد غشا برای GBR دسترسی دارند. برای انتخاب بهترین ماده‌ی مناسب برای یک استفاده‌ی بالینی خاص، لازم است ملزومات اساسی مواد غشا مورد استفاده در این اندیکاسیون‌ها را بدانید. این ویژگی‌های اساسی شامل موارد زیر است:

- زیست سازگاری
- سدکنندگی سلولی (occlusivity, occlusiveness)
- قابلیت ساخت فضا و حفظ فضا
- یکپارچگی بافت
- تجزیه پذیری
- کاربری کلینیکی (Clinical handling)
- استعداد داشتن عوارض

در حالی که در فاز پیشگام GBR در اواخر دهه ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، غشا پلی‌تترافلورواتیلن منبسط شده غیرقابل جذب (ePTFE) غالب بود، غشا‌های قابل جذب بعداً مورد ارزیابی قرار گرفتند. هم غشا‌های غیرقابل جذب و هم قابل جذب دارای مزایا و معایب ذاتی هستند.

غشا‌های غیر قابل جذب

پرکاربردترین نوع غشا غیرقابل جذب از PTFE ساخته شده است. این ماده در اصل در اواخر دهه ۱۹۶۰ توسعه یافت و بازاریابی آن در سال ۱۹۷۱ آغاز شد. ماهیت PTFE آگریز است و از نظر بیولوژیکی خنثی است، که این بیوماتریال را غیرقابل جذب می‌کند. بنابراین، مزیت اصلی، عملکرد سد بودن عالی آن است، در حالی که عیب اصلی آن نیاز به جراحی دوم برای برداشتن غشا است. غشا ePTFE با قرار دادن PTFE تحت strain کششی بالا تولید می‌شود که منجر به وسیع‌تر شدن آن و تشکیل یک ریز ساختار (microstructure) متخلخل می‌شود. متداول‌ترین غشا ePTFE یک طراحی دوبخشی دارد با یک بخش متراکم و یک بخش با تراکم کم تر. بخش متراکم داخلی (مرکزی)، که بر روی فضای نقص قرار دارد، دارای منافذی با اندازه‌ی کمتر از ۸ میکرومتر است که امکان تبادل مایع را فراهم می‌کند و در عین حال از نفوذ سلول‌ها جلوگیری می‌کند (شکل ۱۸-۲). در مقابل، ریزساختار بخش خارجی، که در تماس با استخوان مارجین نقص است، تراکمش کمتر است؛ منافذی به عرض ۲۰ تا ۲۵ میکرومتر دارد و ساختار سطحی دارد که چسبندگی لخته خون و اتصال بافت همبند نرم به غشا و تهاجم به آن را تقویت می‌کند، که در نهایت منجر به یکپارچگی

و حتی منجر به تحلیل استخوان شود.^{۶۱} بیشتر غشا های قابل جذب مورد استفاده ی بالینی، از کلاژن پردازش شده یا پلی استرهای آلیفاتیک ساخته شده اند.

غشاهای سنتتیک

پلی استرهای سنتتیک که به عنوان بیومتریال غشای سدکننده استفاده می شوند، پلی گلیکولیدها (PGAs)، پلی لاکتیدها (PLA) یا کوپلیمرهای آنها هستند. پلی استرهای آلیفاتیک دیگری که استفاده می شوند، پلی دی اکسانون ها^{۶۲} و تری متیلن کرینات ها هستند.^{۶۳} این بیومتریال های سنتتیک هم مزایا و هم معایبی دارند. آنها را می توان در مقادیر تقریباً نامحدود در دسترس قرار داد. مزیت دیگر، توانایی PLA، PGA و کوپلیمرهای آنها برای تجزیه کامل به دی اکسید کربن و آب از طریق چرخه کربس است.^{۶۴} فاکتورهای متعددی شناخته شده اند که بر تجزیه پلیمرهای قابل جذب تأثیر می گذارند مانند ساختار و ترکیب شیمیایی، وزن مولکولی، شکل، شرایط فرآوری، فرآیندهای استریل کردن، فاکتورهای فیزیکی و شیمیایی و مکانیسم هیدرولیز.^{۶۵،۶۶} استفاده از این پلیمرها به صورت پلیت ها، پیچ های استخوان و وسایل حامل دارو و فاکتورهای رشد با واکنش های التهابی و واکنش های جسم خارجی در جراحی ارتوپدی و ماگزولوفاشیال و دندان پزشکی ایمپلنت مرتبط است (شکل ۱۹-۲). در موارد خاص، حتی ممکن است به دبریدمان جراحی و خارج کردن بیومتریال نیاز باشد.^{۶۷-۷۱}

غشا های کلاژن

اکثر غشاهای قابل جذب طبیعی از کلاژن بافت های حیوانی ساخته شده اند، اگرچه منابع انسانی نیز به خوبی وجود دارند. غشا های کلاژن منابع بافتی مختلفی دارند، از جمله تاندون گاو، پوست گاو، پوست گوساله، پوست خوک و پوست انسان از اجساد.^{۷۲} کلاژن فراوان ترین پروتئین ماتریکس خارج سلولی در بدن است. کلاژن وظایف ساختاری مهمی را برعهده دارد و همچنین اتصال سلولی، تمایز سلولی، ترمیم بافت و رژنراسیون بافت را تقویت می کند.^{۷۳،۷۴} بیومتریال های بر پایه ی کلاژن به طور گسترده در موارد زیست پزشکی استفاده می شوند، چون به شدت محیط خارج سلولی را تقلید می کنند. علاوه بر این، کلاژن ایمونوژنیسیته پایینی دارد و هموستاتیک است.^{۷۵}

از سوی دیگر، غشا های کلاژن خواص مکانیکی نامطلوبی دارند^{۷۶} و ممکن است کارکرد سدی آن ها ناکافی باشد، زیرا آنها خیلی سریع از طریق فعالیت های آنزیمی ماکرو فاژها و

بافت می شود (شکل b ۱۸-۲). در دندانپزشکی، غشاهای ePT-FE در طول فاز تکامل development phase هر دو تکنیک (GTR و GBR) در دهه ۱۹۸۰ و اوایل دهه ۱۹۹۰ به استاندارد برای روش های GTR و GBR تبدیل شدند.^{۵۹}

PTFE با تراکم بالا (dPTFE (High-density PTFE) با ePTFE متفاوت است زیرا دارای منافذ در مقیاس زیر میکرون (۰/۲ میکرومتر) است. چسبندگی و نفوذ باکتری به دلیل تراکم بالا و اندازه کوچک منافذ غشا حذف می شود. بسته شدن اولیه ی بافت نرم مورد نیاز نیست که اجازه می دهد تا بافت با یک غشای سدکننده که به محیط دهان اکسپوز است، ترمیم یابد. برای غلبه بر مشکل کلاپس غشا، غشا PTFE را می توان به صورت مکانیکی با تیتانیوم تثبیت کرد که به عنوان یک PTFE تقویت شده با تیتانیوم (titanium-reinforced) شناخته می شود. به عنوان جایگزین، ممکن است غشا های ساخته شده از مش های فلزی متشکل از تیتانیوم یا آلیاژ تیتانیوم و آلیاژ کبالت کروم استفاده شوند.^{۶۰}

همانطور که قبلاً ذکر شد، یکی از معایب بزرگ غشا های غیرقابل جذب نیاز به برداشتن آنها با یک مداخله جراحی اضافی است. علاوه بر این، عوارض مرتبط با غشا های ePT-FE شامل FE handling دشوار به دلیل ماهیت آبریز آن ها، کلاپس غشا و اکسپوژر غشا است که اغلب منجر به عفونت و به خطر افتادن نتیجه رژنراتیو می شود. این عوارض محرکی برای امتحان نسل دیگری از بیومتریال، غشا های قابل جذب، بود.

غشا های قابل جذب

همانطور که از نام آن مشخص است، غشا های قابل جذب یا زیست تخریب پذیر در بدن تجزیه می شوند و به مرور زمان از بین می روند. بنابراین، آنها این مزیت را دارند که نیاز به یک جراحی اضافی برای خارج کردن بیومتریال را از بین می برند. دو دسته اصلی از غشا های قابل جذب وجود دارد: (۱) پلیمرهای سنتتیک و (۲) پلیمرهای مشتق شده از منابع مختلف حیوانی. هر غشا دارای خواص فیزیکی و شیمیایی متمایز و اثرات بیولوژیکی است. فرآیند تجزیه اثر مهمی بر نتیجه دارد، زیرا (۱) اگر تجزیه خیلی سریع اتفاق بیفتد، بیومتریال ممکن است فرصتی برای انجام عملکرد خود به عنوان یک سد را نداشته باشد، و (۲) محصولات تجزیه ممکن است منجر به واکنش های نامطلوب بافت شود، از جمله واکنش های جسم خارجی، که ممکن است مانع یکپارچگی بافت و تشکیل استخوان شده

- فراهم کردن ساپورت مکانیکی برای جلوگیری از کلاپس غشا
- تثبیت لخته‌ی خون
- اجازه به رشد عروق خونی
- عمل به عنوان یک داربست استئوکاندکتیو برای رشد استخوان
- ممکن است استئواینداکتیو باشد
- ممکن است حاوی سلول‌های استخوانی باشد
- در استخوان ادغام شده یا با استخوان جایگزین شود
- محافظت از حجم پیوند شده در مقابل تحلیل

اندیکاسیون‌های بالینی برای استفاده از مواد فیلر استخوان از پیوند نقایص مینور استخوانی پری ایمپلنت تا رژنراسیون نقایص بزرگ پیوسته متغیر است. با توجه به این طیف وسیع از اهداف، انتظار می‌رود که یک ماده واحد نتواند همه‌ی نیازها را برآورده کند. بنابراین، اغلب لازم است دو یا چند ماده ترکیب شوند تا یک نتیجه درمان موفقیت‌آمیز و قابل پیش‌بینی به دست آید. مواد فیلر استخوان را می‌توان یا از فردی که تحت درمان قرار می‌گیرد (پیوند‌های استخوانی اتوژن یا اتوگرفت) یا از یک منبع خارجی (مواد جایگزین استخوان) تهیه کرد. مواد جایگزین استخوان به استخوان آلوزنیک، استخوان زئوژنیک و جایگزین‌های پیوند استخوانی آلوپلاستیک (سنتتیک) تقسیم می‌شوند. شکل ۲-۲۲ یک طبقه‌بندی رایج از مواد پیوند استخوان را نشان می‌دهد. این مواد دارای ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی متفاوتی هستند.

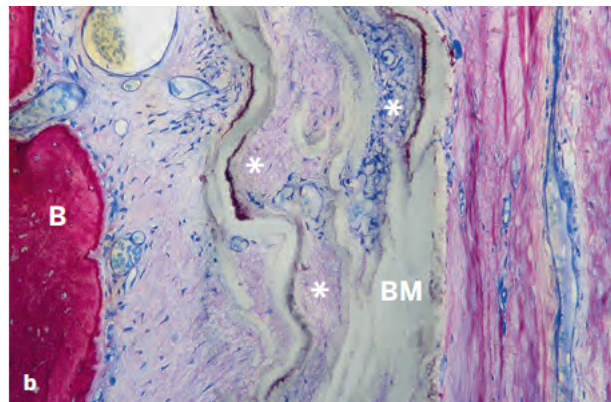
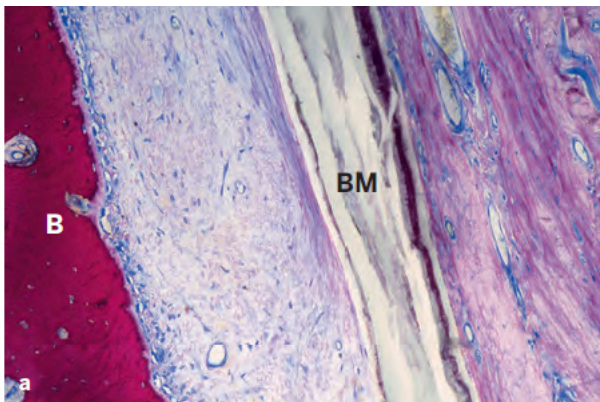
خواص بیولوژیکی معمولاً به شرح زیر است:

- استئوکاندکتیو
- استئواینداکتیو
- استئوژنیک

نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئار تجزیه می‌شوند.^{۷۷-۷۹} تجزیه‌ی غشا‌های کلاژن به دی‌اکسید کربن و آب توسط کلاژنازهای اندوژن ایجاد می‌شود.^{۷۵} برای طولانی کردن عملکرد سدی، تعدادی از تکنولوژی‌های کراس‌لینک کردن مانند نور ماوراء بنفش، فرمالدهید، گلو تارآلدهید، دی‌فنیل فسفوریل آزید، و هگزامتیلن دی‌ایزوسیانات استفاده شده است.^{۸۰،۸۱} گزارش شده است که تکنیک گلو تارآلدهید بقایای سیتوتوکسیکی را بر جای می‌گذارد.^{۸۲} درجه کراس‌لینک کلاژن بر سرعت تجزیه تأثیر معکوس دارد.^{۸۳} استخوانی شدن غشا پدیده‌ای است که در غشا‌های کلاژن با کراس‌لینک معینی مشاهده می‌شود. به نظر می‌رسد کلاژن تغییر یافته باعث استخوان‌سازی غشا می‌شود.^{۸۴،۸۵} در حال حاضر غشا‌های کلاژن بدون کراس‌لینک غشای انتخابی برای اکثر روش‌های GBR هستند، در حالی که غشا‌های غیرقابل جذب ساخته شده از dPTFE ممکن است فقط برای روش‌های پیوند عمودی انتخابی توصیه شوند. شکل‌های ۲۰-۲ و ۲۱-۲ دنتیجی‌ی رژنراتیو عالی را نشان می‌دهند که یک غشا کلاژن بدون کراس‌لینک برای پوشش یک نقص استخوانی ایجاد شده به ترتیب در کالواریای خرگوش یا لترال ایمپلنت دندان استفاده شد.

پیوند‌های استخوان و مواد جایگزین استخوان

از آنجایی که اکثر غشا‌های قابل جذب و تا حدی غشا‌های ePTFE، عمدتاً به دلیل استحکام ناکافی قادر به حفظ فضای نقص نیستند، این غشا‌ها اغلب در ترکیب با پیوند‌های استخوانی اتوژن، مواد جایگزین استخوان یا پیوند‌های ترکیبی استفاده می‌شوند. با این حال، فیلر‌های استخوان اهداف بسیار بیشتری از جمله موارد زیر را انجام می‌دهند:



شکل ۱۸-۲: بخش‌های بافت نرم و سخت در مجاورت یک غشای سد کننده‌ی ePTFE (BM)؛ سکنش‌های زمینه‌ای؛ رنگ آمیزی تولویدین بلو و رنگ آمیزی سطحی basic fuchsin. (a) بخش متراکم غشای سد کننده، یک بخش مخاطی خارجی را از یک محفظه بافت همبند نرم داخلی که عمدتاً از بخش استخوان (B) قابل دسترسی است، جدا می‌کند. هیچ نشانه‌ای از واکنش جسم خارجی وجود ندارد. (b) بخش متخلخل غشای سد کننده (ستاره‌ها) اجازه رشد عروق خونی و سلول‌ها را به درون شکاف‌های غشا می‌دهد.

سلول‌های مطلوب اولیه در روش‌های GBR، سلول‌های استئوژنیک (یعنی استئوبلاست‌ها، bone-lining cells، پره استئوبلاست‌ها و سلول‌های بنیادی pluripotent) هستند. این سلول‌ها در استخوان تراکولار بیشترین تعداد و در استخوان متراکم کمترین تعداد را دارند. پتانسیل استئوژنیک در افراد سالم جوان بیشتر از بیماران مسن است. که عمدتاً به دلیل کاهش ظرفیت تکثیر سلول‌های استئوپروژنیتور در افراد مسن است، نه به دلیل اختلال در عملکرد استئوبلاست‌ها.^{۸۸} وجود استئوسیت‌های زنده در استخوان اتوژن پیوند شده این که سلول‌ها می‌توانند در فرآیند پیوند زنده بمانند را تایید می‌کند، اما اینکه آیا استئوسیت‌های پیوند شده نقشی در تشکیل استخوان دارند، به همان اندازه‌ی عملکرد احتمالی آن، کم شناخته شده است. همانطور که قبلاً ذکر شد، استئوسیت‌ها نقش بسیار مهمی در فیزیولوژی استخوان دارند.

اتوگرفت‌ها را می‌توان از محل‌های مختلف داخل دهانی یا خارج دهانی برداشت کرد (جدول ۱-۲) و می‌تواند به اشکال مختلف استفاده شوند (جدول ۲-۲).^{۸۹} هم اتوگرفت‌ها و هم مواد جایگزین استخوان را می‌توان به صورت پیوند‌های بلاک که خارج از حوصله این فصل هستند یا به صورت پیوند‌های پارَتیکولیت استفاده کرد.

پیوند‌های پارَتیکولیت اتوژن

ذرات استخوان معمولاً در نواحی که به استحکام مکانیکی نیاز نیست، به کار می‌روند، مانند نقص استخوانی پری ایمپلنت یا در روش‌های بالا بردن کف سینوس. استخوان پارَتیکولیت را می‌توان مستقیماً با یک bone scraper (ذرات استخوان)، با دستگاه پیزوالکتریک، با bone collector (bone slurry یا dust)، یا به طور غیرمستقیم از یک بلاک استخوان برداشت شده که در bone mill آسیاب می‌شود، برداشت کرد. هر چه مساحت نسبی سطح بیشتر باشد، پتانسیل استئوکاندکتیو و استئوایندکتیو استخوان اتوژن بیشتر است. چون مساحت بیشتر سطح باعث آزادسازی غیر فعال فاکتورهای رشد و آزادسازی فعال تر فاکتورهای رشد توسط استئوکلاست‌ها، هنگامی که آنها ماتریکس استخوان را جذب می‌کنند، می‌شود.^{۸۷} در حالی که پتانسیل osteopromotive یک اتوگرفت وقتی به صورت پارَتیکولیت است، افزایش می‌یابد، تعداد کل سلول‌های استئوژنیک سالم حین دستکاری مکانیکی پیوند کاهش می‌یابد.^{۹۰} هرچه ذرات کوچکتر باشند، پایداری پیوند

مواد استئوکاندکتیو دارای یک ماتریکس هستند که به عنوان داربست یا چارچوب عمل می‌کند. این ماتریکس به عنوان یک الگو و یک شالوده‌ی وسیع شده محکم برای رسوب استخوان استفاده می‌شود. مواد با خواص استئوایندکتیو حاوی پروتئین‌هایی (BMPs) هستند که تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی uncommitted را برای تبدیل شدن به استئوبلاست‌ها تحریک و حمایت می‌کنند. استئوژنیک به این معنی است که استخوان اتوژن حاوی سلول‌های استخوان (bone-lining cells، استئوبلاست، سلول‌های بنیادی uncommitted استئوبلاست و/یا استئوسیت‌ها) است که می‌توانند به طور مستقیم یا غیرمستقیم از تشکیل استخوان در محل پیوند حمایت کنند.

پیوند‌های استخوانی اتوژن

استخوان اتوژن یک ماده‌ی پیوند استخوان ترجیحی است زیرا دارای خواص استئوایندکتیو، استئوژنیک و استئوکاندکتیو می‌باشد. با این حال، برداشت استخوان اتوژن ممکن است به مداخله جراحی اضافی نیاز داشته باشد که زمان عمل، هزینه‌ها، از دست دادن خون حین عمل، درد و زمان بهبودی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، با افزایش خطر عوارض ناحیه‌ی دهنده (به عنوان مثال، افزایش درد پس از عمل، آسیب به عصب، آسیب عروق خونی، هماتوم، عفونت، تشکیل فتق (hernia formation)، و معایب زیبایی) همراه است. در نهایت، ممکن است منبع استخوان اتوژن برای پیوند محدود باشد. با پیوند استخوان اتوژن، فاکتورهای رشد محرک استخوان و سلول‌های استئوژنیک زنده به محل گیرنده آورده می‌شوند.^{۸۶} تعداد سلول‌ها و غلظت فاکتورهای رشد، تنوع زیاد بین فردی و درون فردی را نشان می‌دهد و تا حد زیادی به سن بیمار، وجود بیماری‌های سیستمیک و محل دهنده بستگی دارد. فاکتورهای رشد شامل BMPs، TGF- β ، IGF، PDGF و FGF هستند. آنها عمدتاً در ماتریکس استخوان وجود دارند و به صورت غیرفعال یا در طی جذب اتوگرفت‌ها آزاد می‌شوند. هر چه مساحت سطح اتوگرفت بیشتر باشد، فاکتورهای رشد سریعتر آزاد می‌شوند. این بدان معناست که فاکتورهای رشد بلاک استخوان اسفنجی راحت‌تر از بلاک‌های استخوان متراکم آزاد می‌شوند و اتوگرفت‌های پارَتیکولیت نسبت به بلاک‌ها، فاکتورهای رشد محرک استخوان را سریع‌تر آزاد می‌کنند.^{۸۷} اطلاعات بیشتر در مورد آزادسازی فاکتور رشد از پیوند استخوان اتوژن در فصل ۳ مورد بحث قرار گرفته است.

آلوگرفت‌ها

آلوگرفت‌ها شامل استخوانی است که از یک اهداکننده به دست می‌آید و در عضوی از همان گونه استفاده می‌شود. پیوند استخوان از فردی به فرد دیگر بیش از ۱۳۰ سال است که در جراحی ارتوپدی انجام می‌شود.^{۱۰۱}

آلوگرفت‌ها معمولاً در بانک‌های استخوان ذخیره می‌شوند و ممکن است به صورت استخوان تازه منجمد (FFB)، آلوگرفت استخوانی منجمد خشک شده (FDBA)، یا آلوگرفت استخوانی منجمد خشک شده غیر مینرالیزه (DFDBA) استفاده شوند. به دلیل خطر بالای رد ایمنی و انتقال بیماری FFB به ندرت در روش‌های GBR استفاده می‌شود، در حالی که گزارش شده freeze-drying کردن FDBA و DFDBA ایمن‌تر است. مواد را کاهش می‌دهد و به طور بالقوه نتیجه‌ی بالینی را بهبود می‌بخشد. آلوگرفت‌ها به صورت بلاک یا به شکل پارتنیکولیت با منشأ کورتیکال و اسفنجی در دسترس هستند.^{۱۰۲،۱۰۳}

نشان داده شده است که FDBA و DFDBA زیست سازگار هستند و حاوی مولکول‌های استئواینداکتیو مانند BMPs هستند.^{۱۰۴} دیمینرالیزاسیون آلوگرفت‌ها برای ظاهر ساختن BMP ها و به علاوه افزایش پتانسیل فوری استئواینداکتیو تعیین شده است. با این حال، FDBA مقداری از ثبات مکانیکی خود را در طول فرآیند دیمینرالیزاسیون از دست می‌دهد، و بنابراین اگر نقایص استخوانی self-contained نباشند، DFDBA باید در ترکیب با یک ماده فضا نگهدار استفاده شود. نشان داده شده است که دسته‌های مختلف DFDBA حاوی غلظت‌های بسیار متفاوتی از BMPs هستند،^{۱۰۵} و بنابراین می‌توان انتظار داشت که osteoinductivity به همان نسبت متفاوت باشد.

شواهد هیستولوژیک از یک مطالعه‌ی مقایسه‌ای تجربی در مندیل خوکچه‌ها نشان داد که آلوگرفت‌ها در مقایسه با اتوگرفت‌ها (کنترل مثبت) و لخته (کنترل منفی) باعث کاهش تشکیل استخوان جدید می‌شوند.^{۱۰۶} DFDBA خواص استئوکاندکتیو را نشان داد، اما پتانسیل osteoinductive را نتوانست نشان دهد.^{۱۰۶} بنابراین FDBA، FFB و DFDBA بدون شک حاوی مولکول‌های استئواینداکتیو هستند. با این حال، این مساله هنوز قابل بحث است که آیا غلظت این BMPها برای برانگیختن پتانسیل استئواینداکتیو به صورت بالینی کافی است یا خیر و اینکه آیا آنها به شکل فعال وجود دارند یا خیر.

آلوگرفت‌ها به طور گسترده در ایالات متحده استفاده می‌شوند، در حالی که مقررات محلی در اروپا جمع‌آوری استخوان انسان را محدود می‌کند. این امر محبوبیت آنها را در بین درمانگران محدود کرده است. در مقایسه با محدودیت‌های اتوگرفت‌ها، عارضه در ناحیه‌ی دهنده مطرح نیست و آلوگرفت‌ها در مقادیر فراوان در دسترس هستند. با این حال، همانطور که در اتوگرفت‌ها دیده شد، تحلیل گزارش شده است.^{۱۰۲}

زنوگرفت‌ها

زنوگرفت‌ها یا جایگزین‌های استخوان زنوژنیک، یا از مواد معدنی استخوان مشتق شده از حیوانات یا از مواد معدنی شبه استخوانی مشتق شده از مرجان‌ها یا جلبک‌های آهکی تشکیل می‌شود، که جزء آلی آن حذف شده است تا خطر واکنش‌های ایمنوژنیک یا انتقال بیماری‌ها از بین برود.

در تعداد کمی از گونه‌های مرجان‌های آهکی مشخص شد که دارای اسکلت کلسیم کربنات با هندسه‌ای شبیه به استخوان اسفنجی انسان، با macropores به هم پیوسته ۲۰ تا ۶۰۰ میکرومتری هستند. کلسیم کربنات مرجانی توسط یک واکنش تبادل hydrothermal با فسفر به هیدروکسی آپاتیت (HA) تبدیل می‌شود. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که پتانسیل استئوکاندکتیو جایگزین‌های استخوان مشتق شده از مرجان کمتر از سایر مواد جایگزین استخوان است.^{۱۰۶،۱۰۷} در حال حاضر، HA مرجانی به ندرت برای پیوندهای انله در روش‌های GBR استفاده می‌شود، زیرا میزان بالایی عوارض دیررس (late complications) دارد.^{۱۰۸} هنگامی که به صورت پارتنیکولیت استفاده می‌شود، گرانول‌ها تمایل به مهاجرت دارند و آنهایی که در محل پیوند شده حفظ شدند عمدتاً توسط بافت فیبروز محصور می‌شوند. از سوی دیگر، بلاک‌ها اغلب تشکیل استخوان را در سراسر حجم پیوند شده نشان می‌دهند، اما مستعد ایجاد دهی سنس دیررس هستند.^{۱۰۹}

همچنین گروهی از جلبک‌های دریایی وجود دارند که از یک اسکلت بیرونی کلسیفیه ساخته شده از کلسیم کربنات تشکیل شده‌اند. ماده طبیعی از طریق واکنش تبدالی با آمونیوم فسفات در دمای حدود ۷۰۰ درجه سانتیگراد به فلوروهیدروکسی آپاتیت تبدیل می‌شود. ساختار مورفولوژیک از منافذی تشکیل شده است که با قطر متوسط ۱۰ میکرومتر به صورت موازی مرتب شده‌اند و از طریق microperforations به هم متصل می‌شوند. بنابراین، شکل منفذ برای

این بیوماتریال را به طور خاص با ویژگی های موادی طراحی کرد که الزامات یک اندیکاسیون بالینی خاص را برآورده کند. شیمی، توزیع فاز بین مواد کریستالی و آمورف، اندازه کریستال، مورفولوژی و سایز توده، اندازه ذره، اندازه منفذ و اتصالات متقابل، ماکرو و نانو تخلخل، و زبری و بافت سطح در مقیاس ماکرو نانو قابل تنظیم است. درک بیشتر از اهمیت ویژگی های مختلف مواد به ما کمک کرده است تا بفهمیم چرا مواد با ترکیبات شیمیایی و ماکرومورفولوژی یکسان از نظر بیولوژیکی در داخل بدن بسیار متفاوت عمل کرده اند.

بیوماتریال های سنتتیک که در حال حاضر در بازار هستند را می توان به سه گروه تقسیم کرد: کلسیم فسفات ها (CaPs)، بیواکتیو گلاس ها و پلیمرها (شکل ۲۲-۲ را ببینید). از بین آنها، CaPs - و به ویژه HA و تری کلسیم فسفات (TCP) - به دلیل ترکیب آنها، که بسیار شبیه فاز معدنی استخوان است، به شدت مورد مطالعه قرار گرفته اند.^{۱۱۷} به طور کلی، HA به صورت استئوکانداکتیو و غیرقابل جذب در نظر گرفته می شود، در حالی که TCP نیز خاصیت استئوکانداکتیو را نشان می دهد اما به سرعت جذب می شود. بنابراین، ترکیبی از HA و TCP (کلسیم فسفات دو فازی (BCP)) با هدف بهره مندی از هر دو خاصیت حفظ پایدار فضا توسط HA و ساخت فضای قابل جذب TCP، مورد بررسی قرار گرفته است.^{۱۱۸} با تغییر نسبت HA:TCP، امکان تعدیل سرعت جایگزینی و فعالیت زیستی (bioactivity) این بیوماتریال ها وجود داشت.^{۱۱۹،۱۲۰}

برای درمانگران و بیمارانی که با کاشت مواد با منشأ انسانی یا حیوانی راحت نیستند، BCP ها جایگزین ارزشمندی هستند. دیدگاه های آینده ممکن است شامل گسترش یک انتخاب از دو تا سه BCP متناسب با اندیکاسیون های بالینی فردی باشد. یک زمینه تحقیقاتی بسیار جالب و امیدوارکننده، توسعه بیوماتریال ها (به ویژه BCPS) می باشد که استئواینداکتیو هستند. این OS-teoinduction ناشی از بیوماتریال یا ذاتی را نباید با القای بدون حضور بیوماتریال توسط سلول های استئوپروژنیو تمایز نیافته القایی اشتباه گرفت.^{۱۲۱} تا کنون، این osteoinduction ذاتی و وابسته به بیوماتریال در مدل های مختلف حیوانی و در انسان غیرقابل پیش بینی در نظر گرفته می شود. یک مکانیسم برای استخوان سازی هتروئوپیک القا شده توسط بیوماتریال پیشنهاد شده است، به عنوان مثال توسط Miron و Bohnner.^{۱۲۱}

بیوگلاس ها موادی بر پایه سیلیکا هستند که اولین بار در اوایل دهه ۱۹۷۰ معرفی شدند. این گلاس ها باند استخوانی را

رشد عروق ایده آل نیست، اما تهاجم سلولی به منافذ و رسوب استخوان به طور مستقیم بر روی سطح مواد مستند شده است.^{۱۱۰،۱۱۱} در عوض انتظار می رود که نئوواسکولاریزاسیون در بین ذرات جایگزین استخوان صورت گیرد. برخلاف HA های مرجانی، فلوروآپاتیت فیکوژنیک با تجزیه ی آنزیمی و سلولی به آهستگی جذب می شوند، اما نسبت به اتوگرفت ها با سرعت کمتری جذب می شوند.^{۱۱۰}

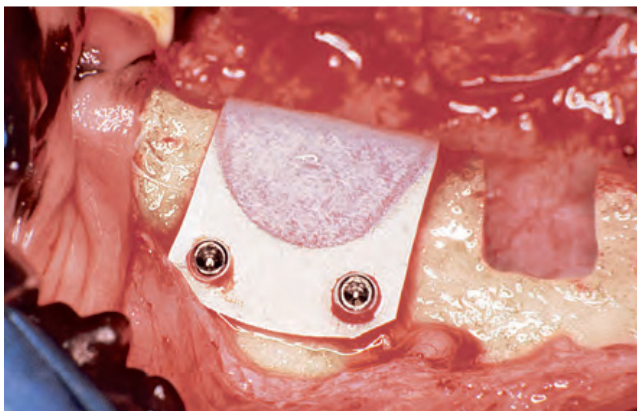
بیشتر زئوگرفت ها از منابع طبیعی استخوان در حیوانات منشأ می گیرند. به طور خاص، استخوان اسفنجی گاو به دلیل شباهت نزدیک آن به استخوان اسفنجی انسان به عنوان منبعی برای این مواد جایگزین استخوان استفاده شده است. جزء آلی به وسیله ی heat treatment، یک روش استخراج شیمیایی یا با ترکیبی از این دو حذف می شود تا خطر واکنش های ایمونولوژیک و انتقال بیماری از بین برود. از زمان اولین گزارشات انسفالوپاتی اسفنجی گاو، تمرکز ویژه ای بر توانایی این روش های استخراج برای حذف کامل تمام پروتئین ها از منبع استخوان گاو شده است.^{۱۱۲،۱۱۳} با این حال، با وجود خطر فرضی بقایای آلی در جایگزین های استخوان گاو، هیچ گزارشی مبنی بر انتقال بیماری با استفاده از این بیوماتریال وجود ندارد. در مقابل، چند مورد از انتقال HIV و هپاتیت مربوط به مواد آلوژنیک گزارش شده است.^{۱۱۴}

اگرچه روش های تولید زئوگرفت های مشتق شده از گاو، تأثیر زیادی بر رفتار بیولوژیکی آن ها دارند، آن ها عموماً زیست سازگار و استئوکانداکتیو هستند، به عنوان مثال، high-temperature treatment منجر به تشکیل کمتر استخوان و osteoconductivity کمتری شد.^{۱۰۷،۱۱۱،۱۱۵} این تفاوت به احتمال زیاد منعکس کننده تغییرات مربوط به تولید در ویژگی های سطح است. دمای بیش از ۱۰۰۰ درجه سانتیگراد باعث sintering هیدروکسی آپاتیت طبیعی شده و کریستال های آپاتیت رشد می کنند و فضاها بین کریستالی تا حد زیادی ناپدید می شوند.^{۱۱۶} این امر زبری و میکروتخلخل و نانو تخلخل مواد جایگزین استخوان را کاهش داده و قابلیت تبلور (crystallinity) را افزایش می دهد.

جایگزین های آلوپلاستیک استخوان

جایگزین های استخوان آلوپلاستیک یا سنتتیک این مزیت را دارند که هیچ خطری برای انتقال بیماری ندارند و در مقادیر زیاد در دسترس هستند. علاوه بر این، از نظر تئوری می توان

خون پر شد، و در ماه دو، بقایای لخته هنوز در قسمت میانی نقص قابل تشخیص بود (شکل‌های ۲۷-۲ و ۲۸-۲).^{۱۳۳} با این حال، بافت گرانولیشن و عروق خونی به طور کامل در هماتوم نفوذ کردند. اکنون اکثر حجم مجزا شده شامل یک بازسازی استخوان اسفنجی است که بین تراکول‌های خود، هزار تویی از فضاها‌ی مغز استخوان کوچک، درهم‌پیچیده و پر از بافت همبند پر عروق، شل و نرم را در بر می‌گیرد. هم عروق و هم بافت فیبروز با مغز استخوان اصلی در پایینین نقص در ارتباط بود. همانند گروه کنترل، تشکیل استخوان از مارژین‌های نقص شروع شد، از جایی که بر روی منافذ حفره مغز استخوان گسترش می‌یابد (شکل ۲۸-۲ را ببینید). بنابراین، اساساً سه مرکز تشکیل استخوان وجود داشت، و آن‌ها یک مهر و موم گنبدی شکل را بر روی منافذ حفره مغز استخوان تشکیل می‌دادند. از این پوشش‌های استخوانی، استخوان بیشتر به سمت مرکز فضای محدود به غشا گسترش یافت. هم رادیوگرافی (شکل ۲۹-۲) و هم سکشن‌های زمینه ای متوالی (شکل ۲۷-۲ را ببینید) این الگوی خاص ترمیم استخوان را نشان می‌دهند.^{۱۳۳} برای تصویری از مرکز سوم تشکیل استخوان در پایینین نقص شکل ۲۸-۲ را ببینید.



شکل ۲۵-۲: روش جراحی GBR. ۲ ماه پس از کشیدن دندان، دو نقص در مندیبل اکسپوز شده‌ی سگ ایجاد شد. نقص سمت راست باز است، اما سمت چپ با یک غشا ePTFE غیرقابل جذب پوشیده شده است. مینی اسکروها غشا را ثابت می‌کنند و گوشه‌های نقص را برای رادیوگرافی مشخص می‌کنند.

در نتیجه حضور گروه‌های سطحی واکنش‌پذیر سیلیکا، کلسیم و فسفات نشان می‌دهند که مشخصه این مواد است. اعتقاد بر این است که سیلیکا نقش مهمی در فعالیت زیستی دارد. بیواکتیو گلاس‌ها، مواد بسیار زیست سازگاری هستند. برخی از داده‌های تجربی از استفاده‌ی آن‌ها در روش‌های GBR مانند حفظ ریح و پیوند سینوس پشتیبانی می‌کنند. با این حال، محدودیت‌های ذاتی در محصولات بیوگلاس رایج وجود دارد. به دلیل ماهیت گرانولر و غیر متخلخل آن‌ها، نمی‌توانند به طور قابل اعتمادی به عنوان ابزارهای حفظ فضا عمل کنند، اگرچه در حال حاضر گلاس سرامیک‌های macroporous در دسترس هستند.^{۱۳۴}

ترمیم استخوان در نقایص محافظت شده با غشا بدون افزودن فیلر استخوان

الگوی ترمیم هیستولوژیک رژنراسیون استخوان در زیر یک غشای سد کننده، بدون افزودن فیلر استخوان، توسط Schenk و همکاران در یک مطالعه تجربی برجسته نشان داده شد.^{۱۳۳} ۲ ماه پس از کشیدن دندان، نقایص Saddle-type در مندیبل سگ‌ها ایجاد شد. نقایص با غشای سد کننده (تست) یا بدون آن (کنترل) پوشانده شدند (شکل ۲۵-۲). یک غشای استاندارد ePT- FE و دو غشا پیش‌الگوی متفاوت ePTFE تقویت شده با مش پلی پروپیلن استفاده شد. موقعیت غشاها توسط دو مینی اسکرو ثابت می‌شد. هیچ فیلر استخوانی استفاده نشد. با این حال، خون آسپیره شده داخل وریدی زیر هر غشا تزریق شد. تجزیه و تحلیل هیستولوژیک پس از دوره‌های ترمیم ۲ و ۴ ماهه انجام شد.

ترمیم بدون غشای سد کننده

نقایص کنترل یک الگوی ترمیم ثابت را نشان دادند که در آن تشکیل استخوان محدود به مارژین‌های نقص بود، یعنی دیواره‌های مزیدال و دیستال نقص و در پایینین نقص (شکل a ۲۶-۲). بسته شدن فضای مغز استخوان پس از ۲ ماه کامل شد، اما استخوان سازی پیشرفت بیشتری نداشت. در ماه چهار، تراکم استخوان اندکی افزایش یافته بود.

ترمیم زیر یک غشای سد کننده

محافظت با غشا منجر به تغییر چشمگیری در رژنراسیون استخوان شد. غشای ایجاد شده در حین جراحی را حفظ کرد و به طور واضح بخش بیرونی را که مخاط دهان را تشکیل می‌دهد از فضای داخلی که عمدتاً از حفره مغز استخوان قابل دسترسی بود جدا کرد (شکل b ۲۶-۲). این بخش داخلی در ابتدا با یک لخته ی

قدرت بیولوژیکی پیوندهای استخوان اتوژن

Maria B. Asparuhova, PhD

تاریخچه ی پیوند استخوان

تلاش برای پیوند بافت های حیوانی به انسان از زمان بقراط انجام شده بود. در طول سال ها، بسیاری از روش های مختلف جراحی به مصریان باستان نسبت داده شده است. هیچ نشانه ای از جراحی دندان در پاپيروس های پزشکی یا هنرهای تجسمی یافت نشد،^۱ اما پاپيروس Edwin Smith، که به عنوان رساله ای در زمینه ارتوپدی و تروماتولوژی شناخته می شود، با قطعیت نشان داد که مصریان باستان دانش زیادی از ارتوپدی داشتند.^۲

در عصر جدید، اولین پیوند غیر متجانس (heterologous) ثبت شده به سال ۱۶۶۸ برمی گردد و توسط جراح Job van Meekeren در آمستردام انجام شد. او تکه ای از جمجمه سگ را در جمجمه یک سرباز مجروح قرار داد. این جراحی عواقب مذهبی داشت زیرا پیوند حیوانی به یک مسیحی پیوند شده بود و سرباز تکفیر شد. گواه موفقیت جراحی انجام شده توسط ون میکران این واقعیت بود که وقتی سرباز از جراح خواست آن را بردارد تا بتواند مجدداً مورد پذیرش کلیسا واقع شود، قطعه به طور کامل {با بافت اطراف} یکی شده بود.^{۳،۴}

در سال ۱۶۷۴، تاجر و دانشمند هلندی Antonie Philips van Leeuwenhoek برای اولین بار، ساختار استخوان را که امروزه به عنوان کانال هاورسین (Haversian canals) شناخته می شود، را توصیف کرد. این یافته ها و بسیاری دیگر از یافته های او طی سال ها در تبادلات فلسفی در جامعه ی

سلطنتی (Philosophical Transactions of the Royal Society) منتشر شد. بنابراین ترسیم مفاهیم کالوس استخوان، ایمپلنت و تحلیل آغاز شد. از سال ۱۷۳۹ تا ۱۷۴۲، Henri-Louis Duhamel، پزشک فرانسوی، نتایج آزمایش های خود را بر روی حیوانات منتشر کرد و پیشنهاد کرد که پریوستوم نقشی محوری در فرآیند تشکیل استخوان دارد.^{۵-۷} Duhamel اشاره کرد که پریوستوم یک لایه استئوژنیک عمیق دارد که او آن را (cambium layer) نامید. آناتومیست سوئیسی، Albrecht von Haller، برخلاف این را ادعا کرد. به گفته von Haller، پریوستوم صرفاً به عنوان تکیه گاه رگ های خونی عمل می کند و این اگزودای شریان ها بود که باعث استخوان سازی می شود. در سال ۱۸۲۰، اولین عمل پیوند اتولوگ در آلمان انجام شد. پس از عمل جراحی برای کاهش فشار بین جمجمه ای با برداشتن یک قطعه جمجمه، Philipp Franz von Walther حفره را با تکه ای از استخوان برداشته شده از سر خود بیمار ترمیم کرد. توجه: ما از اصطلاح autologous برای اشاره به هر ماده ای استفاده می کنیم که در آن دهنده و گیرنده یک فرد هستند. Autogenous به موادی گفته می شود که بدون دستکاری خارجی تولید می شوند.

در سال ۱۸۶۱، جراح فرانسوی، Louis Léopold Ollier، پدیده بازسازی استخوان را مورد مطالعه قرار داد و برای اولین بار از اصطلاح پیوند استخوان (bone graft) استفاده کرد. Ollier زندگی خود را وقف تحقیق در مورد فرآیند استخوان

باید زیست سازگار باشد. زیست سازگاری تضمین می کند که پیوند حداقل درجه ای از التهاب یا سمیت را در داخل بدن ایجاد کند و حداقل خطر عوارض بیولوژیکی نامطلوب را به همراه داشته باشد (شکل a ۱-۳). پیوند استخوان باید استئوکاندکتیو باشد تا چسبندگی سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و سلول های استئوپروژنیاتور و به دنبال آن تکثیر و تمایز آن ها به استئوبلاست های بالغ را افزایش دهد. که امکان تولید، رسوب و مینرالیزاسیون ماتریکس خارج سلولی (ECM) را فراهم می کند (شکل b ۱-۳). علاوه بر این، ساختار پیوند باید امکان انتقال کافی گازها، مواد مغذی و فاکتورهای تنظیمی را برای پشتیبانی از این عملکردهای سلولی فراهم کند. به علاوه، جایگزین استخوان باید قابلیت فضا سازی (space-making) برای حفظ فضای ایجاد شده برای تشکیل استخوان و جلوگیری از کلاپس آن فضا را داشته باشد (شکل c ۱-۳). همچنین قابلیت فضا سازی پیوند برای ری واسکولاریزاسیون حجم پیوند شده مهم است. بنابراین، مهم است که پیوند استخوان را خیلی محکم در ناحیه پیوند فشرده نکنید، تا اجازه ی ری واسکولاریزاسیون مناسب را بدهد. ساختار پیوند استخوان باید اجازه رشد عروق خونی و در نتیجه تشکیل استخوان در داخل ماده ی جایگزین را بدهد.^{۱۶-۱۸} زمانی که پیوندهای particulate استفاده می شوند، رشد عروق بین پارتیکل های پیوند بیشتر اتفاق می افتد. خواص مکانیکی پیوندها بر قابلیت فضا سازی آن ها تأثیر زیادی می گذارد.^{۱۵} خواص مکانیکی ذرات استخوان اتوژن به طور گسترده ای متفاوت است و با توجه به محل و تکنیک برداشت و همچنین سن بیمار تعیین می شود.^{۱۹،۲۰} Freeze-drying استحکام مکانیکی بافت استخوان آلوگرفت را تا ۲۰٪ کاهش می دهد.^{۲۱} زونگرفت های معدنی استخوان گاو الاستیک مدولوس مشابه استخوان کورتیکال مندیبل دارند، در حالی که برخی از مواد آلوپلاستیک الاستیک مدولوس های بسیار بالاتری نسبت به سایر جایگزین های استخوان از خود نشان می دهند.^{۲۲،۲۳}

در نهایت، پیوند باید قابل جذب باشد تا اجازه ی جایگزینی با استخوان تازه تشکیل شده (regeneration) را از طریق انحلال شیمیایی غیرفعال و ریمادلینگ استخوان توسط استئوکلاست ها بدهد (شکل d ۱-۳).^{۲۴} جذب آن باید با سرعت قابل کنترلی اتفاق بیفتد که نزدیک به سرعت بازسازی بافت باشد. به طور کلی ترجیح داده می شود پیوند ایده آل سرعت جذب آهسته ای داشته باشد. یکی از دلایل این امر این است که

سازی ناشی از اجزای مختلف استخوان و کل استخوان کرد. آزمایش های او در سال ۱۸۶۷ در دو جلد با عنوان رساله تجربی و بالینی در مورد بازسازی استخوان ها و اصلاح مصنوعی بافت استخوانی (Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux) منتشر شد و نتیجه گیری او این بود که پریوستوم و استخوان پیوند شده زنده ماندند و در شرایط مناسب می توانند استئوژنیک شوند. پیوندهای مورد استفاده Ollier و معاصرانش همگی منشأ اتولوگ داشتند. پیوندهای غیر اتولوگ تقریباً به مدت ۲۰ سال مورد توجه قرار نگرفت تا اینکه در سال ۱۸۸۰، جراح اسکاتلندی، William Macewen، یک پیوند از تیبیای یک کودک مبتلا به راشیتیس را در استخوان بازو عفونی کودک دیگری قرار داد.^{۲۴} در سال های بعد، او یک قطعه از مندیبل را با پیوندی از استخوان دنده جایگزین کرد.

تاریخچه پیوند استخوان با انتشارات معتبر جراح آمریکایی Frederick Houdlette Albee در مورد جراحی کاشت استخوان ادامه یافت. در سال ۱۹۱۵، او "قوانین استفاده از پیوند استخوان" را معرفی کرد که هنوز هم اعمال می شود.^۹ پیوندهایی که Albee استفاده می کرد، همه اتولوگ بودند، از کمرست ایلپاک، trochanter، تیبیا، استخوان های کف پا، آرنج، نازک نی، یا جمجمه.^{۱۰} در سال ۱۹۴۲، Alberto In-clan، استاد جراحی ارتوپدی در دانشگاه هاوانا، اولین مفهوم حفظ پیوند استخوان (bone graft preservation) را معرفی کرد. که شامل قرار دادن پیوند به صورت غوطه ور در خون اهداکننده یا خون میزبان، در یک ظرف شیشه ای استریل بود که تا زمان استفاده از آن در یخچال نگهداری می شد.^{۱۱} فقط در سال ۱۹۴۷، با تکامل تکنیک های خنک سازی، بوش و ویلسون نیاز به حفظ پیوند استخوان در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد را گزارش کردند و آنها موفق شدند اولین بانک استخوان را برای قطعات کوچک بسازند.^{۱۲،۱۳}

خواص پیوندهای استخوان مورد نیاز برای تشکیل استخوان

پیوندهای استخوان در شماری از اندیکاسیون های بالینی استفاده می شود، از پیوند نقایص مینور پری ایمپلنت گرفته تا بازسازی نقایص پیوسته ی بزرگ. برای حمایت از تشکیل استخوان، پیوند استخوان باید دارای چندین ویژگی باشد (شکل ۱-۳ را ببینید).^{۱۴،۱۵} اول، پیوند، چه طبیعی و چه سنتتیک،

گرفته می‌شود، و بحث عمیقی در مورد ویژگی‌هایی که آن را چنین می‌کند، بعداً در این فصل مطرح می‌شود. در این بخش به طور خلاصه مزایا و معایب جایگزین‌های دیگر استخوان توضیح داده می‌شود. برای اطلاعات مفصل‌تر، فصل ۲ را ببینید.

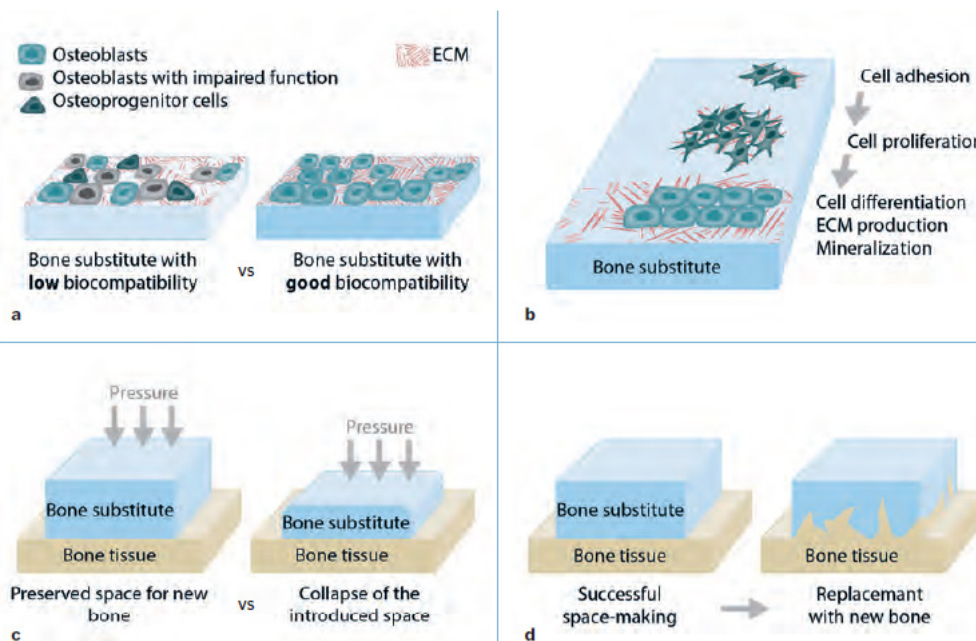
آلوگرفت‌ها

جایگزین‌های استخوان آلوژنیک، پیوندهایی هستند که از یک فرد از همان گونه برداشت می‌شوند.^{۲۵} پیوندهای آلوژنیک با توجه به پردازش آنها می‌توانند مینرالیزه باقی بمانند یا دمینرالیزه، fresh-frozen یا freeze-dried شوند. فرآیند دمینرالیزاسیون (به عنوان مثال، treatment با اسید هیدروکلریک) باعث کاهش محتوای کلسیم استخوان تا ۸٪ یا کمتر می‌شود. جایگزین‌های دمینرالیزه باعث کاهش پاسخ ایمنی از طرف میزبان و همچنین کاهش انتقال بیماری می‌شود. دمینرالیزاسیون آلوگرفت‌ها برای اکسپوز مولکول‌های استئوینداکتیو مانند پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان (BMPs) در نظر گرفته شده است تا پتانسیل فوری استئوینداکتیو آنها را افزایش دهد.^{۲۶} گزارش شده است که چنین پیوند‌هایی به طور مؤثری تشکیل استخوان جدید را در هنگام استفاده به عنوان پیوند اینله و در پیوند کف سینوس ماگزیلاری، تقویت می‌کنند.^{۲۷،۲۸} یک اشکال عمده ی آلوگرفت‌های دمینرالیزه، فقدان استحکام مکانیکی است.^{۲۵}

تحلیل سریع ممکن است منجر به از دست دادن پیوند قبل از تشکیل استخوان جدید یا بازسازی کافی شود. علاوه بر این، عدم جذب یا تجزیه زیستی (biodegradability) آهسته ممکن است منجر به ممانعت از تشکیل استخوان ناشی از استرس‌های فیزیولوژیکی شود که باعث ریمادلینگ و بلوغ بیشتر می‌شوند. قبل از اینکه مواد جدید جایگزین استخوان در درمان‌های بالینی معرفی شوند، خواص ذکر شده ی پیوندهای استخوانی باید به دقت ارزیابی شوند. مطالعات مبتنی بر آزمایشگاه in vitro با استفاده از سلول‌های استئوپروژنیو، پتانسیل مشخص کردن رفتار سلولی نسبت به ماده را دارند، به عنوان مثال، چسبندگی سلولی، مهاجرت، تکثیر، تمایز، و تولید ECM. مطالعات In vitro همچنین می‌توانند تعیین کنند که آیا سلول‌های مسئول تحلیل استخوان - یعنی استئوکلاست‌ها - می‌توانند لاکونا‌های تحلیلی را روی سطح ماده تشکیل دهند یا اینکه ممکن است انحلال فیزیکی شیمیایی رخ دهد.

مزایا و معایب پیوندهای استخوانی موجود

در سیستم طبقه‌بندی مبتنی بر منشأ، انواع معمول پیوند استخوان شامل اتوگرفت‌ها، آلوگرفت‌ها، آلوپلاست‌ها و زئوگرفت‌ها است. استخوان اتوژن که از بدن خود بیمار برداشته می‌شود، استاندارد طلایی در پیوند استخوان در نظر



شکل ۳-۱: خواص اصلی پیوندهای استخوانی مورد نیاز برای تشکیل استخوان. (a) زیست سازگاری. (b) استئوکنداکتیویته. (c) قابلیت فضا سازی. (d) Bioresorbability. ECM، ماتریکس خارج سلولی.

سریع تر استخوان را نشان می دهند.^{۴۱-۴۹} این به این دلیل است که در طول فرآیند تجزیه یون های کلسیم و فسفات از β -TCP آزاد می شوند و به عنوان ماده پشتیبان برای تشکیل استخوان جدید استفاده می شوند. علاوه بر این، جذب سریع β -TCP از طریق فرآیند creeping substitution، فضایی را برای ترمیم استخوان ایجاد می کند. با این حال، در مورفولوژی های پیچیده تر نقص (به عنوان مثال، بازسازی طرفی ریح) lateral (ridge augmentations)، قابلیت فضا سازی β -TCP قبل از تشکیل مقدار کافی استخوان جدید تمام می شود.^{۴۲} بنابراین، مخلوطی از β -TCP و یک جایگزین استخوان دیگر مانند استخوان آلوژنیک یا HA سنتتیک ترجیح داده می شود.^{۳۸}

بیواکتیو گلاس یکی دیگر از مواد آلوپلاستیک است که از دی اکسید سیلیکون، اکسید سدیم، اکسید کلسیم و پنتوکسید فسفر تشکیل شده است.^{۴۳} بیواکتیو گلاس ها پیوند به استخوان را در نتیجه ی حضور گروه های واکنش دهنده سطحی سیلیکا، کلسیم و فسفات نشان می دهند. علاوه بر این، بیواکتیو گلاس توانایی اتصال به استخوان و بافت نرم را دارد، که باعث افزایش تماس استخوان با پیوند شده و میزان ادغام بافت نرم در پیوند را کاهش می دهد.^{۴۳،۴۴} محدودیت اصلی بیواکتیو گلاس ها ساختار گرانولر و غیر متخلخل آنهاست که به آنها اجازه نمی دهد به طور قابل اعتمادی به عنوان فضا ساز عمل کنند.^{۴۵}

کلسیم سولفات، همچنین به عنوان گچ پاریس شناخته می شود، قدیمی ترین ماده آلوپلاستیک متشکل از کلسیم سولفات دی هیدرات است. اما به دلیل جذب سریع آن از نظر بالینی قابل اعتماد نیست.^{۳۶}

زنوگرفت ها

پیوندهایی که از یک گونه برداشت می شوند و به گونه ای متفاوت پیوند می شوند، پیوندهای زنوژنیک نامیده می شوند. آنها از منابع مرجانی، جلبک، خوک و گاو به دست می آیند. HA مرجانی یک ماده متخلخل با منشأ مرجان دریایی است که شبیه استخوان اسفنجی انسان است و بسته به روش پردازش می تواند طبیعی یا سنتتیک باشد. اغلب، کلسیم کربنات مرجانی توسط یک واکنش تبادل هیدروترمال با فسفر به HA تبدیل می شود. مطالعات تجربی نشان داده اند که اگرچه HA مرجانی تقریباً مشابه جزء معدنی استخوان است، پتانسیل استئوکاندکتیو آن نسبت به سایر مواد جایگزین استخوان کمتر مشخص است.^{۳۹} امروزه HA مرجانی به ندرت برای پیوند های انله در GBR استفاده می شود.

استخوان آلوژنیک Fresh-frozen از بیمارانی که تحت تعویض کامل مفصل ران قرار می گیرند یا از یک منبع جسد تازه به دست می آید.^{۴۹} از آنجایی که این پیوند استخوان خیلی کم پردازش شده است، محتوای سلولی و آلی را حفظ کرده است. و این منجر به واسکولاریزاسیون، ادغام و تشکیل خوب استخوان در پیوند می شود.^{۴۹} در واقع، چنین پیوندهایی به عنوان مواد پیوندی اینله و انله در بازایی استخوان آلوژنیک انسان^{۳۳-۳۵} با الگوی قابل پیش بینی تحلیل که عمدتاً در سال اول ترمیم اتفاق می افتد، مؤثر هستند.^{۳۲} با این حال، خطر بالای انتقال بیماری، مشکلات سازگاری ایمنی (immunocompatibility problems)، و رد ایمنی در هنگام استفاده از پیوند های آلوژنیک باقی می ماند.^{۳۳،۳۴} بنابراین، آلوگرفت استخوان fresh-frozen به ندرت در روش های GBR استفاده می شود.

در مقایسه با استخوان آلوژنیک fresh-frozen، کار با آلوگرفت freeze-dried آسان تر است و به راحتی در دمای اتاق نگهداری می شود.^{۳۵} خطر واکنش های ایمونولوژیک میزبان و انتقال بیماری را کاهش می دهد، اما پردازش آن سلول های osteopotent را حذف کرده و پروتئین های پیوند را دناتوره می کند. این کار منجر به واسکولاریزاسیون و ادغام کندتر و همچنین کاهش استحکام مکانیکی می شود.^{۲۵،۲۹}

آلوپلاست ها

جایگزین های استخوان آلوپلاستیک، مواد کاملاً سنتتیک پیوند استخوان هستند، و بنابراین، منبع نامحدودی از آنها وجود دارد.^{۴۵} انواع رایج جایگزین های استخوان آلوپلاستیک مشتقات کلسیم فسفات و کلسیم سولفات هستند. هنگامی که این ترکیبات در دمای بالا پردازش می شوند (فرآیندی به نام sintering) ساختارهای کریستالی با خواص مکانیکی و تخریب متغیر تولید می شود و سرامیک نامیده می شود.^{۲۵،۳۶} یک سرامیک آلوپلاستیک مورد استفاده ی رایج، هیدروکسی آپاتیت سنتتیک (HA) است که دارای ساختاری با جذب آهسته و بسیار کریستالی است که فاز غیر آلی استخوان را تقلید می کند.^{۳۶،۳۷} بتا-تری کلسیم فسفات (β -TCP) یکی دیگر از مواد آلوپلاستیک رایج است که بر خلاف HA، در طول دوره ترمیم، تحلیل زود هنگام را نشان می دهد و در نتیجه به دلیل از بین رفتن زود هنگام ساختار داربست پیوند، تولید استخوان ناکافی است.^{۳۸} به طور کلی، در نقایص استخوانی محافظت شده، جایگزین های استخوان β -TCP نسبت به مواد HA ترمیم

به رسپتورهای اینترگرین روی استئوکلاست ها متصل شده و چسبندگی آنها به ماده معدنی را در طول فرآیند تحلیل تقویت می کند. استئوپانتین با تشکیل podosomes و تنظیم بقای استئوکلاست و تحرک استئوکلاست نقش اساسی در ریمادلینگ استخوان ایفا می کند.^{۵۷}

سیالوپروتئین استخوان، مانند استئوپانتین، یکی دیگر از سیالوپروتئین های اصلی خانواده SIBLING است.^{۵۸} همچنین به آن سیالوپروتئین استخوان ۲ (BSP-۲) یا سیالوپروتئین متصل به اینترگرین (IBSP) نیز گفته می شود. تقریباً ۱۲ درصد از پروتئین غیرکلاژنی استخوان انسان را تشکیل می دهد. سیالوپروتئین استخوان نشان دهنده مرحله پایانی تمایز استئوبلاستیک و مرحله اولیه مینرالیزاسیون است. به کلسیم و هیدروکسی آپا تیت، سلول های استخوانی و کلاژن ها متصل می شود.^{۵۹}

استئوکلسین، همچنین به عنوان پروتئین حاوی گاما کربوکسی گلوتامیک اسید استخوان (BGLAP) شناخته می شود، فراوان ترین پروتئین غیرکلاژنی در استخوان و عاج است. هم توسط استئوبلاست ها و هم استئوسیت ها بیان می شود. استئوکلسین اتصال کلسیم را تقویت می کند و رسوب مواد معدنی را کنترل می کند و بنابراین به عنوان یک نشانگر متابولیسم سلول های استخوانی در نظر گرفته می شود. علاوه بر این، استئوکلسین دارای عملکرد اندوکرینی است. و به عنوان هورمونی عمل می کند که متابولیسم انرژی را در بافت های مختلف تنظیم می کند.^{۶۰-۶۲}

استخوان به طور فعال در طول زندگی توسط سلول های استخوانی تخصصی به نام استئوبلاست ها و استئوکلاست ها ساخته و ریمادل می شود.

ترکیب سلولی استخوان اتوژن

استئوکلاست ها سلول های اولیه ی درگیر در تحلیل استخوان هستند، در حالی که استئوبلاست ها سلول های مسئول تشکیل استخوان، از جمله ترشح پروتئین ماتریکس استخوان و مینرالیزاسیون استخوان هستند (شکل ۳-۳). پس از تکمیل تشکیل ماتریکس استخوان، برخی از استئوبلاست های بالغ به عنوان استئوسیت در استخوان محبوس می شوند، در حالی که برخی flat می شوند تا سطوح استخوانی غیر فعال را به عنوان bone-lining cells پوشانند. بنابراین، در حالت استراحت، سطوح مینرالیزه استخوان با bone-lining cells از دودمان استئوبلاست پوشانده می شود. فعالیت هر یک از این

(۲) گلیکوپروتئین ها: آلکالین فسفاتاز، فیبرونکتین، ترومبوسپوندين، و ویترونکتین

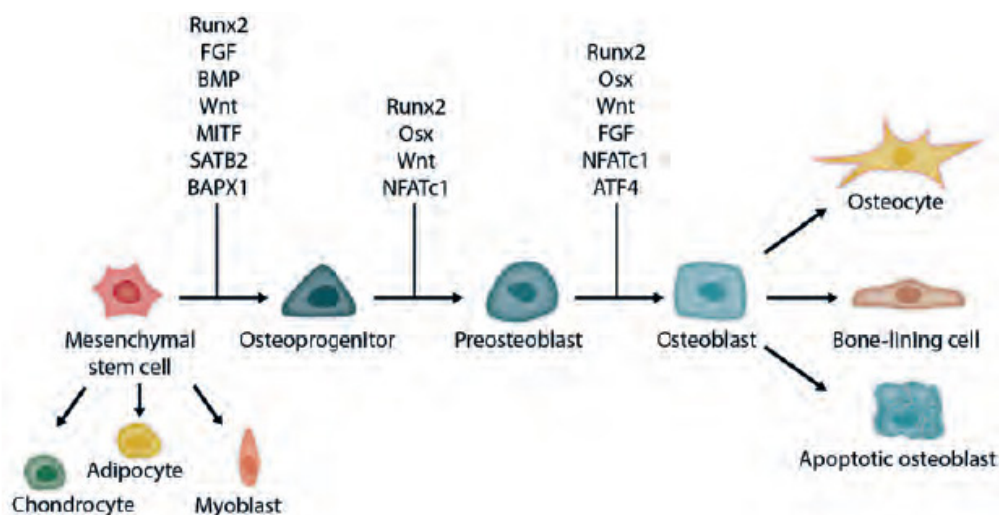
(۳) پروتئین هایی از خانواده small integrin-binding ligand (SIBLING) (N-linked glycoprotein) که با مینرالیزاسیون استخوان مرتبط هستند: فسفوپروتئین اسیدی-۱ ماتریکس عاج، فسفوگلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی، استئوپانتین و سیالوپروتئین

(۴) استئوکلسین که به عنوان پروتئین Gla استخوان نیز شناخته می شود

(۵) استئونکتین، همچنین به عنوان پروتئین ترشح شده اسیدی و غنی از سیستمین (SPARC) شناخته می شود. چهار تا از این پروتئین های غیرکلاژنی ماتریکس استخوان اغلب به عنوان نشانگرهای تشکیل استخوان استفاده می شوند.

^{۵۳} آلکا لین فسفاتاز (ALP) یک گلیکوپروتئین است که به عنوان پیش برنده ی فرآیند مینرالیزاسیون عمل می کند. هم در تجزیه ی فسفومونواسترهای آلی، که غلظت موضعی فسفات غیر آلی را افزایش می دهد، و هم در هیدرولیز مهارکننده های رسوب مواد معدنی مانند پیروفسفات ها نقش دارد.^{۵۴} خنثی سازی پیروفسفات ها در استخوان باعث رشد کریستال می شود و مینرالیزاسیون طبیعی را تضمین می کند. سطوح پایین یا از دست دادن عملکرد ALP منجر به وضعیتی به نام هیپوفسفاتازیا (hypophosphatasia) می شود. فنوتیپ های هیپوفسفاتازیا می توانند از یک از دست دادن زودهنگام دندان های شیری تا ناهنجاری های شدید استخوانی که منجر به مرگ نوزاد می شود متفاوت باشد. به طور معمول، انسوزورهای شیری قبل از ۴ سالگی می افتند و سایر دندان های شیری به درجات مختلف تحت تأثیر قرار می گیرند. با این حال، دندان های دائمی طبیعی هستند. دلیل از دست دادن زودهنگام دندان ها تشکیل سمنتوم معیوب است که اتصال دندان به استخوان را تحت تأثیر قرار می دهد.^{۵۵}

استئوپانتین که به نام سیالوپروتئین استخوان ۱ (BSP-۱) یا فسفوپروتئین ۱ ترشح شده (SPP۱) نیز شناخته می شود، یک گلیکوپروتئین غیرکلاژنی نسبتاً فراوان از خانواده SIBLING است که توسط استئوبلاست ها در مراحل اولیه استئوژنز ترشح می شود.^{۵۶} و رشد کریستال هیدروکسی آپاتیت را مهار می کند و به طور موضعی در مناطق با مینرالیزاسیون کم تر مانند لیگامان پیوندتال اطراف دندان ها و cement line استخوان یافت می شود. استئوپانتین



شکل ۷-۳- منشأ و تمایز استئوبلاست ها. مراحل استئوبلاستوژنز و فاکتورهای که نقش کلیدی در فرآیند دارند نشان داده شده است. استئوبلاست ها، کندروسیت ها، آدیپوسیت ها و میوبلاست ها از پیش سازهای معمول MSC مشتق می شوند. سیگنال دهی، سرنوشت MSC را از طریق سه کانال به سمت دودمان استئوبلاست هدایت می کند: (۱) فاکتورهای رونویسی مانند Runx2 (فاکتور رونویسی مربوط به Runt)، (۲) MITF (فاکتور رونویسی مرتبط با میکروفتالمی) و BAPX1 (bagpipe homeobox protein homolog ۱)؛ (۳) مولکول های ماتریکس خارج سلولی مانند SATB2 (special AT-rich sequence-binding ۲) و (۴) اعضای خانواده های BMP، FGF و Wnt. پیشرفت تمایز به استئوبلاست مکعبی بالغ غیر تکثیر (nonproliferating) که به طور فعال ماتریکس استخوان را معدنی می کند، به دخالت بعدی فاکتورهای رونویسی Osx (osterix)، NFATc1 (nuclear factor of activated T-cells، سیئوپلاسمیک ۱) و ATF4 (activating transcription factor ۴) بستگی دارد. استئوبلاست های بالغ می توانند خود را با ماتریکس استخوان احاطه کنند و به استئوسیت تبدیل شوند، flat شوند تا سطوح استخوانی غیر فعال را به عنوان bone-lining cells بپوشانند، یا در اثر آپوپتوز بمیرند.

مقاوم به تارتارات (TRAP) رخ می دهد. محصولات تجزیه استخوان در میکرومحیط استخوانی آزاد می شوند، درون سلول internalized شده و از طریق لیزوزوم ها تجزیه می شوند یا از طریق ترانس سیتوز در غشای basolateral ترشح می شوند.^{۷۵،۷۶} استئوبلاست ها از MSCs منشأ می گیرند که توانایی تمایز به سلول های غضروفی، میوبلاست و سلول های چربی را دارند^{۷۷} (شکل ۷-۳). استئوبلاستوژنز سه مرحله اصلی را دنبال می کند: تکثیر، بلوغ ماتریکس و مینرالیزاسیون. این فرآیند توسط مجموعه ای از فاکتورهای رونویسی کنترل می شود که منجر به بیان موقت پروتئین های دخیل در تولید ماتریکس استخوان و مینرالیزاسیون ماتریکس می شود.^{۷۸}

فاکتور رونویسی مرتبط با Runt ۲ (Runx2) و Osterix (Osx) دو فاکتور رونویسی ضروری هستند که بیان مارکرهای تمایز استئوبلاست را که در بخش قبل توضیح داده شد (یعنی استئوکلسین، استئوپانتین و سیالوپروتئین استخوان) را تنظیم می کنند. Runx2 عضوی از خانواده فاکتورهای رونویسی Runx است و به عنوان مارکر اولیه ی دودمان سلولی استئوژنیک عمل می کند. اختلال هدفمند Runx2 منجر به فقدان کامل استخوان سازی می شود، و نشان می دهد که Runx2 برای استخوان سازی درون غضروفی و غشایی ضروری است.^{۷۹} به طور کلی، Runx2 برای

SZ فضای مهر و موم شده ی تحلیلی استخوان (لاکونای هوشیب) را در زیر استئوکلاست مشخص می کند، جایی که تبادل یون ها و پروتئازهای لازم برای فرآیند تحلیل اتفاق می افتد. کربنیک انهیدراز ۲ (CA2) در سیئوپلاسم استئوکلاست، اسید کربنیک سیئوسولیک را به پروتون ها (H+) و بی کربنات (HCO₃⁻) تجزیه می کند. دومی از طریق کانالی با یون های کلرید (Cl⁻) مبادله می شود که امکان حفظ حالت ایزوالکتریک داخل سلولی را فراهم می کند. پروتون های قرار گرفته در RB، توسط یک پمپ متعلق به H⁺-ATPase نوع واکوئولی (V-ATPase) به لاکونای تحلیلی می روند. در مجاورت این پمپ، کانال کلرید ۷ (ClC-7) وجود دارد. این کانال دو کلر را با یک H⁺ مبادله می کند و به طور کلی در فرآیند اسیدی شدن لیزوزومیک و به طور خاص در تحلیل استخوان بنیادی است.^{۷۴} در نتیجه، اسید هیدروکلریدیک در لاکونای هوشیب تشکیل می شود. و محیط را تا pH تقریباً ۴/۵ اسیدی می کند و منجر به انحلال هیدروکسی آپاتیت و آزادسازی کلسیم و فسفر می شود و همزمان تعادل بار یونی سیئوپلاسمی را حفظ می کند. در نهایت، انحلال ماتریکس آلی از طریق عمل آنزیم های ترشح شده از جمله کاتپسین (CatK)، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) مانند MMP-۹، -۱۰، -۱۲ و -۱۴ و اسید فسفاتاز

متصل می شوند، بنابراین آبهارهای پیام رسانی پیچیده ای را ایجاد می کنند که بر تکثیر، تمایز، بلوغ و آپوپتوز سلولی تأثیر می گذارد (شکل ۸-۳). از جمله این فاکتورهای رشد می توان به BMP ها، transforming growth factors β (TGF- β s)، فاکتورهای رشد شبه انسولین (IGFs) و FGFs اشاره کرد.

BMPs و TGF- β s اعضای ابرخانواده پروتئین های TGF- β هستند. همه اعضای این خانواده از طریق یک سیستم رسپتور دوگانه ی type I and type II transmembrane serine/threonine kinases سیگنال می دهند (شکل ۹-۳). در برابر سیگنال دهی decapentaplegic homolog (Smad) نقش مرکزی را در انتقال سیگنال ها از تمام رسپتورهای فعال شده توسط اعضای ابرخانواده TGF- β به سمت ژن های هدف در هسته ایفا می کند.^{۸۵} BMP ها گروهی بیش از ۲۰ مولکول سیگنال دهنده ی حفاظت شده فیلوژنتیکی هستند، اما تنها پنج مورد از آنها شناخته شده اند که اثر استئوژنیک قوی دارند: BMP-۲، BMP-۴، BMP-۵، BMP-۶ و BMP-۷. سیگنال دهی BMP، با اتصال یک مولکول BMP به رسپتورهای سرین-ترئونین کیناز نوع I (ALK-۱، ALK-۲، ۳- و ۶-) و نوع II (BMPRII، BMPRII-ALK-1) و ACTRII (شکل ۹-۳ را ببینید). تشکیل متعاقب کمپلکس رسپتور-لیگاند منجر به فسفوریلاسیون رسپتور نوع I توسط رسپتور نوع II می شود. رسپتور فعال شده به نوبه خود فاکتورهای رونویسی Smad receptor regulated (R-Smad) ۱، ۵ و ۸ را فسفریله و فعال می کند که پس از ارتباط با Smad mediator BMP and TGF- β (C-Smad) ۴، به هسته منتقل می شود.^{۸۶} در هسته، کمپلکس R-Smad/C-Smad با دیگر مولکول های کلیدی مانند فاکتور رونویسی Runx2 برهمکنش می کند.^{۸۷،۸۸} برنامه بیان ژن که توسط سیگنال دهی BMP-Smad آغاز می شود شامل ژن های کد کننده پروتئین های مهم برای تمایز و عملکرد استئوبلاست مانند استئوکالسن، کلاژن نوع I و آکالین فسفاتاز است.

همراه با سیگنال دهی استاندارد توصیف شده BMP وابسته به Smad، شواهد محکمی وجود مسیرهای اضافی و مستقل از Smad را نشان می دهد که کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK)، کیناز c-Jun-NH₂-terminal (JNK) و پروتئین کیناز فعال شده با استرس p38 (SAPK) را در سلول های استئوبلاستیک فعال می کند. به نظر می رسد فعال شدن این آبهارهای پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) نقش متمایزی در تنظیم بیان آکالین فسفاتاز و استئوکالسن داشته باشند.^{۸۹،۹۰}

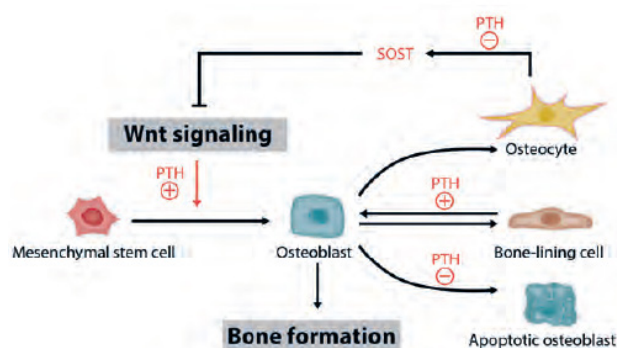
القای تمایز استئوبلاست کافی است. این در شرایط آزمایشگاهی در فیبروبلاست های پوست نشان داده شده است، جایی که بیان اجباری Runx2 منجر به استخوان سازی داخل غضروفی در قسمت هایی از اسکلت شد که به صورت نرمال هرگز استخوانی نمی شوند.^{۸۰،۸۱} مشابه اختلال Runx2، هیچ گونه تشکیل استخوان درون غضروفی یا درون غشایی در موش جهش یافته Osx-null رخ نمی دهد.^{۸۲} سلول های مزانشیمی در موش جهش یافته Osx-null ماتریکس استخوان را رسوب نمی دهند و سلول های پریوستئوم و مزانشیم متراکم اجزای غشایی اسکلت نمی توانند به استئوبلاست ها تمایز یابند، اگرچه این سلول ها سطوح طبیعی Runx2 را بیان می کنند. هنگامی که استئوبلاست ها روی سطح استخوان قرار می گیرند، ماتریکس آلی (استئوئید) تولید می کنند و در نهایت تحت آپوپتوز قرار می گیرند یا به عنوان استئوسیت در ماتریکس کلسیفیه به دام می افتند.

استئوسیت ها فراوان ترین و با طولانی ترین عمر در بین سلول های استخوانی هستند. آنها بیش از ۹۵ درصد از سلول های استخوانی را در ماتریکس یا روی سطوح استخوانی تشکیل می دهند و بقای آن ها به ۲۵ سال می رسند.^{۸۳} استئوسیت ها در ماتریکس استخوان توسط زوائد سیتوپلاسمیک شبه دندریتیک که از طریق یک سیستم کانالیکولار متراکم گسترش می یابد به هم متصل می شوند (شکل های ۳-۳ و ۳-۴ را ببینید). این شبکه استئوسیت-کانالیکولار امکان انتشار متابولیت ها و مولکول های سیگنال دهنده را برای برقراری ارتباط سلول به سلول با استئوسیت های مجاور، استئوبلاست ها و bone-lining cells فراهم می کند. با این حال، مکانیسم هایی که توسط آن مولکول های بیان شده توسط استئوسیت و فاکتورهای ترشح شده به اهداف سلولی خود می رسند به طور کامل کشف نشده است. شواهد جمع آوری شده نشان می دهد که استئوسیت ها برای تعدیل عملکرد استئوبلاست ها و استئوکلاست ها، محرک های مکانیکی و هورمونی را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می دهند.^{۸۴}

وجود فاکتورهای رشد در استخوان اتوزن و تنظیم موضعی عملکرد سلول های استخوانی

همراه با پروتئین های غیرکلاژنی ماتریکس استخوان، طیف وسیعی از دیگر پروتئین هایی که از نظر بیولوژیک فعال هستند و توسط سلول های استخوانی تولید شده و در ECM ترشح می شوند، پتانسیل تنظیم فعالیت سلول های استخوان و به طور کلی بازسازی استخوان را دارند. بیشتر اینها، فاکتورهای رشدی هستند که به گیرنده های transmembrane روی سطح سلول

فعال می‌کند تا تبدیل به استئوبلاست شوند،^{۱۰۳} و در نهایت از بیان اسکروستین در استئوسیت‌ها جلوگیری می‌کند، بنابراین سیگنال دهی Wnt و تأثیر مثبت آن بر تمایز استخوانی را تقویت می‌کند^{۱۰۴} (شکل ۱۰-۳).



شکل ۱۰-۳- نقش PTH در تنظیم سرنوشت سلول‌های استخوانی. هر دو عملکرد تحریکی (+) و مهار (-) PTH بر روی سلول‌های استخوانی به صورت شماتیک نشان داده می‌شوند: (۱) PTH تمایز MSCs به استئوبلاست‌ها را تحریک می‌کند. (۲) PTH بقای استئوبلاست‌های بالغ را با مهار آپوپتوز افزایش می‌دهد. (۳) PTH سلول‌های bone-lining غیرفعال را دوباره فعال می‌کند تا به استئوبلاست تبدیل شوند و (۴) PTH بیان مهارکننده Wnt، اسکروستین (که توسط ژن SOST کدگذاری شده است) را در استئوسیت‌ها مهار می‌کند، بنابراین تمایز استئوژنیک را تقویت می‌کند.

استخوان اتوژن به عنوان یک استاندارد طلایی در ایمپلنتولوژی دندان

وجود فاکتورهای رشد، که سلول‌های بنیادی استخوان‌ساز را جذب می‌کنند و تبدیل و رشد آن‌ها را به استئوبلاست تشویق می‌کنند، یکی از ویژگی‌های اصلی استخوان اتوژن است که تحت عنوان osteoinductivity تعریف می‌شود (شکل ۱۱ a-۳). استخوان اتوژن همچنین دارای osteoconductivity است که به عنوان توانایی کار کردن به صورت یک داربست برای تشکیل استخوان جدید و رشد عروقی (vascular ingrowth) تعریف می‌شود، و دارای osteogenicity است که با حضور استئوبلاست‌های زنده یا MSCs که می‌توانند به استئوبلاست تبدیل شوند، تعیین می‌شود.^{۱۰۵} این سه ویژگی استخوان اتوژن، آن را به یک جایگزین ایده آل برای استخوان تبدیل می‌کند. بنابراین، استخوان اتوژن استاندارد طلایی در جراحی بازسازی استخوان است. علاوه بر این، انتقال بیماری یا ناسازگاری بافتی در هنگام استفاده از اتوگرافت‌ها مطرح نیست. هنگامی که قیاسی با رشد گیاهان انجام می‌شود، به راحتی می‌توان خواص استخوان اتوژن را به خاطر آورد (شکل b

به طور مثبت با توده استخوانی در انسان مرتبط است، که نشان دهنده نقش کلیدی فاکتور رشد در رشد استخوان است.^{۹۸} علاوه بر تامین IGF از گردش خون، دو فاکتور رشد به صورت موضعی توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شوند و در ماتریکس استخوان به شکل غیر فعال خود ذخیره می‌شوند و به پروتئین‌های اتصال دهنده IGF (IGFBPs) متصل می‌شوند. در طی فرآیند تحلیل استخوان، IGF‌ها از طریق اسیدی شدن سطح استخوان آزاد می‌شوند. وجود IGF بر روی استخوان تحلیل رفته به عنوان سیگنالی برای جذب پیش سازهای استئوبلاست به سطح استخوان عمل می‌کند.^{۹۹}

خانواده پروتئین‌های FGF شامل ۲۲ عضو است که در تنظیم انواع فرآیندهای سلولی از جمله تکثیر سلولی، مهاجرت و تمایز نقش دارند. اکثر FGF‌ها به صورت موضعی به روش پاراکرین عمل می‌کنند و فقط FGF-۱۹، -۲۱ و -۲۳ به عنوان فاکتورهای اندوکرین عمل می‌کنند. پس از اتصال به رسپتورهای خود، FGF‌ها کینازهای داخل سلولی را فعال می‌کنند: پروتئین کیناز C (PKC)، فسفوئینوزیتید ۳-کیناز (PI3K) و ERKs. این آبشارهای سیگنال دهنده تکثیر پره استئوبلاست و تمایز استئوبلاست را تحریک می‌کنند.^{۱۰۰،۱۰۱}

فاکتورهای رشد نه تنها توسط سلول‌های استخوانی تولید می‌شوند، بلکه می‌توانند از ماتریکس مینرالیزه‌ی استخوان در طی فرآیند تحلیل که توسط استئوکلاست‌ها انجام می‌شود، آزاد شوند. برخلاف فعالیت موضعی فاکتورهای رشد، تعدادی از هورمون‌ها به طور مستقیم یا غیرمستقیم از طریق تعدیل هومئوستاز معدنی، عملکرد اندوکرین قوی روی سلول‌های استخوانی اعمال می‌کنند. فعالیت مستقیم به واسطه رسپتورهای خاص بیان شده بر روی سلول‌های استخوان امکان پذیر است. از جمله هورمون‌هایی که فعالیت تنظیمی قوی بر سلول‌های استخوانی دارند، می‌توان به هورمون پاراتیروئید (PTH) ترشح شده توسط غده پاراتیروئید، هورمون محرک تیروئید (TSH) که توسط غده هیپوفیز ترشح می‌شود، تری یدوتیرونین (T_۳) که توسط غده تیروئید ترشح می‌شود، هورمون‌های جنسی استروژن و آندروژن، گلوکوکورتیکوئیدهای ترشح شده توسط غدد فوق کلیوی و انسولین آزاد شده توسط پانکراس اشاره کرد. PTH اثرات متعددی را بر سلول‌های استخوانی نشان می‌دهد: ^{۱۰۲} تمایز MSCs به استئوبلاست‌ها را افزایش می‌دهد، با مهار مرگ سلولی بقای استئوبلاست‌های بالغ را افزایش می‌دهد، lining cells غیر فعال را دوباره

دست دادن استخوان بیشتری را نشان دادند، که نشان می‌دهد هم منشاء پیوند و هم جنسیت بیمار فاکتورهای اساسی در تعدیل میزان موفقیت ایمپلنت هستند.^{۱۱۴}

پیوندهای استخوانی اتوژن نیز می‌توانند اسفنجی، کورتیکال یا کورتیکوکنسلوس باشند. به طور کلی، اتوگرفت‌های اسفنجی در عرض چند هفته ری واسکولاریزه می‌شوند، تشکیل استخوان بیشتری را نسبت به اتوگرفت‌های کورتیکال القا می‌کنند و در عرض یک سال با استخوان جدید جایگزین می‌شوند.^{۴۴،۱۱۵} با این حال، استخوان اسفنجی به تنهایی نمی‌تواند ثبات مکانیکی کافی ایجاد کند. پیوندهای کورتیکال برداشت شده از نازک نی، دنده‌ها یا کرست ایلپاک زمانی استفاده می‌شوند که قرار است یکپارچگی ساختاری حاصل شود. ترکیبی از یکپارچگی ساختاری استخوان کورتیکال و خواص استئوژنیک حفظ شده‌ی استخوان اسفنجی، پیوندهای کورتیکوکنسلوس را به یک انتخاب محبوب تبدیل می‌کند. با این حال، در مقایسه با میزان تحلیل آهسته‌تری که در بلاک‌های کورتیکال از محل‌های دهنده‌ی مجموعه مشاهده می‌شود،^{۱۱۸} بلاک‌های کورتیکوکنسلوس مندیبل تحلیلی تا ۶۰ درصد حجم اولیه را در عرض ۶ ماه نشان می‌دهند.^{۱۱۶،۱۱۷}

نوع اتوگرفت، براساس محل دهنده، و شکلی که استخوان اتوژن در محل نقص به کار می‌رود، تنها پارامترهای مؤثر بر نتیجه ترمیم نیستند. مطالعات نشان داده‌اند که تکنیک برداشت یک نقش اساسی در فرآیند ادغام پیوند (graft consolidation) دارد. که معمولاً به تأثیر روش برداشت بر روی زنده ماندن و فعالیت سلول‌های پیوندی نسبت داده می‌شود. سلول‌های موجود در اتوگرفت پیوندی، به طور مستقیم یا غیرمستقیم با آزادسازی فاکتورهای رشد و سایر مولکول‌های بیواکتیو، به ادغام پیوند و تشکیل استخوان جدید کمک می‌کنند.^{۱۱۹،۱۲۰} نشان داده شده است که زنده ماندن سلولی و آزادسازی مولکول‌های مؤثر بر تشکیل استخوان در نمونه‌های برداشت‌شده توسط bone mill و bone scraper در مقایسه با نمونه‌های تهیه‌شده توسط دریل استخوان و جراحی پیزوالکتریک بیشتر بود.^{۱۲۱} روش برداشت همچنین بر بیان ژن تأثیر گذاشت. برای مثال، نمونه‌های bone mill و bone scraper بیان بیشتری از فاکتورهای رشد مانند BMP-۲ و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را در مقایسه با دو روش دیگر نشان دادند. در یک مطالعه هیستومورفومتريک آزمایشگاهی در مندیبل خوکچه‌ها، مقادیر بیشتری از استخوان تازه تشکیل شده در ارتباط با اتوگرفت

osteogenicity، osteoconductivity با گلدان و خاک، با زنده بودن دانه‌ها و osteoinductivity توسط کود و آب مورد نیاز برای ترغیب رشد نشان داده می‌شود.

اتوگرفت‌ها را می‌توان از محل‌های دهنده‌ی داخل یا خارج دهان برداشت کرد.^{۱۰۶} تصمیم‌گیری درمورد ناحیه‌ی دهنده به هدف پیوند (به عنوان مثال، ساختاری در مقابل انله)، مقدار پیوند مورد نیاز، و راحتی جراح بستگی دارد. مکان‌های دهنده‌ی احتمالی عبارتند از چانه یا ناحیه رترومولار، کرست ایلپاک، کالوارיום، تیبیا و دنده.^{۱۰۷،۱۰۸} مزیت آشکار محل‌های دهنده‌ی داخل دهانی این است که پیوند را می‌توان تحت بی‌حسی موضعی برداشت. با این حال، مقدار استخوان برداشت شده ممکن است محدود باشد. هنگامی که حجم بزرگتر استخوان مورد نیاز است، برای مثال در پیوند یک ماگزیلای به شدت آتروفیک، محل دهنده ترجیحی کرست ایلپاک است. با این حال، مطالعات نشان داده‌اند که پیوند استخوان از کرست ایلپاک منجر به کاهش قابل توجه حجم کل استخوان در مقایسه با پیوند استخوان داخل دهانی می‌شود.^{۱۰۹} علاوه بر این، پیوندهای استخوانی که از ایلپوم و دنده‌ها برداشت می‌شوند، دارای نرخ بالای تحلیل در طول دوره بهبودی هستند.^{۱۱۰}

پیوندهای استخوانی اتوژن را می‌توان به اشکال مختلف - به شکل بلاک‌ها یا پارتيكوليت - استفاده کرد. پیوند‌های بلاک اتوژن که با پیچ‌های تثبیت کننده ثابت شده‌اند، ثبات مکانیکی عالی را در مقابل فشارهایی که از بافت نرم پوشاننده سرچشمه می‌گیرند، فراهم می‌کند. سرعت ری واسکولاریزاسیون متغیر است و به محل دهنده و ژئومتری گرفت بلاک بستگی دارد.^{۱۱۱} نشان داده شده است که پیوندهای پارتيكوليت اتوژن نسبت به پیوندهای بلاک استئواینداکتیوتر هستند زیرا مساحت وسیع‌تری از سطح اکسپوز پیوند برای ارائه‌ی فاکتورهای رشد در دسترس است.^{۱۱۲} با این حال، ثبات مکانیکی اتوگرفت‌های پارتيكوليت کاهش می‌یابد که با افزایش میزان تحلیل نیز مربوط می‌شود.^{۱۱۳} در یک مطالعه case series آینده نگر ۱۰ ساله که توسط Chappuis و همکاران انجام شده است، Lateral ridge aug-mentation با استفاده از پیوندهای بلاک اتوژن و GBR میزان موفقیت مطلوب ۹۸/۱٪ با حداقل تحلیل پیوند بلاک ۷/۷٪ را نشان داده است.^{۱۱۴} جالب توجه است، پیوندهایی که از چانه نشأت می‌گیرند، نسبت به پیوندهایی که از ناحیه رترومولر سرچشمه می‌گیرند، حفظ بهتر پیوند را در ۱۰ سال نشان دادند. همچنین، در معاینه ۱۰ ساله زنان نسبت به مردان از