بازسازی دیفکت‌های استخوان فک و آلوئولار: نقش زیست مواد و داربست‌های بیولوژیکی (مقاله مروری)

چکیده:

بازسازی بافت های سخت استخوان فک که در اثر ضربه‌های شدید فیزیکی، تروما، بیماری‌های دهان و لثه و کشیدن دندان دچار آسیب و تحلیل می‌شوند مدت‌ها است کانون توجه جراحان فک و صورت و حوزه دندانپزشکی قرارگرفته است. با کشف راهکارهای نوین و مواد پیشرفته که به‌مرورزمان در حال گسترش و معرفی به بازار تجاری می‌باشند، شمار بسیاری از دیفکت‌های استخوان قابل بازسازی و ترمیم شده‌اند. مواد طبیعی اتوگرفت، آلوگرفت و زنوگرفت که از مدت‌ها پیش برای بازسازی دیفکت‌های استخوان فک استفاده می‌شده‌اند، اکنون به‌صورت تجاری در مدل‌های کنسلوس و کورتیکوکنسلوس در شکل‌ها، اندازه‌ها و کاربردهای گوناگون در دسترس قرارگرفته‌اند. اخیراً به‌کارگیری لخته‌های فیبرین که از پلاسمای خود فرد گرفته می‌شود (PRF) برای آگمنتاسیون استخوان ریج فک با موفقیت چشمگیری روبرو بوده است. ضمناً با پیشرفت مهندسی بافت و علوم زیست-مواد، ترکیبات و داربست‌های بیولوژیکی جدیدی توسعه داده‌شده‌اند که محدودیت‌ها و مشکلات قبل مثل ضعف القای استخوان زایی و تحریک ایمونولوژیک را ندارند بطوریکه خصوصاً برای جراحی‌های سینوس-لیفت فک بالا و آگمنتاسیون استخوان کرست نتایج چشمگیری داشته‌اند. نظیر ترکیبات تشکیل یافته از کلسیم و فسفات، پلیمرهای زیست سازگار و زیست تخریب-پذیر PLGA، PLA، ترکیبات متشکل از شیشه‌های زیست فعال و همچنین غشاءهای بیولوژیک پیشرفته. ضمناً از طریق تلفیق آن‌ها با سلول‌های بنیادی، مواد و مولکول‌ها استخوان‌ساز و فاکتورهای رشد سلولی، اکنون روش‌های بازسازی استخوان فک به‌صورت کارآمدتر و مؤثرتری برای بیماران در دسترس قرارگرفته‌اند که بیش‌ازپیش بر اهمیت شناخت و مطالعه دقیق‌تر مواد زیستی و ترکیبات آن‌ها جهت بهبود عملکردشان مهر تأیید زده‌اند.

واژگان کلیدی: زیست مواد، داربست زیستی، بازسازی نقایص استخوان فک و آلوئولار، القای استخوان زایی

پذیرش مقاله: ۳۹ روز قبل از چاپ

امیر رحمانی[۱]، نگین خوشنود[۱]، علی زمانیان[۱]

۱. گروه فناوری نانو و مواد پیشرفته، مرکز تحقیقات مواد و انرژی (MERC)، کرج، البرز، ایران

نویسنده مسئول:
علی زمانیان
Email address:
a-zamanian@merc.ac.ir

مقدمه

براساس اطلاعات و تجربیات حاصل از پریودنتلوژی و پریودنتیتیس، اکثر آسیب ها و تحلیل های استخوان فک و پیرامون دندان ها بدلیل آتروفی های بعد از کشیدن دندان، تروما و زخم، برداشتن تومور، بیماری های مادرزادی، پاتولوژیک و عارضه های پیشرفت کننده نظیر شکافت کام و لب، اتفاق می افتند[۱]. حوزه علوم پزشکی بازساختی یا مهندسی بافت استخوان برای کنترل و جبران این آسیب ها با هدف جایگزینی یا بازسازی بافت از دست رفته پدید آمده است تا ساختار و کارکرد طبیعی آن مجدداً احیا گردد. بازسازی استخوان به رشد درونی و و دوباره شکل گیری مقداری از بافت استخوان از دست رفته یا آسیب دیده طبق ساختارپیشین خود تعبیر می شود درحالیکه ریمولدینگ استخوان به تشکیل مجدد فیزیولوژیک استخوان گفته می شود که طبق یک سیستم پیوسته از فرآیند فعال سازی، باز-جذب و تشکیل بافت استخوانی صورت می پذیرد[۲].

بازسازی استخوان جمجمه و صورت غالباً دربرگیرنده طیفی از دستورالعمل های پزشکی است که بطورکلی روی القاء و هدایت سلولهای زمینه و همچنین پیوند سلولی و درمان ژن متمرکز است. بازسازی پریودنتال بعنوان جزء مهمی از این حوزه وسیع شامل بازسازی بخش های سمان، رباط پریودنتال (PDL) و استخوان آلوئولار پیرامون دندان می باشد. غالب کارهایی که دراین زمینه صورت می گیرد مربوط به درمان نقص های استخوانی قبل از ایمپلنت، بازسازی دیفکت های آلوئولار با هدف آگمنتاسیون بافت سخت برای قراردادن ایمپلنت و جراحی بالاکشیدن سینوس (سینوس- لیفت) هستند[۳].

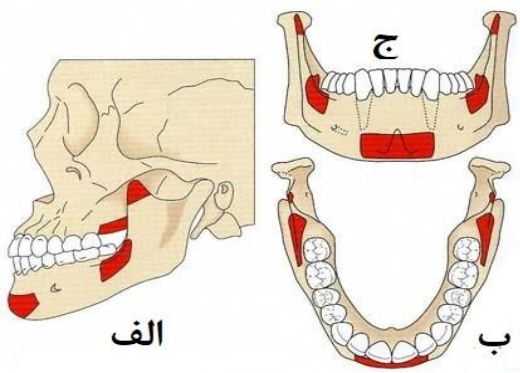
مهمترین راهکارهای بازسازی استخوان فک و پریودنتال بر بکارگیری فاکتورها رشد یا مولکولهای سیگنال دهنده، داربست های بیولوژیک و سلولهای بنیادی برای تحریک استخوان زایی استوارند. این روشها یا بصورت مستقل یا بصورت ترکیبی برای دستیابی به بهترین نتیجه بکارگرفته می شوند که در تمامی آنها تحریک استخوان زایی، رگ زایی و کنترل التهاب بدقت مدنظر قرار می گیرند.

دراین فرآیند چند مرحله ای تلاش برآنست تا سلول‌های استخوان ساز به ناحیه آسیب یا دیفکت مهاجرت کنند. درهمین راستا مواد زیست-سازگار و روشهای مختلفی بکارگرفته می شود[۴].

استفاده از فاکتورهای رشد که از بافت های موجودات زنده (انسان یا حیوانات) گرفته می شوند، باعث تحریک و تمایز سلولهای استخوانی می گردد بطوریکه فرآیند ترمیم را سرعت بخشیده و رشد بافت استخوانی جدید را شتاب می دهند. درتکنیک بازسازی توسط هدایت استخوان زایی[۱]، سعی بر آنست تا فضایی فیزیکی و پایدار درناحیه دیفکت استخوان برای مهاجرت و ورود سلولهای استئوبلاست و استئوکلاست فراهم شود[۵] که تحت شرایط آسیب، این دونوع سلول نقش اساسی درتشکیل و باز-جذب استخوان را برعهده دارند، بطوریکه پس از تکثیر در محل، نوعی لخته را تشکیل داده که منبعد بعنوان یک داربست طبیعی بیولوژیک جهت شکل گیری استخوان جدید عمل خواهد کرد[۴،۵].

اطلاعات موجود حاکی از آن هستند که مورفولوژی دیفکت (تعداد دیواره ها و ابعاد دیفکت، عمق، عرض و حجم آن)، محل قرارگیری (بطورمثال ساکت های حاصل از کشیدن دندان، اتصال غضروفی و استخوان راموس فک پائین) و باز یا بسته بودن محیط ناحیه تحت درمان اساساً فرآیند بازسازی استخوان را تحت تاثیرقرار می دهند[۶]. با هدف دستیابی به محیط بازسازی بهتر و سریعتر، مهندسی بافت ظهور پیدا کرده که بدنبال تولید بافت های بایوفانکشنال[۲] جهت جایگزینی با بافت های ازدست رفته یا آسیب دیده استخوان فک و آلوئولار است[۲،۴]. در شکل ۱ رایج ترین بخشهای استخوان فک که تحت بازسازی قرار می گیرند، نشان داده شده اند.

بکارگیری استخوان اتولوگ از داخل دهان یا خارج دهان خود بیمار بعنوان روش استاندارد طلایی از مدتها هنوز مورد استفاده قرار می گیرد زیرا بدلیل یکپارچگی بافت[۳] پیوندی با بافت زمینه، حداقل تحریک سیستم ایمنی و انتقال بیماری را درپی خواهد داشت[۷]. تاکنون استفاده از این روش خصوصاً برای ترمیم نواحی سمفیز فک پائین[۴] و توبروزیت فک بالا[۵] از نتایج عالی برخوردار بوده است[۸]. درعین حال تحت شرایط نیاز به جراحی، عدم بروز امراض ناشناخته و بدن سالم، دیفکت های کوچک با اتوگرفت قابل بازسازی هستند، اما درمورد دیفکت های وسیع و بزرگ که بدلایل شکستگی های پاتولوژیک، بیماری های زمینه ای استخوان و یا عفونت استخوان ناشی از مشکلات پریودنتال ایجاد می شوند، بکارگیری آلوگرفت ها که معمولاً از استخوان جمجمه و لگن گرفته می شوند چاره ساز خواهد بود[۹]. البته محدودیت دردسترس پذیری، کاربردشان را با چالش مواجه کرده است[۹]. نوع دیگر گرفت ها، زنوگرفت است که از حیواناتی مثل گاو، اسب، خوک و ... گرفته می شوند و از ویژگی هدایت استخوان زایی[۶] برای رشد و توسعه سلولهای استخوان ساز برخوردارند[۱۱].



شکل ۱: نمایش بخشهای سمفیز فک پائین، توبروزیت فک بالا و زوایای زائده راموس که معمولاً درمعرض آسیب بوده و نیاز به بازسازی بافت دارند (الف) نمای جانبی (ب) نمای بالایی و (ج) نمای قدامی فک پائین ازدیفکت ها ، چاپ مجدد با کسب اجازه از Markus et al.[۱۰]

یکی از رایج ترین دیفکت ها یا تحلیل های استخوانی که جراحان با آن سرکار دارند مربوط به تحلیل استخوان فک و آلوئولار قبل از جاگذاری ایمپلنت های دندانی است و دیگری درخصوص حفظ ساکت استخوان حاصل از کشیدن دندان می باشد که در ایمپلنتولوژی به آنها پرداخته می شود[۱۲]. هنگام ایمپلنت، استخوان ریج فک بایستی از ارتفاع، عرض و حجم کافی برخوردار باشد تا امکان ساپورت کافی پایه ایمپلنت فراهم گردد[۱۳]. ضمناً استخوان دیواره کانال یا ساکتی که پس از کشیده شدن دندان روی ریج یا لبه فک برجای می ماند، مستعد تحلیل و ورود بافت های نرم پیرامونی است که بایستی ازآن پیشگیری شود. بهمین دلیل است که پریودنتیست اقدام به بهره گیری از روشهای بازسازی استخوان تحلیل رفته بکمک زیست-مواد طبیعی و مصنوعی می کند تا علاوه بر تحریک استخوان زایی در دیفکت مربوطه، شرایط بهینه شکل گیری استخوان جدید را طی دوره زمانی مشخص فراهم آورد[۱۴]. همچنین در جراحی سینوس-لیفت[۷] پریودنتیست پس از بالاکشیدن غشاء سینوس فک بالا، بدنبال استفاده از گرفت های استخوان جهت پرکردن فضای خالی ناشی مربوطه و نهایتاً تشکیل حجم کافی از استخوان جدید است تا بتوان ایمپلنت را روی آن پیاده سازی کرد[۱۵]. در روش بازسازی هدایت استخوان زایی که به اختصار GBR[۸] نامیده می شود، نوعی غشاء سدکننده

1. Guided Bone Regeneration(GBR)
2. Bio functional
3. Tissue Integration
4. Mandibular symphysis
5. Maxillary Tuberosity
6. Osteoconduction
7. Sinus Lift procedure
8. Guided Bone Regeneration

برای جلوگیری از تهاجم سریع سلولهای بافت نرم لثه مورد استفاده قرار می گیرد که دارای سطحی با تخلخل های بسیار ریز می باشد، بطوریکه تخلخل های ریز درعین حال که از ورود سلولهای بافت نرم بداخل دیفکت ممانعت بعمل می آورند، ولی امکان ورود و خروج ریز-مواد مغذی و مولکولهای زیستی جهت رگزایی و تغذیه سلولهای بازسازی کننده را فراهم می کنند[۱۶]. بطورمعمول در روش GBR غشاء های سدکننده همراه با گرفت های استخوانی مورد استفاده قرار می گیرند[۱۴،۱۷].

دراین مقاله ابتدا گرفت ها، داربست ها و زیست مواد رایج در حوزه بازسازی استخوان فک و آلوئولار به همراه مزایا و محدودیت های آنها به اختصار بررسی و تعدادی از انواع تجاری شان توضیح داده شده است. سپس جمع بندی کلی در خصوص نقش هریک از آنها در ترمیم و بازسازی استخوان های از دست رفته فک و اطراف دندان ارائه گردیده است.

انواع گرفت های مورداستفاده در بازسازی دیفکت‌های استخوان فک و آلوئولار

علاوه بر گرفت های اتولوگ، چندین ماده دیگر برای جایگزینی یا ترمیم دیفکت های استخوان فک و آلوئولار بکار می رود که استفاده از آنها بستگی به عوامل مختلفی نظیر زنده مانی بافت[۱]، اندازه، شکل و حجم دیفکت دارد[۱۸].

آلوگرافت ها به صورت زمینه استخوانی مینرال زدایی شده (DBM)[۲] یا استخوان انجماد-خشکایش شده (FDBA)[۳] عرضه می شوند[۱۹]. این نوع گرفت ها که در شکلها و اندازه های مختلف بصورت های کورتیکال (متراکم)، کنسلوس اسفنجی یا کورتیکو-کنسلوس(متراکم-اسفنجی) تهیه می شوند می توانند حاوی سلول های استخوان ساز و دارای ظرفیت سنتز استخوان جدید بوده و ساختارشان همانند یک داربست زیست-فعال دارای خاصیت هدایت-استخوانی[۴] عمل کنند، درعین حال این نوع گرفت ها هم دارای معایبی بوده و برای دیفکت های کوچک تا متوسط کاربرد دارند[۸،۲۰].

ارزیابی گرفت های استخوانی براساس چند معیار مهم زیر صورت می پذیرد:

۱. دردسترس پذیری به میزان نامحدود بدون آسیب به اعطاء کنندگان
۲. ترغیب و تحریک استخوان زایی
۳. عدم واکنش ایمنی بدن
۴. رگزایی سریع
۵. تحریک القای استخوان زایی
۶. ترغیب هدایت استخوان زایی
۷. جایگزینی کامل با استخوان ازدست رفته طبق همان مقدار و کیفیت بافت اصلی[۹،۲۱].

واردانی و همکارانش[۵] بهمراه سالیبا و همکارانش[۶] بترتیب کاربرد آلوگرفت ها و زنوگرفت ها را در بازسازی استخوان آلوئولار بررسی کردند و نتایج چشمگیری را دررابطه با آلوگرفت ها گزارش کرده اند. همچنین سالیبا در خصوص زنوگرفت، بازسازی قابل قبول استخوان را علاوه بر تاثیرچشمگیردر درمان زخم به اثبات رسانده است[۲۵]. درمقایسه با آلوگرفت ها که احتمال انتقال و سرایت بیماری یا عفونت از اعطاءکننده به بیمار بالاتر است، زنوگرفت ها بدلیل استانداردهای پیچیده ای که طی فرآیند ساخت طی می کنند از سلامت بیشتری برخوردارند[۱۸]. درمقابل، طی پژوهش سالیبا مشخص گردید که استفاده از زنوگرفت احساس درد بالاتری را نسبت به آلوگرفت به همراه خواهد داشت[۲۲-۲۵]. در جدول ۱ تعدادی از گرفت های تجاری همراه با مزیت ها و معایب آن ها آورده شده اند[۹،۲۶،۲۷].

جدول ۱: معرفی خصوصیات، مزایا و معایب تعدادی از گرفت های تجاری[۹،۲۶،۲۷].

ردیف	عنوان تجاری	نوع گرفت	منشأ تشکیل دهنده	مزایا	معایب
۱	DBX®	آلوگرفت	جسدانسان	خاصیت القاء استخوانی خاصیت هدایت استخوان زایی دردسترس پذیری متوسط	خطر انتقال بیماری تحریک سیستم ایمنی
۲	Dynagraft®				
۳	Grafton™				
۴	OsteoSponge®				
۵	Puros®				
۶	Raptos®				
۷	Algipore®	زنوگرفت	جلبک	خاصیت هدایت استخوان زایی	خطر انتقال بیماری

1. Tissue Viability
2. Demineralized Bone Matrix
3. Freeze Dried Bone Allograft
4. Osteoconductive
5. Wardani et al.
6. Saliba et al.

۸	Smartgraft®		خوک	دردسترس پذیری بالا	تحریک سیستم ایمنی
۹	Cerabone®		گاو		
۱۰	Gen-Os®		گاو		
۱۱	CollaBone®		اسب		
۱۲	BonePlast®	جایگزین مصنوعی استخوان	کلسیم-فسفات دوفازی	خاصیت هدایت استخوان زایی دردسترس پذیری بالا	نیاز به استریل دقیق
۱۳	Cortoss®		پلی متیل متاکریلات و هیدروکسی آپاتیت		
۱۴	Eurobone®		کلسیم کربنات		
۱۵	PerioGlass®		شیشه زیست-فعال		
۱۶	OsteoBiol®		کلسیم فسفات دوفازی		
۱۷	Straumann®				

زیست مواد مصنوعی یا سنتتیک مورد استفاده در بازسازی استخوان فک و آلوئولار

نقش اصلی زیست-مواد مصنوعی یا سنتتیک تحریک یا پشتیبانی از فرآیندبازسازی استخوان است. از آنجایی که اینگونه مواد از ویژگی های زیست-سازگاری، القاء و هدایت استخوان زایی، تزریق پذیری در محل دیفکت، قالب پذیری، ترکیب پذیری گسترده با افزودنی های زیستی و بیولوژیک دیگر، تغییرپذیری خواص مکانیکی و شیمیایی، دردسترس پذیری، حداقل احتمال انتقال عفونت و بیماری، کاهش احتمال ایجاد زخم (چون فقط ناحیه خاص دیفکت مورد جراحی قرار می گیرد و تنها یک مرحله جراحی موردنیاز است)، تولیدپذیری آسان و ... برخوردارند، کاربرد وسیعی در میان طیف جراحان پیدا کرده اند[۲۸]. درمیان گروه مواد سرامیکی، کلسیم-فسفات ها دلیل شباهت ساختارشان به ساختار استخوان و خاصیت هدایت استخوانی بسیار مورد توجه قرار گرفته و از سال ۱۹۸۰ میلادی تاکنون در حال استفاده اند[۲۹]. آنها به لحاظ کاربرد، به دودسته تقسیم شده اند، آنهایی که براشیت نام داشته و زمان کوتاه تری برای سفت شدن نیاز دارند و آنهایی که آپاتیت نام داشته و نیازمند زمان سفت شدن بیشتری می باشند، دلیل آن اینست که انواع براشیت آب بیشتری را هنگام اختلاط به خود جذب می کنند درحالیکه آپاتیت یا خیلی کم آب جذب می کند یا اصلا جذب آب ندارد. اگرچه کاربرد آنها برای بازسازی دیفکت های بزرگ فک بدلیل عدم دارا بودن ویژگی القای استخوانی[۱] محدود می باشد[۹،۳۰]. سرامیک های کلسیم-فسفات نوع دیگری از مواد هستند که یا با تخلخل ها یا بدون تخلخل به شکل بلوک یا گرانوله می توانند مورد استفاده قرارگیرند. این سرامیکها عبارتند از هیدروکسی آپاتیت (HA) ، تری کلسیم فسفات (β -TCP و α -TCP)، کلسیم فسفات دوفازی (BCP) و کلسیم فسفات آمورف (ACP) . در مطالعه ای که جهت مقایسه تاثیر β -TCP و نوعی پودر استخوان زنوگرفت بمدت ۸ هفته روی مدل خوکچه هندی انجام گرفت، نشان داده شد - β TCP باعث تشکیل مقدار بالاتری استخوان جدید نسبت به زنوگرفت شده است[۳۱]. مزیت اصلی کاربرد سیمان ها و سرامیک های کلسیم فسفاتی، انطباق آنها با یکسری مولکولهای استخوان زا و ضد جذب استخوان[۲] است که با هدف جلوگیری از عمل استئوکلاست ها (که بعنوان سلولهای جذب کننده استخوان شناخته می شوند) می توانند بعنوان نگه دارنده هایی[۳] برای گنجاندن فاکتورهای رشد، آنتی بیوتیک ها یا داروها مورد استفاده قرار بگیرند[۳۲].

شیشه های زیست-فعال[۴] گروه دیگری از مواد می باشند که دارای خاصیت هدایت استخوان زایی می باشند. آنها شامل سیلیکا، کلسیم فسفات و اکسید دی سدیم هستند. وقتی یون های کلسیم و سیلیکات از مواد آزاد می شوند با سلول های بافت اطراف واکنش هایی انجام می دهند که موجب می گردند سلول ها به استخوان بچسبند[۹،۳۴]. بعبارت دیگر شیشه های زیست فعال از طریق هدایت استخوانی و ویژگی چسبیدن به سطح استخوان یون هایی را آزاد می کنند که نهایتاً موجب تشکیل لایه ای از آپاتیت خواهد گردید[۳۵و۳۶].

پلیمرهای زیست-تخریب پذیر دسته دیگر موادی هستند که در داربست های زیستی جهت بازسازی استخوان فک مورد استفاده قرارگرفته اند. اکثرآنها بر مبنای گلایکولیک اسید و لاکتیک اسید که پلی لاکتیک اسید (PLA) و پلی گلایکولیک اسید (PLGA) شناخته می شوند، می باشند و بتازگی پلی کپرولاکتون(PCL) نیز به آنها اضافه شده است. مزیت اصلی آنها تخریب-زیستی شان و محدودیت شان فقدان ویژگی هدایت استخوان زایی می باشد[۳۷].

در دندانپزشکی، بکارگیری مواد مصنوعی مذکور در جراحی های مختلف فک مثل سینوس-لیفت، دیفکت های پریودنتال و آگمنتاسیون کرست[۵]

1. Osteoinduction
2. Anti resorptive molecules
3. Reservoirs
4. Bioactive glass
5. Bone crest augmentation

استخوان، بمنظور افزایش مقدار و کیفیت استخوان فک جهت قراردادن ایمپلنت است[۹]. دریک آنالیز بالینی که درسال ۲۰۲۲ به رهبری دانشکده دندانپزشکی توکیو ژاپن روی بازسازی استخوان ریج فک قبل از ایمپلنت انجام شد، ۲۸۸ بیمار طی ۳ الی ۶۰ ماه تحت نظر قرارگرفتند که درنهایت مشخص گردید ۲۶ مورد از ۲۷۴ مورد (٪ ۹/۵) عوارض منفی یا ایراداتی را در خصوص عملیات ترمیم استخوان تجربه کرده اند، درحالیکه اکثریت آنها (٪ ۹۳/۷) از موفقیت جراحی ایمپلنت و بازسازی استخوان اطراف آن بدون هیچ ایرادی راضی بوده اند[۱۴]. دریک کار مطالعاتی پژوهشی دیگر که بازهم روی استخوان آلوئولار ریج ۱۰۸ بیمار انجام شد بعد از ایمپلنت فوری[۱] انجام شد، مشاهده گردید ٪۴۱ از ۳۰۸ بیماری که سابقاً تحت جراحی ایمپلنت قرارگرفته بودند، از سیمان های معدنی گاوی پروتئین -زدایی شده[۲] برای افزایش استخوان ریج[۳] بهره گرفته بودند[۳۸].

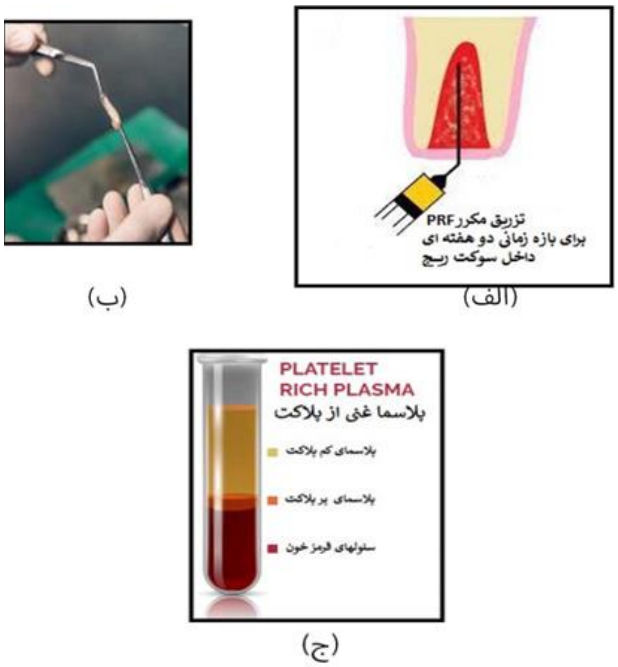
داربست‌های بیولوژیک مورداستفاده در بازسازی استخوان فک و آلوئولار

بازسازی بافت استخوان فک و پیرامون دندان بواسطه پیچیدگی آناتومیکی و تنوع بافت همواره چالش برانگیز محسوب می شده است. بطورکلی استخوان از ظرفیت خودترمیمی محدودی برخوردار است بهمین دلیل نیاز به بهره گیری از حجم های سه بعدی مواد زیستی جهت کمک به فرآیند بازسازی است. زیست-مواد مصنوعی فاقد ویژگی القای استخوان زایی (بعنوان یک عامل کلیدی جهت تشکیل استخوان جدید) هستند، لذا نیاز به مواد یا فاکتورهای تحریک استخوان زایی[۴] جهت این رویکرد است[۳۹].

فاکتورهای رشد، سلول های استخوان زا، استخوان اتوگرفت و عناصر درمانی از جمله موادی هستند که می توان آنها را با زیست-مواد مذکور درقالب یک داربست زیستی ترکیب و بازسازی بیولوژیکی استخوان فک و آلوئولار را تسریع کرد[۴۰].

امروزه انواع مختلفی از انواع داربست های زیستی به همین منظور طراحی و عرضه می شوند که بصورت تلفیق با سلول و یا ترکیب مواد زیست-سازگار و زیست فعال باهم دردسترس قرار دارند. داربست های زیستی ساپورت مکانیکی لازم را فراهم و زمینه ای را ایجاد می کنند که سلولهای استئوبلاست و پروژنیتور استخوانی[۵] بتوانند بچسبند، تکثیر شده و برای شکل گیری استخوان جدید تمایز[۶] پیدا کنند[۲۷،۴۱].

یکی از مواد طبیعی که بصورت موفقیت آمیز جهت پرکردن و ترمیم دیفکت های کوچک فک و آلوئولار مورد استفاده قرارگرفته، فیبرین غنی از پلاسما (PRF)[۷] نام دارد که از پلاسمای خون خود فرد گرفته می شود . بدلیل خواص بازسازی استخوان، رگزایی و التیام زخم آن پذیرش چشمگیری بین جراحان پیدا کرده است (شکل ۲).



(ب) (الف) (ج)

شکل ۲: (الف) فرآوری لخته PRF از خون انسان (ب) جداسازی لخته فیبرین (ج) تزریق به دیفکت استخوانی فک بالا [۴۳،۴۴].

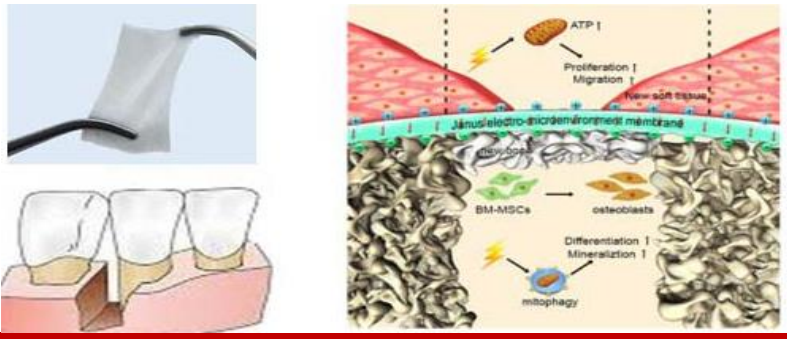
درمطالعه ای که توسط لاهام و همکارانش صورت پذیرفت، مشخص گردید طی سه ماه پس از استفاده از PRF برای حفظ ساکت[۸]، تحلیل استخوان داخل و اطراف ساکت به حداقل رسیده است[۴۲].

همچنین گنجاندن فاکتورهای رشد و افزودنی های زیست-فعال می تواند قابلیت حفظ ساکت و خاصیت بازسازی کننده استخوان آنرا افزایش دهد. در پژوهش دیگری که توسط سانتوز پریرا و همکارانش[۹] در خصوص بکارگیری PRF پیشرفته در جراحی استخوان فک انجام شد، گزارش شد این ماده توانسته پروفایل استخوان ریج فک را حفظ کرده، تراکم استخوان را افزایش داده و ترمیم بافت را پس از انجام عمل جراحی تقویت کند[۴۵].

1. Immediate implant placement
2. Deproteinized bovine bone mineral
3. Ridge bone augmentation
4. Osteogenic materials
5. Osteoprogenitor cells
6. Differentiate
7. Platelet-rich fibrin
8. Socket Preservation
9. Santos Pereira

بکارگیری تکنیک GBR برای بازسازی دیفکت های استخوان آلوئولار و پریودنتال

بازسازی هدایت شده استخوان که به اختصار GBR نامیده می شود، یک روش جراحی دندانپزشکی است که برای افزایش حجم استخوان دربخش هایی که تحلیل یا کمبود استخوان اتفاق افتاده توسط بکارگیری نوعی غشاء بیولوژیک روی ناحیه نقص استخوان[1] انجام می گیرد و اغلب در زمینه هایی مثل ایمپلنت دندان، ارتودنسی و دندان های مصنوعی کاربرد فراوان دارد[۴۶]. GBR نوعی روش جراحی است که ازغشاء های سد کننده[2] با یا بدون گرافت های استخوانی گرانوله بهره می گیرد[۴۷]. این روش اولین بار درسال ۱۹۵۹ میلادی توسط هارلی[3] و همکارانش جهت درمان آزمایشی فیوژن ستون فقرات[4] مورد استفاده قرارگرفت. درسال ۱۹۶۰ میلادی، یک تیم تحقیقاتی متشکل از بوین و بازت[5] فیلترهای آزمایشگاهی سلولزاستات (برند میلیپور[6]) را بترتیب برای درمان نقص های کورتیکال دراستخوان های بلند و برای بازسازی استخوان صورت بکاربردند. دلیل استفاده آنها از فیلتر فوق، ایجاد محیطی برای استخوان زایی از طریق ممانعت از ورود سلولهای بافت کانکتیوتیشو بداخل نقص های استخوانی بود[۴۸]؛ اما مطالعات بالینی این تکنیک برای بکارگیری غشاء تا قبل از اوایل سال ۱۹۸۰ میلادی شناخته نشده بود، زمانی که تیم تحقیقاتی نایمن و کارینگ[7] غشاء های ممانعت کننده را درمطالعات آزمایشگاهی و بالینی برای بازسازی بافت های پریودنتال بکارگرفتند. چندسال بعد، مطالعات آزمایشگاهی کاربرد غشاء برای بازسازی استخوان صورت گرفت. با نتایج قابل قبولی که طی مطالعات بدست آمد، آزمون های بالینی برای استفاده از غشاء در بیماران نیازمند ایمپلنت دراواخر سال ۱۹۸۸ میلادی انجام شد[۴۶،۴۸]. مطالعات پیوسته ای که توسط داهلین[8] و همکارانش درسال ۲۰۰۴ روی نوعی غشاء جراحی انجام شد، نشان داد اگر یک غشاء سد کننده درتماس مستقیم با سطح استخوان پیرامونی قرارگرفته و یک فضای فیزیکی بسته را ایجاد کند، فقط سلولهایی که از بخش های مجاور یا بنیادی مغزاستخوان هستند بدون رشد و تهاجم سلولهای بافت نرم رقیب (که از بافت لثه و پیرامونی آن نشات می گیرند و دارای سرعت رشد و تکثیر بالاتری می باشند) اجازه پیدا خواهند کرد بداخل دیفکت استخوانی مهاجرت کنند[۴۹]. پس از انجام عمل GBR، بازسازی استخوان یکسری تحولات خاص را طی می کند. پس از گذشت ۲۴ ساعت از زمان پیوند استخوان، فضایی که توسط غشاء ممانعت کننده فراهم آمده با لخته خونی پر می شود که بدنبال آن فاکتورهای رشد (برگرفته از پلاکت ها یا PDGF[9]ها) و سایتوکان ها (مثل IL-8) آزاد می شوند تا سلولهای نوتروفیل و ماکروفاژ جذب شوند. پس از آن لخته جذب شده و با بافت گرانوله جایگزین می شود که پر از شریان های خونی تازه شکل گرفته است. ازطریق این شریان یا رگها، مواد مغذی و سلولهای بنیادی مزانشیمال که استخوان ساز[10] می‌باشند منتقل شده و درشکل گیری استوئید[11] شرکت می کنند. معدنی شدن استوئید[12]، ساختاراستخوان درهم تنیده را تشکیل می دهد که بعداً می تواند بصورت الگویی برای قرارگیری استخوان لایه ای عمل کند (شکل ۳). همه این اتفاقات طی یک دوره زمانی ۳ الی ۴ ماهه بوقوع می پیوندند[۴۶،۴۸،۵۰]. خصوصیات تعدادی از غشاء های تجاری در جدول ۲ آورده شده است..



شکل ۳: نمایش بکارگیری غشاء سدکننده در بازسازی دیفکت استخوان و نمایش نقش بیولوژیک آن در تمایز و تکثیر سلول‌های استخوان ساز[۵۱]

1. Bone defect
2. Barrier membranes
3. Hurley et al.
4. Spinal fusion
5. Boyne & Basset
6. Millipore
7. Nyman & Karring
8. Dahline
9. Platelet Derived Growth Factor
10. Osteogenic
11. Osteoid
12. Osteoid mineralization

جدول ۲: ویژگی های فیزیکی و ساختاری تعدادی از غشاء های سدکننده تجاری[۵۰،۵۲،۵۳]

ردیف	نوع غشاء	برند تجاری	شرکت تولیدکننده	ماده تشکیل دهنده	کاربرد	ضخامت غشاء (µm)	مدت پایداری بدون تخریب	مدت زمان جذب زیستی
۱	غیرقابل جذب	Cytoplast TXT 200	Oseogenics Biomedical Co. (USA)	PTFE	GBR	۲۰۰-۳۰۰	نامحدود	غیرقابل جذب
۲	غیرقابل جذب	Surgitime	Bioinnovation Co. (Brazil)	PTFE	GTR	۲۵۰	نامحدود	
۳	قابل جذب	Bio-Gide	Geistlich Biomaterials Co. (Switzerland)	کلاژن خوکی	GTR/GBR	۷۳۰		۴-۶ هفته
۴	قابل جذب	Botiss-Jason	Botiss Biomaterials Co. (Germany)	کلاژن کراس لینک شده	GTR/GBR	۲۰۰	۱۲ هفته	۱۲ - ۲۸ هفته
۵	قابل جذب	Regen allograft	فرآورده بافت ایرانیان(Iran)	کلاژن جسد انسان	GTR	۳۰۰-۱۸۰۰		
۶	قابل جذب	Guidor	Sunstar Americas (USA)	PLA	GBR	۶۰۰-۷۵۰	۴-۶ هفته	۶-۸ هفته
۷	قابل جذب	Tisseos	Biomedical Tisseos (France)	PLGA	GBR	۶۵۰	۸ هفته	۱۶-۲۴ هفته

ویژگی های منحصربفرد زیست–مواد مصنوعی و چالشها نسبت به آلوگرفت های رایج

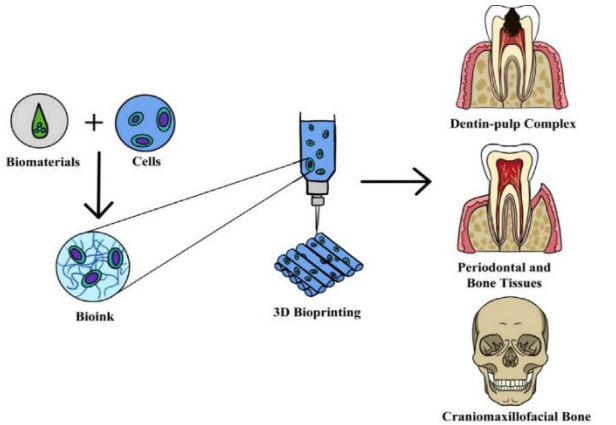
زیست-مواد مصنوعی و داربست های بیولوژیک حاصل ازآنها از مزیت های نسبی قابل توجهی درمقایسه با مواد آلوگرفت برخوردارند. آنها بطورمعمول از خاصیت القای استخوانی و هدایت استخوانی بالایی برخوردارند درحالیکه آلوگرفت ها غالباً ویژگی هدایت استخوانی را ازخود نشان داده اند. خاصیت القای استخوانی ازطریق فاکتورهای رشد، سلولهای بنیادی، سلولهای پروژنیتور و سایتوکان ها که در داربست های بیولوژیک مصنوعی گنجانده می شوند، ایجاد و تقویت می گردد. ترمیم استخوان های شکسته دربازه زمانی مطلوب وابستگی فراوانی به القاء استخوانی دارد بهمین دلیل کاربرد داربست های متشکل از زیست-مواد مصنوعی بسیارموردتوجه قرارگرفته است. مزیت دیگرآنها حداقل احتمال انتقال و سرایت عفونت و بیماری نسبت به آلوگرفت هاست[۹،۵۴]. از پرسیجر جراحی کمترتهاجمی برخوردارند و بروز زخم کاهش می یابد. ضمناً براحتی با تغییرات اجزاء تشکیل دهنده و بکمک فرآیندهای شیمیایی می توان استحکام مکانیکی، شکل فیزیکی و واکنش پذیری آنها را تحت کنترل قرارداد. آنها را می توان بصورت ژل یا هیدژول درآورده و درمحل دیفکت تزریق نمود، همچنین بصورت پودری قابل سنتزبوده که می توان آنها را قالب-ریزی کرد[۲۶]. برخلاف اتوگرفت ها، آلوگرفت ها و زنوگرفت ها که معمولاً با محدودیت تامین مواجه اند، زیست-مواد مصنوعی از دردسترس پذیری بالا برخوردار بوده و به راحتی در مقیاس فراوان قابل تولید هستند[۵۵]. درزمینه دندانپزشکی، کاربرد زیست مواد مصنوعی یا سنتتیک درچند پرسیجر جراحی رایج شده است که عبارتند از: سینوس-لیفت مگزیلا، بازسازی دیفکت های پریودنتال و آگمنتاسیون استخوان کرست[۲۶،۵۵].

روشهای سنتز و ساخت داربست های زیست–مواد مصنوعی

روشهایی که برای ساخت داربست ها یا ساختارهای زیست-مواد بکارگرفته می شوند باید قابلیت ایجاد ساختارهایی متخلخل با اندازه تخلخل بیش از ۱۰۰ µm را داشته باشند تا شرایط مهاجرت سلولهای استخوانی و شروع فرآیند رگزایی فراهم شود. این داربست همچون ساختاربافت استخوان عمل کرده و نتایج بازسازی استخوان را به طرز چشمگیری ارتقاء خواهد داد[۵۶،۵۷]. ضمناً امکان تلفیق مولکولها و

فاکتورهای استخوان زا نظیر پروتئین مورفوژنیک استخوانی ۲ (BMP-2)[1]، فاکتوررشد فیبروبلاست ۲ (FGF-2)[2]، فاکتوررشد انسولین (IGF)[3] و فاکتوررشد برگرفته ازپلاکت BB (PDFG-BB) که نقش اساسی در فرآیندبازسازی استخوان را دارا می باشند بکمک آنها وجود خواهدداشت[۵۸]. طی دهه گذشته تکنیک های انجماد-خشکایش[4] که معمولاً با الکتروریسی[5] همراه است، چاپ سه بعدی زیستی[6] و زدایش ذرات ازطریق شستشو[7] محبوبیت فراوانی پیدا کرده اند که روشهای چاپ سه بعدی و انجماد-خشکایش کاربردتجاری بیشتری پیداکرده اند[۵۶،۵۷،۵۸].

روش چاپ سه بعدی که با عنوان ساخت افزایشی هم شناخته شده بطورگسترده ای در مهندسی بافت استخوان مورد استفاده قرارگرفته است. این روش سریع و دقیق بوده، تکرارپذیری تولید دارد و پارامترهای آن قابل کنترل است. اشکال و احجام پیچیده دیفکت های استخوانی حتی بصورت متخلخل براحتی ازطریق یک سیستم طراحی نرم افزاری که به دستگاه چاپگر متصل است طراحی و بصورت لایه به لایه ساخته می شود. همچنین امکان افزودن فاکتورهای رشد، مولکولهای تحریک استخوان زایی و سلولهای بنیادی نیز ازطریق این تکنیک وجود خواهد داشت(شکل ۴). همچنین پلیمرهای زیست-سازگار با درجه ذوب پائین مثل PLA، PLGA، PCL و ... نیزتوسط این روش بصورت متخلخل قابل چاپ می باشند[۵۹].



شکل ۴: شماتیک بکارگیری سلولها و زیست مواد درروش چاپ سه بعدی درقالب جوهرزیستی برای بازسازی بافت های استخوان اطراف دندان , جمجه و فک وصورت [۶۰].

انجماد-خشکایش روشی دیگر برای تولید داربست های پلیمری و سرامیکی بسیارمتخلخل است که طی آن محلول پلیمری منجمد شده که منجر به انجماد حلال آلی داخل آن می گردد، سپس با فرآیند انجمادزدایی (خشکایش) این حلال از ساختارخارج و بجای آن تخلخل هایی برجای می ماند. دما تاثیرمستقیم روی اندازه و توزیع تخلخل های داخل داربست خواهد داشت. درنهایت ساختاری متخلخل تشکیل می گردد که تخلخل های آن از داخل بهم پیوسته اند. داربست تولیدشده با این روش از استحکام مکانیکی کافی برخوردارنیست که نیاز به انجام فرآیندهای اصلاحی جهت بهبود این خاصیت خواهد داشت[۶۱].

ترکیبات داربست های زیستی

داربست های زیستی رایج در حوزه بازسازی دیفکت های فک و آلوئولار غالباً برپایه ترکیبات سیمان ها و سرامیک های کلسیم-فسفاتی تهیه می شوند اما دسته دیگری ازآنها توسعه یافته اند که برپایه پلیمرهای زیست سازگار و زیست تخریب پذیر استوارند[۶۲]. سیمان های کلسیم فسفات که بدنبال ترکیب با آب بصورت خمیر درآمده و قابل استفاده اند، انواع مختلفی دارند که درصد اجزای تشکیل دهنده و دمای واکنش، تعیین کننده نوع و خواص ترکیب خواهد بود. بعنوان مثال با نسبت کلسیم به فسفات ۱/۳ (Ca/P=1.3) درمحدوده دمایی ۹۰۰ الی ۱۱۰ درجه سانتیگراد ترکیب بتاتری کلسیم فسفات یا β-TCP بافرمول $\beta Ca_3(PO_4)_2$ تشکیل خواهد شد درحالیکه اگر نسبت کلسیم به فسفات ۱/۵ باشد در دمای بالاتر از ۱۱۲۵ درجه سانتیگراد طی یک تحول فازی تتراکلسیم فسفات (TTCP) یا α-TCP با فرمول شیمیایی-α $Ca_3(PO_4)_2$ تشکیل خواهد شد[۶۳،۶۴]. هردو ماده فوق دارای کاربرد فراوان در بازسازی دیفکت های استخوان آلوئولار و فک هستند، α-TCP از انرژی ویژه و واکنش پذیری بیشتری درمحلولهای آبی نسبت به β-TCP برخورداراست و محصول آپاتیت را بدست می دهد، ازسوی دیگر β-TCP ترکیب بسیارپایدارتری بوده و دربرگیرنده محصولی بنام براشیت با فرمول $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ است[۶۳،۶۵]. براشیت درمقایسه با آپاتیت آب بیشتری را درمخلوط جذب می کند و زمان گیرش و سفت شدن آن سریعتر از آپاتیت اتفاق می افتد بهمین دلیل در کاربردهای بالینی، زمان گیرش سیمان های کلسیم فسفات برپایه براشیت افزایش و برای آپاتیتی ها کاهش داده می شود تا سفت شدن ماده تحت کنترل قرارگیرد[۶۶]. هیدروکسی آپاتیت (HA) که از آپاتیت تشکیل می گردد $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ یکی از پرکاربردترین ترکیبات کلسیم فسفات بدلیل شباهت و نزدیکی بسیار آن به بخش مینرالی استخوان بدن دارد. طبق گزارشات بالینی، خاصیت هدایت استخوان زایی آن بدون ایجاد التهاب،

1. Bone morphogenic protein-2
2. Fibroblast growth factor-2
3. Insulin growth factor
4. Freeze-Drying
5. Electrospinning
6. 3D bioprinting
7. Particulate leaching

سمیت سلولی و تحریک سیستم ایمنی نتایج بسیارخوبی را ارائه کرده است[۶۷]. نانوذرات هیدروکسی آپاتیت با اندازه ذره کمتر از ۱۰۰ نانومتر شباهت عملکردی بسیارنزدیک تری با ذرات مینرالی موجود در ساختاربافت استخوان نشان داده اند زیرا فعالیت سطحی بیشتری بین ذرات بسیاراریز شکل خواهد گرفت[۶۸].

سرامیک های کلسیم فسفاتی دسته دیگر زیست-مواد هستند که مانند سیمان ها بصورت خمیر در نمی آیند و بصورت گرانول یا بلوکه با تخلخل و بدون تخلخل فرآوری می شوند. آنها از ترکیبات هیدوکسی آپاتیت (HA)، تری کلسیم فسفات (α-TCP و β-TCP)، کلسیم فسفات دوفازی(BCP) که ازترکیب HA و تری کلسیم فسفات بدست می آید، کلسیم فسفات آمورف (ACP) و ... تشکیل می شوند[۶۹].

پلیمرهای طبیعی و مصنوعی زیست سازگار و زیست تخریب پذیر گروه دیگری از زیست مواد هستند که درانبوه تحقیقات جهت ساخت داربست های بیولوژیک مورداستفاده قرار می گیرند. از پلیمرهای طبیعی می توان به آلژینات، کیتوسان ژلاتین، کلاژن، گلوکوزامین گلیکان، هیالورونیک اسید و ... نام برد که دارای خواص بیوشیمیایی و ساختاری مشابه زمینه ارگانیک استخوان طبیعی می باشند. ویژگی مهم این پلیمرهای طبیعی سهولت تشکیل بصورت هیدروژل است که علاوه بر قابلیت جذب مایعات فراوان می توان آنها را به داخل دیفکت ها تزریق کرد. مهمترین پلیمرهای مصنوعی زیست-سازگار که ویژگی تخریب طی فرآیند هیدورلیز یا آنزیمی درداخل بدن را دارند عبارتند از پلی لاکتیک اسید (PLA)، پلی گلایکولیک اسید(PGA)، پلی لاکتیک کوگلایکولیک اسید (PLGA)، پلی اتیلن گلایکول (PEG)، پلی کپرولاکتون (PCL) و پلی اورتان (PU)[۷۰].

طبق گزارش تحقیقات، PLA و PLGA بیشترین جذابیت را درساخت داربست های بازسازی استخوان داشته اند. مزیت پلیمرهای مصنوعی زیست تخریب پذیر مقرون بصرفه بودن آنها، پایداری فیزیکی، حداقل تحریک سیستم ایمنی بدن ونرخ تخریب قابل کنترل شان است[۷۰،۷۱].

کاربرد پلیمرهای زیست تخریب پذیر در ساخت غشاء های GBR بسیارمورد توجه قرارگرفته و امروزه انواع مختلفی از اینگونه غشاء های بیولوژیک بصورت تجاری تولید و در بازسازی استخوان های ریج فک جهت آگمنتاسیون، سینوس-لیفت، جراحی های فلپ و ... مورد استفاده قرار می گیرند. درعین حال نقایص و محدودیت هایی در مورد آنها وجود دارد که همچنان محققان درحال کار روی آنها جهت بهینه سازی خواص مکانیکی، شیمیایی و بیولوژیکی شان می باشند[۴۸،۵۰،۷۲].

کامپوزیت های زیست مواد با خواص بهبودیافته

زیست مواد سرامیکی و پلیمری همانطور که هریک دارای مزیت هایی برای کاربرد در ساخت داربست های زیستی هستند، ازمحدودیت هایی نیز دراین حوزه برخوردارند. بهمین دلیل محققان تلاش می کنند تا ازطریق کامپوزیت کردن زیست مواد متنوع، خواص بی نظیری را فراهم کنند که از طریق هریک از مواد تشکیل دهنده بتنهایی امکانپذیر نیست[۹،۲۶].

ترکیب انواع مختلف سرامیکها و سیمان های کلسیم فسفاتی بصورت کاملا تجاری پذیرفته شده و هیدروکسی آپاتیت با بسیاری از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی، سلولها و فاکتورهای رشد قابل ترکیب می شود تا ساختار طبیعی استخوان هرچه بیشتر شبیه سازی شده و شرایط تشکیل استخوان و بازسازی بافت ازطریق افزایش خواص القاء و هدایت استخوان زایی افزایش پیداکند[۷۳].

بعنوان مثال، شرکتهای تجاری اقدام به تولید موادی دوفازی کرده اند که همزمان حاوی HA و -TCPβ با درصدهای مختلف بوده و برای کاربردهای ویژه توسعه یافته اند ، مانند محصول crystal EasyGraft™ که از HA%60 و TCPβ %40 تشکیل یافته است.اینکار برای بهره گیری همزمان از خواص پایداری HA و انحلال پذیری β-TCP به صورت یکجا اتخاذ می شود که در پرسیجرهای پری اپیکال دندانپزشکی کاربرد ویژه دارد[۹،۷۴].

کلاژن نیز که بدلیل نقش مهم آن در مینرال زایی یا معدنی سازی زمینه استخوان نقش ویژه دارد درترکیب با کلسیم فسفات ها نتایج استخوان زایی قابل توجهی ارائه کرده است نظیر محصول Integra Mozaik™ که حاوی -TCPβ %80 و ۲۰٪ کلاژن نوع ۱ است[۹،۷۵].

دردسته مواد پلیمری، ترکیب پلیمرهای طبیعی و مصنوعی برای بهره گیری همزمان از خواص مکانیکی و بیولوژیک هرکدام کاربردهای ویژه خود را دارد مانند Fisiograft® که شامل هیالورونیک اسید و پلیمرتخریب پذیر PEG می باشد[۹]. امروزه مواد هیدروژل که بدلیل ماهیت جذب مایع و ساختارسه بعدی شان موردتوجه ویژه قرارگرفته اند محیط مناسبی برای وارد کردن سلولهای استخوانی و فاکتورهای رشد بوده و براحتی امکان تزریق به دیفکت های پیچیده استخوان فک را خواهند داشت[۷۶]. تلاشها برای اصلاح و بهبود خواص مکانیکی، رئولوژیکی، بیولوژیکی و سهولت کارپذیری روی کامپوزیت های زیست مواد همچنان ادامه دارد و بسیاری ازآنها که ترکیب مواد سرامیکی با موادپلیمری و سلولها و فاکتورهای استخوان زا هستند برای تجاری شدن درصف مطالعات و آزمایشات بالینی انسانی قرارگرفته اند[۷۷].

چشم انداز و چالش های پیش رو

تقاضای رو به رشد برای ارائه راهکارهای بازسازی استخوان فک و آلوئولار همزمان با پیشرفت روشها و ابزارهای جراحی، نیاز به گرفت ها و زیست-موادی که بتوانند شکل گیری استخوان جدید را تسهیل و تسریع کنند بیش از پیش کلیدی جلوه داده است. تلاش برای بهینه سازی روشهای فرآوری آلوگرفت ها و زنوگرفت ها درجهت به صفر رساندن احتمال انتقال عفونت و بیماری مدام درحال توسعه است. زیست-مواد مصنوعی بدلیل کارپذیری، تکرارپذیری تولید، تزریق پذیری، خودسفت شوندگی و قابلیت تغییرخواص مکانیکی و شیمیایی شان مرتباً تحت پژوهش و مطالعات

گسترده قراردارند تا بهترین خاصیت بیولوژیک برای تحریک و رشد استخوان زایی را فراهم آورند. با توجه به موفقیت بالای زنوگرفت ها در بازسازی استخوان، انتظار می رود درآینده از طریق تلفیق آن با زیست مواد و مولکولهای بیولوژیک جدید و کارآمدتر بتوان شاهد توسعه بیشتر آن در حوزه بازسازی استخوان فک و آلوئولار بود. رویکرد سالهای آتی درخصوص توسعه زیست -مواد مصنوعی، ارتقاء قابلیت آنها برای بازسازی دیفکت های بزرگتر از ۵ میلی متر خواهد بود که نیازمند مواد یا ترکیباتی با استحکام مکانیکی بسیار بالاتر است [۷۸].

منابع

1 S. Ramalingam, C. Sundar, J.A. Jansen, H. Alghamdi, Alveolar bone science: Structural characteristics and pathological changes, Dent. Implant. Bone Grafts, Elsevier, 2020: 1–22. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102478-2.00001-5

2 A.Ramaki, M.A.Ebrahim kheil,H.A.Ehsan, Studying the causes of bone loss around dental implants, Medical Science Magazine.2024;33-56. https://doi.org/10.58342/ghalibMj.V.1.I.1.5

3 Y.N. Alawaji, A. Alshammari, N. Mostafa, R.M. Carvalho, J. Aleksejuniene, Periodontal disease prevalence, extent, and risk associations in untreated individuals, Clin. Exp. Dent. Res. (2022); 8(1): 380–394. https://doi.org/10.1002/cre2.526

4 T. Li, X. Zeng, S. Zou, Y. Xu, P. Duan, Recent advances in horizontal alveolar bone regeneration, Biomed. Mater. 2023;18: 52004. ttps://doi.org/10.1088/1748-605X/acd672.

5 M. Galli, Y. Yao, W. V Giannobile, H.-L. Wang, Current and future trends in periodontal tissue engineering and bone regeneration, Plast. Aesthetic Res. 2021;8(3): 1-29. https://doi.org/10.20517%2F2347-9264.2020.176

6 K.A. Saidolimovich, classification of acquired lower jaw defects, Web Med. J. Med. Pract. Nurs. 2023;1: 12–18. https://webofjournals.com/index.php/5/article/view/65

7 Inchingolo AM, Patano A, Di Pede C, Inchingolo AD, Palmieri G, de Ruvo E, Campanelli M, Buongiorno S, Carpentiere V, Piras F, Settanni V. Autologous Tooth Graft: Innovative Biomaterial for Bone Regeneration. Tooth Transformer® and the Role of Microbiota in Regenerative Dentistry. A Systematic Review. Journal of Functional Biomaterials. 2023;14(3):132. https://doi.org/10.3390/jfb14030132

8 Attar BM, Naghdi N, Sh ME, Mehdizadeh M. Chin symphysis bone, allograft, and platelet-rich fibrin: is the combination effective in repair of alveolar cleft?. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2017;75(5):1026-1035. https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.12.026

9 M.P. Ferraz, Bone grafts in dental medicine: an overview of autografts, allografts and synthetic materials, Materials (Basel).2023;16(11):4117. https://doi.org/10.3390/ma16114117

10 Markus.S, Bone Augmentation.2023. Available from: http://zahnarzt-team-luzern.ch.

11 Di Stefano DA, Orlando F, Ottobelli M, Fiori D, Garagiola U. A comparison between anorganic bone and collagen-preserving bone xenografts for alveolar ridge preservation: systematic review and future perspectives. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery. 2022;44(1):24. https://doi.org/10.1186/s40902-022-00349-3

12 Seibert JS, Salama H. Alveolar ridge preservation and Regeneration. Periodontology 2000. 1996;11(1):69-84. https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1996.tb00185.x

13 Urban IA, Montero E, Amerio E, Palombo D, Monje A. Techniques on vertical ridge augmentation: Indications and effectiveness. Periodontology 2000. 2023;93(1):153-182. https://doi.org/10.1111/prd.12471

14 Chan M. Bone-Grafting Techniques and Biomaterials for Alveolar Ridge Augmentation. Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology for the Clinician. 2023:45-83. https://doi.org/10.1002/9781119362579.ch6

15 Alshamrani AM, Mubarki M, Alsager AS, Alsharif HK, AlHumaidan SA, Al-Omar A. Maxillary Sinus Lift Procedures: An Overview of Current Techniques, Presurgical Evaluation, and Complications. Cureus. 2023;15(11):1-10. https://doi: 10.7759/cureus.49553

16 Buser D, Urban I, Monje A, Kunrath MF, Dahlin C. Guided bone regeneration in implant dentistry: Basic principle, progress over 35 years, and recent research activities. Periodontology2000.2023;93(1):9-25. https://doi.org/10.1111/prd.12539

17 Miron RJ. Optimized bone grafting. Periodontology 2000. 2024;94(1):143-160. https://doi.org/10.1111/prd.12517

18 Navarrete KC, Velasteguí EH, Guevara CM. Comparison of the effectiveness and safety between autologous bone grafts and xenografts for the treatment of alveolar bone defects: Overview of systematic reviews using FRISBEE methodology. Journal of Oral Research. 2022;11(6):4. doi:10.17126/joralres.2022.067

19 Abellán Íñiguez D. Ridge preservation in molar extraction sites comparing xenograft versus mineralized freeze-dried bone allograft: a randomized clinical trial. 2022;33(5):511-523 https://doi.org/10.1111/clr.13911

20 Zampara E, Alshammari M, De Bortoli J, Mullings O, Gkisakis IG, Benalcázar Jalkh EB, Tovar N, Coelho PG, Witek L. A histologic and histomorphometric evaluation of an allograft, xenograft, and alloplast graft for alveolar ridge preservation in humans: a randomized controlled clinical trial. Journal of Oral Implantology. 2022;48(6):541-549. https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-21-00012

21 Wickramasinghe ML, Dias GJ, Premadasa KM. A novel classification of bone graft materials. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2022;110(7):1724-1749. https://doi.org/10.1002/jbm.b.35029

22 Botiss technnical team. Cerabone. 2023. Available from: https://botiss.com/product/Cerabone

23 Zimvie technnical team. Cerabone. 2023. Available from :https://zimvie.com/en/dental/biomaterial-solutions/bone-graft-materials/puros-block-allograft-na.html

24 Mtfbiologics technical team . DBX Putty. 2024. available from:https://www.mtfbiologics.org/ourproducts/detail/dbx putty#:~:text=Tissue%20represented%20by%20DePuy%20Synthes,stability%20of%20the%20bony%20structure.

25 Namanloo R.A., Ommani M., Abbasi K., Alam M., Badkoobeh A., Rahbar M., Arasteh H.K., Hajmohammadi E., Soufdoost R.S., Mosaddad S.A., Biomaterials in guided bone and tissue regenerations: an update, Adv. Mater. Sci. Eng. 2022;2022:1-14. https://doi.org/10.1155/2022/2489399

26 Girón J, Kerstner E, Medeiros T, Oliveira L, Machado GM, Malfatti CF, Pranke P. Biomaterials for bone regeneration: An orthopedic and dentistry overview. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2021;54:e11055. https://doi.org/10.1590/1414-431X2021e11055
27 Al Maruf DA, Parthasarathi K, Cheng K, Mukherjee P, McKenzie DR, Crook JM, Wallace GG, Clark JR. Current and future perspectives on biomaterials for segmental mandibular defect repair. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2023;72(9):725-737. https://doi.org/10.1080/00914037.2022.2052729
28 Wang Y, Zhang H, Hu Y, Jing Y, Geng Z, Su J. Bone repair biomaterials: a perspective from immunomodulation. Advanced Functional Materials. 2022;32(51):2208639. https://doi.org/10.1002/adfm.202208639
29 Cuylear DL, Elghazali NA, Kapila SD, Desai TA. Calcium phosphate delivery systems for regeneration and biomineralization of mineralized tissues of the craniofacial complex. Molecular Pharmaceutics. 2023;20(2):810-828. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00652
30 Mishchenko O, Yanovska A, Kosinov O, Maksymov D, Moskalenko R, Ramanavicius A, Pogorielov M. Synthetic calcium–phosphate materials for bone grafting. Polymers. 2023;15(18):3822. https://doi.org/10.3390/polym15183822
31 Díaz-Cuenca A, Rabadjieva D, Sezanova K, Gergulova R, Ilieva R, Tepavitcharova S. Biocompatible calcium phosphate-based ceramics and composites. Materials Today: Proceedings.2022;61:1217-1225. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.01.329
32 Vezenkova A, Locs J. Sudoku of porous, injectable calcium phosphate cements–Path to osteoinductivity. Bioactive Materials2022;17:109-124. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.01.001
33 Xu C, Sun Y, Jansen J, Li M, Wei L, Wu Y, Liu Y. Calcium phosphate ceramics and synergistic bioactive agents for osteogenesis in implant dentistry. Tissue Engineering Part C: Methods.2023;29(5):197-215. https://doi.org/10.1089/ten.tec.2023.0042
34 Straumann technical team. Straumann Bonceramic. 2023. Available from :https://www.straumann.com/ca/en/dental-professionals/products-and-solutions/biomaterials/bone-substitutes/boneceramic.html.
35 Nicholson JW. Periodontal Therapy using Bioactive glasses: a review.Prosthesis.2022;4(4):648-663. https://doi.org/10.3390/prosthesis4040052
36 Sohrabi M, Hesaraki S, Kazemzadeh A, Alizadeh M. The influence of sol-gel processing method on physical properties and acellular in vitro reactivity of bioactive glasses based on CaO-SiO2-P2O5: acidic catalysed single step process versus acid-base two step quick-gelling method. Journal of Advanced Materials and Technologies. 2013 Nov 22;2(3):31-6. https://doi.org/10.30501/jamt.2011.70221
37 Vasa Dentistry Limited. Novabone Perioglas. 2016. Available from: https://www.dentalkart.com/novabone-perioglas-1.html.
38 Rokaya D, Singh AK, Sanohkan S, Nayar S. Advanced polymers for craniomaxillofacial Regeneration. InSpecialty Polymers 2023:397-409. http://dx.doi.org/10.1201/9781003278269-26
39 Lin Y, Li G, Xu T, Zhou X, Luo F. The efficacy of alveolar ridge split on implants: a systematic review and meta-analysis. BMC oral health.2023;23(1):894. https://doi.org/10.1186/s12903-023-03643-2
40 Shakya A, Li Y, Chang NW, Liu X. Supra-Alveolar Bone Regeneration: Progress, Challenges, and Future Perspectives. Composites Part B: Engineering. 2024;283:111673. https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2024.111673
41 He B, Zhang M, Yin L, Quan Z, Ou Y, Huang W. bFGF-incorporated composite biomaterial for bone regeneration. Materials&Design.2022;215:110469. https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.110469
42 Kalsi S, Singh J, Sehgal SS, Sharma NK. Biomaterials for tissue engineered bone Scaffolds: A review. Materials Today: Proceedings.2023;81:888-93. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.04.273
43 Liu M, Liu Y, Luo F. The role and mechanism of platelet-rich fibrin in alveolar bone regeneration. Biomedicine & Pharmacotherapy.2023;168:115795. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115795
44 Lahham C, Ta'a MA, Lahham E, Michael S, Zarif W. The effect of recurrent application of concentrated platelet-rich fibrin inside the extraction socket on the hard and soft tissues. a randomized controlled trial. BMC Oral Health. 2023;23(1):677. https://doi.org/10.1186/s12903-023-03400-5
45 Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. 2017;21:2165–2172 https://doi.org/10.1007/s00784-016-2004-z
46 Pereira VB, da Silva Barbirato D, do Lago CA, do Egito Vasconcelos BC. The effect of advanced platelet-rich fibrin in tissue regeneration in reconstructive and graft surgery: Systematic review. Journal of Craniofacial Surgery. 2023;34(4):1217-1221. https://doi:10.1097/SCS.0000000000009328
47 Laubach M, Hildebrand F, Suresh S, Wagels M, Kobbe P, Gilbert F, Kneser U, Holzapfel BM, Hutmacher DW. The concept of scaffold-guided bone regeneration for the treatment of long bone defects: current clinical application and future perspective. Journal of Functional Biomaterials. 2023;14(7):341. https://doi.org/10.3390/jfb14070341
48 Yang Z, Wu C, Shi H, Luo X, Sun H, Wang Q, Zhang D. Advances in barrier membranes for guided bone regeneration techniques. Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2022; 10:921576. https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.921576
49 Alqahtani AM. Guided tissue and bone regeneration membranes: a review of biomaterials and techniques for periodontal treatments. Polymers. 2023;15(16):3355. https://doi.org/10.3390/polym15163355
50 Alauddin MS, Abdul Hayei NA, Sabarudin MA, Mat Baharin NH. Barrier membrane in regenerative therapy: a narrative review. Membranes. 2022;12(5):444. https://doi.org/10.3390/membranes12050444
51 Solomon SM, Sufaru IG, Teslaru S, Ghiciuc CM, Stafie CS. Finding the perfect membrane: Current knowledge on barrier membranes in regenerative procedures: A descriptive review. Applied Sciences. 2022;12(3):1042. https://doi.org/10.3390/app12031042
52 Lai C, Cheng M, Ning C, He Y, Zhou Z, Yin Z, Zhu P, Xu Y, Yu P, Xu S. Janus electro-microenvironment membrane with surface-selective osteogenesis/gingival healing ability for guided bone regeneration. Materials Today Bio. 2022;17:100491. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100491
53 Yang Z, Wu C, Shi H, Luo X, Sun H, Wang Q, Zhang D. Advances in barrier membranes for guided bone regeneration

techniques. Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2022;10:921576. https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.921576
54 Mizraji G, Davidzohn A, Gursoy M, Gursoy UK, Shapira L, Wilensky A. Membrane barriers for guided bone regeneration: An overview of available biomaterials. Periodontology2000.2023;93(1):56-76. https://doi.org/10.1111/prd.12502
55 Gugliandolo A, Fonticoli L, Trubiani O, Rajan TS, Marconi GD, Bramanti P, Mazzon E, Pizzicannella J, Diomede F. Oral bone tissue regeneration: mesenchymal stem cells, secretome, and biomaterials. International journal of molecular sciences. 2021;22(10):5236. https://doi.org/10.3390/ijms22105236
56 Tomas M, Čandrlić M, Juzbašić M, Ivanišević Z, Matijević N, Včev A, Cvijanović Peloza O, Matijević M, Perić Kačarević Ž. Synthetic injectable biomaterials for alveolar bone regeneration in animal and human studies. Materials. 2021;14(11):2858. https://doi.org/10.3390/ma14112858
57 Bhushan S, Singh S, Maiti TK, Sharma C, Dutt D, Sharma S, Li C, Tag Eldin EM. Scaffold fabrication techniques of biomaterials for bone tissue engineering: a critical review. Bioengineering.2022;9(12):728. https://doi.org/10.3390/bioengineering9120728
58 Collins MN, Ren G, Young K, Pina S, Reis RL, Oliveira JM. Scaffold fabrication technologies and structure/function properties in bone tissue engineering. Advanced functional materials.2021;31(21):2010609. https://doi.org/10.1002/adfm.202010609
59 Ravoor J, Thangavel M, Elsen S R. Comprehensive review on design and manufacturing of bio-scaffolds for bone Regeneration. ACS applied bio materials. 2021;4(12):8129-8158. https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00949
60 Arefin AM, Khatri NR, Kulkarni N, Egan PF. Polymer 3D printing review: Materials, process, and design strategies for medica applications.Polymers.2021;13(9):1499. https://doi.org/10.3390/polym13091499
61 Mohd N, Razali M, Ghazali MJ, Abu Kasim NH. Current Advances of Three-Dimensional Bioprinting Application in Dentistry: A Scoping Review. Materials. 2022;15(18):6398. https://doi.org/10.3390/ma15186398
62 Merivaara A, Zini J, Koivunotko E, Valkonen S, Korhonen O, Fernandes FM, Yliperttula M. Preservation of biomaterials and cells by freeze-drying: Change of paradigm. Journal of Controlled Release. 2021;336:480-498. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.042
63 Wong SK, Yee MM, Chin KY, Ima-Nirwana S. A review of the application of natural and synthetic scaffolds in bone regeneration. Journal of Functional Biomaterials. 2023;14(5):286. https://doi.org/10.3390/jfb14050286
64 Lodoso-Torrecilla I, van den Beucken JJ, Jansen JA. Calcium phosphate cements: Optimization toward biodegradability. Acta biomaterialia. 2021;119:1-2. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.013
65 Hou X, Zhang L, Zhou Z, Luo X, Wang T, Zhao X, Lu B, Chen F, Zheng L. Calcium phosphate-based biomaterials for bone repair. Journal of functional biomaterials. 2022;13(4):187. https://doi.org/10.3390/jfb13040187
66 Tronco MC, Cassel JB, Dos Santos LA. α-TCP-based calcium phosphate cements: A critical review. Acta biomaterialia. 2022;151:70-87. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.08.040
67 Hurle K, Oliveira JM, Reis RL, Pina S, Goetz-Neunhoeffer F. Ion-doped brushite cements for bone regeneration. Acta biomaterialia.2021;123:51-71. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.01.004
68 Ielo I, Calabrese G, De Luca G, Conoci S. Recent advances in hydroxyapatite-based biocomposites for bone tissue regeneration in orthopedics. International journal of molecular sciences.2022;23(17):9721. https://doi.org/10.3390/ijms23179721
69 Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Nano-hydroxyapatite as a delivery system for promoting bone regeneration in vivo: a systematic review. Nanomaterials. 2021;11(10):2569. https://doi.org/10.3390/nano11102569
70 Tavoni M, Dapporto M, Tampieri A, Sprio S. Bioactive calcium phosphate-based composites for bone regeneration. Journal of Composites Science. 2021;5(9):227. https://doi.org/10.3390/jcs5090227
71 Prasad A. State of art review on bioabsorbable polymeric scaffolds for bone tissue engineering. Materials Today: Proceedings. 2021;44:1391-400. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.11.622
72 Fraile-Martínez O, García-Montero C, Coca A, Álvarez-Mon MA, Monserrat J, Gómez-Lahoz AM, Coca S, Álvarez-Mon M, Acero J, Bujan J, García-Honduvilla N. Applications of polymeric composites in bone tissue engineering and jawbone regeneration. Polymers. 2021;13(19):3429. https://doi.org/10.3390/polym13193429
73 Toledano-Osorio M, Toledano M, Manzano-Moreno FJ, Vallecillo C, Vallecillo-Rivas M, Rodriguez-Archilla A, Osorio R. Alveolar bone ridge augmentation using polymeric membranes: A systematic review and meta-analysis. Polymers.2021;13(7):1172. https://doi.org/10.3390/polym13071172
74 Gherasim O, Grumezescu AM, Grumezescu V, Negut I, Dumitrescu MF, Stan MS, Nica IC, Holban AM, Socol G, Andronescu E. Bioactive coatings based on hydroxyapatite, kanamycin, and growth factor for biofilm modulation. Antibiotics.2021;10(2):160. https://doi.org/10.3390/antibiotics10020160
75 Gu Y, Xie X, Zhuang R, Weir MD, Oates TW, Bai Y, Zhao L, Xu HH. A biphasic calcium phosphate cement enhances dentin regeneration by dental pulp stem cells and promotes macrophages M2 phenotype in vitro. Tissue engineering Part A.2021;27(17-18):1113-1127. https://doi.org/10.1089/ten.tea.2020.0257
76 Najafloo R, Baheiraei N, Imani R. Synthesis and characterization of collagen/calcium phosphate scaffolds incorporating antibacterial agent for bone tissue engineering application. Journal of Bioactive and Compatible Polymers. 2021;36(1):29-43. https://doi.org/10.3390/ma14195860
77 Tomas M, Čandrlić M, Juzbašić M, Ivanišević Z, Matijević N, Včev A, Cvijanović Peloza O, Matijević M, Perić Kačarević Ž. Synthetic injectable biomaterials for alveolar bone regeneration in animal and human studies. Materials. 2021;14(11):2858. https://doi: 10.3390/ma14112858
78 Tang G, Liu Z, Liu Y, Yu J, Wang X, Tan Z, Ye X. Recent trends in the development of bone regenerative biomaterials. Frontiers in Cell and Developmental biology. 2021;9:665813. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665813