

## بررسی اثر Bio-Gen (Bioteck) و Bio-Oss با و بدون آندرونات در استخوان‌سازی از طریق GBR (مطالعه هیستومورفومتریک در سگ)

دکتر غلامعلی غلامی\*، دکتر مریم طهرانچی\*\*، دکتر بهزاد هوشمند\*\*\*، دکتر فرزین قنواتی\*\*\*\*، دکتر فاطمه مشهدی عباس\*\*\*\*\*،  
دکتر علیرضا اکبرزاده باغبان\*\*\*\*\*، دکتر داوود شریفی\*\*\*\*\*

### چکیده

**سابقه و هدف:** نواقص استخوانی که شایع‌ترین آنها نیز به دنبال کشیدن دندان‌ها بوجود می‌آیند، بدون دخالت روش‌های رژنراتیو اغلب به صورت کامل با استخوان پر نمی‌شوند. هدف از این مطالعه ارزیابی کمی و کیفی استخوان ساخته شده به روش بازسازی هدایت شده استخوان (GBR) توسط مواد مختلف و نیز تاثیر آندرونات موضعی بر آنها می‌باشد.

**مواد و روشها:** در مطالعه تجربی حاضر که بر روی استخوان تیبیا ۵ سگ بالغ انجام شد، ۷ ضایعه استخوانی round به ابعاد ۴×۶mm در هر دو تیبیا ایجاد گردید. ضایعات طبق شرح زیر با مواد استخوانی و غشاهای مورد نظر به صورت تصادفی پر شدند: گروه ۱ با Bio-Gen (Bio-teck)+BCG membrane، گروه ۲ با Bio-oss+Biogide membrane، گروه ۳ با BioGen+alendronate+BCG، گروه ۴ با Bio-oss+alendronate+Biogide membrane و گروه ۵ با BCG membrane و گروه ۶ با Biogide membrane پر شدند. گروه ۷ نیز به صورت حفره خالی (کنترل) آماده گردید. بعد از مدت ۳ ماه، ۵ قلاده سگ طبق پروتکل Sacrifice شدند. برای ارزیابی هیستولوژیک، نمونه‌ها در فرمالین ۱۰٪ فیکس و در اسید نیتریک ۱۰٪ دکلسیفیه شدند. سپس، برش‌های ۵ میکرونی در بلندترین قطر دیفکت تهیه و با H&E رنگ‌آمیزی و در زیر میکروسکوپ نوری مورد مشاهده قرار گرفتند. درصد استخوان رژنره شده با آنالیز هیستومورفومتری تعیین گردید. حضور جاینت سل‌ها جهت مشخص نمودن استوکلاست‌ها، همچنین؛ میزان و شدت التهاب موضعی با مشاهده در زیر میکروسکوپ نوری توسط پاتولوژیست تعیین شدند. آنالیز آماری نتایج با آزمون ANOVA و Tukey انجام گردید.

**یافته‌ها:** در ارزیابی هیستولوژیک تمام نمونه‌ها، استخوان‌سازی تراکولر لاملار با التهاب زیر ۱۰٪ مشاهده گردید. برای مقایسه میزان درصد vital bone بین گروه‌های مختلف از تحلیل واریانس مربوط به طرح بلوک‌های تصادفی استفاده شد و با  $p < 0/01$  بین ۷ گروه اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده شد. در مقایسه دو به دو گروه‌ها با استفاده از روش Tukey مشاهده شد که در هنگام استفاده از ممبران به تنهایی، درصد استخوان‌سازی و درصد بافت نرم تقریباً مشابه گروه کنترل بود و نسبت به گروه‌های حاوی مواد پیوندی، درصد استخوان‌سازی به طور معنی‌داری کمتر و درصد بافت نرم بیشتر بود ( $p < 0/05$ ). میانگین درصد vital bone در گروه Bio-teck+BCG (۴۸/۸٪) و در گروه Bio-Oss+Bio gide (۶۱/۷۵٪) بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین درصد استخوان‌سازی در گروه‌های حاوی آندرونات نسبت به گروه‌های فاقد آندرونات نیز معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** گرانول‌های BioGen (BioTeck) یک ماده پیوندی استوکاندکتیو و مناسب برای بازسازی استخوان می‌باشند. کاربرد موضعی آندرونات همراه با مواد پیوندی Bio-Oss و BioGen باعث بهبود استخوان‌سازی پس از گذشت ۳ ماه نمی‌شود.

**کلید واژگان:** حمل موضعی دارو، بیس فسفونات، بازسازی هدایت شده استخوانی، ماده پیوند استخوان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۳/۱۶ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۴/۲۹ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۸۹/۶/۱۹

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۸، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۹، ۱۸۵-۱۹۳

\* دانشیار گروه پرودنتولوژی، دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات علوم دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

e-mail: m-tehranchi@dent.sbm.ac.ir

\*\* نویسنده مسئول: پرودنتیست.

\*\*\* دانشیار گروه پرودنتولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

\*\*\*\* پرودنتیست، فلوشیپ ایمپلنت.

\*\*\*\*\* استادیار گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

\*\*\*\*\* استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

\*\*\*\*\* استاد بخش جراحی و گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

## مقدمه

استخوان، بیس فسفونات‌ها می‌باشند. بیس فسفونات‌ها دارای توانایی اتصال قوی با هیدروکسی آپاتیت (یون کلسیم) هستند (۱۱). Yaffee در سال ۱۹۹۷، برای اولین بار گزارش کرد که یک دوز واحد تجویز موضعی بیس فسفونات به دلیل پیوستگی بالای مواد معدنی استخوان می‌تواند توزیع کافی را در استخوان فراهم آورد (۱۲). اخیراً استفاده از بیس فسفونات‌ها به صورت local delivery همراه با مواد پیوند استخوان در برخی گزارشات پیشنهاد شده، نتایج متفاوتی را از نظر کیفیت و میزان استخوان تشکیل شده نشان داده‌اند (۱۳، ۱۴). با این وجود مطالعه‌ای که نشان دهنده تأثیر این مواد در بهبود میزان استخوان‌سازی به صورت موضعی همراه با مواد پیوند استخوان مثل Bio-oss و Bio-teck باشد، انجام نگرفته است.

بنابراین، مطالعه حاضر با هدف مقایسه خاصیت استئوکاندکتیویته Bio-Gen با Bio-Oss، همچنین پاسخ به این پرسش که آیا تجویز موضعی آندرونات همراه با این مواد پیوندی می‌تواند باعث بهبود استخوان‌سازی گردد یا خیر، صورت پذیرفت.

## مواد و روشها

مطالعه تجربی حاضر که بر روی هر دو استخوان تیبیا ۵ سگ بالغ انجام شد، برطبق پروتکل کمیته اخلاقی مرکز تحقیقات علوم دندانپزشکی و جامعه ملی حمایت از حیوانات تهران انجام گردید. ۵ قلاده سگ حدوداً ۱ ساله و دارای وزن ۲۵-۳۰ کیلوگرم توسط کلینیک حیوانات کوچک دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران تهیه و پس از واکسیناسیون و انگل‌زدایی برای این تحقیق در نظر گرفته شدند.

در ابتدای جلسه جراحی، به منظور بیهوشی عمومی از داروی Ketamine HCL 10% (Hospital products Division, Illinois, USA) با دوز ۲۵mg/kg به صورت تزریق IV استفاده گردید. پس از shave کردن کامل استخوان تیبیا به منظور ضدعفونی از بتادین استفاده شد. برش در سمت میانی تیبیا داده شده، پس از کنار زدن کامل اپیدرم و فاسیای عضلانی و پریوست، فلپ full thickness با ترکتور کنار زده شد.

پس از شستشوی ناحیه با نرمال سالین، در ناحیه میانی تیبیا چند سانتی‌متر زیر مفصل، یک screw تیتانیومی به

از دست رفتن استخوان پس از خارج کردن دندان‌ها در ۶ ماه اول بسیار سریع اتفاق می‌افتد به طوری که تا ۴۰ درصد ارتفاع استخوان و تا ۶۰ درصد عرض استخوان در این مدت از دست می‌رود (۱). نواقص استخوانی که شایع‌ترین آنها نیز به دنبال کشیدن دندان‌ها به وجود می‌آیند بدون دخالت روش‌های رژنراتیو اغلب به صورت کامل با استخوان پُر نمی‌شوند (۲).

Dahlin برای اولین بار در دهه ۱۹۸۰ اصول GBR را برای بازسازی استخوان مطرح کرد (۳). آنالیز هیستومورفومتریک بیوپسی‌ها در برخی مطالعات پیشین روشن ساخته است که استخوان زنده بیشتری در نواحی درمان شده با GBR در مقایسه با نواحی بدون درمان تشکیل می‌شود. محققین این یافته مثبت را به خصوصیات مواد پیوندی پُر کننده ضایعه نسبت می‌دهند. ظاهراً هر دو خصوصیت Osteoconductivity و قابل جذب بودن مواد، تشکیل استخوان جدید را به شیوه صحیحی تحت تأثیر قرار می‌دهند (۴).

استفاده از استخوان اتوزن جهت بازسازی نقایص استخوانی همواره به عنوان استاندارد طلایی مطرح می‌باشد، چرا که دارای حداکثر سازگاری بافتی بوده، دارای عوامل رشدی مختلف که باعث تحریک استخوان‌سازی می‌گردند، نیز می‌باشد. بنابراین باعث رژنراسیون در زمانی سریع‌تر نسبت به مواد پیوندی دیگر می‌گردد. ولی به دلیل ناکافی بودن استخوان اتوزن در دسترس و مشکلات مرتبط با محل دوم جراحی برای بیمار، استفاده از مواد استخوانی جایگزین یک انتخاب درمانی خواهد بود.

امروزه، محققین استفاده از مواد استخوانی xenogenic مانند Bio-oss (ماتریکس معدنی استخوان فاقد اعضاء ارگانیک گرفته شده از استخوان کورتیکال یا اسفنجی گاو) را در ارتباط با رژنراسیون استخوان و new attachment در نقایص پرپیودنتال موفقیت‌آمیز گزارش نموده‌اند (۷-۵).

ماده پیوندی هتروژن دیگر Bio-Gen, Bio-teck می‌باشد که از بافت معدنی استخوان فمور اسب (equine) مشتق شده است. این ماده در تحقیقات نتایج خوبی را نشان داده است ولی به دلیل کم بودن و پایین بودن سطح مطالعات، انجام تحقیقات بیشتر ضروری می‌باشد (۱۰-۸). امروزه برای بهبود بازسازی استخوان، استفاده از واسطه‌های بیولوژیک مطرح است. یک گروه از این واسطه‌های متابولیس

شده، با روش Vital perfusion کشته شدند.

#### آماده‌سازی هیستولوژیک و هیستومورفومتریک

بلوک‌های استخوانی تیپا به مدت ۱۰ روز در فرمالین نگهداری شدند. سپس، تصاویر رادیوگرافیک از تمام بلوک‌ها بدست آمد تا در حین تهیه برش، نمونه‌ها در صورت قابل مشاهده نبودن حفرات از تصاویر کمک گرفته شود. پس از آن، بلوک‌ها در فرمالین ۱۰٪ ثابت شده، به اسید نیتریک ۱۰٪ منتقل شده، به مدت ۲ تا ۳ ماه جهت decalcification در اسید غوطه‌ور ماندند. سپس، قطعات به بلوک‌های پارافینی تبدیل و کدبندی شدند.

با استفاده از دستگاه برش Microtome (Jung, Frankfurt, Germany) برش‌های ۵ میکرونی از مرکزی‌ترین (قطرترین) ناحیه هر دیفکت بدست آمده، رنگ آمیزی H&E انجام شد. بررسی‌های هیستولوژیک توسط یک پاتولوژیست که نسبت به کارهای انجام شده blind بود، انجام گردید. لام‌های آماده شده با میکروسکوپ نوری (Nikon Eclips E) دیجیتالی (Nikon Fuji HC-300ZI, Nikon, Japan) به کامپیوتر متصل بود، مشاهده شدند. سپس نوع و کیفیت استخوان ساخته شده، میزان التهاب، جسم خارجی، نوع مغز استخوان و حضور جاینت سل‌ها (برای مشخص نمودن استئوکلاست‌ها) توسط پاتولوژیست ارزیابی گردید.

پس از آن، توسط نرم‌افزار هیستومورفومتری (Iranian Histomorphometric Analyziz. Version 1) که در دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی طراحی شده است، درصد استخوان ساخته شده، مواد پیوندی و بافت نرم توسط پاتولوژیست مشخص گردید. در این مطالعه درصد استخوان ساخته شده با احتساب حذف فضای اشغال شده توسط مواد پیوندی محاسبه شد. برای مقایسه تفاوت در مقادیر استخوان‌سازی، مواد پیوندی و بافت نرم زمینه‌ای از آزمون پارامتری ANOVA استفاده گردید. همچنین برای مقایسه دو به دو گروه‌ها از آزمون مقایسه‌های متعدد Tukey استفاده و میزان خطای نوع اول ( $\alpha$ ) برابر ۰/۰۵ تعیین شد.

#### یافته‌ها

##### ارزیابی هیستولوژیک

در تمام نمونه‌ها، تراکولرهای استخوانی لاملار و درصد کمی استخوان woven مشاهده گردید. التهاب کمتر از ۱۰

عنوان نقطه مرجع قرار داده شد. ۷ ضایعه استخوانی تجربی گرد با قطر ۶mm و عمق ۴mm توسط فرز ترفاین با سرعت بالا ایجاد گردید، به طوری که شروع اولین حفره با فاصله ۴mm از نقطه مرجع و حفرات بعدی نیز با فاصله ۴mm یکدیگر تهیه شدند (شکل ۱). ضایعات استخوانی تجربی ایجاد شده طبق گروه‌های آزمایشی زیر و به صورت تصادفی انتخاب شده، به شرح زیر با مواد استخوانی غشاهای مورد نظر پر شدند.

A (Bio-Gen + BCG membrane): در این گروه ضایعه با ماده پیوندی Bio-Gen mixed granules 0.25-1mm (Bio-teck) پر شده و روی آن ممبران BCG (Bio-collagen membrane) گذاشته شد.

B (Bio-oss+Biogide Membrane): در این گروه از گرانول‌های پیوندی دانه‌ریز Bio-oss (0.25-1mm) و از ممبران قابل جذب BioGide استفاده گردید.

C (Bio-Gen + Alen dronate + BCG Membrane): در این گروه محلول آندرونان از طریق حل کردن ۲۰ میلی‌گرم Alendronate (fosamax; MSD, Malmo, Sweden) در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر آماده گردید و پودر Bioteck با نرات ۱۰۰۰-۲۵۰ میکرومتر با محلول آندرونان مخلوط گشته، در حفره قرار گرفته، روی آن نیز با ممبران BCG پوشانده شد.

D (Bio-oss + Alen dronate + Biogide Membrane): در این گروه آندرونان مشابه گروه C اما با ماده پیوندی Bio-oss مخلوط و از ممبران Biogide استفاده شد.

E (Biogide Membrane): در این گروه، ضایعه ایجاد شده فقط با ممبران biogide پوشیده شد.

F (BCG Membrane): این ضایعه فقط با ممبران BCG پوشیده شد.

G (control): گروه کنترل که به صورت حفره خالی گذاشته شد.

در نهایت، فلپ برگردانده و بخیه شد. ناحیه مورد نظر پانسمان شده، آنتی‌بیوتیک‌تراپی به صورت موضعی و هم سیستمیک طبق پروتکل استاندارد انجام گردید. به این ترتیب، هر هفت گروه در هر استخوان تیپا (در کل ۱۰ استخوان تیپا) تکرار شد.

سگ‌ها تحت رژیم غذایی مناسب و بهداشت مناسب به صورت یکسان قرار گرفتند. بخیه‌ها پس از ۲ هفته کشیده شدند. پس از مدت ۳ ماه، سگ‌ها جهت نمونه‌برداری، بیهوش

میانگین درصد استخوان‌سازی در گروه Bio-teck برابر  $48/81\%$  و در گروه Bio-Oss برابر  $61/75\%$  بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. استفاده از داروی آلدروونات به صورت موضعی همراه با مواد پیوند استخوان (Bio-oss یا Bio-teck) در افزایش میزان استخوان‌سازی تأثیری ندارد. استفاده از ممبران به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل (حفره خالی) باعث افزایش میزان استخوان‌سازی نمی‌شود. همچنین، تفاوت معنی‌داری از نظر درصد استخوان‌سازی در نمونه‌های پوشیده شده با ممبران BCG در مقایسه با نمونه‌های پوشیده شده با ممبران Biogide مشاهده نگردید ( $p > 0/05$ ).

میانگین و انحراف معیار درصد مواد پیوندی باقیمانده در تمامی گروه‌های حاوی مواد بر طبق آزمون ANOVA در جدول ۲ نمایش داده شده است.

از نظر درصد مواد پیوندی باقیمانده هیچ کدام از ۴ گروه با یکدیگر اختلاف معنی‌دار آماری نداشتند ( $p > 0/05$ ).

میانگین و انحراف معیار درصد بافت زمینه‌ای (مغز استخوان / بافت همبند) در جدول ۳ نمایش داده شده است. در مقایسه دو به دوی گروه‌ها توسط آزمون Tukey جهت بررسی درصد بافت نرم نشان داده شد که درصد بافت نرم باقیمانده در گروه‌های با مواد پیوندی کمتر از گروه‌های بدون مواد (ممبران به تنهایی یا حفره خالی) بود ( $p < 0/05$ ).

### بحث

هدف از این مطالعه، مقایسه کیفی و کمی استخوان‌بازسازی شده با کمک مواد پیوندی Bio-oss و Bio-teck توسط تکنیک GBR و نیز ارزیابی تأثیر تجویز موضعی داروی آلدروونات همراه با این مواد پیوندی در کیفیت و کمیت استخوان ساخته شده در مدل حیوانی تییبیای سگ پس از مدت زمان ۳ ماه بود. مطالعه حاضر براساس مدل ایجاد شده برای ارزیابی مواد پیوندی در استخوان‌های طویل می‌باشد، چرا که به دلیل تعدد موارد مقایسه شده در این مطالعه به محلی نیاز بود تا بتوان ضایعات با ابعاد مناسب را در آن ایجاد کرد. بنابراین، تییبیای سگ برای مطالعه انتخاب شد.

از مزایای استخوان تییبیا به عنوان محل جراحی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- به دلیل Extraoral بودن این سایت، تداخلی با عفونت‌های باکتریال داخل دهانی و ترومای جویدن وجود ندارد.

درصد بوده و سلول جانیت (استئوکلاست) نیز مشاهده نشد. در تمامی گروه‌های حاوی مواد پیوندی (با و بدون آلدروونات)، کیفیت استخوان‌سازی مشابه بود.

استخوان تراپکولر لاملار و کمی استخوان woven (بین ۱۰ تا ۳۰٪) به سمت مرکز ضایعه و در اطراف و متصل به گرانول‌های مواد پیوندی مشاهده می‌شد. استخوان‌سازی تنها محدود به دیواره‌های حفره نبود.

در بعضی از نمونه‌های حاوی مواد پیوندی (با و بدون آلدروونات) بافت زمینه‌ای در اطراف گرانول‌های مواد پیوندی در برخی نواحی فیبرووسکولر (غیرنرمال) مشاهده می‌شد که جایگزین مغز استخوان نرمال (fatty vascular) شده بودند.

در نمونه‌هایی که تنها با ممبران (Biogide یا BCG) پوشیده شده بودند، استخوان‌سازی در دیواره‌های حفره و در زیر ممبران بیشتر و متراکم‌تر بوده و قسمت‌های مرکزی دیفکت بیشتر حاوی بافت نرم بوده، استخوان‌سازی کمتری در آن مشاهده می‌شد.

در گروه کنترل (بدون مواد پیوندی، بدون ممبران) نیز اگرچه مانند نمونه‌های دیگر، استخوان‌سازی در همه جهات دیده می‌شد ولی در دیواره‌های حفره بیشتر مورد توجه بود، قسمت‌های مرکزی دیفکت بیشتر حاوی بافت نرم بوده، استخوان‌سازی کمتری در آن مشاهده می‌شد. در تمامی نمونه‌های بدون مواد پیوندی، مغز استخوان کاملاً نرمال (Fatty Vascular) مشاهده گردید.

قابل ذکر است که در تمامی نمونه‌ها، حاشیه ضایعه (حد فاصل استخوان قدیم و استخوان‌سازی جدید) پس از ۳ ماه هنوز کاملاً مشخص بود.

### ارزیابی هیستومورفومتريک

تمامی گروه‌ها توسط آنالیز واریانس (ANOVA) [جهت بلوک‌های تصادفی] مقایسه شده، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده گردید ( $p < 0/001$ ). میانگین و انحراف معیار درصد استخوان‌سازی (با احتساب حذف فضای اشغال شده توسط مواد پیوندی) برای هر گروه در جدول ۱ نمایش داده شده است. برای مقایسه دو به دوی گروه‌ها، از آزمون Tukey استفاده گردید و نتایج این آزمون نشان داد که در گروه‌های حاوی مواد پیوندی میانگین درصد استخوان‌سازی بیشتر از گروه‌های بدون مواد می‌باشد ( $p < 0/05$ ). از نظر کمیت استخوان‌سازی، ماده پیوندی Bio-teck نتایجی مشابه ماده پیوندی Bio-oss ایجاد می‌کند

جدول ۱- شاخص‌های توصیفی درصد استخوان‌سازی در تمام گروه‌ها

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	۹۵٪ فاصله اطمینان	
				بازه پایین	بازه بالا
Bio-teck+BCG	۸	۴۸/۸۱	۱۰/۹۹	۴۱/۸۵۹	۵۵/۰۴۴
Bio-oss+Biogide	۹	۶۱/۷۵	۱۳/۶۹	۵۵/۰۹۳	۶۸/۴۲۷
Bio-teck+BCG+Alen*	۸	۵۴/۶۷	۱۱/۰۰	۴۷/۷۸۱	۶۱/۹۶۸
Bio-oss+Biogide+Alen	۷	۵۹/۴۲	۸/۹۴	۵۱/۶۱۰	۶۶/۷۹۱
Biogide	۷	۲۱/۳۰	۶/۷۱	۱۴/۲۷۷	۲۹/۴۵۴
BCG	۹	۲۲/۹۱	۹/۳۳	۱۶/۴۱۳	۲۹/۷۵۱
none**	۸	۲۷/۱۱	۶/۹۲	۲۱/۲۵۹	۳۵/۶۳۳

\*Alendronat

\*\*none=control

جدول ۲- شاخص‌های توصیفی درصد مواد پیوندی باقیمانده

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	۹۵٪ فاصله اطمینان	
				بازه پایین	بازه بالا
Bio-teck+BCG	۸	۲۱/۸۷	۷/۵۷	۱۶/۹۴۷	۲۶/۲۹۰
Bio-oss + Biogide	۹	۲۹/۵۰	۷/۷۵	۲۵/۳۲۵	۳۴/۰۹۰
Bio-teck+BCG+Alen	۸	۲۸/۰۰	۸/۱۲	۲۲/۸۸۶	۳۲/۲۲۸
Bio-oss+Biogide+Alen	۷	۲۳/۵۷	۵/۲۵	۱۹/۰۸۰	۲۹/۰۸۵

جدول ۳- شاخص‌های توصیفی درصد بافت نرم (مغز استخوان/ بافت همبند)

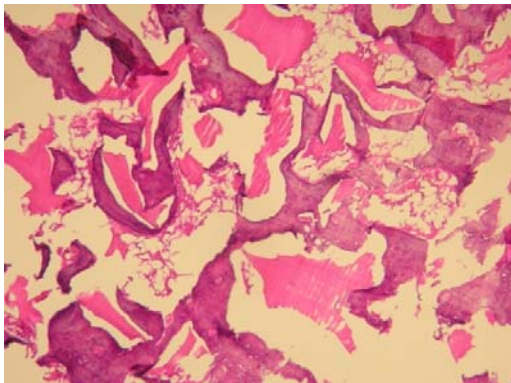
گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	۹۵٪ فاصله اطمینان	
				بازه پایین	بازه بالا
Bio-teck+BCG	۸	۳۹/۶۶	۱۰/۶۶	۳۴/۳۳۶	۴۶/۶۲۲
Bio-oss+Biogide	۹	۲۶/۷۵	۸/۷۴	۲۰/۹۷۹	۳۲/۵۲۷
Bio-teck+BCG+Alen	۸	۳۲/۱۸	۱۰/۷۶	۲۵/۹۷۲	۳۸/۲۵۸
Bio-oss+Biogide+Alen	۷	۳۱/۵۲	۸/۱۱	۲۵/۰۲۹	۳۷/۱۷۷
Biogide	۷	۷۸/۷۱	۶/۷۳	۷۱/۵۱۲	۸۴/۶۵۶
BCG	۹	۷۷/۰۸	۹/۳۲	۷۱/۲۵۷	۸۲/۸۰۸
None	۸	۷۲/۸۸	۶/۹۴	۶۵/۱۶۲	۷۷/۶۱۱

- آماده‌سازی ضایعات در این محل آسان است.

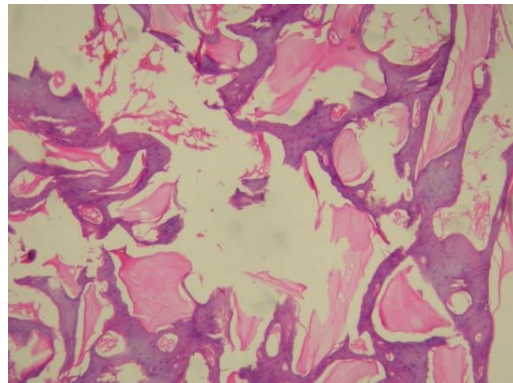
- چون بافت نرم فاسیای عضلات و پوست در دو لایه بخیه می‌شود، احتمال اکسپوژر زخم کمتر بوده، بنابراین باعث تسریع مراحل ترمیم و احتمال کمتر عفونت می‌شود. اما به هر حال، عیب استخوان تیبیا به عنوان محل جراحی، وجود مغز استخوان بزرگ در مرکز استخوان است. بنابراین، برای عدم امکان تداخل با فضای مغز استخوان با توجه به مشاوره پاتولوژیست عمق ضایعات حدود ۴

میلی‌متر در نظر گرفته شد.

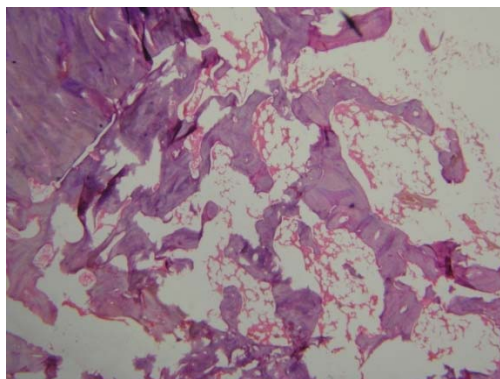
نتایج حاصل از مطالعه هوشمند در سال ۲۰۰۶ نشان داد که ترکیب داروی آندرونات با ماده پیوندی Bio-oss باعث بهبود میزان استخوان‌سازی می‌شود. در این تحقیق گزارش شد که مواد دارای ساختار هیدروکسی آپاتیت حامل خوبی برای بیس فسفونات‌ها می‌باشند (۱۳). با استناد به مطالعه مزبور، در تحقیق حاضر از Bio-oss و Bio-teck که هر دو دارای ساختار HA می‌باشند، به عنوان حامل استفاده شد.



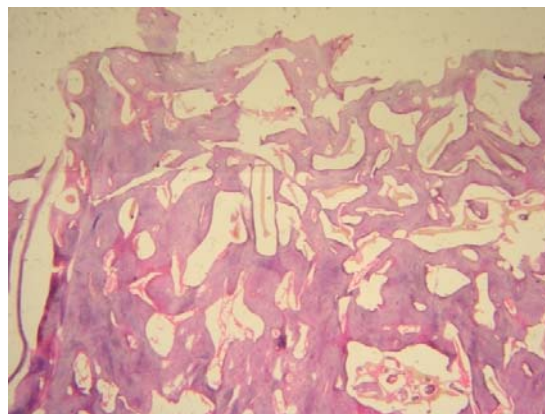
شکل ۲ (b) - نمونه حاوی Biogen+Alendronate با ممبران BCG با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر



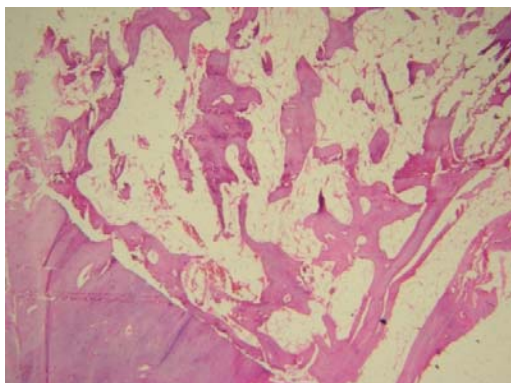
شکل ۱ (a) - نمونه حاوی Bio-Gen با ممبران BCG با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر



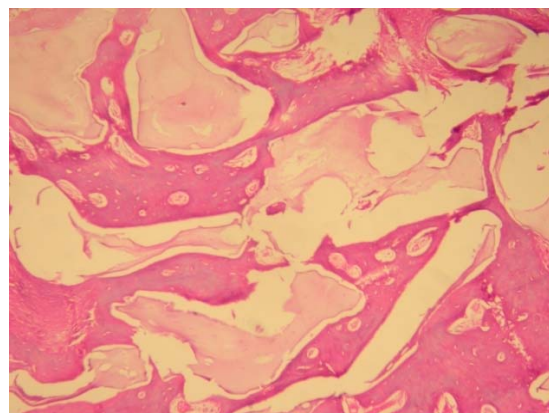
شکل ۳ (a) - نمونه بدون مواد پیوندی ولی پوشیده شده با ممبران BCG با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر



شکل ۱ (b) - نمونه حاوی Bio-oss با ممبران Biogide با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر



شکل ۳ (b) - نمونه بدون مواد پیوندی ولی پوشیده شده با ممبران Biogide با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر



شکل ۲ (a) - نمونه حاوی Bio-oss+Alendronate با ممبران Biogide با بزرگنمایی ۲۰۰ برابر



Bio-oss برای بازسازی ضایعات پرپودنتال و استخوانی گزارش و سازگاری نسجی و استئوکانداکتیویتهی این ماده در مطالعات متعددی ثابت شده است (۱۵،۱۶).

نتایج مطالعه ZviArtzi در سال ۲۰۰۳ (۱۷) با نتایج مطالعه حاضر مشابه می‌باشد. در آن مطالعه نیز مشاهده شد که ضایعاتی که با مواد گرفتی پر شده بودند، تراپکول‌های استخوانی، مرکز ضایعه و اطراف گرانول‌های پیوندی را احاطه کرده بودند، در حالی که در گروه (دارای ممبران ولی فاقد مواد گرفتی) استخوان تازه ساخته شده فقط در حاشیه‌های حفره و مقداری در زیر ممبران مشاهده می‌شد. در مطالعه Artzi (۲۰۰۳) که از Bio-oss در ضایعات استخوانی (مشابه ضایعات ایجاد شده در مطالعه حاضر) استفاده کرده بود، پس از مدت سه ماه افزایش استخوان‌سازی توسط این ماده در مقایسه با گروه‌های کنترل (بدون مواد) گزارش شده است. Bio-oss به دلیل خاصیت استئوکانداکتیویتهی با ایجاد ساپورت مکانیکی (scaffold) باعث رشد بهتر عروق خونی و کلونیزاسیون سلول‌ها شده و باعث بهبود استخوان‌سازی می‌گردد. با توجه به مطالعه Artzi (۲۰۰۳)، در تحقیق حاضر نیز از مدت زمان سه ماه استفاده شد.

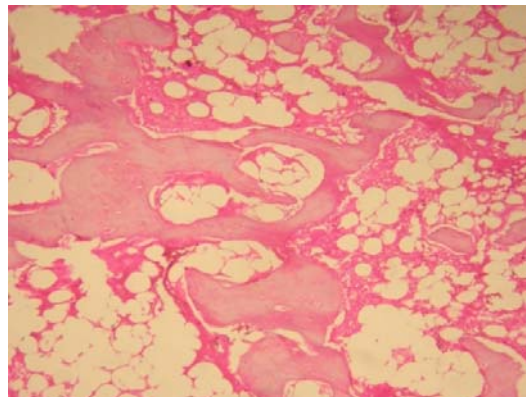
در مطالعه حاضر، ضایعات پوشیده شده توسط ممبران در مقایسه با گروه کنترل (بدون مواد پیوندی-بدون ممبران) از نظر میانگین درصد استخوان‌سازی و درصد بافت نرم تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند. این یافته با بعضی نتایج مطالعات قبلی در مورد مزیت کاربرد ممبران مغایرت دارد (۲۰-۱۸).

علت این امر را می‌توان کلاپس ممبران و بافت نرم رویی درون ضایعه به دلیل فقدان مواد پیوندی درون ضایعه دانست. بنابراین، می‌توان این گونه فرض کرد که اگر ممبران کاملاً فیکس می‌شد، یا از ممبران غیر قابل جذب تقویت شده با تیتانیوم استفاده می‌گردید، شاید نتایج متفاوتی بدست می‌آمد.

### نتیجه‌گیری

در مجموع براساس یافته‌های بدست آمده از این تحقیق چنین نتیجه‌گیری می‌شود که:

۱- ماده پیوندی Bio-Gen از خاصیت استئوکانداکتیویتهی خوبی برخوردار بوده، نتایجی مشابه DBBM ایجاد می‌نماید.



شکل ۳ (c) - نمونه کنترل (بدون مواد پیوندی-بدون ممبران) با بزرگنمایی ۲۰۰ برابر

ولی تأثیر مثبت این دارو در ترکیب با مواد پیوند استخوان در مطالعه حاضر مشاهده نگردید. همچنین، با مروری که در مقالات پیشین انجام شد، مشاهده شد که دوز 20mg/1cc نرمال سالین در ترکیب با ماده پیوند استخوان Bioactive glass باعث بهبود میزان استخوان‌سازی می‌گردد (۱۴). در تحقیق حاضر نیز انتظار می‌رفت که این دوز دارو در ترکیب با مواد Bio-oss و Bio-teck نیز تأثیر مثبتی داشته باشد، به همین دلیل، این دوز انتخاب شد. اما در مطالعه حاضر مشاهده شد که از نظر میانگین درصد استخوان‌سازی در گروه‌های حاوی مواد پیوندی با و بدون آندرونات اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. دلایلی را که می‌توان برای این امر برشمرد، عبارتند از: ۱- Bio-oss یا Bio-teck حامل خوبی برای داروی آندرونات نبوده‌اند، ۲- چون یکی از محدودیت‌های این طرح، عدم امکان بررسی نحوه آزادسازی (release) دارو از بستر مواد بود، بنابراین، ممکن است دارو در ماتریکس ماده به دام افتاده، یا اصلاً آزاد نشده باشد، ۳- کافی نبودن دوز مورد استفاده، ۴- کافی نبودن مدت زمان مطالعه. بنابراین، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی در زمان‌های مختلف نمونه‌برداری صورت گیرد تا امکان بررسی تأثیر آزادسازی دارو بهتر میسر گردد. همچنین، بهتر است در مطالعات آینده از دوزهای مختلف و بالاتری نیز استفاده شود.

در مطالعه قبلی، ماده پیوندی Bio-oss به عنوان کنترل برای Bio-Gen در نظر گرفته شد، چرا که هر دو نوع ماده جزء مواد پیوندی هتروژن (Xenografts) محسوب می‌شوند و تاکنون مطالعات متعددی در ارتباط با مفید بودن استفاده از

پرسنل بخش پرئودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی و مرکز تحقیقات علوم دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، آقای دکتر ناطقیان (مدیر تولید داروسازی حکیم) و آقای دکتر شریفی (دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران) سپاسگزاری نمایند.

۲- تجویز موضعی آلدرونات همراه با Bio-Gen و DBBM در مدت سه ماه باعث بهبود استخوان‌سازی نمی‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه دکترای تخصصی دکتر مریم طهرانچی به راهنمایی دکتر غلامعلی غلامی می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از کلیه اساتید و

### References

1. Bartec BK: Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. J Oral Implant 2001;27:187-197.
2. Nemen M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F: Clinical periodontology, 10th Ed. Middle East and African Edition Linda Duncan 2006;Chap77:1133-1147.
3. Dahlin CH, Linde A, Gottlow J, Nyman S: Healing of bone defects by guided tissue regeneration. Plast Reconst Surg 1988;81:672-676.
4. Lindhe J, Lang NP, Karring TH: Clinical periodontology and implant dentistry. 5<sup>th</sup> Ed. Blackwell Publishing Co. 2008;Chap49:1083-1098.
5. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M: Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. Clin Oral Implant Res 2006;17:136-159.
6. Carmelo M, Nevin M, Schenk R: Clinical radiographic and histologic evaluation of human periodontal defects treated with bio-oss and bio-gide. Int J Periodontics Restorative Dent 1998;18:321.
7. Mellonig JT: Human histologic evaluation of abovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. Int J Periodontics Restorative Dent 2000;20:19-25.
8. De Baise A, Guerra F, Cipriano L, Lamazzal L, Tucci E: Subantral filling by deantigenated heterologous bone and immediate fixture place ment. Mineva Stomatol 2005;54:99-108 .
9. Stievano D, Di Stefano A, Ludovichetti M, Pagnutti S, Gazzola F, Boato C, et al: Maxillary sinus lift through heterologous bone grafts and simultaneous acid-etched implants placement. Five year follow-up. Minerva Chir 2008;63:79-91.
10. Di Stefano DA, Artese L, Iezzi G: Alveolar Ridge Regeneration with Equine Spongy Bone: A Clinical, Histological, and Immunohistochemical Case Series. Clinical Implant Dentistry and Related Research 2009;11:90-100.
11. Fleish H: Bisphosphonates: Mechanisms of action. Endocrine Reviews 1998;19:80-100.
12. Yaffe A, Iztovich M, Earon Y, All I, Lilov R, Binderman I: Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. J Periodontol 1997;68:884-889.
13. Houshmand B, Ghanavati F, Rahimi H, Alisadr A, Eslami B: Boosting effect of bisphosphonates on osteoconductive materials: a histologic invivo evaluation. J Periodontal Res 2007;42:119-123.
14. Srisubut S, Teerakapong A, Vattraphodes T, Taweechaisupapong: Effect of local delivery of alendronate on bone formation in bio activeglass grafting in rats. J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Edod 2007;104;4:11-16.



15. Lee D-W, Pi S-H, Lee S-K, Kim E-CH: Comparative histomorphometric analysis of extraction sockets healing implanted with bovine xenografts, irradiated cancellous allografts, and solvent-dehydrated allografts in humans. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 2009;24:609-615.
16. Zitzmann NU, Schrer P, Marinello CP, Schupbach P, Berglundh T: Alveolar ridge augmentation with bio-oss: a histologic study in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:289-295.
17. Artzi Z, Givol N, Rober M: Qualitative and quantitative expression of bovin bone mineral in experimental bone defects. Part 1: Description of a dog model and histological observation. *J Periodontol* 2003;74:1143-1152.
18. Fugazzotto PA: GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membrane. Part 1: Histologic results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:361-369.
19. Gotllow J, Nyman S, Linde A: New attachment formation in human periodontium. *J Clin Perio* 1986;4:604-616.
20. Linde A, Alberius P: A soft tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis. *J Periodontol* 1993;64(11suppl):1116-1128.