

مرور سیستماتیک اثر غشاهای بیولوژیک بر روی بازسازی ضایعات استخوانی در نمونه های انسانی و

حیوانی

دکتر آرش خجسته*، دکتر سید حسن مهاجرانی**، سپیده سهیلی فر***

چکیده

سابقه و هدف: سالها از معرفی غشاهای بعنوان ابزاری برای حل چالش بازسازی استخوان می‌گذرد. در این ارتباط همواره نتایج متناقضی گزارش شده است. این مطالعه به منظور مرور سیستماتیک شواهد مربوط به کارایی غشاهای در بهبود موفقیت پیوندها یا مواد جایگزین استخوان طراحی شده است.

مواد و روشها: جستجوی مقالات به شیوه دستی و الکترونیکی در پایگاه های اطلاعاتی MEDLINE، EMBASE و CENTRAL انجام گرفت. مطالعات کنترل شده که کاربرد غشا بر روی پیوند استخوان را در دوره پیگیری بیش از ۴ هفته و در نقایصی غیر از ضایعات پریدنتال، حفره دندان کشیده شده و پیوند سینوس ماگزیلاری بررسی کرده بودند، انتخاب شدند. بکارگیری مواد القاکننده ساخت استخوان و بررسی اثر غشا بر موفقیت یا شکست ایمپلنت باعث حذف برخی مقالات شد. داده‌های کیفی مقالات در جداولی تنظیم و متآنالیز در سه گروه افزایش حجم افقی، افزایش حجم عمودی و وقوع اشکالاتی در روند ترمیم انجام شد. به دلیل روش‌های مختلف ارزیابی نتایج در بین مطالعات، به ناچار متآنالیزی برای گروه افزایش حجم افقی انجام نگرفت.

یافته‌ها: تعداد مطالعات انتخابی ۳۴ بود. در رابطه با افزایش حجم عمودی استخوان، متآنالیز نشان داد که استفاده از غشا می‌تواند اثر مثبتی در بازسازی عمودی استخوان داشته باشد ($P=0/006$; $\text{mean difference} = 0/32 \text{ mm}$). از نظر وجود ترمیم معیوب تفاوتی بین گروه‌ها وجود نداشت ($P=0/32$; $\text{odds ratio} = 5/67$ در مطالعات انسانی و $P=0/12$; $\text{odds ratio} = 3/35$ در مطالعات حیوانی).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که غشاهای می‌توانند در افزایش حجم عمودی استخوان موثر باشند. شواهد محکمی در رابطه با اثر منفی غشاهای در فرایند ترمیم زخم وجود ندارد. انجام مطالعات کلینیکی تصادفی بیشتری در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

کلید واژگان: غشای بیولوژیک، بازسازی استخوان، پیوند استخوان، بازسازی هدایت شده بافتی.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۹ تاریخ اصلاح نهایی: _____ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۱۱

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۹، ویژه‌نامه، زمستان ۱۳۹۰، ۴۳۶-۴۲۳

مقدمه

عوامل مختلفی چون تروما، عفونت، مشکلات مادرزادی و نیز درمان‌های رزکتیو تومورها می‌توانند منجر به ضایعات استخوانی ناحیه صورت گردند (۱). چگونگی بازسازی این ضایعات همواره یکی از مسائل مورد بحث و چالش برانگیز در میان جراحان بوده است. یکی از روش‌های پرطرفدار، بازسازی هدایت شده بافتی است که در سال ۱۹۸۸ توسط Dahlin و همکاران معرفی شد. این روش بر اساس این نظریه است که در طی ترمیم زخم، سلول‌های مختلف با

مقادیر و سرعت‌های متفاوتی به سمت محل زخم مهاجرت می‌کنند (۲). غشاهای قادرند با جلوگیری از مهاجرت برخی سلول‌ها به محل زخم، حذف فاکتورهای مهارتی و حفظ فاکتورهای رشدی به بازسازی استخوان کمک کنند. حفظ فضا نیز دلیل دیگر استفاده از این غشاهای می‌باشد (۱). غشاهای دارای دو نوع اصلی می‌باشند: قابل جذب و غیر قابل جذب. انواع اولیه ی غشاهای غیر قابل جذب بودند. این غشاهای قادرند ضایعه استخوانی را به مدت طولانی جدا از دیگر

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

** نویسنده مسئول: دانشیار گروه جراحی دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

E-mail:mohajeranih@gmail.com

*** دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

برخی مطالعات مروری سیستماتیک نیز به بررسی اثر بخشی غشاها پرداخته‌اند. مشکلاتی چون دوره پیگیری نامشخص و نتایج صرفاً مبتنی بر مطالعات حیوانی (۱۲) باعث شد که نویسندگان این مطالعه اطلاعات بررسی‌های گذشته را گردآوری نموده، نتایج را به صورت مرور سیستماتیک گزارش نمایند. این مطالعه به منظور بازبینی سیستماتیک مطالعات حیوانی و انسانی منتشرشده در رابطه با اثربخشی غشاها بر روی بازسازی موضعی استخوان طراحی شده است.

مواد و روشها:

این مرور سیستماتیک، داده‌های حاصل از مطالعات کنترل شده انسانی و حیوانی را مورد بازبینی قرار می‌دهد. پرسش‌های اصلی که در این مطالعه مروری مورد بررسی قرار گرفته‌اند عبارتند از:

۱. کاربرد غشا چه اثری بر روی میزان تشکیل استخوان و ثبات مواد پیوند استخوان (براساس یافته‌های هیستولوژیک، رادیوگرافیک و کلینیکی) دارد؟
۲. اثر استفاده از غشا بر روی افزایش حجم عمودی و افقی استخوان چگونه است؟
۳. عوارض استفاده از غشا بر روی پیوند های استخوانی و مواد جایگزین استخوان چیست؟
۴. فرایند ترمیم زخم در ضایعات پوشیده شده با غشا چه تفاوتی با ضایعات گروه کنترل دارد؟

روش‌های جستجو:

جستجوی الکترونیک مقالاتی که تا دسامبر ۲۰۱۱ منتشر شده بودند با استفاده از پایگاه اطلاعاتی MEDLINE، CENTRAL، EMBASE انجام شد. واژگان کلیدی که برای جستجو بکار رفتند عبارتند از:

"bone transplantation"(MeSH) OR "bone regeneration"(MeSH), OR "bone substitute"(MeSH), OR "alveolar ridge augmentation"(MeSH)
AND
"membrane, artificial"(MeSH), OR "guided tissue regeneration"(MeSH)

جستجوی دستی در مجلات زیر انجام شد:

سلول‌های بافتی نگه دارند. در این غشاها اغلب به جراحی مجدد جهت برداشتن غشا نیاز است. علاوه بر این، در صورتی که این غشاها اکسپوز شوند، ترمیم خود به خود حادث نخواهد شد؛ ضمن اینکه امکان آلودگی غشای اکسپوز شده به باکتری‌ها و نتیجتاً وقوع عفونت نیز وجود دارد (۳و۴). e-PTFE، d-PTFE و شبکه‌های تیتانیومی انواعی از غشاهای غیر قابل جذب هستند. غشاهای e-PTFE در بازسازی استخوان استاندارد طلایی محسوب شده و تمامی غشاهایی که جدید معرفی می‌شوند، بایستی مورد مقایسه با e-PTFE قرار گیرند.

به منظور حذف نیاز به جراحی دوم، انواع قابل جذب غشاها معرفی شدند. اینگونه غشاها ترمیم بافت نرم را بهبود می‌بخشند و با نسوج میزبان یکپارچه می‌شوند. علاوه بر این، در مواقع وقوع اکسپوژر غشا، به سرعت جذب شده و ریزساختار آنها از آلودگی میکروبیال در امان می‌ماند. پلی‌مرهای طبیعی یا سنتتیک برای ساخت غشاهای قابل جذب مورد استفاده قرار می‌گیرند. کلاژن، dura mater، پلی‌گلیکولیک اسید، پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌اورتان و کopolymerهای آنها از جمله موادی هستند که در ساخت غشاهای قابل جذب بکار گرفته شده‌اند. وقتی غشای کلاژنی در بدن انسان ایمپلنت می‌شود، توسط عمل آنزیماتیک ماکروفازها و پلی‌مورفونوکلئرها تجزیه می‌شود (۴).

یکی از عوامل ضروری در بازسازی استخوان حفظ فضا است. فضای حفظ شده مهاجرت سلول‌ها به ضایعه استخوانی را تسهیل کرده و از لخته فیبرینی تازه تشکیل شده حفاظت می‌کند. به علاوه، کلاپس غشا باعث کاهش میزان بازسازی استخوان در زیر غشا می‌گردد. روش‌های مختلفی برای دستیابی به حفاظت فضا ارائه شده است. استفاده از مواد پیوند در زیر غشا و کاربرد انواع تقویت شده با تیتانیوم و شبکه‌های تیتانیومی از روش‌های پیشنهادی هستند (۷-۵).

تاکنون مطالعات بسیاری برای بررسی اثربخشی غشاها در بازسازی نقایص استخوانی انجام گرفته است. هرچند تئوری Dahlin در رابطه با کارایی غشاها منطقی به نظر می‌رسد، اما تعداد زیادی از بررسی‌های تجربی خلاف این را نشان داده‌اند (۸و۹). در مقابل، محققان بسیاری غشاها را موادی مفید برای حل چالش بازسازی استخوان دانسته‌اند (۱۰و۱۱). از این رو، نتایج مطالعات موجود در رابطه با تاثیر غشاها در بازسازی استخوان بسیار متناقض بوده است.

به منظور جمع آوری داده ها، فرم های استخراج داده تنظیم و مورد استفاده قرار گرفتند. نوع غشا، پیوند استخوانی/ مواد جایگزین استخوان، تعداد و نوع گونه های مورد بررسی، روش آنالیز داده ها، مدت زمان پیگیری و نتایج از مطالعات گردآوری شدند.

مجموعه ضایعات بررسی شده در مطالعات که با غشا پوشیده شده بودند، گروه آزمون و ضایعات پیوند بدون پوشش غشا گروه شاهد نام گرفتند. معیارها و روش های آنالیز نتایج مطالعات در بین مقالات موجود بسیار متغیر بود. از این رو انجام متاآنالیز برای همه مطالعات انتخاب شده میسر نبود. یافته های حاصل از این مطالعات در جدولی جمع آوری و گزارش شدند. متاآنالیز در سه گروه انجام شد: ۱) اثر غشا بر افزایش حجم عمودی استخوان؛ ۲) اثر غشا بر افزایش حجم افقی استخوان؛ ۳) عوارض کاربرد غشا به صورت ترمیم زخم معیوب. در هرگروه مطالعات انسانی به طور مجزا از مطالعات حیوانی تحت آنالیز قرار گرفتند.

متاآنالیز با نرم افزار Revman 5.1 (Review Manager) (RevMan), Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, (2011 انجام شد.

از آنجایی که داده استخراج شده از هر مقاله تخمین کلی اثر بود، رویکرد آماری Generic inverse-variance برای ارزیابی اثر غشا بر افزایش حجم عمودی و افقی استخوان انتخاب شد. متاآنالیز در این گروه با روش Fix effect و با انتخاب Mean difference به عنوان Summary statistic انجام شد.

دهیسنس زخم، اکسپوز شدن غشا یا مواد پیوند استخوان و عفونت زخم به عنوان ترمیم معیوب تعریف شد. ترمیم معیوب در بین مطالعات موجود با متاآنالیز به روش Mantel-Haenszel و با محاسبه Risk ratio به عنوان Summary statistic مورد ارزیابی قرار گرفت.

ناهمگونی میان مطالعات با فرمول زیر محاسبه شد:

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

Q در این فرمول آمار Chi-squared و df به معنای درجه آزادی است. بالا بودن I^2 نشاندهنده ناهمگونی در میان مطالعات است (۱۲).

دو مرورگر مستقل ریسک بایاس را در مطالعات انتخاب شده برای متاآنالیز ارزیابی کردند. selection bias

- Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology
- Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
- The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants
- Journal of Periodontology
- Journal of Clinical Periodontology
- Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Science

عناوین مطالعاتی که با واژگان کلیدی ذکر شده یافت شدند مورد بررسی قرار گرفته، مطالعاتی که ربط عنوانی با مطلب مورد نظر نداشتند، حذف شدند. چکیده مقالات انتخاب شده به طور دقیق از نظر معیارهای ورود زیر مورد بازبینی قرار گرفتند:

۱. مقالات به زبان انگلیسی
۲. مطالعات حیوانی و انسانی که استفاده همزمان غشا و پیوندهای استخوانی/ مواد جایگزین استخوان را با کاربرد پیوند های استخوانی/ مواد جایگزین استخوان به تنهایی مقایسه کرده بودند (نوع غشا و نوع پیوند مورد استفاده محدودیتی برای انتخاب مطالعه نبود).
۳. دارا بودن دوره پیگیری ۴ هفته یا بیشتر
۴. بکارگیری پارامترهای هیستولوژیک، کلینیکی و رادیوگرافیک به منظور بررسی نتایج مطالعه

معیار های خروج برای انتخاب مقالات عبارت بودند از:

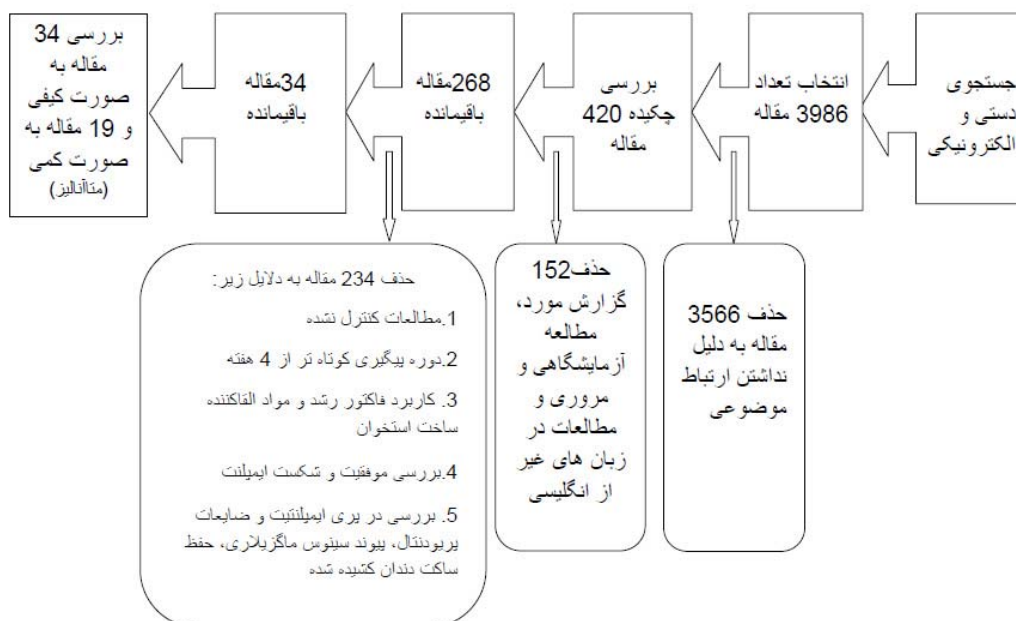
۱. مطالعات گزارش مورد، آزمایشگاهی، مروری و مطالعات فاقد گروه شاهد
۲. کاربرد مواد القا کننده ساخت استخوان و فاکتور های رشدی
۳. کاربرد غشا در ضایعات پریدنتال، حفظ ساکت دندان کشیده شده (extraction socket preservation) پری ایمپلنتیت و پیوند سینوس ماگزیلاری
۴. اثر کاربرد غشا بر روی اوسئواینترگریشن ایمپلنت

در طی پروسه انتخاب مقالات نام مجله، نام نویسنده و تاریخ انتشار به منظور کاهش بایاس مرورگر حذف شدند. به این منظور به هر مقاله یک شماره اختصاص داده شد.

از مجموع ۳۹۸۶ مقاله ای که با استفاده از جستجوی الکترونیکی با واژگان کلیدی در پایگاه های اطلاعاتی و جستجوی دستی در مجلات انتخاب شده به دست آمد، ۳۴ مقاله به دلیل هماهنگی با معیارهای ورود و خروج، انتخاب شدند. از بین این ۳۴ مقاله ۱۹ مقاله تحت متاآنالیز قرار گرفتند. پروسه ی انتخاب مقالات در شکل ۱ نشان داده شده است.

attrition bias, detection bias, performance bias و reporting bias تعیین و به صورت ریسک بایاس کم، زیاد یا نامشخص گزارش شد.

یافته ها:



شکل ۱- روند انتخاب مقالات یافت شده

تفاوت معناداری بین گروه های آزمون و شاهد از نظر بازسازی استخوان نیافتند (۸،۱۵،۲۰) وجود شواهدی از ساخت استخوان، کاهش تحلیل پیوند استخوانی و یکپارچگی پیوند با ناحیه دریافت دارنده آن، در این مطالعات شاخص هایی از نتیجه بخشی مداخله در گروه آزمون بود. در یکی از این مقالات غشا تنها در مدت زمان حضور بر روی ضایعه اثربخش بوده و بعد از خارج کردن غشا تحلیل شدید استخوان مشاهده شد (۱۵). مطالعه ای دیگر اکسپوزر غشا را به عنوان عاملی خطرزا برای موفقیت بازسازی استخوان معرفی و گزارشی مبنی بر تحلیل شدید استخوان پیوند شده و عدم یکپارچگی بین پیوند و بافت مجاور آن، در ضایعات دچار اکسپوزر غشا ارائه کرد (۱۹).

یافته های حاصل از بررسی کیفی مطالعات:

مشخصات مطالعات، نتایج کاربرد و عوارض مداخله درمانی انجام شده در جداول ۱ تا ۳ به تفکیک غشا (قابل جذب و غیرقابل جذب) و خلاصه شده است. در رابطه با غشاهای غیرقابل جذب ۱۴ مطالعه یافت شد که ۱۳ عدد از آنها در رابطه با e-PTFE بود. از میان مقالات موجود در رابطه با e-PTFE، ۱۰ مطالعه این غشا را سودمند یافتند (۱۶، ۱۴، ۱۱، ۱۰، ۲۳، ۱۹، ۲۱) و باقی مقالات

جدول ۱- اطلاعات کیفی حاصل از بررسی مطالعات انسانی و حیوانی در رابطه با غشا های غیر قابل جذب

مطالعه	تعداد و نوع گونه مورد بررسی / محل ضایعه	نوع غشا / نوع مواد پیوند استخوانی / منبع پیوند	روش ارزیابی داده / طول دوره پیگیری	نتایج
<i>Alberius P. et al (1992)¹⁰</i>	۲۸ موش کالواریوم مندیبل	e-PTFE اتوژن / مندیبل، استخوان فیویلا	هیستولوژی ۱۲ هفته	پیوند استخوان در گروه آزمون فعال تر بود و باعث افزایش مقدار جز اسفنجی استخوان و کاهش تحلیل پیوند شد.
<i>Jensen OT. Et al (1995)¹⁴</i>	۴ سگ مندیبل	اتوژن / استخوان ایلپاک آلون / DFDDBA	هیستولوژی ۶ ماه	حفظ حجم پیوند استخوانی در گروه آزمون ۷۵-۱۲۵٪ و در گروه شاهد ۲۰-۵۰٪ بود.
<i>Gordh M. et al (1998)¹¹</i>	۲۱ موش کرانیوم	e-PTFE آلون / استخوان فمور، استخوان تیبیا	هیستولوژی ایمونوهیستو-شیمیایی ۲۰، ۱۲ هفته	ایندکس ارتفاع (رابطه بین تشکیل استخوان جدید با باقیمانده پیوند) بعد از ۲۰ هفته در گروه آزمون ۰/۲۸±۰/۰۵ و در گروه کنترل ۰/۰±۰/۰۰ بود. این نتایج از نظر آماری معنادار نبودند.
<i>Rasmusson L. et al (1999)¹⁵</i>	۹ خرگوش استخوان تیبیا	e-PTFE اتوژن / کالواریوم	کلینیکی هیستولوژی هیستومورفو-متری ۲۴، ۱۶، ۸ هفته	غشا تا پیش از خارج کردن، اثر محافظتی بر روی پیوند داشت. اما پس از خارج کردن غشا، تحلیل شدید استخوان مشاهده شد.
<i>Antoun H. et al (2001)⁸</i>	۱۲ انسان ماگزینا، مندیبل	e-PTFE اتوژن / مندیبل	کلینیکی هیستولوژی CT scan	اختلاف در عرض استخوان بازسازی شده در میان گروه های آزمون و شاهد از نظر آماری معنادار نبود (میانگین ۳/۷ میلی متر در گروه آزمون و ۲/۹ میلی متر در گروه شاهد). اختلاف معناداری بین میزان تحلیل عرضی استخوان در گروه آزمون (میانگین -۳/۳ میلی متر) و گروه شاهد (میانگین -۲/۳ میلی متر) مشاهده شد.
<i>Von Arx T. et al (2001)¹⁶</i>	۳ سگ مندیبل	e-PTFE اتوژن ناحیه مولر مواد آلوپلاستیک / TCP آلون / DFDDBA	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۶ ماه	افزایش حجم افقی استخوان در سطح استخوان کرسنال ۱/۵±۱/۶ میلی متر برای گروه شاهد (پیوند اتوژن)، ۱/۵±۱/۱ میلی متر برای گروه پیوند اتوژن + غشا، ۱/۹±۰/۹ میلی متر برای گروه TCP + غشا و ۱/۷±۱/۰ میلی متر برای گروه DFDDBA + غشا بود. تفاوت ها از نظر آماری معنادار نبودند. بعد از ۶ ماه پیوند های ماگزینا در گروه آزمون و شاهد دچار تحلیل شدید استخوان و فقدان یکپارچگی بین پیوند و ناحیه دریافت دارنده پیوند شدند.
<i>Donos N. et al (2002)¹⁷</i>	۵۱ موش ماگزینا مندیبل	e-PTFE اتوژن / استخوان ایشیاک	ارزیابی پلانیمتریک ۴، ۲، ۶ ماه	در مندیبل پیوند های پوشیده شده با غشا دچار تحلیل نشده و یکپارچگی با ناحیه مجاور پیوند نشان دادند. در گروه های شاهد درجات متغیری از تحلیل و یکپارچگی مشاهده شد. بعد از ۱۸۰ روز تحلیل تدریجی و فقدان یکپارچگی بین پیوند و ناحیه مجاور پیوند در گروه شاهد دیده شد. در گروه آزمون، ناحیه زیر غشا به طور کامل با استخوان پر شده و پیوستگی کامل بین پیوند و ناحیه مجاور آن مشاهده شد. در موارد اکسپوز غشا و در گروه شاهد، تحلیل شدید استخوان پیوند شده و فقدان یکپارچگی بین پیوند و ناحیه مجاور آن رخ داد. در مواردی که غشا اکسپوز نشده بود، پیوند به خوبی با ناحیه مجاور خود یکپارچه شده، هیچ تحلیلی رخ نداد.
<i>Donos N. et al (2002)¹⁸</i>	۳۰ موش مندیبل	e-PTFE اتوژن / مندیبل	ارزیابی پلانیمتریک ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۸۰ روز	بعد از ۲۴ هفته میانگین مقدار استخوان در ضایعات گروه آزمون ۳/۳۳±۰/۸۳ میلی متر و در ضایعات گروه شاهد ۱/۰۰±۲/۶۹ میلی متر بود. اختلاف معنادار نبود.
<i>Donos N. et al (2002)¹⁹</i>	۲۰ موش ماگزینا	e-PTFE اتوژن / مندیبل	هیستولوژی مورفومتری ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰ روز	پیوند های پوشیده شده با غشا ثبات حجم طولانی مدت بیشتری در مقایسه با ضایعات گروه شاهد داشتند.
<i>Salata LZ. et al (2002)²⁰</i>	۱۴ خرگوش مندیبل	e-PTFE اتوژن / استخوان رادیال	هیستولوژی مورفومتری ۲۴ هفته	تحلیل شدید استخوان پیوند شده در گروه شاهد و رزئوراسیون وسیع استخوان در گروه آزمون مشاهده شد.
<i>Donos N. et al (2005)²¹</i>	۲۵ موش مندیبل	e-PTFE اتوژن / کالواریوم، استخوان ایشیاک	هیستولوژی ۵، ۱۱ ماه	پیوند های پوشیده شده با غشا ثبات حجم طولانی مدت بیشتری در مقایسه با ضایعات گروه شاهد داشتند.
<i>Jardini MAN. et al (2005)²²</i>	۶۰ موش مندیبل	e-PTFE اتوژن / کالواریوم	هیستومورفو-متری ۷، ۱۴، ۲۱، ۳۵ روز	تحلیل شدید استخوان پیوند شده در گروه شاهد و رزئوراسیون وسیع استخوان در گروه آزمون مشاهده شد.
<i>Zhong W. et al (2006)⁷</i>	۴ سگ ناحیه اطراف ایمپلنت	Titanium اتوژن / مندیبل / زنونژن	کلینیکی هیستولوژی	پیوند های پوشیده شده با غشا تحلیل بیشتری نسبت به گروه های پوشیده نشده نشان دادند.

۱۶،۸ هفته	Deproteinized bovine bone mineral	۸۰ موش مندبیل	Nascimento RD, et al (2009) ²³
هیستولوژی هیستومورفومتری رژنراسیون استخوانی در گروه آزمون بیشتر از گروه شاهد بود.	e-PTFE اتوژن / پرییتال		

TCP: Tricalcium Phosphate
DFDBA: Demineralized Freezed Dried Bone Allograft

جدول ۲- اطلاعات کیفی حاصل از بررسی مطالعات انسانی و حیوانی در رابطه با غشاهای قابل جذب

مطالعه	تعداد و نوع گونه مورد بررسی / محل ضایعه	نوع غشا/ نوع مواد پیوند استخوانی / منبع پیوند	روش ارزیابی داده / طول دوره پیگیری	نتایج
Schliephake H, et al (1994) ²⁴	۵ خرگوش مندبیل، استخوان ایلیاک	پلی لاکتیک آلوپلاستیک / HA	هیستولوژی میکرو-رادیوگرافی ۵ ماه	بلاک های HA پوشیده شده با غشا نفوذ کامل استخوان نشان دادند. در گروه شاهد ساخت استخوان کمتر و نامنظم تر مشاهده شد.
Lundgren AK, et al (1997) ²⁵	۸ خرگوش جمجمه	پلی لاکتید-گلیکولید اتوژن / جمجمه	کلینیکی هیستولوژی هیستومورفو-متری ۱۲ هفته	میانگین حجم استخوان ساخته شده در گروه آزمون ۱۴۸/۱±۲۳/۲ میلی متر مکعب و در گروه شاهد ۱۱۹/۶±۱۲/۲ میلی متر مکعب بود. اختلافات از نظر آماری معنادار بودند.
Khoshkhoonejad AA, et al (2006) ²⁶	۱۲ خرگوش کالواریوم	کلاژن زنوژن / Deproteinized bovine bone mineral	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۲، ۱ ماه	درصد استخوان رژنه شده در گروه آزمون ۱۳۲/۴۱±۲۲/۲٪ و در گروه شاهد ۱۸/۲±۲۲/۹٪ بود. اختلاف معنادار نبود.
Queiroz TP, et al (2006) ²⁷	۳۰ خرگوش استخوان پرییتال	Bovine bone matrix membrane/ Lypophilized bovine bone	هیستولوژی ۰،۳۰، ۰۱۵ روز	جزایر نابالغ استخوانی ضایعات گروه شاهد را به طور ناکامل پر کردند. در ضایعات گروه آزمون استخوان تازه تشکیل شده بالغ تر و بیشتر بود.
Zubery Y, et al (2007) ²⁸	۱۲ سگ مندبیل	GLYM, BCM/ زنوژن / Deproteinized bovine bone mineral	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۲۴، ۱۶، ۸ هفته	هر دو غشا در رژنراسیون استخوانی موثر بودند. در ناحیه در تماس با استخوان، تمام نواحی GLYM استخوانی شده بودند.
Adeyemo WL (2008) ²⁹	۱۲ گوسفند مندبیل	اتوژن / استخوان ایلیاک زنوژن / Deproteinized bive bone mineral	هیستولوژی ایمونوهیستو-شیمی ۱۶، ۸، ۴ هفته	اثر غشا بر حفظ حجم پیوند استخوانی وابسته به ثبات غشا در طی دوره ترمیم بود و تا زمان ثبات غشا حجم پیوند حفظ شد. در گروه شاهد تحلیل شدید پیوند مشاهده شد.
Kim M, et al (2008) ³⁰	۶ سگ مندبیل	کلاژن زنوژن / Deproteinized bovine bone mineral	CT-scan ۴، ۲ ماه	استفاده از غشا باعث بهبود رژنراسیون استخوانی شد.
Lee SH, et al (2008) ³¹	۴ سگ مندبیل	اتوژن / مندبیل زنوژن / Bovine bone coated with calcium phosphate nanocrystal thin film	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۳ ماه	رژنراسیون استخوانی عمودی در گروه پیوند اتوژن ۱/۰±۰/۱ میلی متر، در گروه پیوند اتوژن+ غشا ۱/۹±۰/۹ میلی متر، در گروه پیوند زنوژن ۱/۳±۰/۸ میلی متر، در گروه پیوند زنوژن+ غشا ۱/۷±۰/۷ میلی متر بود. اختلافات از نظر آماری معنادار نبودند.
Park SH, et al (2008) ³²	۲۲ انسان ضایعه دهیسنس در باکال	کلاژن ADM اتوژن / Mineralized human cancellous bone	کلینیکی ۶ ماه	کاهش ارتفاع ضایعه استخوانی در گروه ADM، کلاژن و گروه شاهد به ترتیب ۱۷/۶±۷۳/۹٪، ۳۰/۱±۳۰/۱٪ و ۶۳/۱±۲۳/۹٪ بود. این اختلافات معنادار نبود. میانگین ساخت استخوان برای گروه ADM، کلاژن و گروه شاهد به ترتیب ۱/۷ میلی متر، ۱/۶ میلی متر و ۱ میلی متر بود. اختلافات معنادار بود.
Bornstein MM, et al (2009) ³³	۱۷ خوک کالواریوم	CM CCM زنوژن / Deproteinized bovine bone mineral	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۴ ماه	درصد ساخت استخوان جدید در سطح ضایعه ۲۰±۱۴٪ در گروه شاهد و ۱۵±۲۷٪ در گروه آزمون CM و ۹±۳۶٪ در گروه آزمون CCM بود. اختلاف بین هرکدام از گروه های آزمون و شاهد معنادار بود. اما اختلاف بین دو گروه آزمون معنادار نبود.
Heberer S, et al (2009) ³⁴	۱۳ انسان ماکزینا	کلاژن اتوژن / استخوان ایلیاک	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۳ ماه	درصد ساخت استخوان در گروه آزمون ۴۸٪ و در گروه شاهد ۴۳٪ بود. تفاوت بین دو گروه معنادار نبود.
Jung RE, et al (2009) ³⁵	۱۱ سگ	کلاژن	هیستولوژی	درصد افزایش حجم عمودی استخوان در گروه PEG+ پیوند

مندیبل	PEG	هیستومورفو-متری	HA/TCP
	اتوژن / مندیبل آلوپلاستیک/ HA , TCP	۶، ۲ ماه	اتوژن ۳۲±۲۸٪، در گروه PEG-گرانول های HA/TCP ۳۵±۱۹٪، در گروه کلاژن+ پیوند اتوژن ۳۸±۴٪ و در گروه شاهد ۳۱±۳۶ بود. اختلافات از نظر آماری معنادار نبود.
۳۶ خرگوش استخوان پریئال	کلاژن یک لایه کلاژن دولایه زنوژن/ Bovine porous bone mineral	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۴۸، ۲۶، ۲۴، ۱۸، ۱۲، ۹، ۶، ۳ ۶۰، ۷۲ ماه	پیوند های پوشیده شده با غشا تحلیل استخوان کمتری در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند. در گروه دارای کلاژن دولایه در مقایسه با کلاژن یک لایه تحلیل استخوان کمتر و تراکم استخوان بیشتر مشاهده شد.
۶ سگ مندیبل	کلاژن زنوژن/ Deproteinized bovine bone	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۶ ماه	درصد استخوان تازه ساخته شده در گروه شاهد ۵۶/۸±۱۶/۷٪ و در گروه آزمون ۵۶/۱۰±۱۲/۴٪ بود. این اختلاف معنادار نبود.
۴۵ انسان مندیبل	کلاژن زنوژن/ Bovine porous bone mineral	رادیوگرافی کلینیکی هیستولوژی ۴۸، ۲۶، ۲۴، ۱۸، ۱۲، ۹، ۶، ۳ ۶۰، ۷۲ ماه	غشا برای پیشگیری از ضایعه مربوط به کشیدن مولر ۳ مفید بود.
۳۰ خرگوش استخوان پریئال	PEG اتوژن / استخوان کالوریوم آلوپلاستیک/ Biphasic calcium phosphate ceramic	Micro-CT هیستولوژی هیستومورفو-متری ۶ هفته	درصد حجم استخوان ساخته شده در گروه پیوند اتوژن ۴۱/۰±۵/۳٪، در گروه پیوند اتوژن+ غشا ۵۳/۲±۵/۴٪، گروه سرامیک استخوانی ۵۰/۶±۴/۳٪ و در گروه سرامیک استخوانی + غشا ۷۵/۱±۵/۱٪ بود. اختلاف از نظر آماری معنادار بود.
۶۴ موش تیبا	Decalcified cortical osseous membrane زنوژن/ Bovine organic bone graft	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۳ ماه	درصد مساحت ساخت استخوان جدید در گروه شاهد ۱۲/۳۵±۴/۰۸٪ و در گروه آزمون ۵۲/۴۴±۱۱/۸۸٪ بود. اختلاف از نظر آماری معنادار بود.

HA: hydroxy apatite/ GLYM: Cross- linked porcine type I collagen/ BCM: Non-cross-linked bilayer type I and III porcine collagen/ CM: Non-cross-linked collagen/ CCM: Cross-linked collagen/ ADM: Acellular dermal matrix/ PEG: Polyethylene glycol hydrogel

جدول ۳- اطلاعات کیفی حاصل از بررسی مطالعات انسانی و حیوانی که غشا های قابل جذب و غیر قابل جذب را با یکدیگر و با گروه های فاقد غشا مقایسه کرده اند.

مطالعه	تعداد و نوع گونه مورد بررسی / محل ضایعه	نوع غشا/ نوع مواد پیوند استخوانی / منبع پیوند	روش ارزیابی داده/ طول دوره پیگیری	نتایج
<i>Dongieux JW. et al (1998)³¹</i>	۴ سگ مندیبل	کلاژن e-PTFE اتوژن/ مندیبل	کلینیکی هیستولوژی ۱۰ هفته	درصد تغییرات حجم نهایی پیوند به حجم اولیه ۴۵/۷٪ برای گروه کلاژن، ۳۱/۵٪ برای گروه e-PTFE و ۴۰/۰٪ برای گروه شاهد بود. اختلافات معنادار نبودند.
<i>Gielkens PFM. et al (2008)³</i>	۱۹۲ موش مندیبل	Poly(DL-lactide-e-caprolactone) کلاژن e-PTFE اتوژن/ مندیبل	میکرو-رادیوگرافی Micro-CT ۱۲، ۴، ۲ هفته	هیچ اختلاف معناداری بین گروه های آزمون و شاهد از نظر ریمادینگ و تحلیل استخوانی و یکپارچگی پیوند با نسوج مجاور مشاهده نشد.
<i>Gutta R. et al (2009)⁶</i>	۴ سگ مندیبل	Macroporous titanium, Microporous titanium, Polylactic acid اتوژن/ استخوان تیبا	هیستولوژی هیستومورفو-متری ۴، ۲، ۱ ماه	میانگین مساحت ناحیه استخوان جدید در گروه غشا تیتانیومی ماکروپوروس ۶۶/۲۶±۱۳/۷۸ میلی متر مربع، در گروه غشا تیتانیومی میکروپوروس ۵۲/۸۲±۲۴/۷۵ میلی متر مربع، در گروه غشا پلی لاکتیک اسید ۴۶/۷۶±۹/۳۵ میلی متر مربع و در گروه شاهد ۲۹/۸۰±۲۱/۲۲ میلی متر مربع بود. تفاوت ها معنادار بودند.

استخوان و کاهش تحلیل پیوند گزارش کردند (۳۰، ۳۲، ۳۳، ۳۶، ۳۸، ۲۸)، درحالیکه سایر مقالات اثر قابل مشاهده ای را نیافتند (۳۷، ۳۴، ۳۱، ۲۹، ۲۶). در یک مطالعه، حفظ حجم پیوند استخوانی وابسته به ثبات غشا در طی دوره ترمیم بود (۲۹).

در رابطه با غشا های تیتانیومی دو مقاله یافت شد که نتایج این دو مطالعه در تناقض با یکدیگر بود (۷۰۶). ۱۷ مقاله در رابطه با غشا های قابل جذب یافت شد. بیشتر مطالعات در رابطه با غشا های کلاژنی بود (۱۲=n). ۶ عدد از این مقالات موفقیت کاربرد غشا را با شواهدی از ساخت

مقایسه انواع مختلف غشا های کلاژنی دارای پیوند متقاطع و فاقد پیوند متقاطع نتایج متناقضی را در بین مطالعات داشته، به گونه‌ای که یک مطالعه خاصیت پیوند متقاطع را مطلوب دانسته (۲۸) و در مطالعه‌ای دیگر هیچ تفاوت معناداری مشاهده نشد (۳۳). در بررسی Kim SH و همکاران با کاربرد غشا کلاژنی دولایه تحلیل کمتر پیوند و تراکم بیشتر استخوان تازه تشکیل شده مشاهده شد (۳۶).

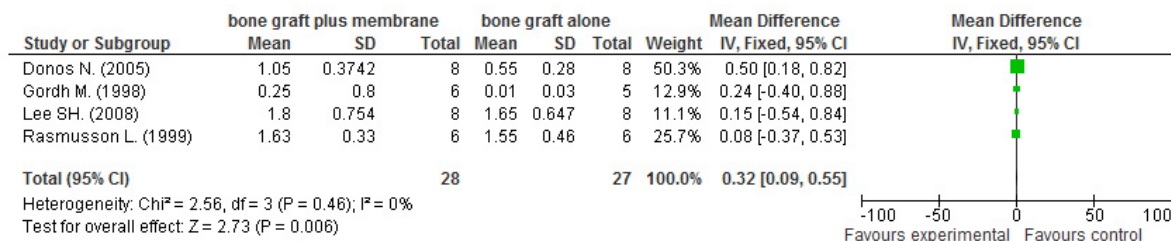
۲ مطالعه انجام شده در رابطه با غشا های قابل جذب پلی لاکتیک و پلی لاکتید-گلیکولید، با مشاهده تشکیل و نفوذ استخوان جدید به درون مواد آلوپلاستیک و یا افزایش حجم استخوان بازسازی شده، این غشا را ماده ای مفید برای ترمیم نقایص استخوانی معرفی کردند (۲۴ و ۲۵).

یافته‌های حاصل از متآنالیز:

به دلیل روش های مختلف ارزیابی نتایج در مطالعات صورت گرفته در رابطه با افزایش حجم افقی استخوان، متآنالیز در مورد این پارامتر انجام نگرفت. علاوه بر این هیچ کدام از مطالعات انسانی انجام شده در رابطه با افزایش حجم عمودی استخوان با معیارهای ورود و خروج این بررسی همخوانی نداشتند. به همین دلیل، تعداد ۴ مطالعه حیوانی کنترل شده برای بررسی اثر غشا بر افزایش حجم عمودی استخوان تحت بررسی قرار گرفتند. forest plot این بررسی در شکل ۲ نشان داده شده است.

تعداد اندکی مطالعه راجع به غشاهای دیگری همچون ماتریکس استخوانی گاوی (n=1) (۲۷)، غشاهای حاصل از استخوان کورتیکال دکسیفیه (n=1) (۴۰) و هیدروژل پلی اتیلن گلیکول (n=2) (۳۵ و ۳۹) یافت شد که این مطالعات کاربرد غشا ماتریکس گاوی و غشا حاصل از استخوان کورتیکال دکسیفیه را مفید دیدند. ۳ مقاله اثر غشا های قابل جذب و غیرقابل جذب را با یکدیگر و با گروه‌های شاهد فاقد غشا مقایسه کردند. مطالعه Dongieux JW و Gielken

مقایسه انواع مختلف غشا های کلاژنی دارای پیوند متقاطع و فاقد پیوند متقاطع نتایج متناقضی را در بین مطالعات داشته، به گونه‌ای که یک مطالعه خاصیت پیوند متقاطع را مطلوب دانسته (۲۸) و در مطالعه‌ای دیگر هیچ تفاوت معناداری مشاهده نشد (۳۳). در بررسی Kim SH و همکاران با کاربرد غشا کلاژنی دولایه تحلیل کمتر پیوند و تراکم بیشتر استخوان تازه تشکیل شده مشاهده شد (۳۶).



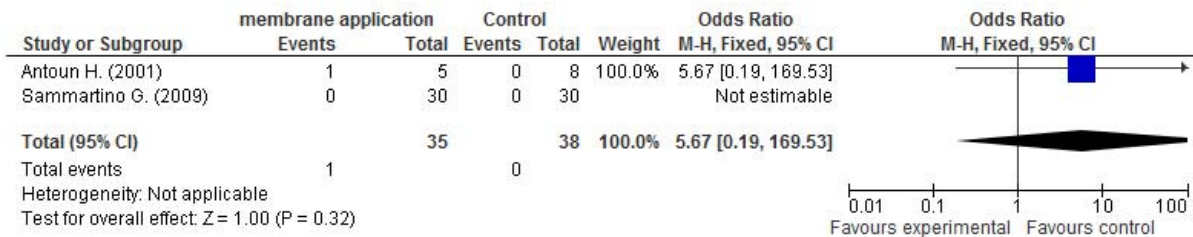
شکل ۲- forest plot مقایسه ضایعات دارای غشا و فاقد غشا از نظر افزایش حجم استخوان (براساس مطالعات حیوانی کنترل شده)

متر بیشتر بود (از ۰/۹ تا ۰/۵۵). این اختلاف از نظر آماری معنادار بود (۹۵=CI، P=۰/۰۰۶).

میانگین افزایش حجم عمودی استخوان در گروه شاهد ۱ میلی متر بوده و این مقدار در گروه های آزمون ۰/۳۲ میلی

انسانی و حیوانی به ترتیب با تعداد ۲ و ۱۵ مقاله انجام شد. فارست پلات این دو آنالیز به ترتیب در اشکال ۳ و ۴ نشان داده شده است.

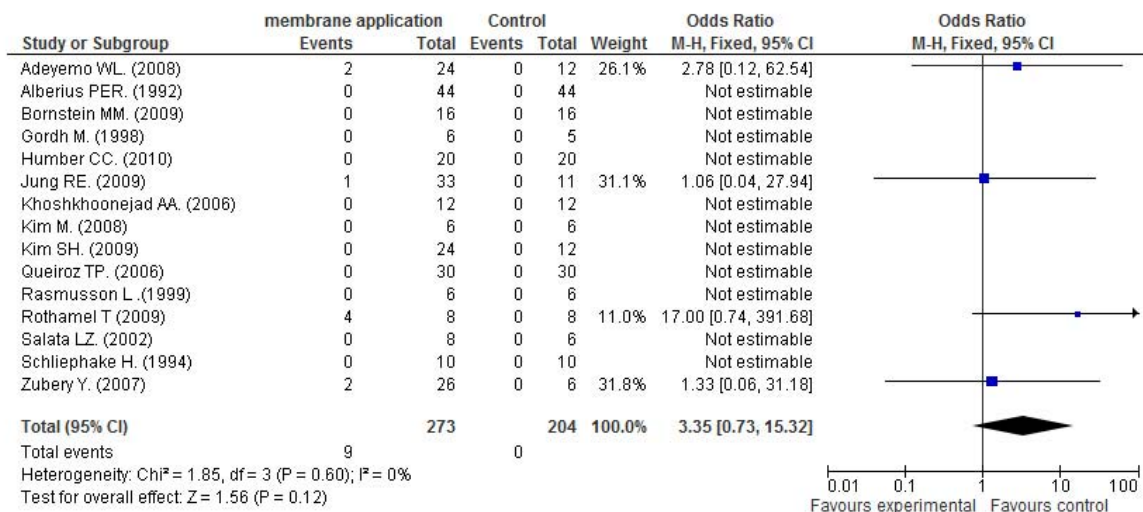
علاوه بر این برای بررسی اثر غشا بر وقایع رخ داده حین ترمیم ناحیه مورد جراحی (شامل اکسپوژر غشا یا پیوند، دهیسنس زخم و عفونت) ، دو متاآنالیز به تفکیک مطالعات



شکل ۳- forest plot مقایسه گروه های دارای غشا و فاقد غشا از نظر وقوع ترمیم زخم معیوب (براساس مطالعات انسانی کنترل شده)

۱۶۹/۵۲ و ۳/۳۵ (از ۰/۷۳ تا ۱۵/۳۲) بود. این نتایج از نظر آماری بی معنا بودند (CI = ۹۵٪، P = ۰/۳۲ در مطالعات انسانی و P = ۰/۱۲ در مطالعات حیوانی).

براساس مطالعات انسانی و حیوانی موجود، ترمیم معیوب در هیچ کدام از موارد گروه های شاهد مشاهده نشد. با این حال odds ratio وقوع این حالت در گروه های آزمون مطالعات انسانی و حیوانی به ترتیب ۵/۶۷ (از ۰/۱۹ تا



شکل ۴- forest plot مقایسه گروه های دارای غشا و فاقد غشا از نظر وقوع ترمیم زخم معیوب (براساس مطالعات حیوانی کنترل شده)

یافته های حاصل از بررسی ریسک بایاس:

مطالعات انتخاب شده بالا بوده و attrition bias و reporting bias در اکثر آنها نسبتاً پایین بود. اکثر مطالعات انتخاب شده اطلاعات کافی برای ارزیابی selection bias ارائه نداده بودند.

نتایج بررسی ریسک بایاس در مطالعات انتخاب شده برای متآنالیز در جدول ۴ نشان داده شده است. براساس این شکل performance bias و detection bias در اکثر

جدول ۴- ریسک بایاس در مطالعات انتخاب شده برای متآنالیز. مثبت نشان دهنده ریسک کم و منفی نشان دهنده ریسک زیاد است. خانه های پر نشده بیانگر ریسک نامشخص است.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Adeyemo WL. ²⁹ (2008)			-	-	-	-
Alberius P. ¹⁰ (1992)	-	-	-	-	+	-
Antoun H. ⁸ (2001)			-	-	+	+
Bornstein MM. ³³ (2009)	+		-	-	-	+
Donos N. ²¹ (2005)			-	-	-	-
Gord M. ¹¹ (1998)	-	-	-	-	+	+
Humber CC. ³⁹ (2010)			-	+	+	+
Jung RE. ³⁵ (2009)			-	-	+	+
Khoshkhoonejad AA. ²⁶ (2006)			-	-	+	+
Kim M. ³⁰ (2008)			-	+	+	+
Kim SH. ³⁶ (2009)			-	-	+	+
Lee SH. ³¹ (2008)			-	-	-	+
Queiroz TP. ²⁷ (2006)			-	-	+	+
Rassmuson L. ¹⁵ (1999)			-	+	+	+
Rothamel T. ³⁷ (2009)			-	-	-	+
Salata LZ. ²⁰ (2002)			-	-	-	+
Sammartino G. ³⁸ (2009)			-	+	+	+
Schliephake H. ²⁴ (1994)			-	-	+	-
Zubery Y. ²⁸ (2007)			-	-	+	+

بحث:

همانطور که در جداول ۱ تا ۳ آمده است، بسیاری از مطالعات استفاده ترکیبی غشا و پیوند استخوان را موثر دانسته اند (۴۰، ۱۰، ۱۱، ۱۴، ۱۶-۶). حال آن که مطالعات دیگر نتوانستند سودمندی غشا را در روش های بازسازی استخوان به اثبات برسانند (۹-۴۱، ۳۹، ۳۷، ۳۵، ۳۴، ۳۱، ۲۹، ۲۷، ۲۶، ۲۰، ۱۵، ۷).

این مطالعه مروری سیستماتیک به منظور جمع آوری داده های موجود در مورد تاثیر استفاده از غشا بر روی مواد پیوند استخوان/ مواد جایگزین استخوان، طراحی شده است.

مطالعه نیز مانند مطالعه حاضر بیشتر بر اساس مطالعات حیوانی تنظیم شده است. در مرور سیستماتیک انجام شده توسط Sculean و همکاران، استفاده همزمان غشا و مواد پیوندی در بازسازی بافت‌های پرپودنتال بررسی شده است (۱۲). در این مطالعه به منظور فراهم کردن مدارک هیستولوژیک از مطالعات حیوانی استفاده شده است. بر اساس آنالیز گزارش شده توسط آنها، شواهد هیستولوژیک ترمیم استخوان در ضایعات فوق استخوانی و دو دیواره اینترابونی در اثر استفاده همزمان غشا و مواد پیوندی وجود دارد. به علت استفاده از پارامترهای متفاوت امکان مقایسه نتایج آنها با نتایج مطالعه حاضر وجود ندارد.

اگرچه این مطالعه استفاده از غشا بر روی مواد پیوندی را در بازسازی عمودی استخوان موثر گزارش می نماید، تفاوت‌های بیولوژیک متعدد موجود بین مدل‌های حیوانی و انسانی از جمله در دانشیته استخوان، سیستم خون‌رسانی، سیستم ایمنی و کشش بافت نرم و همچنین، قابلیت کنترل بسیاری از متغیرهای مداخله گر مانند آلودگی میکروبی، بهداشت ضعیف و ... در مدل‌های حیوانی، استفاده از نتایج این مطالعه در نمونه‌های انسانی زیر سوال می برد. این مساله کمبود شواهد مستدل کافی را اثبات می‌کند و بر لزوم انجام مطالعات کنترل شده انسانی تاکید دارد.

نتیجه‌گیری:

شواهد موجود پیشنهاد می کند که غشاها می توانند در بازسازی عمودی استخوان موثر باشند. اگرچه تفاوت در عواملی چون روش‌های جراحی، انواع ضایعات استخوانی، فاز نگهداری و دوره پیگیری امکان دستیابی به نتیجه قطعی را نمی دهد. در این زمینه تعداد کارآزمایی‌های بالینی تصادفی که طراحی مناسبی داشته باشند محدود است. بنابراین جهت پاسخگویی به این پرسش که آیا استفاده از غشا مزیتی بر روش‌های سنتی بازسازی استخوان دارد، نیاز به کارآزمایی‌های بالینی تصادفی بیشتری می باشد.

تقدیر و تشکر:

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکترای عمومی خانم سپیده سهیلی‌فر به شماره ۳۰۸۶ و به راهنمایی آقای دکتر حسن مهاجرانی و مشاوره آقای دکتر آرش خجسته و مربوط به

متاسفانه به علت فقدان وجود نتایج کمی در برخی از این مطالعات، امکان انجام متاآنالیز بر روی همگی آنها وجود نداشت. به علاوه از آنجا که ابزار اندازه‌گیری نتایج با هم متفاوت بود، برخی از آنها با هم قابل مقایسه نبودند.

بر اساس نتایج متاآنالیز انجام شده و مستقل از مدل تجربی مورد بررسی، نوع ضایعه استخوانی، نوع غشا و پیوند استفاده شده، گذاشتن غشا بر روی پیوند استخوانی در افزایش حجم عمودی استخوان موثر باشد. تفاوت‌های موجود از نظر آماری معنادارند ($P=0/006$).

در صورتی که غشا یا مواد پیوند استخوانی اکسپوز شده بودند، دهی سنس زخم وجود داشت و یا عفونت در محل ایجاد شده بود، ترمیم زخم به عنوان "ترمیم معیوب" در نظر گرفته شد. براساس مطالعات انسانی و حیوانی استفاده از غشا شانس ایجاد عارضه در فرایند ترمیم زخم را بالا نمی برد. با این حال Donos در مطالعه خود بر روی موش‌ها نشان داد که اکسپوزر غشای e-PTFE، ترمیم زخم به مخاطره می اندازد و از این روی اثر منفی بر روی موفقیت بازسازی استخوان دارد (۱۹). Gielken نیز در مطالعه مروری خود از یافته‌های مطالعات پیشین این طور نتیجه‌گیری می کند که در مواردی که استفاده از غشا مدنظر است، به منظور دستیابی به نتایج قابل پیش بینی تر، بایستی از اکسپوزر غشا جلوگیری به عمل آید (۱).

چندین مرور سیستماتیک در رابطه با اثر غشا در بازسازی استخوان تا کنون انجام شده است. Nevins و همکاران در مروری که در سال ۱۹۹۷ انجام دادند، غشاها را ابزاری سودمند در کاهش تحلیل در پیوندهای بزرگ استخوانی یافتند. با این حال به دلیل تعداد اندک مطالعات انجام شده تا آن زمان و نیز مشمول نمودن مطالعات کنترل نشده در این مطالعه مروری، شاهد حاصل چندان محکم نمی باشد (۴۲). مطالعه مروری Gielkens و همکاران بر روی مطالعات انسانی و حیوانی و به منظور یافتن شواهد حفاظت غشاها از تحلیل استخوان انجام شده است. اگرچه اغلب مطالعات مروری شده توسط آنها اثر مهار غشا بر تحلیل استخوان را تایید کرده اند، اما این مولفان نتیجه‌گیری نموده‌اند که داده‌های موجود برای اثبات این ادعا کافی نیست (۱). این مقاله مروری تعیین نکرده که بازسازی استخوان به صورت عمودی بوده است و یا افقی. نتایج مطالعه Gielkens با نتایج متاآنالیز مقاله حاضر در مورد افزایش حجم عمودی استخوان هماهنگی دارد. هرچند این

References

1. Gielkens PF, Bos RR, Raghoobar GM, Stegena B. Is there evidence that barrier membranes prevent bone resorption in autologous bone grafts during the healing period? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22(3):39039-8.
2. Paderni S, Terzi S, Amendola L. Major bone defect treatment with an osteoconductive bone substitute. *Musculoskeletal Surgery* 2009;93(2): 89-96.
3. Linde J, Lang NP, Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5th Ed. Carlton Victoria: Blackwell Munksgaard 2008; Chap 25, 43: 551-557, 928-930.
4. Cosyn J, De Bruyn H. Guided bone regeneration: general survey. *Rev Belge Med Dent (1984)* 2009; 64(4): 160-72.
5. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza F. *Carranza's clinical periodontology*. 10th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; Chap78: 1157-1159.
6. Gutta R, Baker RA, Bartolucci AA, Louis PJ. Barrier membranes used for ridge augmentation: Is there an optimal pore size? *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(6): 1218-1225.
7. Zhong W, Ma G, Wang Y, Tamamura R, Jing X. Augmentation of peri-implant bone defects with different bone grafts and guided bone regeneration: A pilot experimental study in the dog. *Journal of Hard Tissue Biology* 2006; 15(3): 82-88.
8. Antoun H, Sitbon JM, Martinez H, Missika P. A prospective randomized study comparing two techniques of bone augmentation: Onlay graft alone or associated with a membrane. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 632-639.
9. Gielkens PFM, Schortinghuis J, de Jong JR. The influence of barrier membranes on autologous bone grafts. *J Dent Res* 2008; 87: 1048-1052.
10. Alberius P, Dahlin , Linde A. Role of osteopromotion in experimental bone grafting to the skull: A study in adult rats using a membrane technique. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 829-834.
11. Gordh M, Alberius P, Johnell O, Lindberg L, Linde A. Osteopromotive membranes enhance onlay integration and maintenance in the adult rat skull. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 67-73.
12. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combination of barrier membranes and grafting materials-biological foundation and preclinical evidence: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* 2008; 35:106-116.
13. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: analyzing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
14. Jensen OT, Greer RO, Johnson L, Kassebaum D. Vertical guided bone-graft augmentation in a new canine mandibular model. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 10: 335-344.

15. Rasmusson L, Meredith N, Kahnberg KE, Sennerby L. Effects of barrier membranes on bone resorption and implant stability in onlay bone grafts. An experimental study. *Clin Oral Implants Res* 1999; 10: 267-277.
16. Von Arx T, Cochrane DL, Hermann JS, Schenk RK, Buser D. Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 260-269.
17. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Augmentation of the rat jaw with autogeneic cortico-cancellous bone grafts and guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(2): 192-202.
18. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Augmentation of the mandible with GTR and onlay cortical bone grafting. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(2): 175-184.
19. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Alveolar ridge augmentation by combining autogenous mandibular bone grafts and non-resorbable membrane. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(2): 185-192.
20. Salata LZ, Rasmusson L, Kahnberg KE. Effects of a mechanical barrier on the integration of cortical onlay bone grafts placed simultaneously with endosseous implant. *Clinical implant dentistry and related research* 2002; 4(2): 60-68.
21. Donos N, Kostopolous L, Tonetti M, Karring T. Long-term stability of autogenous bone grafts following combined application with guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16(2): 133-139.
22. Jardini MAN, Marco ACD, Lima LA. Early healing pattern of autogenous bone grafts with and without e-PTFE membranes: A histomorphometric study in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100(6): 666-673.
23. Nascimento RD, Cardoso PE, De Marco AC, de Lima LA, Jardini MA. Influence of osteopenia in autogenous bone graft healing with or without expanded polytetrafluoroethylene membranes: histologic and histomorphometric study in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009; 24(6):1074-82.
24. Schliephake H, Neukam FW, Hutmacher D, Becker J. Enhancement of bone ingrowth into porous hydroxylapatite-matrix using a resorbable polylactic membrane: An experimental pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52(1): 57-63.
25. Lundgren AK, Lundgren D, Sennerby L, Taylor A, Gottlow J, Nyman S. Augmentation of skull bone using a bioresorbable barrier supported by autologous bone graft. An intra-individual study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8: 90-95.
26. Khoshkhoonejad AA, Miremadi A, Rokn AR, Eslami B, Dehghan M, Kalbassi H. Effect of GBR in combination with deproteinized bovine bone mineral on the healing of calvarial defects in rabbits. *Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences* 2006; 3(2): 77-86.
27. Queiroz TP, Hochuli-Vieira E, Gabrielli MA, Cancian DC. Use of bovine bone graft and bone membrane in defects surgically created in the cranial vault of rabbits. Histologic comparative analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006; 21(1):29-35.
28. Zubery Y, Goldlust A, Alyes A, Nir E. Ossification of a novel cross-linked porcine collagen barrier in guided bone regeneration in dogs. *J Periodontol* 2007; 78(1): 112-121.
29. Adeyemo WL, Reuther T, Bloch W. Healing of onlay mandibular bone grafts covered with collagen membrane or bovine bone substitutes: A microscopical and immunohistochemical study in the sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37:651-659.

30. Kim M, Kim JH, Lee JY. Effect of bone mineral with or without collagen membrane in ridge dehiscence defects following premolar extraction. *In Vivo* 2008; 22(2): 231-236.
31. Lee SH, Yoon HJ, Park MK, Kim YS. Guided bone regeneration with the combined use of resorbable membranes and autogenous drilling dust or xenografts for the treatment of dehiscence-type defects around implants: an experimental study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008; 23(6):1089-1094.
32. Park SH, Lee KW, Oh TJ, Misch CE, Shotwell J, Wang HL. Effect of absorbable membranes on sandwich bone augmentation. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19(1): 32-41.
33. Bornstein MM, Heynen G, Bosshardt DD, Buser D. Effect of two bioabsorbable barrier membranes on bone regeneration of standardized defects in calvarial bone: A comparative histomorphometric study in pigs. *J Periodontol* 2009; 80(8): 1289-1299.
34. Heberer S, Rthe B, Krekeler L, Schink T, Nelson JJ, Nelson K. A prospective randomized split-mouth study comparing iliac onlay grafts in atrophied edentulous patients: covered with periosteum or a bioresorbable membrane. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(3):319-326.
35. Jung RE, Lecloux G, Rompen E, Ramel CF, Buser D, Hammerle CH. A feasibility study evaluating an in situ formed synthetic biodegradable membrane for guided bone regeneration in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20(2): 151-161.
36. Kim SH, Kim DY, Kim KH, Ku Y, Rhyu IC, Lee YM. The efficacy of a double-layer collagen membrane technique for overlaying block grafts in a rabbit calvarium model. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20(10):1124-1132.
37. Rothamel D, Schwarz F, Herten M, Ferrari D, Mischkowski RA, Sager M, et al. Vertical ridge augmentation using xenogenous bone blocks: a histomorphometric study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009 ;24(2):243-50.
38. Sammartino G, Tia M, Bucci T, Wang HL. Prevention of mandibular third molar extraction-associated periodontal defects: A comparative study. *J Periodontol* 2009; 80(3): 389-396.
39. Humber CC, Sndor GK, Davis JM. Bone healing with an in situ-formed bioresorbable polyethylene glycol hydrogel membrane in rabbit calvarial defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109(3):372-384.
40. Bernab PF, Melo LG, Cintra LT, Gomes-Filho JE, Dezan JR E, Nagata MJ. Bone healing in critical-size defects treated with either bone graft, membrane, or a combination of both materials: A histological and histometric study in rat tibiae. *Clin Oral Impl Res*. xx, 2011;000-000.doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02166.x.
41. Dongieux JW, Block MS, Morris G, Gardiner D, Dean K. The effect of different membranes on onlay bone graft success in the dog mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86(2): 145-151.
42. Nevins M, Jovanovic SA. Localized bone reconstruction as an adjunct to dental implant placement. *Curr Opin Periodontol* 1997;4: 109-118.