تحقیقی

مجله دندانپزشکی جامعه اسلامی دندانپزشکان/ دوره ۲۴، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۱، ۱۵۰-۱۶۷

مرور نظام مند تاثیر انواع عوامل رشد در بازسازی استخوان جدید

دکتر حسین بهنیا[۱]- دکتر آرش خجسته[۲] - محمد اسماعیلی نژاد[۳] - نوید نقدی[۳]

۱- استاد و مدیر گروه آموزشی جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار گروه آموزشی جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مدیر گروه علوم پایه مرکز تحقیقات دندانپزشکی ایران

۳- دانشجوی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

زمینه و هدف: *استفاده از عوامل رشد استئوژنیک به عنوان روشی کارآمد برای بازسازی استخوان شناخته می‌شود و بررسی در مورد آن همچنان ادامه دارد. هدف از این مطالعه بررسی سیستماتیک تاثیر انواع عوامل رشد در بازسازی و ساخت استخوان جدید می‌باشد.*

روش بررسی: *در این مطالعه مرور نظام مند، جستجوی مقالات در منابع الکترونیکی معتبر شامل Medline، Embase و Cochrane صورت گرفت. مقالات مورد جستجو طی سالهای ۱۹۹۹ تا آوریل ۲۰۱۰ به چاپ رسیده بودند. همه اطلاعات در یک جدول طبقه‌بندی شد. مقالاتی که به بررسی بازسازی استخوان با به کارگیری عامل رشد و حامل مربوطه در نمونه‌های انسانی یا حیوانی پرداخته بودند وارد این مطالعه شدند، سپس با استفاده از آنالیزکیفی مورد بررسی قرار گرفتند.*

یافته‌ها: *در این مطالعه ۶۳ مقاله مورد بررسی قرار گرفت. در کل مطالعات مورد بررسی ۲۵ حامل به همراه عوامل رشدی به کار رفته بودند. شواهد موجود حاکی از کاربرد بیشتر عامل رشدی BMP- به همراه یکی از سه حامل پلی لاکتیک کو-گلیکولیک اسید (PLGA)، هیدروکسی آپاتیت/تری کلسیم فسفات/اسفنج ژلاتینی قابل جذب (HA/TCP/ACS) و BioOss در مطالعات مرتبط با رژنراسیون استخوان است.*

نتیجه‌گیری: *شواهد موجود هرچند ضعیف ولی حاکی از تاثیر مناسبتر BMP-2 نسبت به سایر عوامل بر روی ساخت و تشکیل استخوان است. برای دستیابی به نتایج قطعی انجام مطالعات همگن از جهت نوع نمونه مورد مطالعه، غلظت و حجم عامل رشدی، ناقل و یا اسکافولد حامل، ارزیابی میزان استخوان ساخته شده (هیستولوژیک و یا رادیولوژیک) و زمان پیگیری توصیه می‌شود.*

کلید واژه‌ها: *عوامل رشد – بازسازی استخوان – ساخت استخوان جدید – حامل*

وصول مقاله: ۱۳۸۹/۱۲/۱۱ اصلاح نهایی: ۱۳۹۰/۹/۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۹/۱۰

نویسنده مسئول: دکتر آرش خجسته، گروه آموزشی جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

e.mail:arashkhojasteh@gmail.com

مقدمه

ترمیم استخوانهای شکسته و بازسازی نقایص وسیع استخوانی درحال‌حاضر به چالشی‌بزرگ برای ارتوپدیست‌ها و جراحان فک و صورت تبدیل شده است. (۱)، تا جایی که سازمان ملل متحد و سازمان بهداشت جهانی سالهای ۲۰۰۰ - ۲۰۱۰ را به عنوان دهه استخوان و مفصل نام نهادند. (۲)، برای بازسازی استخوان (به خصوص در اطراف ایمپلنت) از مواد و روشهای مختلفی مثل پیوندهای اتوژن، آلوژن، زنوژن و مواد آلوپلاستیک استفاده شده است که از این میان پیوندهای اتوژن به عنوان استاندارد طلایی بازسازی استخوان در نظر گرفته می‌شوند. (۳)، با این حال استفاده از این پیوندها محدودیتهایی مثل عدم دسترسی به بافت پیوندی مناسب، امکان پس زدن پیوند و هزینه بالای عمل را در پی دارد که موجب پیشرفت و گسترش سایر روشهای بازسازی استخوان شده است. (۴- ۵)، مطالعات کنونی بر روی سه روش جدید متمرکز شده‌اند. (۶) : انتقال ژن‌های کد کننده سایتوکاین‌های استئوژنیک به داخل سلول‌های ناحیه

Archive of SID

www.SID.ir

(ژن‌تراپی)؛ کشت سلول‌های بنیادی مغز استخوان بیمار و سپس کاشت سلول‌های استیوژنیک در ناحیه مورد نظر (درمان با کمک سلول‌های بنیادی)؛ استفاده از عوامل محرک رشد استخوان (پروتیین‌تراپی).

دو روش اول نیاز به ملاحظات خاص و مطالعات گسترده‌تری دارند، روش انجام آنها دشوار است و هزینه سنگینی را در پی خواهند داشت. (۷)، در پروتیین‌تراپی که دارای بیشترین شواهد آزمایشگاهی و کلینیکی است از عوامل محرک رشد استخوان همچون خانواده پروتیین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMPs) (۸ -۹) و سایر عوامل محرک مثل عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF) (۱۰)، عامل رشد پلاکتی (PDGF) (۱۱) و عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF-)۲ (۱۲) استفاده می‌شود. با اینکه پروتیین‌های مورفوژنتیک استخوان بیش از سایرین مورد بررسی قرار گرفته‌اند. (۱۳)، اما سایر مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از دیگر عوامل محرک رشد می‌تواند نتایج مثبتی را در پی داشته و آینده روشنی را در زمینه بازسازی استخوان نوید دهند. در عین حال در تعدادی از مطالعات اثر سینرژیسم دو یا چند عامل رشد با یکدیگر مورد بررسی قرار گرفته است. (۱۴- ۱۵) از آنجا که عوامل مورد بررسی و مواد حامل آنها بسیار متنوع است و مطالعات به روشهای گوناگونی انجام می‌گیرند، نتایج به دست آمده متفاوت و تا حدی گیج کننده خواهد بود. هدف از این مطالعه، مرور نظام‌مند تاثیر انواع عوامل رشد در بازسازی و ساخت استخوان جدید می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه مرور نظام‌مند جستجوی مقالات در منابع الکترونیکی معتبر شامل Medline، Embase و Cochrane صورت گرفت. مقالات مورد جستجو طی سالهای ۱۹۹۹ تا آوریل ۲۰۱۰ به چاپ رسیده بودند. کلیدواژه‌هایی که جستجو به وسیله آنها انجام شد شامل واژگانی که بیانگر ساخت استخوان بودند

[Bone regeneration (or) Bone formation (or) Bone reconstruction]

به همراه (and) واژگان بیانگر عوامل رشد [Osteogenic factors (or) Growth factor] بوده است. برای جستجوی دقیقتر از یک سری عوامل رشد به طور اختصاصی به عنوان کلیدواژه استفاده شد. این عوامل عبارت بودند از BMP، PDGF، VEGF و TGF. کلیه مقالاتی که در این بررسی مورد استفاده قرار گرفتند به زبان انگلیسی نوشته شده بودند. (جدول ۱)

معیار ورود به مطالعه برای کلیه مقالاتی که در این بررسی وارد شدند عبارتند از:

- توجه به سالهای ۱۹۹۹ تا آوریل ۲۰۱۰
- انتخاب مقالات به زبان انگلیسی
- توجه به مقالاتی که شامل مطالعات کلینیکی و تحقیقاتی بودند و روی مدل های انسانی (Clinical trials) یا حیوانی (Animal studies) و در محیط غیر آزمایشگاهی (In vivo) انجام شده بودند.
- انتخاب مقالاتی که در مورد تشکیل و رشد استخوان در ارتباط با یک عامل رشدی و حامل مشخص انجام گرفته بودند.
- مطالعاتی که تاثیر یک عامل رشد را روی ترمیم ضایعات استخوانی ساختگی بررسی کرده بودند.

معیارهای خروج از مطالعه برای مقالاتی که از این بررسی حذف شدند عبارتند از:

- مطالعات آزمایشگاهی (In vitro)
- مقالات مروری، گزارش موردها و نامه‌ها
- مطالعاتی که به بررسی میزان شکست یا موفقیت ایمپلنت‌ها و پیوستگی استخوان (Osseointegration) پرداخته بودند
- مطالعاتی که تاثیر یک عامل رشد را روی ترمیم ضایعات استخوانی طبیعی یا از پیش موجود بررسی کرده بودند.
- مطالعات کلینیکی غیر تصادفی
- مطالعاتی که درآن نوع عامل مورد بررسی در گروه شاهد و مورد متفاوت بود.

پس از انتخاب مقالات طبق معیارهای ورود و خروج، قسمتهای مختلف مقاله شامل اطلاعات اولیه مقاله (مانند نام

www.SID.ir

جدول ۱: استراتژی جستجوی مقالات بر اساس کلیدواژه‌ها و معیارهای ورود و خروج

مراحل انجام مطالعه	فرآیند صورت گرفته	تعداد مقالات باقیمانده
گام ۱	جستجو در منابع الکترونیکی Cochrane, Embase, PubMed	۲۸۶۸
گام ۲	مقالاتی که ارتباط موضوعی نداشتند حذف شدند	۱۷۱
گام ۳	عوامل خروج در این مرحله: ۱- تصادفی نبودن مقاله ۲- بررسی موفقیت یا شکست ایمپلنت و استئواینتگریشن	۹۵
گام ۴	عوامل خروج در این مرحله: ۱- مطالعات آزمایشگاهی (In vitro) ۲- مقالات مروری، گزارش موردها و نامه‌ها	۶۳
گام ۵	جدا کردن اطلاعات شناسنامه مقالات	۶۳
گام ۶	استخراج متغیرهای عامل رشد، حامل، نوع حیوان، محل اثر، زمان تحقیق و میزان موفقیت و طبقه بندی آنها در یک جدول کیفی.	۶۳
گام ۷	ثبت میزان بازسازی استخوان بر حسب میزان بازسازی استخوان (درصد)، ارتفاع استخوان بازسازی شده (میلی‌متر) میزان بازسازی استخوان در رادیوگرافی (درصد)، دانسیته استخوان (گرم/میلیمتر مکعب)، حجم استخوان ساخته شده	۶۳
گام ۸	مقایسه مقالات با شرایط یکسان، بررسی تاثیر همراهی عوامل و حاملهای مربوطه در بازسازی استخوان	۶۳
گام ۹	نتیجه‌گیری	۶۳

مجله، سال انتشار و نام نویسندگان)، عنوان و هدف مقاله، روش بررسی و نتایج از یکدیگر جدا شدند تا در زمان خواندن مقالات فرد بررسی کننده نسبت به اطلاعات مقاله، شرایط یک سویه کور را داشته باشد و نسبت به یک عامل خاص یا محقق معروف در این زمینه در استخراج نتایج نقشی نداشته باشد و به این ترتیب در بررسی مقالات از نوع Reviewers bias وارد نشود. (۸ -۹) از هر مقاله نوع عامل رشدی، حامل عامل رشد، حیوان مورد مطالعه، محل ایجاد ضایعه، مدت زمان بررسی، روش بررسی میزان موفقیت و نتایج هر مطالعه استخراج و در جدول ساماندهی شدند. ابتدا داده‌های استخراج شده از کلیه مقالات در یک جدول کامل سامان دهی شدند. سپس جهت بررسی کیفی هر یک از متغیرهای عامل رشد، حامل، نوع حیوان، محل اثر، زمان مطالعه و میزان موفقیت استخراج و در یک جدول جدید طبقه‌بندی گردیدند. میزان ساخت استخوان جدید در این مطالعات به یکی از روشهای رادیوگرافی یا هیستومورفومتری ارزیابی شده بود. بازسازی و میزان ساخت استخوان به صورت دانسیتی استخوان مینرالیزه (BMD)، درصد ساخت استخوان جدید و ارتفاع یا حجم استخوان جدید بیان شده بودند. (جدول ۲)، مقایسه صورت گرفته برای بیان یک نتیجه اجمالی بین مطالعاتی انجام شد که در شرایط نسبتاً مشابه و یکسانی طراحی شده بودند. مزیت یک عامل یا حامل بر سایر عوامل یا حاملها بر اساس تعداد مطالعات بیشتر و با نتایج معنی‌دارتر بیان گردید. از مطالعاتی که در آنها به مقایسه اثر دو یا چند عامل پرداخته شده بود برای بررسی عاملی که تاثیر معنادارتری دارد استفاده شد.

یافته‌ها

در جستجوی اولیه ۱۷۱ مقاله مرتبط با واژگان مورد جستجو یافت شد. پس از مطالعه چکیده مقالات، تحقیقهای مناسب و مطابق با معیارهای ورود به مطالعه تعیین شدند. از کل مقالات یافت شده، ۶۳ مقاله در نهایت وارد طرح شدند. (شکل ۱)، با توجه به شواهد موجود به نظر می‌رسد از میان همه انواع پروتیین‌های مورفوژنتیک استخوان، BMP-2

Archive of SID
www.SID.ir

بیشترین توانایی در تمایز سلول‌های مزانشیمی به استئوبلاست‌ها باشد و همین امر موجب شده تا در زمینه بازسازی استخوان، این عامل بیش از سایرین مورد توجه قرار گیرد. (۱ و ۱۳) در کل ۱۱ بررسی مختلف بر روی اثر BMP-2 در ساخت استخوان جدید با حاملهای مختلف صورت گرفته است. بیشترین کاربرد این عامل به همراه حامل ژلاتین هیدروژل و هیالورونیک اسید بوده است.

پروتئین مورفوژنیک استخوانی که به روش DNA نو ترکیب ساخته می‌شود (rhBMP) جزء عوامل رشد با توانایی القای ساخت استخوان (Bone inductive activity) محسوب می‌گردد. (۲۵)، کاربرد این عامل رشد به همراه یک حامل مناسب مانند ACS بستر مناسبی برای مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مغز استخوان را فراهم می‌کند. (۲۴)، در بررسی حاضر این عامل بیشترین مطالعات صورت گرفته را به خود اختصاص داده است. (n=۱۶)، در بیشتر مطالعات این عامل به همراه حامل اسفنج کلاژنی قابل جذب [ACS] (n=۵) و پلی لاکتیک کو-گلیکولیک اسید [PLGA] (n=۲) به کار رفته است. عامل رشد و تمایز ۵ (GDF-5) یکی از اعضای خانواده پروتیین‌های مورفوژنتیک است و به عنوان BMP-14 نیز شناخته می‌شود. (۶۴)، توان استئوژنیک فرم نو ترکیب انسانی این عامل (rhGDF-5) در چهار مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است که در این بین دو مطالعه از β-TCP به عنوان حامل بهره گرفته‌اند. عوامل رشد فیبروبلاستی (FGF) گروهی از پروتیین‌ها هستند که نقش مهمی در تکثیر سلولی، رگزایی و تمایز فیبروبلاست‌ها دارند. در کل شش مطالعه روی انواع مختلف عوامل رشد فیبروبلاستی صورت گرفته است که در هر یک از آنها از ماده حامل متفاوتی استفاده شده است. عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF) در پنج مطالعه مورد بررسی قرار گرفت و از پنج حامل مختلف در هر یک از این مطالعات استفاده شده است. عامل رشد

اندوتلیال عروقی (VEGF) از عوامل آنژیوژنیک یا رگزا محسوب می‌شود که مقدار آن در پاسخ به هیپوکسی، ایسکمی، ترمیم و بازسازی بافتها افزایش می‌یابد. در کل ده مطالعه به بررسی اثر VEGF در بازسازی استخوان پرداخته‌اند. از این میان، پنج مطالعه تأثیر VEGF را به تنهایی بر روی بازسازی استخوان بررسی کرده‌اند. در چهار مطالعه، اثر همراهی VEGF و BMP-2 و در یک مطالعه هم کاربرد همزمان VEGF و PDGF مورد بررسی قرار گرفته است. پلاسمای غنی از عامل رشد (PRGF) تنها در یک مطالعه به همراه کلاژن نوع یک به عنوان حامل مورد استفاده قرار گرفت و باعث تفاوت معنی‌داری در بازسازی استخوان نگردید. عامل رشد تغییردهنده بتا (TGF-β) یکی از عوامل رشدی مهم در زمینه ساخت استخوان محسوب می‌شود که در سه مطالعه به منظور بررسی اثر آن در بازسازی استخوان مارژینال مورد استفاده قرار گرفت. در کل مطالعات مورد بررسی ۲۵ حامل به همراه عوامل رشدی به کار رفته بودند. از این میان ۱۱ حامل به طور گسترده‌تری مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از بین این ۱۱ حامل سه حامل اول دارای اثر قابل توجهی در میزان استخوان بازسازی شده بودند:

۱) پلی لاکتیک کو- گلیکولیک اسید (PLGA) (۱۶-۲۱)

در هفت مطالعه از این ماده به عنوان حامل استفاده شده است و بیشترین میزان بازسازی استخوان با کاربرد rhBMP-2 به همراه این حامل حاصل شده است. کاربرد این حامل به همراه عامل مناسب تا حدود ۶۵٪ باعث افزایش ساخت استخوان جدید شده است.

۲) کاربرد همزمان هیدروکسی آپاتیت/تری کلسیم فسفات/ اسفنج ژلاتینی قابل جذب (HA/TCP/ACS) (۲۲)

این حامل در صورت کاربرد با عامل رشدی مناسب می‌تواند تا حدود ۸۰٪ به افزایش تراکم استخوان (BMD) کمک کند. در دو مطالعه‌ای که این حامل همراه با rhBMP-2 یا BMP-2 به کار رفته است، حجم قابل ملاحظه‌ای از ضایعات با استخوان جدید بازسازی شده است.

۳) BioOSS (۲۳)

تنها در یک مطالعه اثر rhBMP-2 به همراه این عامل مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه این مطالعه نشان داد که کاربرد این حامل با عامل مناسب در افزایش حجم استخوان تا حدود

www.SID.ir

جدول ۲: اطلاعات کیفی حاصل از بررسی مقالاتی که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند

عامل رشدی	مقاله	حامل	مدت بررسی/ محل نقص/ جانور	تکنیک ارزیابی	نتایج حاصل
BMP-2	*Yamamoto M. et al (2006)(30)*	Gelatin Hydrogel	Rabbit/Ulna/6	Histology and Radiography	میزان افزایش دانسیته استخوان در ژلاتین هیدروژل با ۹۷/۸٪ آب به مقدار قابل ملاحظه‌ای بیش از سایر انواع ژلاتین هیدروژل (با در صد وزنی متفاوت آب) بود
	Takahashi Y. et al(2006) (29)	Gelatin Hydrogel	Monkey/Parietal /12	Radiography and Histology	میزان دانسیته استخوان با افزایش غلظت BMP-2 در حامل ژلاتینی افزایش می‌یابد
	Chung Y. et al (2007)(44)	Nanoparticle–hydrogel complex/Fibrin gel	Rat/Cranium/4	Radiography and Histology	روند بازسازی استخوان توسط BMP-2 افزایش می‌یابد. در عین حال استفاده از حامل مورد نظر موجب تشکیل استخوانی با مینرالیزاسیون و تکامل بهتر خواهد شد
	Tien-Min G. Chu et al(2007) (33)	Dicalcium phosphate dehydrate	Rat/Femur/6	Radiography and Histology	پس از هفته‌های ۶و۱۲و۱۵ نتایج رادیوگرافی برای گروه BMP-2 به میزان زیادی بهتر از سایر گروهها بود که بیانگر تاثیر این عامل در بازسازی بهتر استخوان است
	Samee M. et al(2008) (36)	β-TCP[a]	Rat/Thigh muscle/8	Histology	پس از چهار هفته استخوان نابجا در تمام نواحی مشاهده شد که پس از هشت هفته به میزان زیادی افزایش یافت
	Aghaloo T. et al(2010) (21)	PLGA	Rat/Calvarium/8	Live micro-CT	پس از چهار هفته ۹۰٪ ضایعات با استخوان جایگزین شد که با گذشت زمان این مقدار به ۱۰۰٪ نزدیک شد
	Young S. et al(2009) (14)	Gelatin microparticles/ Poly(propylene fumarate)	Rat/ Calvarium /	Histomorphometery and micro-CT	بسته به مقدار غلظت BMP-2 میزان بازسازی استخوان حداقل ۶٪ و حداکثر ۱۹.۵٪ است
	Kaito T. et al (2005) (45)	IPCHA[b]+ PLA–PEG[c]	Rabbit/Radius/8	Radiography, Histology, micro-CT and mechanical compression test	پس از گذشت هشت هفته از کاشت نمونه‌ها در تمام موارد (با مقادیر پنج یا بیست میلی‌گرم BMP بازسازی کامل استخوان مشاهده شد. علاوه بر این استفاده از حامل مورد نظر، میزان BMP مورد نیاز را تا یک دهم سایر مطالعات کاهش می‌دهد
	Arosarena O.A. et al(2004) (22)	HA[d] Or HA/TCP/ACS[e]	Rat/Mandible/	Histology	میزان رشد و بازسازی استخوان در نمونه‌های حاوی BMP-2 خیلی بیشتر از نمونه‌های فاقد آن بود. با این حال بین حجم استئوئید تشکیل شده و حجم تخمینی تفاوت چندانی در نمونه‌های آزمایش دیده نشد
	Arosarena O. et al(2005) (31)	Hyaluronic acid	Rat/Mandile/	Histology	اگر چه حجم استخوان تشکیل شده با افزایش میزان BMP-2 افزایش می‌یابد اما این میزان فاقد ارزش آماری قابل ملاحظه است
	Kim J. et al (2007) (32)	Acrylated hyaluronic acid	Rat/Calvarium/4	Histology	نتایج هیستولوژیک نشان می‌دهد که استفاده از هیدروژل‌ها به همراه BMP-2 و MSCs باعث حداکثر بیان استیوکلسین و استخوان تکامل یافته در مقایسه با سایر گروهها می‌شود

Archive of SID

www.SID.ir

rhBMP-2	*Asamura S. et al(2010) (46)*	Gelatin Hydrogel	Dog/ Canine orbital floor fracture/5	Histomorphometery	حجم استخوان ترابکولار در نمونه‌های فاقد حامل ژلاتینی خیلی کمتر از نمونه‌های دارای حامل بود
	Sawada Y. et al(2009) (41)	Gelatin Hydrogel	Rabbit/Maxilla/4	Histology and micro-CT	میزان بازسازی استخوان در نمونه‌های حاوی عامل و حامل ژلاتین هیدروژل خیلی بیشتر از نمونه‌های دیگر بود
	Smeets R. et al(2009) (47)	Calcium phosphate	Dog/Buccal alveolar defects /16	Radiofrequency analysis and Histomorphometry	تفاوت آماری چندانی بین گروههای مورد و شاهد مشاهده نشد
	Kokubo S et al (2003) (17)	PLGA-coated gelatin sponge	Rabbit/Ulna/16	Radiography and Histology Biomechanical evaluation	پس از ۱۶ هفته رشد طولی استخوان لاملار بیانگر بازسازی کامل استخوان بود
	Marukawa E. et al(2001) (18)	PLGA	Monkey/Mandible/12	Radiography and Histology	استخوان جدید ترکیبی از استخوان Woven و استخوان لاملار بود. میزان استخوان لاملار پس از ۱۲ هفته افزایش یافته، ضخامت استخوان ترابکولار نسبت به هفته ششم به میزان زیادی افزایش پیدا کرده است
	Matin K. et al(2003) (20)	PLGA	Rat/Maxilla/12	Microscopic analysis	در گروه مورد ، استخوان جدید تمام بخش کرونال ایمپلنت‌ها را پوشانده بود. استخوان جدید دارای سطحی صاف همراه با لاکوناهای استئوسیتی بوده و نمایی شبیه به استخوان آلوئولار ایجاد می‌کند
	Miranda D et al(2005) (23)	ACS/HA/TCP	Monkey/Jaws/16	Histomorphometery	بازسازی عرضی استخوان در گروههای حاوی عامل rhBMP-2 خیلی بیشتر از سایر گروهها بود. استفاده از TCP/HA/ACS یا .a-BSM به عنوان حامل فاقد تفاوت آماری قابل ملاحظه است
	Cochran D.L. et al(2000) (28)	ACS	Human/Alveolar ridge/54	Radiography and Histology	مقدار و ضخامت استخوان ترابکولار در هر دو سمت اپیکال و کرونال به میزان متوسط تا زیاد افزایش پیدا کرده بود. مقدار استخوان Woven بسیار متغیر بود
	Carstens M.H. et al(2005) (24)	ACS	Pig/Mandible/12	Radiography and Histology	پس از شصت روز بازسازی استخوان به صورت غیر یکنواخت مشاهده شد. پس از نود روز بازسازی کامل استخوان قابل مشاهده بود
	Jovanovic S.H. et al(2006) (25)	ACS	Dog/Mandible/12	Radiography and Histology	بازسازی کامل استخوان در ارزیابیهای هیستولوژیک و رادیوگرافیک مشاهده شد
	WikesjoU. et al (2004) (26)	ACS	Dog/Jaws/8	Radiography and Histology	بازسازی استخوان در گروه حاوی عامل همراه با حامل ACS خیلی بیشتر از گروه کنترل بود. ارزیابی هیستولوژیک بیانگر بازسازی کامل استخوان در گروه مورد بود
	Tatakis DN et al (2002) (48)	ACS	Dog/Jaws/8	Radiography and Histology	بین هفته‌های شش تا هشت افزایش قابل ملاحظه‌ای در دانسیته و ساختمانهای ترابکولار استخوان رؤیت شد، با این حال حجم و ارتفاع استخوان دچار کاهش شد. ارزیابی هیستومتریک بیانگر تفاوت اندکی بین گروههای مورد و شاهد بود
	Sykaras N. et al (2000) (49)	Bovine collagen	Dog/Jaws/12	Radiography and Histology	تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای بین گروه مورد و شاهد مشاهده نشد

Archive of SID

www.SID.ir

کاهش ارتفاع نقص استخوانی از حد بیس لاین در هر دو گروه مورد و شاهد از نظر آماری دارای اهمیت بود	Histomorphometery	Human/Jaws/4	Bio-Oss	*Jung R.E et al (2002) (27)*	
تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای بین ایمپلنت‌های گروه مورد و شاهد مشاهده نشد	Clinical evaluation and Radiography	Human/Jaws/3 to 5 years	graft material and the collagen membrane	*JungR.E. et al (2009) (50)*	
در گروه کنترل بازسازی ناقص و ناکافی استخوان مشاهده شد در حالی که در گروه rhBMP2-h/DBM استخوان بیشتر و با کیفیت بالاتر تشکیل شد	Histomorphometery	Rabbit/Mandible/12	DBM[f]	*Chen B, et al (2007) (51)*	
استفاده از ژلاتین هیدروژل و PRP به همراه عامل مورد نظر باعث بازسازی کامل استخوان در ناحیه شد	Histology and micro-CT	Rabbit/Calvarium/8	Gelatin Hydrogel	*Hokugo A. et al(2007) (37)*	**PDGF**
استفاده از حامل مورد نظر برای انتقال پروژنیتورهای استئوبلاستیک باعث افزایش قابل ملاحظه‌ای در حجم استخوان جدید می‌شود.	Histomorphometery	Rat/Calvarium/	Vinyl styrene microbeads	*MarzoukKh. et al (2008) (40)*	
تشکیل استخوان یکنواخت ترابکولار در هر دو جهت کرونال و سنترال قابل مشاهده بود و به طور اولیه در مجاورت NBM آغاز شد	Histomorphometery	Dog/Mandible/3	Natural bone mineral(NBM)/Collagen membrane	*Schwarz F. et al(2009) (52)*	**rhPDGF**
ارزیابی هیستولوژیک بیانگر بازسازی کامل سیستم پریودنتال شامل سمنتوم، PDL و استخوان در ناحیه درگیری فورکا بود	Histology and Radiography	Human/Jaws/12	DFDBA[g] Or ABB-C[h]	*Nevins M. et al (2003) (53)*	
سطح بازسازی شده و میزان مینرالیزاسیون در گروههای مورد خیلی بیشتر از گروههای شاهد بود	Histomorphometery	Dog/Mandible/	BCP[i]/CM[j]	*Schwarz F. et al (2009) (54)*	
میکروسفرهای VEGF به همراه غشاهای PLGA موجب افزایش قابل ملاحظه‌ای در بازسازی استخوان نسبت به سایر گروهها می‌شوند	Radiography	Rat/Calvarium/12	PLGA	*Yonamine Y. et al(2010) (55)*	**VEGF**
حداکثر میزان استخوان تشکیل شده در گروه مورد مطالعه قابل مشاهده بود، اما تفاوت آن با گروه شاهد از نظر آماری فاقد ارزش است	Histology	Rabbit/Mandible/4	Collagen type 1 matrix	*Kleinheinz J. et al(2005) (35)*	
در روزهای ۲۱ و ۲۸ میزان بازسازی استخوان در گروه VEGF/BMP-2 خیلی بیشتر از سایر گروهها بود. اما تفاوت چندانی بین گروه VEGF و گروههای شاهد مشاهده نشد	Histology	Rat/ Thigh muscle/8	β-TCP	*Samee M. et al(2008) (36)*	
حامل حاوی VEGF باعث افزایش قابل ملاحظه‌ای در دانسیته استخوان جدید نسبت به گروههای شاهد می‌شود	micro-CT	Rat/Calvarium/12	Polymeric scaffolds with a bioactive glass coating	*Leach J.K. et al (2006) (10)*	
جذب سطحی VEGF تاثیری روی ساخت استخوان ندارد	Histomorphometry	Rat/Calvarium/4	Biphasic calcium phosphate	*Wernike E. et al (2010) (56)*	
حامل حاوی PDGF موجب افزایش قابل ملاحظه‌ای در بازسازی استخوان می‌شود. همچنین استفاده ترکیبی از VEGF/PDGF بازسازی استخوان را افزایش می‌دهد	Histomorphometry	Rabbit/Femur/4	Brushite–chitosan	*De la Riva B. et al(2009) (11)*	**PDGF/ VEGF**

Archive of SID

www.SID.ir

bFGF	*Niedhart C. et al(2001) (57)*	β-TCP	Rat/Femur/3	Histomorphometry	تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای بین گروههای مورد و شاهد دیده نشد
	Akagawa Y. et al(2010) (58)	Gelatin Hydrogel	Dog/Mandible/4	Histomorphometry	ارتفاع استخوان بازسازی شده در گروهی با غلظت ده میکروگرم و ۹۵٪ وزنی ژلاتین هیدروژل بیشتر بود
	Yuan Q. et al (2008) (59)	Inorganic polyphosphate	Rabbit/Femur/3	Histomorphometry	کاربرد همزمان bFGF و حامل مورد نظر باعث تحریک پرولیفراسیون سلولی و افزایش مینرالیزاسیون استخوانی می‌شود
	Murakami S. et al (2003) (60)	Gelatinous carrier	Dog/Mandible/6	Histomorphometry	میزان بازسازی استخوان جدید ، بازسازی استخوان ترابکولار جدید و بازسازی سمنتوم جدید در نمونه‌های حاوی bFGF به میزان زیادی بیشتر از نمونه‌های شاهد بود
FGF-2	*Ichinohe N. et al (2008) (61)*	Gelatin Hydrogel(GM)+titaniu m nonwoven fabrics(Ti)	Rabbit/Calvarium/	Histomorphometry	میزان بازسازی استخوان در گروه Ti-HA-GM خیلی بیشتر از گروههای Tiو Ti-HA و Ti-HA+ FGF-2 است
	Kitamura M. et al (2008) (62)	Hydroxypropylcellulose	Human/Jaws/36	Clinical evaluation and Radiography	سرعت افزایش ارتفاع استخوان آلوئولار در گروه آزمایش به میزان زیادی بیشتر از گروه شاهد بود
PRGF	*Fuerst G et al(2004) (38)*	Collagen type 1	Pig/Mandible/	Histomorphometry	اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای بین گروههای (کلاژن۱ + PRGF) و (کلاژن تنها) و بین گروههای (کلاژن۱ + PRGF) و (شاهد) مشاهده نشد. با این حال اختلاف موجود بین گروه (کلاژن) و (شاهد) از نظر آماری ارزشمند بود
TGF-β3	*Maissen O. et al(2006) (16)*	PLGA	Sheep/Tibia/12	Radiography and CT	سختی مارژینالی استخوان در گروه (پیوند استخوان) خیلی بیشتر از گروه (PLA/rhTGF β -3) و (PLA) است. ارزیابی رادیوگرافی هم اختلاف قابل ملاحظه‌ای را بین گروه پیوندی و دو گروه دیگر نشان می‌دهد
	Ripamonti U. et al (2009) (64)	Matrigel matrix	Monkey/Mandible/	Histomorphometry	بازسازی استخوان آلوئولار و تشکیل سمان در ضایعات فورکا مستقیما با غلظت TGF-β3 ماتریکس ماتریژل رابطه مستقیم دارد
rhTGF-β1	*Ehrhart N.P et al (2004) (39)*	Gelatin Hydrogel	Rabbit/Ulna/4	Radiography and Histomorphometry	تشکیل استخوان جدید در ضایعات گروه آزمایش (حاوی فاکتور) خیلی بیشتر از گروه شاهد (حامل تنها) بود
BMP-2/ VEGF	*Kanczler J.M. et al(2009) (15)*	PLGA/Alginate	Rat/Femur/	Histology and micro-CT	حجم استخوان جدید در گروه Alginate-$VEGF_{165}$/P_{DL}LA-BMP-2 + HBMSC خیلی بیشتر از دو گروه Alginate/P_{DL}LA و Alginate-$VEGF_{165}$/P_{DL}LA-BMP-2 بود
	Kempen D. et al(2008) (19)	PLGA	Rat/Femur/8	Histomorphometery and micro-CT	اگرچه VEGF تشکیل استخوان را تحریک نمی‌کند ولی می‌تواند تشکیل شبکه عروقی حمایت کننده را افزایش دهد. آزاد شدن همزمان VEGF و BMP-2 در ناحیه اکتوپیک بازسازی استخوان را بهبود می‌بخشد و نتایج حاصل از آن بهتر از BMP-2 تنهاست

Archive of SID
www.SID.ir

درصد بازسازی استخوان به میزان BMP-2 بستگی دارد. در این مدل خاص آزادسازی همزمانBMP-2 و VEGF تاثیر چندانی نداشت و بازسازی استخوان بیشتر از گروه BMP-2 تنها نبود	Histomorphometery and micro-CT	Rat/Calvarium/12	Poly(propylene fumarate)/ Gelatin microparticle	*Young S. et al (2008) (14)*	
اضافه کردن VEGF به BMP-2 تاثیر چندانی روی مقدار استخوان بازسازی شده ندارد ، اما می‌تواند به یکنواختی و پیوستگی استخوان جدید کمک کند	Histomorphometery and micro-CT	Rat/Calvarium/12	Poly(propylene fumarate)/ Gelatin micro particle	*Patel Z. et al(2008) (42)*	
پس از چهار هفته مقدار دانسیته استخوان جدید در گروهی با غلظت حامل TCP– چهارصد میلی‌گرم/گرم بیش از گروه شاهد مربوطه بود	Histomorphometery	Pig/Maxilla/4	β-TCP	*Gruber R.M. et al (2007) (64)*	**rhGDF-5**
هرچند تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای بین گروه آزمایش و گروه شاهد دیده نشد، اما نمونه‌های حاوی GDF تمایل بیشتری به ساخت استخوان داشتند	Histomorphometery	Dog/Mandible/	β-TCP	*Weng D. et al (2008) (65)*	
در مقادیر مورد استفاده در این آزمایش تفاوت چندانی بین گروه مورد و شاهد دیده نشد	Histomorphometery	Dog/Mandible/	ACS	*Kim T. et al (2009) (66)*	
میزان نسج مینرالیزه (MT) در گروه rhBMP-2 +NBM+ collagen membrane خیلی بیشتر از سایر گروهها بود	Histomorphometery	Rat/Calvarium/24	Natural bone mineral(NBM)	*Schwarz F. et al(2009) (67)*	**rhGDF-5 or rhBMP-2**
کاربرد ترکیبی TGF-2 با BMP-2 نسبت به BMP-2 تنها ، تاثیر قابل ملاحظه‌ای روی بازسازی استخوان ندارد و اثر سینرژیسم این دو فاکتور با هم فاقد اهمیت است	Radiography and Histomorphometry	Rat/Calvarium/14	Chitosan Gel Matrix	*Canter H.I . et al (2010) (44)*	**BMP-2/ TGF-β2**
کاربرد CCN2 به همراه حامل ژلاتینی و اسفنج کلاژنی تاثیر قابل ملاحظه‌ای روی تحریک مینرالیزاسیون استخوانی دارد	Histology	Rat/Femur/2	Gelatin Hydrogel /Collagen sponge	*Kikuchi T. et al (2007) (68)*	**CCN-2**
هرچند پس ازگذشت سه و شش ماه از آزمایش تمایل کمی برای بازسازی بهتر استخوان دیده می‌شود (Positive median values) و پس از گذشت ۱۲ ماه این تمایل به بازسازی تایید می‌شود (Negative median values) ، اما داده‌ها بسیار متغیر بوده و هیچ برتری مشخصی در هیچ یک از روشها دیده نمی‌شود	Radiography	Human/Jaws/51	Bioresorbable guided tissue regeneration-membrane/ β-TCP	*Moder Ch.M. et al (2006) (69)*	**PDGF/ TGF-β1/ IGF-1/ VEGF/ EGF**

a-tricalcium phosphate

b-interconnected-porous calcium hydroxyapatite ceramics

c-poly D,L,-lactic acid–polyethyleneglycol block co-polymer

d-hydroxy apatite

e-absorbable collagen sponge

f-demineralized bone matrix

g-demineralizedfreez dried bone allograft

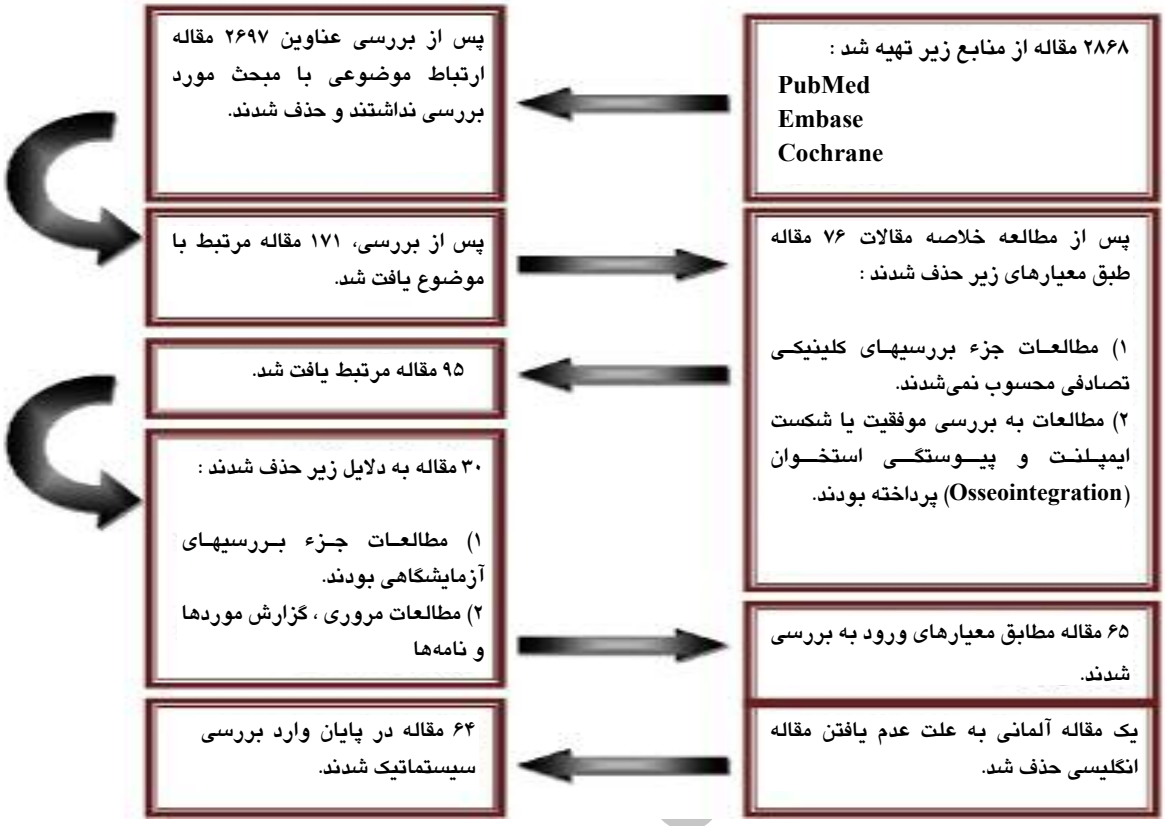
h-anorganic bovine bone in collagen

i-biphasic calcium phosphate

j-collagen membrane

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۱: مراحل دسترسی به مقالات

۵۸.۵٪ تاثیرگذار است.

۴) اسفنج کلاژنی قابل جذب (ACS) (۲۴-۲۶، ۲۸، ۴۸ و ۶۶)

اسفنج کلاژنی قابل جذب مجموعاً در شش مطالعه و به طور عمده به همراه عامل rhBMP-2 (در پنج مطالعه) به کار رفته است. در بیشتر مطالعاتی که این حامل همراه با rhBMP-2 به کار رفته نتایج مطلوبی در بازسازی استخوان حاصل شده است.

۵) Gellatin/Hydrogel (۲۹، ۳۰، ۳۷، ۳۹، ۴۱، ۴۶، ۵۸، ۶۰ و ۶۸)

یکی از پر کاربردترین مواد حامل که در نه مطالعه به شکل ساده یا در ترکیب با مواد دیگر به کار رفته است. به طور کلی کاربرد این حامل با بسیاری از عوامل نتایج نسبتاً خوبی را در پی داشته است. اما نتایج تعدادی از مطالعات نشان دهنده این مطلب است که در صد وزنی آب در ژلاتین هیدروژل می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای را در میزان بازسازی استخوان بازی کند.

۶) هیدروکسی آپاتیت (HA) (۲۲)

هیدروکسی آپاتیت به تنهایی در تعداد کمی از مطالعات مورد استفاده قرار گرفته است و بیشتر به همراه مواد دیگر مثل اسفنج کلاژنی قابل جذب و تری کلسیم فسفات به کار رفته است.

۷) Hyaloronic Acid (۳۱ - ۳۲)

هیالورونیک اسید به عنوان حامل، تنها در دو مطالعه به همراه BMP-2 به کار رفته است. تعداد مطالعات در این زمینه اندک است و چندان قابل استناد نیست.

۸) ماتریکس استخوانی طبیعی (NBM) (۵۲ و ۶۷)

در دو مطالعه مختلف به همراه rhPDGF و rhGDF-5 به کار رفته است. در این دو مطالعه شروع استخوان سازی در اطراف NBM بوده است.

۹) ماتریکس استخوانی دمینرالیزه (DBM) (۵۱)

تنها در یک مطالعه به همراه rhBMP-2 به کار رفته است.

www.SID.ir

کاربرد این حامل با این عامل رشد نتایج بهتری در بازسازی استخوان نسبت به گروه شاهد نشان داد، اما در هیچ یک از این مطالعات نتایج از لحاظ آماری معنادار نبود.

۱۰) Collagen (۳۵، ۳۸، ۴۹ و ۶۸)

در چهار مطالعه مختلف به همراه یکی از عوامل rhBMP-2، rhPDGF، PRGF یا VEGF مورد استفاده قرار گرفت.

۱۱) تری کلسیم فسفات (β-TCP) (۳۶، ۵۷، ۶۴، ۶۵ و ۶۹)

در پنج مطالعه به کار رفته است و در تمامی آنها نتایج مطلوبی گزارش نشده است. نتایج حاصل از مقالات مورد بررسی به صورت کیفی در جدول ۱ طبقه‌بندی شده‌اند.

بحث

پروتیین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMP) خانواده بزرگی از عوامل القا کننده رشد و نمّو را تشکیل می‌دهند که در انساج مختلف همچون استخوان، غضروف و حتی میوکارد قلب یافت می‌شوند. (۲۹-۳۰)، تحقیقهای متعدد نشان دادند که کاربرد این عامل به همراه حامل PLGA نقش قابل ملاحظه‌ای در ساخت استخوان جدید دارد. (۱۹و۲۱)، در سایر مطالعات کاربرد همزمان این عامل با حامل ژلاتین هیدروژل (۲۹-۳۰) و هیالورونیک اسید (۳۱- ۳۲) در افزایش تراکم استخوان (BMD) و نیز ساخت استخوان جدید ثابت شده است. در حقیقت مطالعات متعدد با روشهای رادیوگرافی و توموگرافی نیز تاثیر این عامل را در رژنراسیون استخوان تائید کرده‌اند. (۱۹ و ۳۳)، Allegrini و همکاران در سال ۲۰۰۲ در کشور برزیل تحقیقی روی اثر BMP-2 در بالا بردن سینوس در خرگوش انجام دادند. این تحقیق نشان داد که کاربرد این عامل به همراه حامل هیدروکسی آپاتیت باعث افزایش ۷/۱۲٪ سرعت رشد استخوان می‌شود. بررسی بیشتر با میکروسکوپ الکترونی نشان داد که بیشترین سرعت رشد در گروه مورد در روزهای ۲۱ و ۲۴ و در گروه شاهد در روزهای ۲۱ و ۲۸ می‌باشد. (۳۴)، اثر مثبت rhBMP-2 و حامل کلاژنی در ساخت استخوان جدید و میزان دانسیته آن تا حدّ زیادی مشخص شده است. (۲۴-۲۶)، Kokubo و همکاران در سال ۲۰۰۳ به بررسی اثر rhBMP-2 به همراه PLGA بر روی بازسازی استخوان‌پرداختند. در این‌بررسی ساخت استخوان در ضایعات ایجاد شده در دیافیز اولنار خرگوش بررسی شد. نتایج رادیوگرافی با روش pQCT نشان داد که پس از ۱۶ هفته میزان واحد رادیوگرافیک (Radiographic union rate) استخوانهای جدید ۱۰۰٪ بوده است. تست بیومکانیکال بیانگر آن بود که حداکثر تورک گروه مورد ۷۵/۶٪ استخوان سالم می‌باشد که نسبت به گروه شاهد اختلاف معناداری داشت. (۱۷)، در این میان بیشترین تاثیر rhBMP روی تراکم استخوان بوده است. (Bone mineral density)، در حالی که BMP-2 روی میزان ساخت استخوان تاثیر بسزای داشته است (تشکیل استخوان در بررسیهای هیستومورفومتری در تحقیقهای مشابه بیشتر از سایر عوامل بوده است). اگرچه بررسیهایی که به طور برابر صورت گرفته بودند نشان دادند که تاثیر rhBMP در ساخت استخوان جدید به اندازه BMP-2نمی‌باشد اما در حد قابل قبولی بوده است. با توجه به مقالات مورد بررسی و نتایج حاصل از آنها، rhBMP-2 در افزایش ساخت طولی استخوان جدید تاثیر چندانی ندارد. تعداد مقالات مورد بررسی برای سایر عوامل به اندازه کافی نبوده، لذا نتایج به دست آمده فاقد ارزش مقایسه‌ای می‌باشد. یکی دیگر از اعضای خانواده پروتیین‌های مورفوژنتیک استخوانی rhGDF-5 است که به عنوان BMP-14 نیز شناخته می‌شود. (۶۴)، مطالعات نشان می‌دهند که کاربرد rhGDF-5 به تنهایی نمی‌تواند تاثیر قابل ملاحظه‌ای در بازسازی استخوان داشته باشد. (۶۵-۶۷) با این حال Gruber و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که همراهی این عامل با حامل β-TCP می‌تواند میزان ساخت استخوان را به طرز قابل ملاحظه‌ای بهبود بخشد. (۶۴)، این موضوع بیانگر این مطلب است که استفاده از برخی مواد به عنوان حامل تا چه اندازه می‌تواند در نتایج مطالعه تأثیرگذار باشد. برخی از موادحامل مثل β-TCP وBioOSS خصوصیات شیمیایی مشابه استخوان دارند و استفاده از آنها می‌تواند بستر آماده‌ای برای بازسازی استخوان فراهم سازد، از طرف دیگر این گونه مواد به خوبی در فرآیند ریمودلینگ

Archive of SID
www.SID.ir

دچار تحلیل نمی‌شوند و احتمال تأخیر در بازسازی استخوان وجود دارد. با این دیدگاه استفاده از حاملهای قابل جذب مثل اسفنج کلاژنی قابل جذب (ACS) توجیه پذیر است. به همین خاطر بسیاری از مطالعات مورد بررسی از این ماده به عنوان حامل rhBMP-2 استفاده کرده‌اند که نتایج نسبتاً خوبی را به همراه دارند. (۲۴-۲۶، ۲۸ و ۴۸)، Schwarz و همکاران در سال ۲۰۰۹ به مقایسه دو عامل rhGDF-5 و rhBMP-2 در بازسازی ضایعات استخوانی بر روی کرانیوم موش پرداختند. نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد که توانایی rhBMP-2 در بازسازی استخوان خیلی بیشتر از rhGDF-5 **است**. (۶۷)، عوامل رشد فیبروبلاستی (FGF) گروهی از پروتیین‌ها هستند که نقش مهمی در تکثیر سلولیو تمایز فیبروبلاست‌ها دارند. به طور کلی با توجه به نتایج مطالعات صورت گرفته، نقش عامل رشد فیبروبلاستی در افزایش بازسازی استخوان به خوبی مشخص نیست. تعدادی از مطالعات بیانگر نقش موثر این عامل در فرایند استخوان سازی است (۵۸-۶۰ و ۶۲)، در حالی که مطالعات دیگر عکس این موضوع را نشان می‌دهند. (۵۷ و ۶۱)، البته باید توجه کرد که این تفاوت می‌تواند ناشی از کاربرد مواد حامل متفاوت باشد، بنابراین برای دستیابی به نتایج دقیقتر به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است. تعدادی از مطالعات مرتبط با اثر عوامل رگ زا (Angiogenic) مانند VEGF (۳۵ - ۳۶)، PDGF (۳۷ - ۳۸) و TGF-β (۱۶ و۳۹) روی بازسازی استخوان می‌باشند. علت اینکه تصور می‌شود این عوامل در ساخت استخوان جدید تاثیر دارند توانایی بالقوه آنها در فرایند رگ زایی (آنژیوژنز) می‌باشد. اگرچه ایجاد خونرسانی کافی برای فعالیت آنابولیک سلول‌های استخوان ضروری است اما در حقیقت این عوامل به تنهایی در بازسازی استخوان تاثیر بسزایی ندارند. عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF) یکی از عوامل رشد مورد استفاده در بازسازی استخوان می‌باشد. در مورد نحوه اثر این عامل توافق نظر وجود ندارد. (۴۰)، مواد حامل به کار رفته به همراه PDGF در هیچ یک از مقالات مشابه نمی‌باشد (۴۰ و ۵۲-۵۴) که نشان دهنده ناکافی بودن اطلاعات در زمینه کاربرد این عامل رشد می‌باشد. PDGF-BB یکی از اعضای این خانواده می‌باشد که بیشترین توانایی میتوژنیک و کموتاکتیک را دارد. (۳۷ و ۴۰) گمان می‌رود که اعضای این خانواده موجب افزایش ساخت استئوپونتین و کاهش ساخت استئوکلسین می‌گردند. (۴۰)، اگرچه تعدادی از بررسیها تاثیر مثبت کابرد این عوامل از جمله rhPDGF را در بازسازی ضایعات پریودنتال و استخوان آلوئول نشان داده‌اند (۴۰ و ۵۲-۵۴) اما پیشنهاد می‌شود تحقیقهای سلولی و مولکولی برای اثبات نحوه اثر این عامل رشد صورت بگیرد. یکی از عواملی که امروزه برای بازسازی استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) می‌باشد. برای تهیه پلاسمای غنی از عامل رشد (PRGF) سلول‌های موجود در پلاسما با ترومبین فعال و سپس سانتریفیوژ می‌شوند. سپسPRGF از مایع رویی استخراج می‌گردد. این عامل باعث افزایش تکثیر سلول‌های استخوانی و فیبروبلاست‌ها می‌شود. (۳۸)، با این وجود یافته‌های کافی برای نتیجه‌گیری در مورد اثر بیشتر این عامل در ساخت استخوان جدید در مقایسه با سایر عوامل وجود ندارد و نیاز به انجام بررسیهای بیشتری دارد. عامل رشد تغییردهنده بتا (TGF-β) یکی از عوامل رشدی مهم در زمینه ساخت استخوان محسوب می‌شود که به دلیل توانایی بالای اعضای این خانواده در القای ساخت استخوان جدید امروزه برای بازسازی استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. پروتئین‌های مورفوژنیک استخوانی دسته مهمی از این خانواده بزرگ می‌باشند که پیشتر در مورد آنها بحث شد. TGF-β1 و rhTGF-β3 از دیگر اعضای این گروه می‌باشند که تصور می‌شود توانایی تحریک تکثیر استئوبلاست‌ها و ساخت ماتریکس خارج سلولی را دارند. (۱۶ و۶۴) کاربرد TGF-β1 به همراه ژلاتین هیدروژل نتایج مثبتی را در پی داشته است. (۳۹)، با این وجود جهت دستیابی به نتایج مطلوبتر همچنان تاکید بر کاربرد آن به همراه یکی از اعضای خانواده پروتئین‌های مورفوژنیک استخوانی می‌باشد. (۷۰)، عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) از عوامل آنژیوژنیک یا رگزا محسوب می‌شود که مقدار آن در پاسخ به هیپوکسی،

www.SID.ir

ایسکمی، ترمیم و بازسازی بافتها افزایش می‌یابد. نتایج مطالعات بیانگر آن است که این عامل رشدی سرعت ترمیم انساج را افزایش می‌دهد، اما کاربرد آن به تنهایی تاثیر چندانی در افزایش مینرالیزاسیون و ساخت استخوان ندارد. (۲۹ و ۵۶) شاید متناقضترین نتایج در تحقیقاتی حاصل شده که به کاربرد همزمان VEGF و BMP-2 پرداخته‌اند. Samee و همکاران در سال ۲۰۰۸، اثر این عامل را به همراه حامل β-TCP در استخوان‌سازی نابه‌جا در عضلات پای موش مورد بررسی قرار دادند. نتایج بیانگر این مطلب بود که میزان ساخت استخوان در روزهای ۲۱و۲۸ درگروه VEGF/BMP-2 خیلی بیشتر از سایر گروههاست. اما تفاوت چندانی بین گروه VEGF و گروههای شاهد مشاهده نشد. (۲۹)، در سال ۲۰۰۸، Patel و همکارانش اثر ترکیبی VEGF/BMP-2 را در بازسازی ضایعات کرانیوم موش مورد بررسی قرار دادند. بر اساس نتایج حاصل، اضافه کردن VEGF به BMP-2 تاثیر چندانی روی مقدار استخوان بازسازی شده ندارد، اما می‌تواند به یکنواختی و پیوستگی استخوان جدید کمک کند. (۴۲) این دو مطالعه و سایر مطالعات صورت گرفته (۱۴، ۱۵ و ۱۹) نشان دهنده تضاد و دوگانگی در کاربرد VEGF است. البته این تضاد می‌تواند تا حدّ زیادی مربوط به حاملی باشد که به همراه VEGF به کار می‌رود. در تمام مطالعاتی که از PLGA به عنوان ماده حامل استفاده شده است، نتایج معنی‌داری از کاربرد همزمان VEGF و BMP-2 به دست آمده است (۱۵ و ۱۹)، اما در دیگر مطالعات نتایج فاقد ارزش آماری بودند که خود بیانگر نقش مهم حامل در نحوه اثر عوامل می‌باشد. (۱۴ و ۴۲)

نتیجه‌گیری

شواهد موجود هر چند ضعیف ولی تا حدودی تاثیر بیشتر عوامل BMP-2 و rhBMP-2 را در فرایند بازسازی و ساخت استخوان نشان داده‌اند. این در حالی است که در مورد کاربرد سایر عوامل رشدی از جمله عوامل آنژیوژنیک تردید وجود دارد. در تمامی موارد به علت نیمه عمر کوتاه عوامل رشدی نیاز به حامل مناسبی برای انتقال و آزادسازی آنها در محل مورد نظر می‌باشد. از میان حاملهای مختلف ژلاتین هیدروژل بیش از بقیه مورد استفاده قرار گرفته و نتایج نسبتاً خوبی را به همراه تعدادی از عوامل در پی داشته است. از طرف دیگر به نظر می‌رسد کاربرد همزمان سه حامل تری کلسیم فسفات، هیدروکسی آپاتیت و اسفنج ژلاتینی قابل جذب (ACS/HA/TCP) می‌تواند در انتقال عامل رشد و بازسازی بهتر استخوان مؤثر واقع شود. در هر صورت با توجه به گستردگی مطالعات انجام شده و تفاوتهای موجود بین آنها، کاربرد حاملهای متنوع و تعداد کم بررسیهای موجود بر روی بیشتر عوامل نمی‌توان با قطعیت نتیجه‌گیری کرده و عامل یا حامل خاصی را به عنوان بهترین ماده معرفی کرد.

Archive of SID

REFERENCES

1. Haidar ZS, Hamdy RC, Tabrizian M. Delivery of recombinant bone morphogenetic proteins for bone regeneration and repair. Part A: Current challenges in BMP Delivery. Biotechnol Lett. 2009 Dec; 31(12): 1817-24.
2. Weinstein SL. The Bone and Joint Decade.J Bone Joint Surg Am. 2000 Jan; 82(1): 1-3.
3. Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. J Oral Maxillofac Surg. 1997 Nov; 55(11): 1281-6.
4. Geiger M, Li RH, Friess W. Collagen sponges for bone regeneration with rh-BMP-2. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Nov 28; 55(12): 1613-29.
5. Bishop GB, Einhorn TA. Current and future clinical application of bone morphogenetic proteins in orthopedic trauma surgery. Int Orthop. 2007 Dec; 31(6): 721-7.

www.SID.ir

6. Rose FR, Hou Q, Oreffo RO. Delivery systems for bone growth factors- the new players in skeletal regenerations. J Pharm Pharmacol. 2004 Apr; 56(4): 415-27.
7. Kimelman N, Palled G, Helm GA, Huard J, Schwarz EM, Gazit D. Review: Gene and stem cell-based therapeutics for bone regeneration and repair. Tissue Eng. 2007 Jun; 13(6): 1135-50.
8. Moore YR, Dickinson DP, Wikesjo¨ UME. Growth/differentiation factor-5: A candidate therapeutic agent for periodontal regeneration? A review of pre-clinical data. J Clin Periodontol 2010 Nov; 37(3): 288–298.
9. Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts). J Tissue Eng Regen Med. 2008 Jan; 2(1): 1-13.
10. Leach JK, Kaigler D, Wang Zh, Krebsbach PH, Mooney DJ. Coating of VEGF-releasing scaffolds with bioactive glass for angiogenesis and bone regeneration. Biomaterials. 2006 Jun; 27(17): 3249-55.
11. De la Riva B, Sanchez E, Hernandez A, Reyes R, Tamimi F, López-Cabarcos E, et al. Local controlled release of VEGF and PDGF from a combined brushite-chitosan system enhances bone regeneration. J Control Release. 2010 Apr 2; 143(1): 45-52.
12. Yamamoto M, Tabata Y, Hang L, Miyamoto S, Hashimoto N, Ikeda Y. Bone regeneration by transforming growth factor B1 released from a biodegradable hydrogel. J Control Release. 2000 Feb 14; 64(1-3): 133-42.
13. Vaccaro AR, Whang PG, Patel T, Phillips FM, Anderson DG, Albert TJ, et al. The safety and efficacy of OP-1 (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft for posterolateral lumbar arthrodesis: Minimum 4-year follow-up of a pilot study. Spine J. 2008 May-Jun; 8(3): 457-65.
14. Young S, Patel ZS, Kretlow JD, Murphy MB, Mountziaris PM, Baggett LS, et al. Dose effect of dual delivery of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein-2 on bone regeneration in a rat critical-size defect model. Tissue Eng Part A. 2009 Sep; 15(9): 2347-62.
15. Kanczler JM, Ginty PJ, White L, Clarke NM, Howdle SM, Shakesheff KM, et al. The effect of the delivery of vascular endothelial growth factor and bone bonemorphogenic protein-2 to osteoprogenitor cell populations on bone formation. Biomaterials 2010 Feb; 31(6): 1242-50.
16. Maissen O, Eckhardt C, Gogolewski S, Glatt M, Arvinte T, Steiner A, et al. Mechanical and radiological assessment of the influence of rhTGFb-3 on bone regeneration in a segmental defect in the ovine tibia: Pilot Study. J Orthop Res. 2006 Aug; 24(8): 1670-8.
17. Kokubo S, Fujimoto R, Yokota S, Fukushima S, Nozaki K, Takahashi K, et al. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 and a novel biodegradable carrier in a rabbit ulnar defect model. Biomaterials 2003 Apr; 24(9): 1643-51.
18. Marukawa E, Asahina I, Oda M, Seto I, Alam MI, Enomoto S. Bone regeneration using recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in alveolar defects of primate mandibles. Br J Oral Maxillofac Surg. 2001 Dec; 39(6): 452-9.
19. Kempen DH, Lu L, Heijink A, Hefferan TE, Creemers LB, Maran A, et al. Effect of local sequential VEGF and BMP-2 delivery on ectopic and orthotopicbone regeneration. Biomaterials 2009 May; 30(14): 2816-25.
20. Matin K, Senpuku H, Hanada N, Ozawa H, Ejiri S. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 around immediate implants: A Pilot Study in Rats. Int J Oral Maxillofac Implants. 2003 Mar-Apr; 18(2): 211-7.

Archive of SID
www.SID.ir

21. Aghaloo T, Cowan CM, Zhang X, Freymiller E, Soo C, Wu B, et al. The Effect of NELL1 and Bone Morphogenetic Protein-2 on Calvarial Bone Regeneration.J Oral Maxillofac Surg. 2010 Feb; 68(2): 300-8.
22. Arosarena O, Collins W. Bone regeneration in the rat mandible with bone morphogenetic protein-2: A comparison of two carriers. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Apr; 132(4): 592-7.
23. Miranda DA, Blumenthal NM, Sorensen RG, Wozney JM, Wikesjo UM. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the repair of alveolar ridge defects in baboons. J Periodontol. 2005 Feb; 76(2): 210-20.
24. Carstens MH, Chin M, Li J. In Situ Osteogenesis: Regeneration of 10-cm mandibular defect in porcine model using recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) and helistat absorbable collagen sponge. J Craniofac Surg. 2005 Nov; 16(6): 1033-42.
25. Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, Spiekermann H, Wozney JM, Wikesjo UM. Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. Clin Oral Implants Res. 2007 Apr; 18(2): 224-30.
26. Wikesjö UM, Qahash M, Thomson RC, Cook AD, Rohrer MD, Wozney JM, et al. rhBMP-2 significantly enhances guided bone regeneration. Clin Oral Implants Res. 2004 Apr; 15(2): 194-204.
27. Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CHF, Sailer HF, Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. Clin Oral Implants Res. 2003 Oct; 14(5): 556-68.
28. Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, Fiorellini JP, Howell H. Evaluation of recombinant human bone morphogenic protein-2 in oral application icludin use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans. J Periodontol. 2000 Aug; 71(8): 1241-57.
29. Takahashi Y, Yamamoto M, Yamada K, Kawakami O, Tabata Y. Skull bone regeneration in nonhuman primates by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from a biodegradable hydrogel. Tissue Eng. 2007 Feb;13 (2): 293-300.
30. Yamamoto M, Takahashi Y, Tabata Y. Enhanced bone regeneration at a segmental bone defect by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from a biodegradable hydrogel. Tissue Eng. 2006 May; 12(5): 1305-11.
31. Arosarena O, Collins W. Comparison of BMP-2 and -4 for rat mandibular bone regeneration at various doses. OrthodCraniofac Res. 2005 Nov; 8(4): 267-76.
32. Kim J, Kim IS, Cho TH, Lee KB, Hwang SJ, Tae G, et al. Bone regeneration using hyaluronic acid-based hydrogel with bone morphogenic protein-2 and human mesenchymal stem cells. Biomaterials. 2007 Apr; 28(10): 1830-7.
33. Chu TG, Warden SH, Turner CH, Stewart RL. Segmental bone regeneration using a load-bearing biodegradable carrier of bone morphogenetic protein-2. Biomaterials 2007 Jan; 28(3): 459-67.
34. Allegrini S, Yoshimoto M, Salles MB, Konig B. Bone regeneration in rabbit sinus lifting associated with bovine BMP. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2004 Feb 15; 68(2): 127-31.
35. Kleinheinz J, Stratmann U, Joos U, Wiesmann HP. VEGF-Activated Angiogenesis during Bone Regeneration. J Oral Maxillofac Surg. 2005 Sep; 63(9): 1310-6.
36. Samee M, Kasugai S, Kondo H, Ohya K, ShimokawaH, Kuroda S. Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) transfection to human periosteal cells enhances osteoblast differentiation and bone formation. J Pharmacol Sci. 2008 Sep; 108(1):18-31.

Archive of SID
www.SID.ir

37. Hokugo A, Sawada Y, Hokugo R, Iwamura H, Kobuchi M, Kambara T, et al. Controlled release of platelet growth factors enhances bone regeneration at rabbit calvaria. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod. 2007 Jul;104(1):44-48.
38. Fuerst G, Gruber R, Tangl S, Mittlböck M, Sanroman F, Watzek G, et al. Effect of platelet-released growth factors and collagen type I on osseous regeneration of mandibular defects. J Clin Periodontol.2004 Sep; 31(9):784-790.
39. Ehrhart NP, Hong L, Morgan AL, Eurell JA, Jamison RD. Effect of transforming growth factor-β1 on bone regeneration in critical-sized bone defects after irradiation of host tissues. Am J Vet Res.2005 Jun;66(6):1039-1045.
40. Marzouk KM, Gamal AY, Al-Awady AA, Sharawy MM. Platelet-derived growth factor BB treated osteoprogenitorsinhibit bone regeneration. J Oral Implantol. 2008; 34(5):242-247.
41. Sawada Y, Hokugo A, Nishiura A, Hokugo R, Matsumoto N, Morita S, et al. A trial of alveolar cleft bone regeneration by controlled release of bone morphogenetic protein: an experimental study in rabbits. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.2009 Dec; 108(6):812-820.
42. Patel ZS, Young S, Tabata Y, Jansen JA, Wong ME, Mikos AG, et al. Dual delivery of an angiogenic and an osteogenic growth factor for bone regeneration in a critical size defect model. J Bone. 2008 Nov; 43(5):931-940.
43. Canter HI, Vargel I, Korkusuz P, Oner F, Gungorduk DB, Cil B, et al. Effect of use of slow release of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor-beta-2 in a chitosan gel matrix on cranial bone graft survival in experimental cranial critical size defect model. Ann Plast Surg. 2010 Mar;64(3):342-350.
44. Chung Y, Ahn KM, Jeon SH, Lee SY, Lee JH, Tae G. Enhanced bone regeneration with BMP-2 loaded functional nanoparticle–hydrogel complex. J Control Release.2007 Aug; 121(1-2):91-99.
45. Kaitoa T, Myouia A, Takaoka K, Saito N, Nishikawa M, Tamai N, et al. Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA–PEG/hydroxyapatite composite. J Biomaterials. 2005 Jan; 26(1):73-79.
46. Asamura S, Mochizuki Y, Yamamoto M, Tabata Y, Isogai N.Bone regeneration using a bone morphogenetic protein-2 saturated slow-release gelatin hydrogel sheet, evaluation in a canine orbital floor fracture model. Ann Plast Surg.2010 Apr; 64(4):496-502.
47. Smeets R, Maciejewski O, Gerressen M, Spiekermann H, Hanisch O, Riediger D, et al. Impact of rhBMP-2 on regeneration of buccal alveolar defects during the osseointegration of transgingival inserted implants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009 Oct; 108(4):e3-e12.
48. Tatakis DN, Koh A, Jin L, Wozney JM, Rohrer MD, Wikesjö UM.Peri-implant bone regeneration using recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a canine model:a dose-response study. J Periodont Res.2002 Apr; 37(2):93-100.
49. Sykaras N, Triplett RG, Nunn ME, Iacopino AM, Opperman LA. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on bone regeneration and osseointegration of dental implants. Clin Oral Implants Res. 2001 Aug; 12(4):339-349.
50. Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler AM, Thoma DS, Weber FE, Hämmerle CHF. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. Clin Oral Implants Res. 2009 Jul; 20(7):660-666.

Archive of SID
www.SID.ir

51. Chen B, Lin H, Wang J, Zhao Y, Wang B, Zhao W, et al. Homogeneous osteogenesis and bone regeneration by demineralized bone matrix loading with collagen-targeting bone morphogenetic protein-2. Biomaterials 2007 Feb; 28(6):1027-1035.
52. Schwarz F, Ferrari D, Podolsky L, Mihatovic I, Becker J. Initial pattern of angiogenesis and bone formation following lateral ridge augmentation using rhPDGF and guided bone regeneration: an immunohistochemical study in dogs. Clin Oral Implants Res.2010 Jan; 21(1):90-99.
53. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) andallogenic bone. J Periodontol. 2003 Sep; 74(9):1282-1292.
54. Schwarz F, Sager M, Ferrari D, Mihatovic I, Becker JR. Influence of recombinant human platelet-derived growth factor on lateral ridge augmentation using biphasic calcium phosphate and guided bone regeneration: A histomorphometric study in dogs. J Periodontol. 2009 Aug; 80(8):1315-1323.
55. Yonamine Y, Matsuyama T, Sonomura T, Takeuchi H, Furuichi Y, Uemura M, et al. Effectable application of vascular endothelial growth factor to critical sized rat calvaria defects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod; 2010 Feb; 109(2):225-231.
56. Wernike E, Montjovent M, Liu Y, Wismeijer D, Hunziker EB, Siebenrock KA, et al. VEGF incorporated into calcium phosphate ceramics promotesvascularisation and bone formation INVIVO. Eur Cell Mater.2010 Feb; 19:30-40.
57. Niedhart C, Maus U, Miltner O, Gräber HG, Niethard FU, Siebert CH. The effect of basic fibroblast growth factor on bone regeneration when released from a novel in situ setting tricalcium phosphate cement. J Biomed Mater Res A. 2004 Jun 15; 69(4):680-685.
58. Akagawa Y, Kubo T, Koretake K, Hayashi K, Doi K, Matsuura A, et al. Initial bone regeneration around fenestrated implants in Beagle dogs using basic fibroblast growth factor–gelatin hydrogel complex with varying biodegradation rates. J Prosthodont Res. 2009 Jan; 53(1):41-47.
59. Yuan Q, Kubo T, Doi K, Morita K, Takeshita R, Katoh S, et al. Effect of combined application of bFGF and inorganic polyphosphate on bioactivities of osteoblasts and initial bone regeneration. Acta Biomater. 2009 Jun; 5(5):1716-1724.
60. Murakami S, Takayama S, Kitamura M, Shimabukuro Y, Yanagi K, Ikezawa K, et al. Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. J Periodontal Res. 2003 Feb; 38(1):97-103.
61. Ichinohe N, Kuboki Y, Tabata K. Bone regeneration using titanium nonwoven fabrics combined with fgf-2 release from gelatin hydrogel microspheres in rabbit skull defects. Tissue Eng Part A. 2008 Oct; 14(10):1663-1671.
62. Kitamura M, Nakashima K, Kowashi Y, Fujii T, Shimauchi H, Sasano T, et al. Periodontal tissue regeneration using fibroblast growth factor -2: randomized controlled phase II clinical trial. PLoS One. 2008 Jul 2; 3(7):e2611.
63. Ripamonti U, Parak R, Petit J-C.Induction ofcementogenesis and periodontal ligament regeneration by recombinant human transforming growth factor-b3in Matrigel with rectus abdominis responding cells. J Periodontal Res. 2009 Feb; 44(1):81-87.
64. Gruber RM, Ludwig A, Merten HA, Achilles M, Poehling S, Schliephake H. Sinus floor augmentation with recombinant human growth and differentiation factor-5 (rhGDF-5): A histological and histomorphometric study in the Goettingen miniature pig. Clin Oral Implants Res. 2008 May; 19(5):522-529.

Archive of SID
www.SID.ir

65. Weng D, Poehling S, Pippig S, Bell M, Richter EJ, Zuhr O, et al. The effects of recombinant human growth/ differentiation factor-5(rhGDF-5) on bone regeneration around titanium dental implants in barrier membrane-protected defects: A pilot study in the mandible of beagle dogs. Int J Oral Maxillofac Implants. 2009 Jan-Feb; 24(1):31-37.
66. Kim T-G, WikesjoUME, Cho K-S, Chai JK, Pippig SD, Siedler M, et al. Periodontal wound healing/ regeneration following implantation of recombinant human growth/ differentiation factor-5 (rhGDF-5) in an absorbable collagen sponge carrier into one-wall intrabony defects indogs: adose-range study. J Clin Periodontol. 2009 Jul; 36 (7):589-597.
67. Schwarz F, Ferrari D, Sager M, Herten M, Hartig B, Becker J. Guided bone regeneration using rhGDF-5- and rhBMP-2 coated natural bone mineral in rat calvarial defects. Clin Oral Implants Res. 2009 Nov; 20(11):1219-1230.
68. Kikuchi T, Kubota S, Asaumi K, Kawaki H, Nishida T, Kawata K, et al. Promotion of bone regeneration by CCN2 incorporated into gelatin hydrogel. Tissue Eng Part A. 2008 Jun; 14(6):1089-1098.
69. Christgau M, Moder D, Hiller KA, Dada A, Schmitz G, Schmalz G.Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. J Clin Periodontol. 2006 Nov; 33 (11):837-845.

Archive of SID

www.SID.ir