

Socket Preservation Using Freeze-Dried Bone Allograft with and without Simvastatin in Rats

Zeinab Abdi¹,
 Mohammad Azizian²,
 Naser Abbasi³,
 Atosa Darabi⁴,
 Khadijeh Abdal⁵

¹ Assistant Professor, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

² Assistant Professor, Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

³ Associate Professor, Department of Pharmacology, Biotechnology and Medicinal Plants Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

⁴ Dentistry Student, Faculty of Dentistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

(Received September 29, 2020 ; Accepted September 14, 2021)

Abstract

Background and purpose: Today, implant treatment is one of the most popular dental treatments. To have a successful long-lasting implant treatment, enough bone is needed in that area. Given the positive effects of simvastatin on osteogenesis, this research aimed to compare the effect of freeze-dried bone allograft with and without simvastatin in extracted tooth socket in rats.

Materials and methods: This experimental study was conducted in 72 Wistar rats (300 gr). Then rats were randomly divided into two groups (control and intervention). We evaluated osteogenesis, inflammation and granulation tissue formation after four and eight weeks. Data analysis was done applying ANOVA and Tukey post-test in SPSS V22.

Results: After four and eight weeks, there were significant differences in the rate of osteogenesis between the intervention groups (FDBA+Simvastatin and FDBA) ($P=0.001$). At these times, the rates of inflammation were found to be significantly lower in animals that received FDBA+Simvastatin compared to the control group ($P<0.001$). At weeks four and eight, the amount of granulation tissue was lower in FDBA+Simvastatin group than the FDBA group ($P<0.05$).

Conclusion: The study showed that simvastatin can significantly increase the amount of osteogenesis and also could reduce inflammation and granulation tissue formation.

Keywords: dental socket, simvastatin, osteogenesis, implant

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (203): 1-10 (Persian).

* Corresponding Author: Khadijeh Abdal - Faculty of Dentistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
 (E-mail: dr.faribaabdal@yahoo.com)

ارزیابی بازسازی حفره دندانی موش صحرایی با داربست استخوانی سنتز شده از روش خشک کردن انجمادی آلژن با و بدون سیمواستاتین

زینب عبدی¹محمد عزیزیان²ناصر عباسی³اتوسا دارابی⁴خدیجه ابدال⁵

چکیده

سابقه و هدف: امروزه درمان ایمپلنت، از پرطرفدارترین درمان‌های دندانپزشکی است. برای داشتن یک درمان ایمپلنت موفق با طول عمر بالا، حضور مقدار کافی از استخوان در ناحیه مورد نظر اهمیت دارد. با توجه به اثرات مثبت داروی سیمواستاتین در استخوان‌سازی، این مطالعه با هدف مقایسه اثر داربست استخوانی سنتز شده از روش خشک کردن انجمادی آلژن گرفته به تنهایی و آغشته به سیمواستاتین در ساکت دندان کشیده شده موش صحرایی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی از نوع مداخله‌ای بر روی 72 موش نر نژاد ویستار با وزن 300 گرم انجام شد. سپس موش‌ها به صورت تصادفی به دو گروه مساوی (کنترل و مداخله) تقسیم شدند و پس از کشیدن دندان سانترال چپ فک بالا، استخوان خشک شده فریز شده آلژن گرفته به تنهایی و آغشته به سیمواستاتین در ساکت دندان گروه‌های مورد مطالعه (کنترل و مداخله) قرار داده شد و بعد از 4 هفته و سپس 8 هفته استئوژنزیس، التهاب و بافت گرانوله، در هر 4 گروه ارزیابی شد. داده‌ها، توسط آزمون ANOVA و Tukey و SPSS22 تحلیل شدند.

یافته‌ها: پس از بررسی نمونه‌های میکروسکوپی، میزان استخوان‌سازی در بین گروه‌های مداخله (FDBA با سیمواستاتین و FDBA به تنهایی) در هفته چهارم و هشتم تفاوت معنی‌داری داشت ($P=0/001$). در هفته‌های چهارم و هشتم میزان التهاب در گروه مداخله (FDBA با سیمواستاتین) کم‌تر از گروه کنترل بود که تفاوت آن معنی‌دار بود ($P<0/001$) و در هفته چهارم و هشتم میزان بافت گرانوله در موش‌های گروه مداخله (FDBA با سیمواستاتین) کم‌تر از گروه مداخله (FDBA) بود ($P<0/05$). **استنتاج:** با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، سیمواستاتین می‌تواند میزان استخوان‌سازی را به‌طور معنی‌داری افزایش دهد، همچنین اثربخشی آن در کاهش التهاب و کاهش بافت گرانوله نیز دیده شد.

واژه‌های کلیدی: ساکت دندان، سیمواستاتین، استئوژنزیس، ایمپلنت

مقدمه

برای داشتن یک ایمپلنت موفق با طول عمر طولانی، کمیت و کیفیت استخوان در ناحیه بی‌دندانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، به‌طوری که کاهش کیفیت استخوانی، احتمال آسیب به نواحی مهم آناتومیک حساس

E-mail: dr.faribaabdal@yahoo.com

مؤلف مسئول: خدیجه ابدال - ایلام: دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دانشکده دندانپزشکی

1. استادیار، گروه پروتئولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

2. استادیار، گروه پروتئولای دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

3. دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات زیست فناوری و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

4. دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

5. استادیار، گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ دریافت: 1400/3/1 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1400/4/19 تاریخ تصویب: 1400/6/22

مانند سینوس ماگزیلا و کانال عصبی در مندیبل را افزایش می‌دهد. به‌طور کلی میزان استخوان کافی برای داشتن یک ساپورت خوب برای ایمپلنت از نظر عملکرد و زیبایی حائز اهمیت است (1). یکی از شایع‌ترین عوارضی که بعد از کشیدن دندان ایجاد می‌شود، کاهش ابعاد استخوان فکین می‌باشد که به دنبال روند بازسازی استخوان اتفاق می‌افتد (2،3). کاهش کیفیت استخوان از نظر ابعاد و دانسیته، مانع دستیابی به درمان موفق ایمپلنت در آینده خواهد شد (4). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که تا یک سال بعد از کشیدن دندان میزان عرض استخوان تا 50 درصد کاهش می‌یابد که بیش‌ترین میزان تحلیل در 3 ماه اول اتفاق می‌افتد (5،6). روش‌ها و تکنیک‌های جراحی متعددی وجود دارد که می‌تواند در بهبود کیفیت استخوان آلونول به ما کمک کنند که می‌توان به ریج اسپلیت (Ridge splitting)، استوژنریس کششی (Distraction osteogenesis)، پیوند استخوان و بازسازی هدایت شده استخوان (GBR) اشاره کرد (7-9). تکنیک بازسازی هدایت شده استخوان (GBR) تکنیکی است که در آن با دور کردن سلول‌های غیر استخوانی که مانع از پرولیفراسیون استئوبلاست‌ها و سمنتوبلاست‌ها می‌شوند، رشد استخوان را افزایش می‌دهند. برای این کار از غشاهای محافظ استفاده می‌شود که این غشاها به صورت قابل جذب و یا غیر قابل جذب موجود می‌باشند (10-12). از بین مواد آلوگرفت که در حال حاضر در درمان ضایعات استخوانی استفاده می‌شود، پودر استخوان خشک فریز شده (FDBA) همزمان دارای خاصیت استئو اینداکتیو (استخوان‌سازی) و استئو کنداکتیو (افزایش رسوب مواد کلسیفیه) می‌باشد. همچنین FDBA از طریق افزایش بیان ژن‌های استخوان‌ساز مانند: استئو کلسین، استئونکتین و آلکالین فسفاتاز، فرآیند استوژنریس را تسریع می‌کند (13-15). به‌طور کلی ترکیبات و متریال مختلفی در بازسازی ریج آلونول استفاده می‌شود که هر کدام مزایا و معایب اختصاصی خود را دارند، به‌طوری‌که هنوز تحقیقات متعددی برای پیدا کردن تکنیک

ایده‌آل، کماکان ادامه دارد. در تحقیقات مختلف دیده شده است که ترکیبات استاتین از طریق افزایش بیان Bone morphologic protein 2 (BMP-2) (به‌عنوان محرک برای تمایز و فعال‌شدن استئوبلاست‌ها) می‌تواند نقش آنابولیک در روند استخوان‌سازی داشته باشد (16-18). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که حضور استاتین‌ها (لوواستاتین، سیمواستاتین، پاراواستاتین) می‌تواند در کاهش ریسک شکستگی استخوان، افزایش ضخامت استخوان مینرالیزه و کاهش درد، نیز موثر می‌باشد (19،20). ساختار شیمیایی استاتین به گونه‌ای است که میزان حلالیت آن‌ها در جذب، پخش، متابولیسم و دفع آن‌ها در بدن، مؤثر است (20-22). تحقیقات زیادی در رابطه با مکانیسم اثر سیمواستاتین و تاثیر مثبت آن در فرآیند استوژنریس انجام شده است (23،24). محققین معتقدند که سیمواستاتین از طریق افزایش فعالیت استئوبلاست‌ها و کاهش اثر استئوکلست‌ها در روند استخوان‌سازی تاثیرگذار هستند.

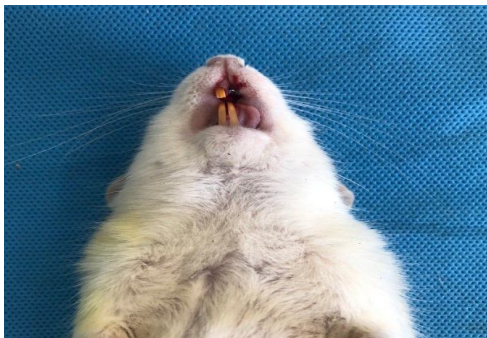
ترکیبات سیمواستاتین با حمایت از *Bone Morphogenic Protein (BMP)* باعث القای استئوبلاست‌ها می‌شود، به

عبارتی این ترکیب با اثر بر روی

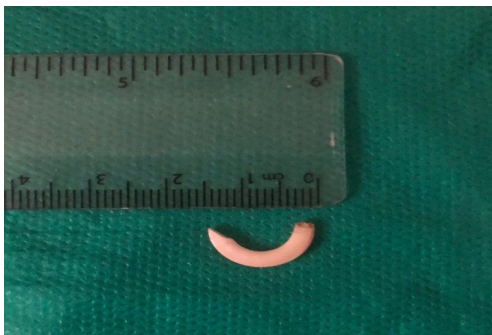
smad 1,5,8 (Mothers against decapentaplegic protein) مانع فعالیت آن شده که در نتیجه آن میزان BMP-2 افزایش می‌یابد، همچنین سیمواستاتین از طریق افزایش فعالیت آلکالین فسفاتاز باعث افزایش مینرالیزاسیون استخوان‌ها می‌شود (25،26). در روند استوژنریس بیان فاکتورهای سیالوپروتئین‌ها، استئو کلسین و کلاژن نوع 1 توسط استاتین‌ها افزایش می‌یابد (27). نتایج مطالعات متعدد بیان می‌کند که سیمواستاتین با تحریک آزادسازی فاکتور VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروق) در پروسه استخوان‌سازی باعث تمایز استئوبلاست‌ها و تشکیل ندول‌های استخوانی می‌شود، همچنین خاصیت ضد التهابی ترکیبات استاتین از طریق کاهش تولید IL-6 و IL-8 نیز مورد تایید قرار گرفته است (28،29). با توجه به این‌که اطلاعات اندکی در مورد تاثیر استوژنریس ترکیبات

گروه چهارم (کنترل): 18 عدد موش صحرایی که هیچ مداخله‌ای برای آن صورت نگرفت.

در همه گروه‌ها، دندان اینسایزور سمت چپ ماگزینا کشیده شد و سپس ساکت دندان توسط سالین شست‌وشو داده شد. ساکت دندانی توسط مکعب FDDB با ابعاد 1x1 میلی‌متر (شرکت همانندساز بافت کیش) پر و توسط ممبران قابل جذب پوشیده شد. ساکت دندانی توسط نخ تک رشته‌ای و قابل جذب پلی‌گلی کولات 3-0 کارخانه سوپا با تکنیک ماترس بخیه شد (تصاویر شماره 1 تا 3).



تصویر شماره 1: ساکت دندان بعد از کشیدن دندان سانترال چپ ماگزینا



تصویر شماره 2: دندان سانترال کشیده شده

برای بستن لبه‌های زخم در این مطالعه از تکنیک ماترس استفاده شد که در این تکنیک نخ ابتدا از لبه‌های زخم عبور می‌کند و بخیه اول زده می‌شود و بخیه دوم با فاصله 1 سانتی‌متر از بخیه اول زده می‌شود و بدین ترتیب لبه‌های زخم بدون هیچ کششی در کنار هم قرار می‌گیرند و ترمیم اولیه شکل می‌گیرد.

سیمواستاتین با پودر استخوان خشک فریز شده در ترمیم و بازسازی حفره ساکت دندان کشیده شده موجود می‌باشد، لذا هدف از مطالعه حاضر ارزیابی بازسازی حفره دندانی موش صحرایی با کاربرد استخوان خشک شده فریز شده آلوزن با و بدون سیمواستاتین می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی از نوع مداخله‌ای، در دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، بر روی 72 موش نر از نژاد ویستار (Wistar) انجام شد. در این مطالعه حجم نمونه مورد نیاز با در نظر گرفتن میزان اطمینان 95 درصد، توان آزمون 80 درصد و اندازه اثر 60 درصد برابر 72 نمونه برآورد شد که به صورت تصادفی در 4 گروه قرار گرفتند.

روش انجام کار

نمونه‌های مورد مطالعه 72 موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن 300 گرم بود که به صورت تصادفی به 4 گروه مساوی (2 گروه کنترل و 2 گروه آزمایش) تقسیم شدند. موش‌ها در شرایط استریل تحت عمل جراحی قرار گرفتند. به این صورت که ابتدا بعد از یک دوره سازگاری 15 روزه، هر موش صحرایی با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (100 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گزایلازین (10 میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند.

گروه‌های مورد مطالعه شامل

گروه اول (FDDB): 18 عدد موش صحرایی که در ساکت دندان کشیده شده آن‌ها مکعب‌های FDDB به تنهایی به کار برده شد.

گروه دوم (FDDB+Simvastatin): 18 عدد موش صحرایی که در ساکت دندان کشیده شده آن‌ها مکعب‌های FDDB آغشته به سیمواستاتین به کار گرفته شد.

گروه سوم (Simvastatin): 18 عدد موش صحرایی که در ساکت دندان کشیده شده آن‌ها از سیمواستاتین استفاده شد.

3- التهاب متوسط (50-26 درصد)

4- التهاب شدید (بیش از 51 درصد)

داده‌های به دست آمده از این مطالعه توسط آزمون آماری ANOVA و پس آزمون (post-test) Tukey و نرم افزار Spss 22 مورد ارزیابی و آنالیز قرار گرفت. کلیه مراحل انجام این مطالعه تحقیقاتی مورد تایید انستیتی مراقبت‌های حیوانی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام می‌باشد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی 72 موش صحرایی (36 مداخله و 36 کنترل) انجام شد. میزان استخوان‌سازی در هفته چهارم، در موش‌های گروه (FDBA+Simvastatin) $0/633 \pm 0/02$ و در موش‌های گروه (FDBA) $0/572 \pm 0/02$ بود. اگرچه میزان استخوان‌سازی در هفته چهارم، در موش‌های گروه (FDBA+Simvastatin) بیش‌تر از گروه مداخله اول بود، اما بر اساس آزمون آماری t مستقل، تفاوت آماری معنی‌داری بین موش‌های هر دو گروه از نظر میزان استخوان‌سازی وجود نداشت ($P=0/051$). میزان استخوان‌سازی در هفته هشتم، در موش‌های گروه (FDBA+Simvastatin) $3/20 \pm 0/16$ و در موش‌های گروه (FDBA) $2/37 \pm 0/06$ بود. میزان استخوان‌سازی در هفته هشتم، در موش‌های گروه (FDBA+Simvastatin) بیش‌تر از گروه (FDBA) بود و بر اساس آزمون آماری t مستقل، تفاوت آماری معنی‌داری بین موش‌های هر دو گروه از نظر میزان استخوان‌سازی وجود داشت ($P=0/001$) (جدول شماره 1).

جدول شماره 1: تعیین و مقایسه میزان استخوان‌سازی در گروه‌های مورد مطالعه در هفته چهارم و هشتم

گروه	تعداد	هفته چهارم میانگین $\pm$ انحراف معیار	هفته هشتم میانگین $\pm$ انحراف معیار	سطح معنی داری
FDBA+Simvastatin	9	$0/633 \pm 0/02$	$3/20 \pm 0/16$	0/001
FDBA	9	$0/572 \pm 0/02$	$2/37 \pm 0/06$	0/001
Simvastatin	9	$0/51 \pm 0/04$	$0/39 \pm 0/03$	0/002
کنترل	9	$0/39 \pm 0/07$	$0/38 \pm 0/06$	0/001
سطح معنی داری		0/01	0/02	-

غلظت داروی سیمواستاتین به کار برده شده در نمونه‌ها 0/5 درصد بود. به منظور جلوگیری از عفونت‌های احتمالی بعد از جراحی 10000 واحد پنی‌سیلین (شرکت داروسازی جابرین حیان) به همراه یک گرم استریوماکسین به ازای کیلوگرم وزن بدن به حیوانات تزریق شد. بعد از سپری شدن 4 هفته و سپس 8 هفته از کشیدن دندان به ترتیب تعداد 9 موش از هر گروه مورد مطالعه کشته شدند و نمونه‌های بیوپسی جهت بررسی هیستوپاتولوژیک از لحاظ استئوژنیز، التهاب و بافت گرانوله به متخصص پاتولوژی ارجاع داده شد (تصویر شماره 1).

روش ارزیابی هیستوپاتولوژیکی

پس از کشتن موش‌ها، بیوپسی از محل مورد نظر گرفته شد و نمونه در فرمالین 10 درصد جهت fixation قرار داده شد. پس از 48 ساعت نمونه‌ها تحت پراسسینگ بافتی قرار داده شدند و در نهایت بلوک‌های پارافینی آماده شد. برش‌های 5 میکرونی از بلوک‌ها با همتاکسیلین اتوزین رنگ آمیزی شد و توسط پاتولوژیست به کمک میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی 400 مورد بررسی قرار گرفت.

روش اندازه‌گیری استئوژنیز و بافت گرانولیشن

در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار J image مساحت نواحی استئوژنیز و بافت گرانوله به صورت کمی بر حسب میکرومتر مربع محاسبه شد.

روش ارزیابی شدت التهاب

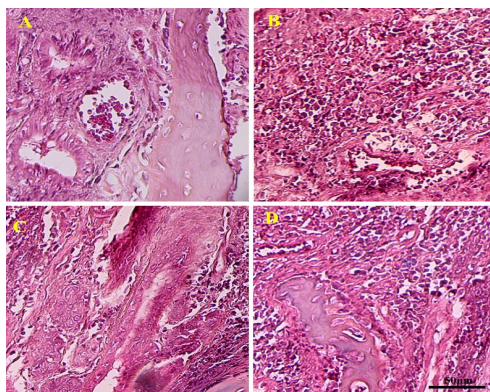
برای ارزیابی و تعیین شدت التهاب، شمارش سلول‌های التهابی (لنفوسیت، نوتروفیل، پلاسماسل، ماست سل، ماکروفاژ) به صورت تصادفی در 5 فیلد با بزرگنمایی $200\times$ انجام گرفت و به صورت $\text{mean} \pm$ بیان شد. تقسیم‌بندی شدت التهاب توسط متد FDI، در 4 گرید در نظر گرفته شد (27):

1- بدون التهاب (کم‌تر از 10 درصد)

2- التهاب خفیف (20-10 درصد)

سیمواستاتین (C)، گروه کنترل (D)، در هفته هشتم با بزرگنمایی 400×، در رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین

در هفته چهارم و هشتم، میزان التهاب در موش‌های گروه (FDBA) کم‌تر از گروه FDBA+Simvastatin بود و بر اساس آزمون آماری t مستقل، این تفاوت از نظر آماری معنی‌داری بود ($P<0/001$). همچنین التهاب در موش‌های گروه (FDBA) در هفته هشتم کم‌تر از هفته چهارم بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/33$). اما در گروه (FDBA+Simvastatin)، التهاب در هفته هشتم کم‌تر از هفته چهارم بود و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/001$) (تصویر شماره 5) (جدول شماره 2).



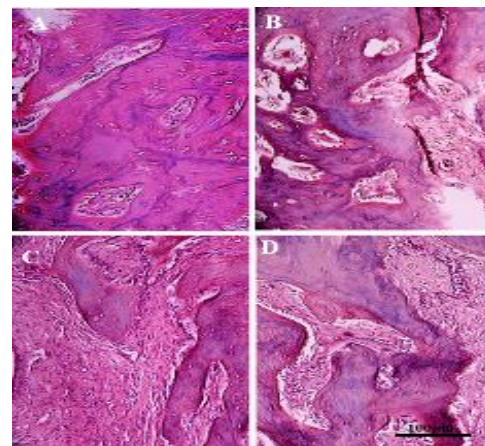
تصویر شماره 5: مقایسه میزان التهاب در گروه‌های مورد مطالعه گروه FDBA (A)، گروه (FDBA+Simvastatin) (B)، گروه سیمواستاتین (C)، گروه کنترل (D)، در هفته هشتم با بزرگنمایی 400× در رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین

جدول شماره 2: تعیین و مقایسه میزان التهاب در گروه‌های مورد مطالعه در هفته چهارم و هشتم

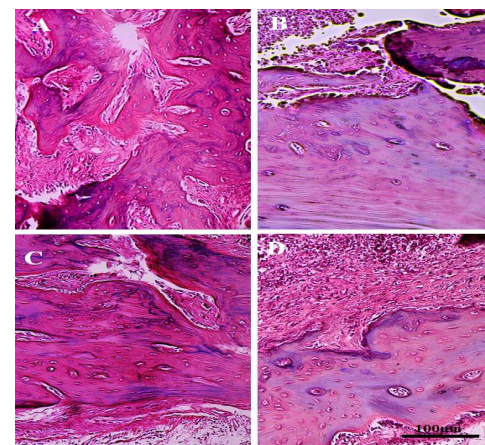
گروه	تعداد	هفته چهارم میانگین $\pm$ انحراف معیار	هفته هشتم میانگین $\pm$ انحراف معیار	سطح معنی داری
FDBA+Simvastatin	9	24/66 $\pm$ 3	21/44 $\pm$ 1/22	0/33
FDBA	9	41/44 $\pm$ 2/42	30/55 $\pm$ 1/41	0/001
Simvastatin	9	37/12 $\pm$ 2/91	29/71 $\pm$ 3/09	0/03
کنترل	9	51/84 $\pm$ 2/99	52/06 $\pm$ 3	0/002
سطح معنی داری		<0/001	<0/001	-

در هفته چهارم و هشتم، میزان بافت گرانوله در موش‌های گروه (FDBA) کم‌تر از گروه

میزان استخوان‌سازی در موش‌های گروه (FDBA+Simvastatin) در هفته هشتم بیش‌تر از هفته چهارم بود و بر اساس آزمون آماری t مستقل، تفاوت آماری معنی‌داری بین میزان استخوان‌سازی هفته چهارم و هشتم وجود داشت ($P<0/001$). همچنین میزان استخوان‌سازی در موش‌های گروه (FDBA) در هفته هشتم بیش‌تر از هفته چهارم بود و بر اساس آزمون آماری t مستقل، تفاوت آماری معنی‌داری بین میزان استخوان‌سازی هفته چهارم و هشتم وجود داشت ($P<0/001$) (تصاویر شماره 3 و 4).

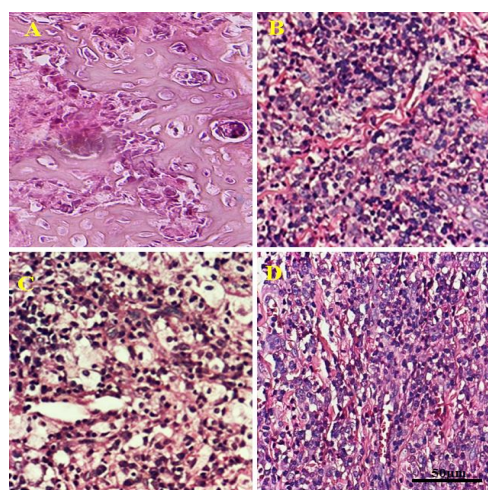


تصویر شماره 3: مقایسه میزان استخوان‌سازی در گروه‌های مورد مطالعه: گروه FDBA (A)، گروه (FDBA+ Simvastatin) (B)، گروه سیمواستاتین (C)، گروه کنترل (D)، در هفته چهارم با بزرگنمایی 400×، در رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین



تصویر شماره 4: مقایسه میزان استخوان‌سازی در گروه‌های مورد مطالعه: گروه FDBA (A)، گروه (FDBA+Simvastatin) (B)، گروه

(FDBA+Simvastatin) بود و بر اساس آزمون آماری t مستقل، این تفاوت از نظر آماری معنی داری بود ($P<0/05$). همچنین بافت گرانوله در موش های گروه (FDBA+Simvastatin) در هفته هشتم کم تر از هفته چهارم بود و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/004$). در گروه (FDBA) اگرچه بافت گرانوله در هفته هشتم کم تر از هفته چهارم بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/18$) (تصویر شماره 6) (جدول شماره 3).



تصویر شماره 6: مقایسه میزان بافت گرانوله در گروه های مورد مطالعه: گروه (A) FDBA، گروه (B) FDBA+Simvastatin، گروه سیمواستاتین (C)، گروه کنترل (D) در هفته هشتم، با بزرگنمایی 400x، در رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین

جدول شماره 3: تعیین و مقایسه میزان بافت گرانوله در گروه های مورد مطالعه در هفته چهارم و هشتم

گروه	تعداد	هفته چهارم میانگین $\pm$ انحراف معیار	هفته هشتم میانگین $\pm$ انحراف معیار	سطح معنی داری
FDBA+Simvastatin	9	0/303 $\pm$ 0/01	0/226 $\pm$ 0/01	0/004
FDBA	9	0/431 $\pm$ 0/03	0/368 $\pm$ 0/08	0/18
Simvastatin	9	0/49 $\pm$ 0/09	0/45 $\pm$ 0/04	0/002
کنترل	9	0/51 $\pm$ 0/06	0/54 $\pm$ 0/07	0/01
سطح معنی داری		0/01	0/02	-

بحث

در مطالعه حاضر اثر سیمواستاتین بر میزان التهاب، بافت گرانوله و استخوان سازی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته های حاضر موید این امر می باشد که سیمواستاتین موجب بهبود استخوان سازی در فک فوقانی موش صحرایی شده است. در مطالعه ای که در سال 2008 توسط Wu و همکاران انجام شد، اثر سیمواستاتین به همراه حامل های پلی لاکتیک اسید و پلی گلیکولیک اسید بررسی شد. یافته ها نشان داد که میزان استخوان سازی و نیز کیفیت استخوان ساخته شده در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است که نتایج آن در توافق با مطالعه حاضر می باشد (29). همچنین در مطالعه ای در سال 2008 که توسط Ayukawa و همکارانش انجام شد، میزان بیان ژن ها مرتبط با استخوان سازی میزان استخوان سازی مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج این مطالعه میزان سطح استخوان جدید در گروه سیمواستاتین بیش تر از گروه کنترل بود. در گروه سیمواستاتین بیان هر دو ژن mRNA و فسفاتاز که در مورفولوژی استخوان نقش دارند به طور قابل توجهی افزایش یافته بود و این در حالی است که بیان کاتپسین K در گروه سیمواستاتین سرکوب شده بود. بر اساس نتایج این مطالعه سطوح جدید استخوان در گروه مورد که تحت تاثیر سیمواستاتین بود، بیش تر بوده است (30) که نتایج مربوط به مطالعه حاضر را تایید می کند.

در مطالعه Fukui و همکارانش که در سال 2012 انجام شد به منظور مقایسه اثر سیمواستاتین همراه هیدروژل و هیدروژل به تنهایی در ترمیم شکستگی های استخوانی نتایج اثر مثبت سیمواستاتین بر ترمیم استخوان از طریق تاثیر بر روی آنژیوژنز و استئوژنز را نشان داد (31) که در مطالعه حاضر افزایش عروق خونی در ناحیه ترمیم مورد مشاهده قرار گرفت. همچنین در سال 2015 مطالعه ای توسط Wenfang و همکاران به هدف بررسی اثر سیمواستاتین در افزایش میزان استئواینترگریشن در درمان ایمپلنت در موش صحرایی انجام شد، که نتایج این مطالعه میزان استئواینترگریشن در گروهی که ایمپلنت آغشته به سیمواستاتین استفاده کرده بودند را تایید کرد (32).

توافق نظر دارند، اما مطالعات کمی در خصوص اثر آن در ساکت دندان کشیده شده انجام شده است که جایگاه آن در درمان‌های دندانپزشکی را مورد بررسی قرار دهد و از آن به عنوان یک روش در درمان بازسازی ساکت دندان استفاده کند.

با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که اگرچه FDBA در ترمیم‌های استخوانی موثر است، اما در حضور ترکیب با استاتین‌ها مانند سیمواستاتین به‌طور چشمگیری استئوژنریز را افزایش می‌دهد، بنابراین به نظر می‌رسد حضور سیمواستاتین در روند ترمیم‌های استخوانی مفید و موثر واقع می‌شود.

سپاسگزاری

این مقاله منتج از پایان‌نامه دکترای عمومی دندانپزشکی با کد اخلاق IR.MEDILAM.REC.1398.080 می‌باشد، بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی ایلام جهت تأمین هزینه‌های این طرح پایان‌نامه تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

- Li H, Zheng J, Zhang S, Yang C, Kwon Y-D, Kim Y-J. Experiment of GBR for repair of peri-implant alveolar defects in beagle dogs. *Sci Rep* 2018; 8(1): 1-7.
- Uçkan S, Senol G, Ogut E, Muftuoglu G. Horizontal alveolar transport distraction osteogenesis followed by implant placement. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48(6): 824-829.
- Khojasteh A, Kheiri L, Motamedian SR, Khoshkam V. Guided bone regeneration for the reconstruction of alveolar bone defects. *Ann Maxillofac Surg* 2017; 7(2): 263-277.
- Friberg B. Bone augmentation for single tooth implants: A review of the literature. *Eur J Oral Implantol* 2016; 9(Suppl 1): S123-134.
- Khosropanah H, Lashkarizadeh N, Ayatollahi M, Kaviani M, Mostafavipour Z. The impact of calcium hydroxide on the osteoinductive capacity of demineralized freeze-dried bone allograft: an in-vitro study. *J Dent* 2018; 19(1): 19-27.
- Rosenberg DR, Vega MP, Chaparro A, Kernitsky JR, Andrade CX, Violant D, et al. Association between the use of statins and periodontal status: a review. *Rev Clín Periodoncia Implantol Rehabil Oral* 2019; 12(1): 41-46.
- Sezavar M, Bohloul B, Farhadi S, Tabatabaee S, Latifi R. Simvastatin effects on dental socket quality: a comparative study. *Contemp Clin Dent* 2018; 9(1): 55-59.

سزاوار و همکارانش در سال 2018 مطالعه‌ای به منظور مقایسه اثر سیمواستاتین در ساکت دندان کشیده شده به همراه کلاژن و کلاژن به تنهایی انجام دادند. بر اساس نتایج این مطالعه در گروه سیمواستاتین درصد استخوان‌های حیاتی، آمورف و ترابیکولار بیش‌تر از گروه دیگر بود و درصد استخوان مرده و غیر استئوبلاستیک پایین‌تر بود. یافته‌ها نشان داد که سیمواستاتین بر روی افزایش استخوان‌های زنده و کاهش استخوان‌های نکروز موثر است. در واقع نتایج مشابه با نتایج مطالعه حال حاضر می‌باشد (7).

همچنین Hao و همکارانش در سال 2018 مطالعه‌ای جهت تعیین غلظت مناسب و تاثیر سیمواستاتین بر استخوان‌سازی انجام دادند که یافته‌های آن حاکی از آن است که افزایش میزان ساخت استخوان و کاهش میزان التهاب با میزان غلظت سیمواستاتین رابطه مستقیم دارد (33).

مطالعات مختلفی در تاثیر مثبت سیمواستاتین انجام شده است که همگی بر اثر مثبت آن در استخوان‌سازی

8. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar A. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. *Pharmacol Res* 2018; 135: 230-238.
9. Oesterle A, Liao JK. The pleiotropic effects of statins—from coronary artery disease and stroke to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol* 2019; 17(3): 222-232.
10. Huang PH, Chou RH, Tsai HY, Chen JW, Lin SJ. Oxide synthase-dependent pathway. *Straits Circulation Journal* 2019; 1(1): 7-16.
11. Momen AA, Nabeel HMA, Alan GTP, Warwick D, Clovis MF, Marco E. Intervention for replacing missing teeth: Alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(5): CD010176.
12. Ramalingam B, Ebenezer V. Use of alloplastic material in the extraction socket for implant placement-A review. *Drug Invention Today* 2019; 12(3): 448-450.
13. Bassir SH, Alhareky M, Wangsrimongkol B, Jia Y, Karimbux N. Systematic Review and Meta-Analysis of Hard Tissue Outcomes of Alveolar Ridge Preservation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2018; 33(5): 979-994.
14. Cavalcanti MC, Guirado TE, Sapata VM, Costa C, Pannuti CM, Jung RE, et al. Maxillary sinus floor pneumatization and alveolar ridge resorption after tooth loss: a cross-sectional study. *Braz Oral Res* 2018; 32: e64.
15. Moro A, Gasparini G, Foresta E, Saponaro G, Falchi M, Cardarelli L, et al. Alveolar ridge split technique using piezosurgery with specially designed tips. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4530378.
16. Bathla SC, Fry RR, Majumdar K. Maxillary sinus augmentation. *J Indian Soc Periodontol* 2018; 22(6): 468-473.
17. Merheb J, Nurdin N, Bischof M, Gimeno-Rico M, Quirynen M, Nedir R. Stability evaluation of implants placed in the atrophic maxilla using osteotome sinus floor elevation with and without bone grafting: A 5-year prospective study. *Int J Oral Implantol (Berl)* 2019; 12(3): 337-346.
18. Guarnieri R, Belleggia F, Ippoliti S, DeVilliers P, Stefanelli LV, Di Carlo S, et al. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of maxillary sinus lift procedure using a highly purified xenogenic graft (Laddec®). *J Oral Maxillofac Res* 2016; 7(1): e3.
19. Castellano-Navarro J, Castellano-Reyes J, Hirdina-Castilla M, Suárez-Soto A, Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M. Neurosensory issues after lateralisation of the inferior alveolar nerve and simultaneous placement of osseointegrated implants. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019; 57(2): 169-173.
20. Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci* 2017; 125(5): 315-337.
21. Liu X, Li Q, Wang F, Wang Z. Maxillary sinus floor augmentation and dental implant placement using dentin matrix protein-1 gene-modified bone marrow stromal cells mixed with deproteinized bovine bone: a comparative study in beagles. *Arch Oral Biol* 2016; 64: 102-108.
22. Djurkin A, Toma S, Brex MC, Lasserre JF. Treatment of mandibular Class II furcations using bovine-derived bone xenograft with or without a collagen membrane: a randomized controlled trial. *Quintessence Int* 2019; 50(8): 652-660.
23. Zhang Y, Sun H, Song X, GuX CS. Biomaterials for periodontal tissue regeneration. *Rev Adv Mater Sci* 2015; 40: 209-214.

24. Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Jpn Dent Sci Rev* 2019; 55(1): 26-32.
25. Abdal K, Haidari S, Ahmadi MRH, Darvishi M, Abdalbeygi F. Evaluation of Histopathologic Changes in Pulp and Follicle Tissues in Impacted Third Molar in Patients Under 40 Years of Age. *J Evol Med Dent Sci* 2019; 8(41): 3089-3093.
26. Khiavi MM, Anvari E, Hamishehkar H, Abdal K. Assessment of the blood parameters, cardiac and liver enzymes in oral squamous cell carcinoma following treated with injectable doxorubicin-loaded nano-particles. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20(7): 1973-1977.
27. Khiavi MM, Abdal K, Abbasi MM, Hamishehkar H, Aghbali AA, Salehi R, et al. Comparison of injectable doxorubicin & its nanodrug complex chemotherapy for the treatment of 4-nitroquinoline-1-oxide induced oral squamous cell carcinoma in rats. *Indian J Med Res* 2017; 145(1): 112-117.
28. Kheirallah M, Almeshaly H. Simvastatin, dosage and delivery system for supporting bone regeneration, an update review. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2016; 28(3): 205-209.
29. Wu Z, Liu C, Zang G, Sun H. The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37(2): 170-176.
30. Ayukawa Y, Yasukawa E, Moriyama Y, Ogino Y, Wada H, Atsuta I, et al. Local application of statin promotes bone repair through the suppression of osteoclasts and the enhancement of osteoblasts at bone-healing sites in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107(3): 336-342.
31. Fukui T, Ii M, Shoji T, Matsumoto T, Mifune Y, Kawakami Y, et al. Therapeutic effect of local administration of low-dose simvastatin-conjugated gelatin hydrogel for fracture healing. *J Bone Miner Res* 2012; 27(5): 1118-1131.
32. Fang W, Zhao S, He F, Liu L, Yang G. Influence of simvastatin-loaded implants on osseointegration in an ovariectomized animal model. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 831504.
33. Hao J, Chou J, Kuroda S, Otsuka M, Kasugai S, Lang NP. Injectable simvastatin gel for minimally invasive periosteal distraction: In vitro and in vivo studies in rat. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29(2): 227-234.