REVIEW ARTICLE

Periodontal Regeneration of Intrabony Defects in Animal Models Using Biologic Modifiers: A Systematic Review and Meta-analysis

Zeynab Farimani[1],
Mojgan Paknejad[2],
Mahboubeh Bohlouli[3],
Navid Yusefi[4],
Neda Izadi[5],
Solmaz Akbari[6]

[1] Assistant Professor, Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
[2] Professor, Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Resident in Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[5] PhD Candidate in Epidemiology, Student Research Committee, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[6] Associate Professor, Dental Implant Research Center, Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received November 15, 2020 ; Accepted December 16, 2020)

Abstract

Background and purpose: The ultimate goal in periodontal treatment is to achieve a functional and anatomical regeneration of lost tissues. Due to the promising outcomes of biologic modifiers in regenerative therapies, this systematic review aimed at evaluating the effects of various biologic modifiers used in intra-bony osseous defects in animal models.

Materials and methods: Electronic databases were searched for articles published in March 2010-March 2020 that had evaluated the effect of bio-modifiers used in periodontal intra-bony osseous defects in animal models. Screening was performed based on inclusion/exclusion criteria and SYRCLE tool was used for studies' quality assessment.

Results: After screening the titles, abstracts, and full-texts, 18 studies were included in qualitative analysis and five studies entered the meta-analysis. According to the configuration of osseous defects, the studies were categorized into three subgroups. Based on histological findings, all these biologic markers significantly enhanced new bone and cementum formation compared to control groups (P<0.001). The meta-analysis showed that biologic modifiers could significantly increase bone regeneration (1.58 mm, 95% CI: 1.12-2.03, P<0.001) and cementum regeneration (1.27 mm, 95% CI: 0.84-1.70, P<0.001) in one-wall osseous defects.

Conclusion: Biologic modifiers namely growth factors could positively affect periodontal regeneration, particularly the cementum and bone in animal models. Further human studies are necessary to address the clinical use of these biomaterials.

Keywords: growth factor, periodontal regeneration, intrabony defects, in vivo

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (194): 171-185 (Persian).

* **Corresponding Author: Solmaz Akbari -** Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
(E-mail: soolmaz.akbari@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

مجـلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی ام شماره 194 اسفند سال 1399 (185-171)

بررسی اثر تغییر دهنده های زیستی بر بازسازی انساج پریودنتال در ضایعات داخل استخوانی پریودنتال در مدل های حیوانی: مرور نظام مند و فراتحلیل

زینب فریمانی[1]
مژگان پاکنژاد[2]
محبوبه بهلولی[3]
نوید یوسفی[4]
ندا ایزدی[5]
سولماز اکبری[6]

چکیده

سابقه و اهداف: هدف نهایی درمان‌های پریودنتال بازسازی کامل انساج از دست رفته به نحوی است که با بافت‌هایی با همان عملکرد و ساختار، جایگزین شوند. باتوجه به نتایج امیدبخش مهندسی بافت در تسهیل رژنراسیون پریودنتال، هدف این مطالعه مرور نظام مند بررسی رژنراسیون انساج پریودنتال تحت تاثیر تغییردهنده‌های زیستی در ضایعات داخل استخوانی مدل‌های حیوانی است.

مواد و روش ها: با جست وجو در منابع اطلاعاتی، تمامی مطالعاتی که به بررسی اثر تغییردهنده‌های زیستی بر بازسازی انساج پریودنتال در ضایعات داخل استخوانی مدل‌های حیوانی در بازه مارس 2020-2010 میلادی پرداخته بودند، جمع‌آوری شدند. غربالگری مطالعات براساس معیارهای مورد نظر انجام و ارزیابی کیفیت مقالات با ابزار SYRCLE صورت گرفت. سپس فراتحلیل برای مطالعات واجد شرایط انجام شد.

یافته ها: بعد از غربالگری عنوان، چکیده و متن کامل مقالات، در نهایت 18مطالعه برای ارزیابی کیفی و 5 مطالعه برای فراتحلیل انتخاب شدند. مطالعات براساس شکل و تعداد دیواره‌های ضایعه استخوانی به سه زیر گروه یک، دو و سه دیواره تقسیم شدند. براساس یافته‌های هیستولوژیک، کاربرد تغییردهنده‌های زیستی در تمامی انواع ضایعات داخل استخوانی باعث افزایش ساخت استخوان و سمان جدید نسبت به گروه کنترل می‌شود(P<0/001). نتایج فراتحلیل در ضایعات یک دیواره‌ای نشان داد که اضافه کردن تغییردهنده‌های زیستی باعث افزایش معنی‌دار بازسازی استخوان (1/58mm، 1/12-2/03 :CI % 95، P<0/001) و سمنتوم (1/27mm، 1/70-0/84 :CI % 95، P<0/001) می گردد.

استنتاج: استفاده از تغییردهنده‌های زیستی مانند فاکتورهای رشدی، می‌تواند اثر مثبتی بر رژنراسیون انساج پریودنتال در مدل‌های حیوانی ضایعات داخل استخوانی داشته باشد. مطالعات انسانی بعدی جهت استفاده کلینیکی از این مواد زیستی مورد نیاز است.

واژه های کلیدی: فاکتور رشد، رژنراسیون پریودنتال، ضایعات داخل استخوانی، مطالعات حیوانی

مقدمه

پریودونتیت، شایع‌ترین بیماری التهابی داخل دهان به شمار می‌رود که به دنبال تجمع بیوفیلم دندانی ایجاد می‌شود. این بیماری تظاهرات متعددی دارد که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از التهاب لثه و قرمزی، از دست رفتن انساج

مولف مسئول: سولماز اکبری: تهران: دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران E-mail: soolmaz.akbari@gmail.com
1. استادیار، گروه پریودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
2. استاد، گروه پریودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
3. استادیار، گروه درمان سلولی، دانشکده فناوری های نوین بافتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
4. دستیار تخصصی پروتزهای دندانی، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین،قزوین،ایران
5. دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت و سلامت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
6. دانشیار، مرکز تحقیقات ایمپلنت های دندانی، گروه پریودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1399/8/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1399/8/27 تاریخ تصویب : 1399/9/26

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

پریودونتال، تحلیل لثه، تحلیل استخوان آلوئول و در نهایت از دست دادن دندان‌ها(1). درمان‌های مختلفی برای بیماری‌های پریودنتال ارایه شده‌اند ولی عمده آن‌ها بر حذف و کنترل عامل ایجادکننده بیماری و دسترسی بهتر به سطوح ریشه جهت حذف پلاک میکروبی تمرکز دارند. ازآن‌جا که هدف نهایی از درمان‌های پریودنتال توقف پیشرفت بیماری و بازسازی تمامی انساج پریودنتال از دست رفته است(2)، لذا دستیابی به رژنراسیون همزمان بافت‌های پریودنتال همچنان چالش بزرگی در این زمینه محسوب می‌شود(4،3). در همین راستا، در سال‌های اخیر تکنیک‌های متنوعی با و یا بدون کاربرد مواد پیوندی به منظور بازسازی بافت‌های پریودنتال معرفی و مطالعه شده‌اند(6،5). تکنیک‌های بازسازی هدایت شده بافتی (Guided Tissue Regeneration) و GBR (Guided Bone Regeneration) نیز در همین راستا به کار برده می‌شوند. در حین رشد دندان، سلول‌های فولیکول دندانی به سمنتوبلاست، فیبروبلاست و استئوبلاست تمایز پیدا می‌کنند که به ترتیب سمان(Cementum)، PDL(Periodontal Ligament) و استخوان آلوئولار را تشکیل می‌دهند. Microenviroment که باعث تشکیل بافت‌های حمایت کننده دندان می‌شود، پس از تکامل دندان باقی نمی‌ماند و لذا ترمیم پریودنشیم آسیب دیده/ از دست رفته پس از بلوغ دندان به دشواری صورت می‌گیرد(7،4). مهندسی بافت به عنوان یک روش زیست مهندسی، قادر به شبیه‌سازی این microenviroment در بعضی جنبه‌های خاص و بازسازی بافت‌های فانکشنال است.این مهندسی هدایت شده بافت شامل سه عنصر کلیدی می‌باشد: 1)سلول‌های پیش‌ساز(Stem cells)، 2) مولکول‌های پیام‌رسان مثل فاکتورهای رشدی و 3)داربست، که تمامی فعل و انفعالات درون آن رخ می‌دهد(8). هدایت این سلول‌های پیش‌ساز به محل آسیب پریودنتال توسط عوامل متعددی جهت‌دهی می‌شود که از این میان می‌توان به فاکتورهای رشدی، اینترلوکین‌ها، سایتوکاین‌ها و ویتامین‌ها اشاره کرد. در مطالعات کلینیکی و پاراکلینیکی فاکتورهای رشدی متنوعی برای بازسازی انساج پریودنتال مورد مطالعه قرار گرفته اند که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از: PDGF (فاکتور رشدی مشتق از پلاکت)، IGF-1(Insulin like growth factor: فاکتور رشدی شبه انسولین)، FGF(Fibroblast growth factor: فاکتوررشدی فیبروبلاستی)، TGF-β (Transforming growth factor: فاکتور رشدی تراریختی بتا)، EMD (Enamel matrix derivative: مشتقات ماتریکس مینایی)، خانواده BMPs (Bone morphogenic proteins: پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان) و VEGF (Vascular endothelial growth factor: فاکتوررشدی اندوتلیال عروقی)(11-9). با این‌که عمده تحقیقات به نوعی اثربخشی این عوامل را نشان داده‌اند، اما پراکندگی بسیار زیادی در نوع ضایعات پریودنتال مورد مطالعه، روش اجرا و نتایج این مطالعات وجود دارد(12).

مطالعات حیوانی سال‌هاست که به‌منظور درک بهتر روند فیزیولوژیک، هیستولوژیک و پاتولوژیکی مداخلات درمانی، طراحی می‌شوند. نتایج این دسته مطالعات عمیقا بر روی طراحی مطالعه و روش اجرای مطالعات بالینی اثر می‌گذارد. انجام مطالعات مروری نظام‌مند بر روی این دسته مطالعات به واسطه ارزیابی دقیق، نظام‌مند و شفاف مطالعات موجود می‌تواند کیفیت مطالعات انسانی/ حیوانی بعدی را بهبود ببخشد. هدف این مطالعه مروری نظام مند، ارزیابی تاثیر عملکردی تغییردهنده‌های رشدی بر روی روند رژنراسیون انساج پریودنتال در ضایعات داخل استخوانی پریودنتال می‌باشد. به این ترتیب به این سوال پاسخ می‌دهیم که اضافه کردن تغییردهنده‌های زیستی تا چه اندازه می‌تواند نتایج درمان‌های بازسازی انساج پریودنتال را افزایش دهد.

مواد و روش ها

این مطالعه مرور نظام مند بر اساس اصول بیانیه پریزما (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) انجام شده است(13).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

تاییدیه اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه تهران برای این پژوهش کسب شد (کد اخلاق: IR.TUMS.DENTISTRY.REC.1399.043)

سوال پژوهش بر اساس چارچوب PICO(Population-Intervention-Comparison-Outcome) به صورت زیر تنظیم شد:

P : دیفکت‌های اینترابونی پریودنتال (۱،۲ و 3 دیواره) در مدل حیوانی که با روش‌های رژنراتیو پرودنتال درمان می‌شوند.

I : ضایعات اینترابونی پریودونتال که درمان بازسازی پریودونتال با استفاده همزمان از فاکتورهای موثر بر رشد شامل growth factors، اینترلوکین‌ها، سایتوکاین‌ها و ویتامین‌ها انجام شده‌اند.

C: ضایعات اینترابونی پریودونتال که یا درمان نشده‌اند یادرمان بازسازی پریودونتال بدون فاکتورهای موثر بر رشد را دریافت کرده اند.

O : میزان رژنراسیون انساج پریودنتال اعم از ساخت استخوان جدید، سمنتوم جدید و PDL جدید.

استراتژی جستجو

تمام مطالعات مرتبط در بازه زمانی مارس 2010 تا مارس 2020 میلادی بجز گزارش موردها، کنفرانس‌ها، نامه‌ها و نظرات مجلات، وارد مطالعه شدند. منابع اطلاعاتی MEDLINE, EMBASE, Web of Science و Goggle Scholar براساس استراتژی جست و جو برای هر یک، مورد بررسی قرار گرفت و جستجو با استفاده از ترکیب‌های مختلف کلید واژه‌های به‌دست آمده از MeSH و همچنین کلیدواژه‌های متنی (برای مواردی که MeSH تعریف نشده بود) براساس دستورالعمل راهنمای هر پایگاه اطلاعاتی انجام شد. همچنین جستجو به‌صورت دستی در مجلات مرتبط و فهرست منابع مطالعات انجام شد. نمونه‌ای از استراتژی جست و جو در PubMed در زیر می‌آید:

((((periodontal[Title/Abstract]) OR periodontal regeneration [Title/Abstract]) OR periodontal guided tissue regeneration[Title/Abstract]) OR guided periodontal regeneration[Title/Abstract]) AND ((In vivo [Title/Abstract]) OR animal [Title/Abstract]) OR periodontal defect model [Title/Abstract] OR periodontal defect models [Title/Abstract] OR intrabony defect model [Title/Abstract] OR intrabony defect models [Title/Abstract]AND ((growth factor [Title/Abstract]) OR ((growth factors [Title/Abstract]) OR cytokine [Title/Abstract]) OR vitamin [Title/Abstract] OR interleukin [Title/Abstract]))

معیارهای ورود شامل تمام مطالعات تجربیIn vivo (درون جانداری) به زبان انگلیسی یا فارسی در مدل‌های حیوانی تا ماه مارس 2020 که از یک فاکتوررشدی، سایتوکاین، اینترلوکین یا ویتامین جهت بازسازی نقایص داخل استخوانی پریودنتال استفاده کرده‌اند، بود. معیارهای خروج شامل :1) مطالعاتی که از ژن درمانی یا درمان به‌وسیله سلول‌های بنیادی استفاده کرده بودند، 2) مطالعاتی که از مدل‌های ضایعه‌ای غیر از ضایعات داخل استخوانی (مانند نقایص غیر پریودنتال، نقایص فورکا و نقایص دهیسنس استخوان باکال) استفاده‌کرده بودند، بود.

انتخاب مطالعه

فرایند انتخاب مطالعه، استخراج داده و ارزیابی کیفیت فرایند، توسط دو نفر پژوهشگر (ز.ف و م.ب) به‌صورت مستقل انجام شد. هرگونه عدم توافق با مشورت پژوهشگر سوم (س.ا) بر طرف گردید. بعد از جستجوی مقالات، چکیده آن‌ها وارد نرم‌افزار Endnote شده و حذف موارد تکراری (Duplicate) انجام شد. سپس غربالگری اولیه براساس عنوان (Title) و چکیده (Abstract) مطالعات صورت گرفت. در صورت تطابق با موضوع و معیارهای ورود، متن کامل مقاله دریافت شده و مورد بررسی قرار گرفت.

استخراج اطلاعات

اطلاعات با توجه به اهداف و مضامین این بررسی توسط همان دو نفر، از مطالعات استخراج شد و در جدولی بر اساس اطلاعات نام نویسنده و سال مطالعه،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

مشخصات دموگرافیک نمونه‌ها (نوع حیوان، تعداد، جنسیت، میانگین وزن و سن حیوان)، نوع و محل ضایعه اینترابونی پریودنتال، درمان گروه مداخله (نوع فاکتور مورد استفاده)، درمان گروه کنترل، نوع داربست، دوره پیگیری، تست‌های انجام شده و نتایج آن در بازسازی رژنراسیون پریودنتال جمع‌آوری گردید. در مواردی که داده‌ها ناواضح یا ناکامل بودند، درخواست برای اطلاعات مورد نیاز از طریق نامه‌الکترونیکی به نویسندگان مقالات ارسال شد.

متغیرهای مورد بررسی

متغیرهای مورد مطالعه تماما هیستولوژیک هستند و شامل ارتفاع استخوان بازسازی شده به میلی‌متر، میزان سطح استخوان بازسازی شده به میلی‌متر مربع، میزان سمنتوم، PDL و بافت همبند تازه ساخته شده به میلی‌متر می‌باشد.

بررسی خطر سوگیری

خطر سوگیری در این مطالعه با استفاده از ابزار رتبه‌بندی خطر سوگیری برای مطالعات حیوانی Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE) risk of bias tool توسط دو نفر (ز.ف و س.ا) مورد ارزیابی قرار گرفت(12). این ابزار شامل 10 مولفه می باشد: 1)sequence generation ، 2) خصوصیات پایه (baseline characteristics)، 3) مخفی‌سازی اختصاص‌دهی (allocation concealment)، 4) نگهداری تصادفی حیوانات (random housing)، 5)کورسازی در مورد روش اجرا (blinding against performance bias)، 6)ارزیابی تصادفی متغیرها (random outcome assessment)، 7)کورسازی در آنالیز نمونه‌ها (blinding against detection bias)، 8) گزارش ناکامل داده‌ها (incomplete outcome data)، 9) گزارش انتخابی نتایج (selective outcome reporting) و 10) سایر منابع سوگیری (other sources of biases). ازعبارات بله، خیر، نامشخص به ترتیب برای قضاوت به صورت خطر کم، خطر بالا و عدم وجود داده‌های کافی جهت قضاوت، استفاده شد. بررسی برای هر مطالعه به صورت مستقل و سپس بین مطالعات مختلف انجام شد. شرح سوالات مورد استفاده در ابزار SYRCLE در جدول شماره 1 آورده شده است.

ترکیب و تحلیل داده ها

به علت تعداد کم مطالعات در گروه‌های ضایعات دو و سه دیواره، فراتحلیل فقط برای مطالعات در گروه ضایعات یک دیواره‌ای که ارزیابی‌کمی متغیرهای موردنظر را انجام داده بودند، جهت ارزیابی اثر انجام شد. از نرم‌افزار کامپیوتری Review Manager (RevMan, Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020) جهت ترکیب و تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

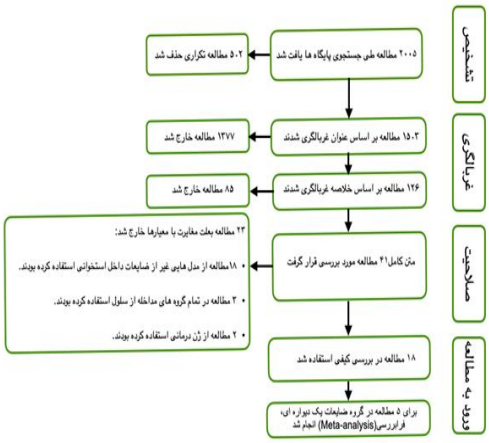
متغیرهای کمی مورد بررسی در هر مطالعه با محاسبه اختلاف میانگین استاندارد شده (Standardized mean difference) به یک فرمت استاندارد تبدیل شدند و به عنوان اندازه اثر در ارزیابی مورد استفاده قرار گرفتند. آنالیز اندازه اثر به نحوی انجام شد که اندازه اثر مثبت، تاثیر تغییردهنده‌های زیستی بر متغیر مورد بررسی را نشان دهد. جهت بررسی میزان هتروژنیتی اندازه اثرها، از مربع کای (Chi-squared test) و I^2 استفاده شد. به علت هموژن بودن اثرات در بین مطالعات از Fixed model در متاآنالیز استفاده شد.

یافته ها

پس از حذف مقالات تکراری، 1503 مقاله براساس عنوان، غربالگری شد و برای 126 مطالعه انتخاب شده، بررسی خلاصه مقاله صورت گرفت. 41 مقاله واجد شرایط ورود به ارزیابی بودند که متن کامل آن ها جهت بررسی دقیق دریافت شد و در نهایت 18 مقاله مورد ارزیابی کیفی قرار گرفت. تصویر شماره 1 روند انتخاب مطالعات را بر اساس دستورالعمل پریزما نشان می دهد. مطالعات بر اساس نوع ضایعه داخل استخوانی پریودنتال به سه دسته ضایعات استخوانی یک دیواره‌ای (9 مطالعه)، دو دیواره‌ای (4 مطالعه) و سه دیواره‌ای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

(5 مطالعه) تقسیم شدند (تصویر شماره 2). خصوصیات و مشخصات مطالعات وارد شـده درجدول شماره 1 آورده شده است.



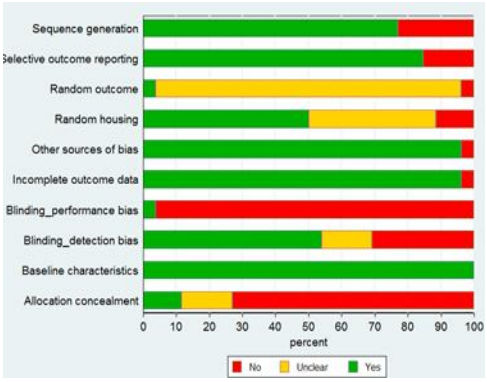
تصویر شماره 1: فلوچارت انتخاب و حذف مطالعات براساس دستورالعمل Prisma

تصویر شماره 2: طبقه بندی ضایعات داخل استخوانی. الف)سه دیواره ای ب)دو دیواره ای ج)یک دیواره ای

این مطالعات تاثیرتغییردهنده‌های زیستی متنوعی را بر بازسازی انساج پریودنتال بررسی کرده بودندکه شامل FGF-2 (55/5 درصد)(23-14)، GDF-5 (27/77 درصد)(28-24)، PDGF (27/77 درصد) (۳۰،۲۹،۲۷،۲۳،۱۶)، BMP-2 (16/6درصد)(22،21،17) و EMD (11/1 درصد) (۳۱،۲۳،۱۶) بود. همچنین یک مطالعه از پپتید آنابولیک (Anabolic Peptide)(24) و یک مطالعه از BMP-6 (32) استفاده کرده بودند. هیچ مطالعه‌ای از اینترلوکین‌ها و ویتامین‌ها به عنوان تغییردهنده بیولوژیکی روند ترمیم استفاده نکرده بودند. فاکتورهای رشدی بر روی حامل‌های مختلفی بارگذاری شده بودند. عمده مطالعات (66/6 درصد) از داربست تری‌کلسیم فسفات(TCP) استفاده کرده بودند، که یک ماده پیوندی سنتتیک و زیست سازگار است و به‌علت خصوصیات استئوکانداکتیویتی، داربست مناسبی برای فاکتورهای رشدی است(33). این ماده در مدت 0/5 تا 1/5 سال با بافت استخوانی جایگزین می‌شود. هیدروکسی پروپیل سلولز (HPC) (در 22/2 درصد مطالعات)، داربست‌های کلاژنی (در 11/1 درصد مطالعات) و پلی‌استرها (در 11/1 درصد مطالعات) سایر حامل‌های مورد بررسی در مطالعات بودند. پیامدهایی که به‌عنوان جزیی از رژنراسیون پریودنتال در این مطالعات به‌صورت آنالیز بافت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفته بود عمدتا شامل تشکیل سمان جدید (در 94/4 درصد مطالعات) و استخوان جدید (در 88/8 درصد مطالعات) بود. همچنین تشکیل لیگامان پریودنتال، اتصالات بافت همبندی و اتصالات اپی‌تلیومی به ترتیب در 33/3 درصد، 61/1 درصد و 55/5 درصد مطالعات مذکور بررسی و گزارش شده بودند.

کیفیت مطالعات بررسی شده

ارزیابی ریسک سوگیری در مطالعات در تصویر شماره 3 نشان داده شده است. همچنین ارزیابی ریسک برای هر مطالعه به تفکیک در جدول شماره 1 قابل مشاهده می‌باشد.



تصویرشماره3: ارزیابی کیفیت هر آیتم ریسک سوگیری بصورت درصد در بین تمام مطالعات نمایش داده شده است. محور افقی نشان دهنده درصد پاسخ‌ها به سوالات در ابزار SYRCLE risk of bias می‌باشد. هر رنگ نشان دهنده سطح مختلفی از سوگیری می باشد: قرمز برای ریسک بالا، سبز برای ریسک پایین و زرد برای ریسک نامشخص

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

جدول شماره 1: مشخصات مطالعات وارد شده در بررسی نظام مند

نویسنده مطالعه/ سال/رفرنس	حیوان مورد مطالعه سن حیوان/وزن حیوان	نوع و ابعاد ضایعه	گروه بندی نمونه ها	مدت زمان فالوآپ (هفته)	پارامتر های مورد ارزیابی	خلاصه نتایج
Anzai و همکاران/ (15)/(2010)	سگ بیگل ماده (n=4) 77 تا 91ماه	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 5 میلیمتر	1) 0.3% FGF-2 + β-TCP (n=4) 2) β-TCP (n=4)	6	عمق ضایعه (میلیمتر) رژنراسیون PDL(میلیمتر) فاصله تا اپیتلیوم جانکشنال (میلیمتر) رژنراسیون سمنتوم (میلیمتر) ارتفاع استخوان جدید (میلیمتر) سطح استخوانی جدید (میلیمتر مربع)	طول PDL، طول سمان بارتفاع و سطح استخوان بازسازی شده در گروه تست به صورت معنی داری بالاتر بود.
Kwon و همکاران/ (27) /(2010)	سگ بیگل (n=5) 15ماه 9 تا 13 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 4 x 5 میلیمتر	1) 50ng rhGDF-5+ β-TCP (n=10) 2) 0.3 mg/ml rhPDGF/+ β-TCP (n=10)	8	ارتفاع ضایعه (میلیمتر) اپیتلیوم چسبنده (میلیمتر) بافت پیوندی چسبنده (میلیمتر) رژنراسیون سمنتوم (میلیمتر) رژنراسیون استخوان (ارتفاع –میلیمتر) رژنراسیون استخوان (سطح -میلیمتر مربع)	ضایعاتی که در آنها از rhGDF-5/b-TCP استفاده شده بود افزایش چشمگیری در تشکیل استخوان و سمان در مقایسه بانواحی دریافت کننده rhPDGF بودند
Yamashita و همکاران/ (24) /(2010)	بابون ماده(Papio anubis) (n=5) 5 تا 6 سال 13 تا 15 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 3 میلیمتر (عرض مزیودیستالی)	1) 100 mg/ml anabolic peptide(AP) + (ACS) (n=5) 2) 100 mg/ml AP + β-TCP (n=5) 3) Saline + ACS (n=5) 4) Saline + β-TCP (n=5)	21,4	سطح سمنتوم (میلیمتر) ضخامت سمنتوم (میکرومتر) ضخامت PDL(میکرومتر)	تفاوت آماری معنی داری بین گروه ها در ارتباط با میانگین طول سمان و PDL تازه تشکیل شده وجود نداشت.
Lee و همکاران/ (23) /(2010)	سگ بیگل نر (n=15) 15ماه 10 تا 15 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 4x 5 میلیمتر	1)hGDF-5/ β -TCP(n=5) 2) β -TCP solo 3)sham-surgery control	8	ارتفاع ضایعه (میلیمتر) چسبندگی اپیتلیوم (میلیمتر) بافت پیوندی چسبنده (میلیمتر) رژنراسیون سمنتوم (میلیمتر) رژنراسیون استخوان (ارتفاع –میلیمتر) رژنراسیون استخوان (سطح -میلیمتر مربع)	میزان تشکیل استخوان و سمان جدید بصورت معنی دار در گروه rhGDF-5/b-TCP نسبت به گروه کنترل b-TCP و گروه کنترل sham-surgery بیشتر بود. میزان چسبندگی اپیتلیوم در گروه های rhGDF-5/b-TCP و گروه کنترل sham-surgeryبصورت چشمگیری کمتر از گروه b-TCP بود.
Emerton و همکاران/ (18) /(2011)	بابونPapio hamadryas (n=12) 5 تا 13 سال 12 تا 26 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 2تا 3میلیمتر (عرض) x 7تا 9میلیمتر (عمق)	1) 0.5 mg rhGDF-5 + β-TCP(n=8) 2) 1.0 mg rhGDF-5 + β-TCP(n=8) 3) 2.0 mg rhGDF-5 + β-TCP(n=8) 4) β-TCP(n=24)	21,4	ارتفاع سمان(↑) ارتفاع استخوان آلوتولار(↑) ارتفاع PDL (↑) ترمیم استخوان(↑) ترمیم بافت نرم (↑)	رژنراسیون انساج پریودنتال شامل PDL،سمان و استخوان آلوتولاردر تمام گروه های درمانی همراه با افزایش وابسته به دوز برای گروه های درمان شده با rhGDF-5مشاهده شد.
Lee و همکاران/ (21) /(2012)	سگ بیگل نر (n=9) 15ماه 9 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 4x 4 x 5 میلیمتر	1 500 µg rhGDF-5 + β-TCP (n=10) 2) OFD (n=8)	24	تعداد متوسط استئوسیت ها بافت میزالیزه (↑) استخوان woven(↑) عرض سمنتوم (↑) عرض (↑)	ارزیابی بافت شناسی رژنراسیون استخوان آلوتولار و سمنتوم،هیچ تفاوت معنی داری را بین 8و24هفته نشان نداد تعداد الیاف شارپی تغییر معنی داری در24هفته نسبت به 8 هفته نشان نداد،با این وجود سمان بازسازی شده ضخامت و میزان معدنی شدن بالاتری را در 24هفته نشان داد.
Shirakata و همکاران/ (23) /(2013)	سگ بیگل نر (n=4) 11 تا 15 سال 11,3 تا 12,6 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 5 x 5 میلیمتر	1) 0.3% hbFGF+β-TCP+ EMD (n=4) 2) 0.3% hbFGF + β-TCP (n=4) 3) EMD + β-TCP (n=4) 4) β-TCP (250 to 500 µm) (n=4)	10	ارتفاع ضایعه (میلیمتر) مهاجرت اپیتلیوم چسبنده (میلیمتر) مهاجرت بافت پیوندی (میلیمتر) استخوان جدید (میلیمتر) سمان جدید (میلیمتر)	تفاوت معنی داری بین گروه ها از لحاظ میزان تشکیل استخوان جدید وجود نداشت. میزان تشکیل سمنتوم جدید به صورت معنی داربه میزان بالاتری در گروه EMD/bFGF/β-TCP نسبت به گروه های β-TCP وbFGF/β-TCP مشاهده شد.همچنین میزان تشکیل سمنتوم جدید در این گروه نسبت به گروه EMD/β-TCP نیز بالاتر بوداما از لحاظ آماری این تفاوت معنی دار نبود.
Ogawa و همکاران/ (18) /(2016)	سگ بیگل ماده (n=4) 10ماه 9 تا 10 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 3 x 5 میلیمتر	1)50 µg FGF-2-+ nano- β -TCP(n=4) 2)nano-β -TCP(n=4) 3)collagen scaffold(n=4)	4	ارتفاع استخوان (میلی متر) سطح استخوان (میلی متر مربع) بافت PDL مانند (میلی متر) بافت سمان مانند (میلی متر) تحلیل لثه (میلی متر)	میزان تشکیل استخوان،بافت شبه سمان و بافت شبه PDL جدید، به صورت معنی دار در گروه درمان شده با FGF-2 نسبت به گروه داربست کلاژنی بالاتر بود.در مجموع استفاده از داربست TCP– β حاوی FGF-2 باعث رژنراسیون بالاتر انساج پریودنتال به میزان 5برابر نسبت به گروه داربست کلاژنی شد.همچنین تحلیل لثه به صورت چشمگیری در گروه داربست کلاژنی مشاهده شد.
Lee و همکاران/ (21) /(2017)	سگ مونگرل نر (n=6) 18ماه 25 تا 30 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره x5 4 x 4 میلیمتر	1) 1 mg/ml BMP2 + synthetic bone graft* (n=6) 2) FGF-2 +BMP2 synthetic bone graft *(n=6)	8	حجم استخوان جدید (میلی متر مکعب) حجم ماده پیوندی(میلی متر مکعب) استخوان جدید(↑) ماده پیوند ی باقیمانده (↑) سمنتوم جدید (↑) PDLجدید (↑)	میزان تشکیل استخوان، سمان و PDL جدید همچنین تعداد عروق خونی جدید بیشتری در گروه BMP2 + FGF2 نسبت به گروه BMP2 مشاهده شد که این تفاوت برای میزان تشکیل استخوان و سمان و تعداد عروق خونی معنی دار بود.
Shirakata و همکاران/ (16) /(2010)	سگ بیگل (n=4) 13 تا 18 ماه 12 تا 14 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی دو دیواره x5 5 x 5 میلیمتر	1) 0.3 mg/ml PDGF +β-TCP particles (n=4) 2) 0.3% rhbFGF-2 in HPC (n=4) 3) EMD (n=4) 4) (OFD)دبریدمان از طریق قلپ (n=4)	8	ارتفاع ضایعه (میلی متر) مهاجرت اپیتلیوم چسبنده (میلی متر) مهاجرت بافت پیوندی (میلی متر) استخوان جدید (میلی متر) سمان جدید (میلی متر)	تشکیل استخوان به صورت معنی دار در گروه bFGF در مقایسه با گروه EMD و OFD بیشتر بوددر حالیکه تفاوت معنی داری بین گروه های EMD و OFD وجود نداشت. گروه های EMD وPDGF/b-TCP میزان تشکیل سمان و بافت شبه PDL بیشتری نسبت به گروهOFD نشان دادند. طول مهاجرت اپیتلیوم جانکشنال در گروه EMDبه صورت معنی داری کوتاهتر از مقادیر متناظر در گروه های OFD, bFGF و PDGF/b-TCP بود. میزان چسبندگی بافت پیوندی(بدون سمنتوم) در گروه OFD بطور معنی داری بیشتر از گروه های bFGF وPDGF/b-TCP بود. هیچ تفاوت مشخصی بین گروه های bFGF و PDGF/b-TCP در هیچ یک از پارامترهای هیستولوژیک مشاهده نشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

شناسه مطالعه	حیوان مورد مطالعه سن حیوان/ وزن حیوان	نوع و ابعاد ضایعه	گروه بندی نمونه ها	مدت زمان فالوآپ (هفته)	پارامتر های مورد ارزیابی	خلاصه نتایج
Nevins و همکاران/ (2012) (29)	سگ شکاری ماده (n=9) 2 تا 3 سال 20 تا 24 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی دو دیواره ابعاد ضایعه در دندان پرمولر: 8x 5 x 5 میلیمتر ابعاد ضایعه در دندان مولر: 9x 5 x 7 میلیمتر	1) 0.3 mg/ml rhPDGF-BB + equine (n=12) 2)0.3 mg/ml rhPDGF- BB + β-TCP (n=12) 3)sham-surgery (n=12)	10	سطح استخوان جدید (میلی متر مربع) سطح بافت پیوندی جدید (میلی متر مربع) مساحت ماده مورد آزمایش (میلی متر مربع) طول اپیتلیوم (میلی متر) اتصال بافت نرم (میلی متر) طول سمنتوم جدید (میلی متر)	میزان تشکیل استخوان جدید به صورت معنی دار در گروه rhPDGF-BB/ equine نسبت به دو گروه دیگر بالاتر بود. میزان تشکیل سمان جدید در گروه rhPDGF-BB/equine به صورت معنی داری بیشتر از گروه کنترل sham-surgery بود. طول اتصال بافت همبند برای rhPDGF-BB/ equine به صورت معنی داری کمتر از گروه کنترل sham-surgery بود .
Anzai و همکاران/ (2016) (14)	سگ بیگل ماده (n=24) 32 تا 57 ماه	ضایعه داخل استخوانی دو دیواره 3x 5x 4x میلیمتر	1) FGF-2+HPC (n=14) 2) 60 µL HPC (n=14) 3) Intact (n=16)	55,7	سطح استخوان جدید (میلی متر مربع) ارتفاع استخوان جدید (میلی متر) طول سمنتوم رژنره شده (میلی متر) طول PDL رژنره شده (میلی متر) فاصله تا اپیتلیوم چسبنده (میلی متر)	طول PDL،طول سمان بارتفاع و سطح استخوان بازسازی شده در گروه FGF-2 به صورت معناداری بالاتر از گروه کنترل بود. FGF-2 باعث بهبود رژنراسیون بافتهای پریودنتال با کیفیتی مشابه با ترمیم فیزیولوژیک نرمال از لحاظ دانسیته استخوان،ماتریکس ها و اتصال بافت همبندی میشود.
Matsuse و همکاران/ (2018) (20)	سگ بیگل (n=6) 24 ماه 10 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی دو دیواره 4x 5x 6 میلیمتر	1) Porous α-TCP with bFGF bound via heparin (n=6) 2) Unmodified porous α-TCP (n=6)	8	نسبت استخوان جدید به کل ضایعه (٪) نسبت سمنتوم جدید به ارتفاع کل (٪) نسبت PDL جدید به ارتفاع کل (٪)	میزان تشکیل استخوان، سمان و PDL جدید در گروه bFGF به صورت معناداری بالاتر از گروه کنترل بود. محتوای معدنی بالاتری در گروه bFGF در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد
Chang و همکاران/ (2013) (30)	موش اسپراگ دالی نر (n=16) 4 هفته	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 2x 1 میلیمتر	1) XX: unfilled (n=6) 2) BB: BSA-in- core-shell(n=6) 3) XP: PDGF-in-shell(n=6) 4) SB: simvastatin-in-core and BSA-in-shell(n=6) 5)SP: simvastatin-in-core and PDGF-in-shell(n=6)	4	طول سمنتوم (میلیمتر)	میزان تشکیل سمان جدید بیشتری بصورت معنی دار در گروه SP در مقایسه با گروه XX مشاهده شد.استیوژنزدر تمام گروههایی که از مولکول های فعال زیستی استفاده کرده بودند مشاهده شد و در گروه SB و SP بالاتر بودورود الیاف با جهت گیری مایل مشابه با PDL طبیعی در تمام گروه های درمان شده با PDGF قابل مشاهده بود.
Oortgiesen و همکاران/ (2014) (17)	موش وبستار (n=15) 350 تا 400 گرم	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 2x 2 x 1,7 میلیمتر	1) CaP 2) CaP/BMP-2 (1 microgram) 3) CaP/FGF-2 (2.5 microgram)	12	رشد پایین رونده اپیتلیوم (میلی متر) رژنراسیون PDL (میلی متر) شکل گیری استخوان (میلیمتر)	تشکیل استخوان به صورت معنی داری در گروه های CaP + BMP-2 و CaP + FGF-2 در مقایسه با CaP به تنهایی،افزایش نشان داد.در حالیکه هیچ تفاوت معنی داری بین گروه های CaP + BMP-2 و CaP + FGF-2 با یکدیگر وجود نداشت. هیچ تفاوت معنی داری در ارتباط با رژنراسیون PDL جدید در گروه CaP + BMP-2 در مقایسه با CaP به تنهایی وجود نداشت.با این وجود گروه CaP + FGF-2 افزایش چشمگیری در ترمیم PDL در مقایسه با گروه های CaP + BMP-2 و CaP نشان داد.
Nagayasu و همکاران/ (2015) (19)	سگ بیگل ماده (n=16) 59 تا 68 ماه 11 تا 14,3 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 5 x5x 3 میلیمتر	1) 0.3% FGF-2 solution (n=4) 2) 3% HPC solution alone (n=4)	4	سطح استخوان جدید (میلی متر مربع) ارتفاع استخوان جدید (میلی متر مربع) ارتفاع PDL جدید (میلی متر) ارتفاع سمنتوم جدید (میلی متر) طول اپیتلیوم ژنیوال(میلیمتر) ارتفاع بافت پیوندی (میلیمتر)	ارتفاع و سطح استخوان بازسازی شده در گروه FGF-2 به صورت معناداری بالاتر از گروه کنترل بود. FGF-2 باعث ارتقای آنژیوژنز در دیفکت پریودنتال شد.ناپدید شدن لخته،تشکیل بافت همبند بر سطح ریشه و تولید استخوان جدید بصورت معنی داری توسط FGF-2 بهبود پیدا کردند.
Chien و همکاران/ (2018) (32)	موش اسپراگ دالی نر (n=16) 12 هفته 450 تا 550 گرم	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 1,5 x 3 میلیمتر	1) Control 2) Hydrogel 3) Hydrogel+BMP-6 4) Hydrogel_iPSCs and BMP-6	6	آنالیز بافت شناسی کمی انجام نشده است.	استخوان و سمان جدید فقط در دو گروه BMP-6 و BMP-6-hydrogel قابل مشاهده بوداما تنها گروه iPSCs-BMP-6-hydroge توانسته بود باعث القای تولید استخوان و PDL جدید شود.
Wang و همکاران/ (2019) (22)	پریمات ماکاکا فاسیکولاریس (n=3) 12 تا 15 ماه 6 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 3 x5x 4 میلیمتر	1)PGA/FGF2+CPC/BMP2 (n=5) 2) PGA+CPC (n=5)	12	رشد پایین رونده اپیتلیوم(٪) رژنراسیون سمنتوم(٪) حجم استخوان (٪) PDL(٪)	میزان رشد اپیتلیوم در گروه PGA/FGF2+CPC/BMP2 بصورت معنی داری کمتر از گروه PGA+CPC بود. تشکیل سمان و PDL جدید در گروه تست بصورت چشمگیری بیشتر از گروه کنترل بود.تولید استخوان جدید در گروه تست و کنترل مشابه بود.

β –TCP : beta-Tri calcium phosphate (بتا تری کلسیم فسفات)
PDL : Periodontal ligament (لیگامان پریودنتال)
FGF : Fibroblast growth factor (فاکتور رشد فیبروبلاستی)
GDF : Growth/differentiation factor (فاکتور رشد/ تمایز)
PDGF : Platelet-derived growth factor (فاکتور رشد مشتق از پلاکت)
AP : Anabolic peptide (پپتید آنابولیک)
ACS : Absorbable collagen sponge (اسفنج کلاژنی قابل جذب)
OFD : Open Flap Debridement (دبریدمان از طریق فلپ)
EMD : Enamel matrix derivative (مشتقات ماتریکس مینایی)
BMP : Bone morphogenetic protein (پروتیین های ریختی استخوان)
HPC : Hydroxypropyl cellulose (هیدروکسی پروپیل سلولز)
iPSCs : Induced pluripotent stem cells (سلول های بنیادی چند ظرفیتی القا شده)
CPC : Calcium phosphate bone cement (سمان استخوانی کلسیم فسفات)
OSTEON II : 30% hydroxyapatite and 70% β –TCP

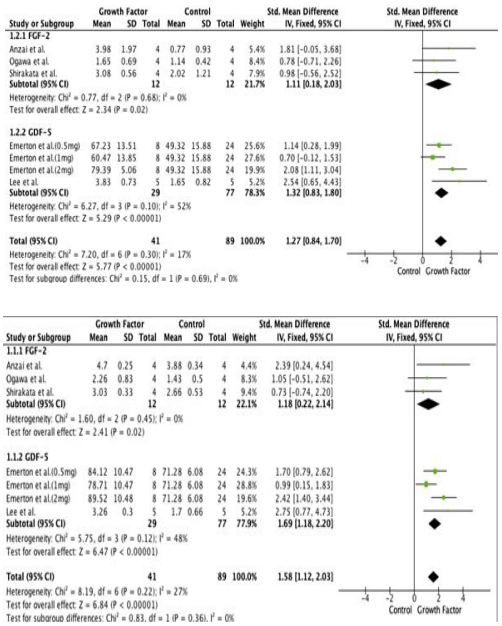
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

ضایعات داخل استخوانی یک دیواره

از میان 18 مطالعه بررسی شده، 9 مطالعه بـه بررسـی تاثیر تغییر دهنده‌های زیستی بر رژنراسیون پریودنتـال در ضایعات یک دیواره‌ای پرداخته بودند. پتانسیل رژنراتیـو تغییردهنـــده‌هـــای زیســـتی: FGF-2،rhGDF-5، پپتیـــد آنابولیک، BMP2، و مشتقات ماتریکس مینایی(EMD) در این گروه مورد ارزیابی قرار گرفتـه بـود. رژنراسـیون انساج پریودنتـال بـا اسـتفاده از تغییردهنـده‌هـای زیسـتی همراه با داربست، نسبت به گروه‌های کنترل در 6 مطالعه، افزایش در مقادیر تولید استخوان و سمان جدید را نشـان داد. در 7 مطالعه از 9 مطالعـه در مـدل ضـایعه اسـتخوانی یک دیواره‌ای، اضافه کردن تغییردهنده بیوزیستی به‌طور معنی‌داری به بهبـود بازسـازی میـزان اسـتخوان و سـمان جدید منجر شده بود(21،18،15،28-26) همچنـین افـزایش طول PDL تولید شده در گروه تست نسبت به کنترل در 4 مطالعـه مشـهود بـود(31،28،21،18،15). نتـایج فراتحلیـل مطالعات این دسته از ضایعات بـه تفکیـک نـوع فـاکتور مورد استفاده و همچنین به‌صورت کلی، در نمودار درختـی (Forest plot) تصویرشماره 4 نشـان داده شـده اسـت. نتایج فراتحلیل نشان داد که اضافه کردن تغییردهنده‌های زیسـتی باعـث افـزایش معنـی‌دار بازسـازی اسـتخوان (1.58mm,95% CI[1.12;2.03],P<0.000) و بازسازی سـمنتوم (1.27mm, 95%CI[0.84;1.70], P<0.000) در ضایعات داخل استخوانی یک دیواره‌ای می‌شود.

ضایعات داخل استخوانی دو دیواره

در این بررسـی، چهـار مطالعـه اثـر تغییردهنـده‌های زیستی بر رژنراسیون پریودنتال در ضایعات یک دیـواره را مورد بررسی قرار داده بودند که همگی در مدل سگ انجـام شـده بـود(14،16،20،29). افـزایش مقـادیر تولیـد استخوان و سمان جدید با استفاده از فاکتورهای رشدی، در هر چهار مطالعه نشان داده شده بود. همچنـین در سـه مطالعه‌ای که به بررسی بافت شناسی تولید PDL پرداخته بودند،اثر مثبـت اسـتفاده از فاکتورهـای رشـد، مشـخص بود. در سه مطالعه از FGF-2 به عنـوان مـاده مـوثر همـراه بـا داربست استفاده شده بود کـه همگـی باعـث رژنراسـیون بالاتر انساج پریودنتال نسبت به‌گروه‌های کنترل شده بود. هیدروکسی پروپیل سلولز(16،15) و آلفا تری‌کلسیم فسـفات (20) داربست‌های مورد استفاده همراه با این ماده بود.



تصویر شماره 4: نمودار درختی(Forest plot) بـرای ضـایعات یـک دیواره ای براساس متغیرهای سمان(الف) و استخوان(ب).

ضایعات داخل استخوانی سه دیواره

رژنراســـیون انســـاج پریودنتـــال بـــا اســـتفاده از تغییردهنده‌های زیستی در ضـایعات سـه دیـواره،در پـنج مطالعه این مرور نظام‌مند، مورد بررسی قرار گرفتـه بـود. بهبود رشـد اسـتخوان جدیـد در اسـتفاده از فاکتورهـای رشدی در اکثر مطالعات نشـان داده شـده بـود(17،30،32،34). این دسته از مطالعات بیش‌تـر بـر روی تولیـد و آزمـایش حامل‌های جدید برای فاکتورهای رشدی متمرکـز شـده بودند. در دو مطالعـه فـرم قابـل تزریـق حامـل بـه همـراه فاکتور رشد ارزیابی شده بودند.در یکی از ایـن مقـالات فرم قابـل تزریـق سـمان کلسـیم فسـفات میکروپـوروس استفاده شده بود(17) و در مطالعه دیگـر اثـر BMP-6 بـه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

همراه داربست هیدروژلی قابل تزریق بر نوسازی بافت‌های پریودنتال در ضایعات داخل استخوانی سه دیواره در مدل جوندگان مورد بررسی قرار گرفته بود.آن‌ها داربست را به‌عنوان یک محیط کشت سلولی سه بعدی طراحی کردند. تشکیل استخوان و سمان جدید در هر دو گروه BMP-6 و BMP-6-hydrogel قابل مشاهده بود، اما تنها گروه iPSCs-BMP-6-hydrogel بود که توانسته بود باعث القای تولید استخوان و PDL جدید شود(32).

در مطالعه کار آزمایی بالینی Chang و همکاران، ذرات Simvastatin به همراه ورقه‌های نازکی که به‌صورت آهسته رهش فاکتور رشدی PDGF را آزاد می‌کردند، آزمایش شدند(30). تولید الیاف کلاژنی در لیگامان پریودنتال که با جهت‌گیری مایل مشابه با PDL طبیعی بین سمان و استخوان جدید قرار گرفته بودند، در تمام گروه‌های درمان شده با PDGF قابل مشاهده بود.

بحث

هدف نهایی از درمان‌های پریودنتال بازسازی کامل انساج از دست رفته به‌علت بیماری‌های التهابی پریودنتال و یا تروما است به نحوی که با بافت‌هایی با همان عملکرد و ساختار جایگزین شوند.

روش‌های جراحی متعدد ومتنوعی همراه با بکارگیری انواع مواد پیوند استخوان، استفاده از انواع فاکتورهای رشدی و تمایزی، مشتقات ماتریکس مینایی و بازسازی هدایت شده بافتی(GTR)و یا ترکیبی از این‌ها معرفی شده و در بالین استفاده می‌شوند(5). علی‌رغم مشاهدات مثبت در مدل‌های حیوانی و انسانی، هنوز اطلاعات دقیقی که نشان دهد این تکنیک‌ها تا چه حد موفق هستند در دسترس نیست و همچنین قابلیت پیش‌بینی نتایج بالینی در این روش‌ها بسیار محدود است(12).

عوامل متعددی نظیر عوامل مرتبط با بیمار، عوامل مرتبط با جراح و عوامل مرتبط با ضایعه می‌توانند عمیقا بر روی نتایج درمان‌های بازسازی پریودنتال تاثیر بگذارند(35). شکل، ابعاد و تعداد دیواره‌های یک ضایعه پریودنتال داخل استخوانی یکی از عوامل مهم تاثیرگذار بر پتانسیل رژنراسیون انساج پریودنتال بدنبال مداخلات جراحی است(36).

هر چه تعداد دیواره‌ها بیش‌تر باشد دسترسی به عروق خونی و سلول‌های پیش‌ساز بیش‌تر و ثبات لخته خونی مهیاتر خواهد بود.در این مرورنظام مند نتایج مطالعات براساس فاکتور تاثیرگذار شکل ضایعه استخوانی به‌صورت جداگانه ارزیابی شدند.

تاثیر تغییردهنده‌های زیستی بر رژنراسیون ضایعات استخوانی یک دیواره‌ای

بازسازی در ضایعات یک دیواره ای همواره یک چالش بالینی است و علت اصلی آن محصور (Contained) نبودن شکل ضایعه و اختلال در ثبات لخته و بی حرکتی ماده پیوندی است، که هر دو از الزامات وقوع رژنراسیون هستند. استفاده از مواد پیوند استخوان یکی از راهکارهای بالینی مقابله با این مشکل است. اما اخیرا این مفهوم مطرح شده است که زیست ماده‌ها نباید فقط نقش حمایتگر و داربستی داشته باشند بلکه باید قابلیت اتصال به انساج مجاور و بازسازی بافت‌های موردنظر در آن ضایعه را تسهیل کنند. از این‌رو است که اضافه کردن تغییردهنده‌های زیستی به انواع زیست ماده‌ها، مورد توجه محققین قرار گرفته است(37،38). نتایج فراتحلیل نشان داد که اضافه کردن تغییردهنده‌های بیولوژیک می تواند بطور معنی داری میزان ارتفاع استخوان ساخته شده (1.58mm, 95% CI[1.12;2.03],P<0.000) و سمنتوم بازسازی شده (1.27mm,95%CI[0.84;1.70], P<0.000) را در ضایعات یک دیواره‌ای بهبود بخشد. فاکتورهای رشدی موثر FGF-2،GDF-5وBMP بود. تنها در مطالعه Yamashita و همکاران(24) تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. آن‌ها از یک پپتید آنابولیک که بر روی اسفنج کلاژنی بارگذاری شده بود (به‌عنوان حامل) و ماده پیوندی بتا تری کلسیم فسفات بر روی مدل میمون استفاده کردند. بر اساس نتایج مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

مـا، جراحـی رژنراتیـو پریودنتـال در ضـایعات دو و سـه دیواره‌ای در مدل‌های حیوانی مختلف درصورت اضـافه کـردن فاکتورهـای رشـدی بـه یـک حامـل، همگـی بـه افزایش بازسازی ارتفاع و سطح استخوان و سمان جدیـد به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل منجر می شـوند. در تعـدادی از مقـالات، پتانسـیل رژنراتیـو بعضـی از فاکتورهای رشدی به‌صورت ترکیبی و یا به تنهایی با هم مقایسه شدند(17،22،23). هر کدام از فاکتورهـای رشـدی با توجه به ماهیت خود بر روی بخشی از اتفاقـات تـرمیم بافتی اثر می‌گذارند. بر اساس نتایج آماری ایـن مطالعـه، rhFGF-2 ساخت و بازسازی استخوان و سـمنتوم جدیـد را در انواع ضایعات اسـتخوانی پریودنتـال در مـدل‌هـای حیوانی بهبود می‌بخشد، این نتیجه همسـو بـا نتـایج یـک مطالعه مروری است که تاثیر مثبت این فاکتور رشدی بر روی رژنراسیون پریودنتال در ضایعات اسـتخوانی مطالعـات انسـانی را نشـان داد(39). FGF-2 از سـه طریـق رونـد بازسازی پریودنتال را به‌خصوص در روزهـا و هفتـه‌هـای اول ترمیم تسهیل می‌کند. اولا تکثیر سلول‌های فیبروبلاستی مشتق از مغز اسـتخوان و PDL را تسـریع مـی‌کنـد، ثانیـا آنژیوژنز تسهیل می گردد و در آخر از آن‌جـایی‌کـه بـه درجاتی باعث ترشح BMP-2 می‌شود، تمـایز استئوبلاسـتی و ساخت استخوان را افزایش می‌دهد(34).

پتانسیل بازسازی پریودنتـال دو فـاکتور rhFGF-2 و BMP-2 در چنـد مطالعـه بـاهم مقایسـه شـده اسـت. Oortgiesen و همکاران(17) مشاهده کردند کـه BMP-2+injectable CaP بازسـازی اسـتخوان را تـا 2/4 برابـر گروه کنترل افزایش می دهد ولی بر روی ساخت PDL تاثیر چنـدانی نـدارد. در مقابـل بهتـرین نتیجـه بازسـازی همزمان استخوان و لیگامان پریودنتال جدیـد بـا ترکیـب rhFGF-2+injectable CaP به‌دست آمد. تـاثیر محـدود BMPs بـر بازسـازی لیگامـان پریودنتـال در مقایسـه بـا بازسازی استخوان در مطالعـات دیگـری هـم نشـان داده شده است(17،21). rhFGF-2 بیش‌تر در حین دوران ابتـدایی ترمیم بیان می‌شود(40)، در حالی که BMP-2 به‌صـورت گسترده‌ای حین تمایز استیوژنیک بیان می گـردد(41). در اثر آزادسازی برنامـه‌ریـزی شـده ایـن دوفـاکتور، بهبـود استیوژنز سلول‌های بنیادی مزانشـیمال انسـانی نشـان داده شده است(42). با این حال استفاده همزمان این فاکتورهـا ممکن است اثرات القایی، مهاری و یا دوگانـه برحسـب زمان، دوزاژ و مدت درمان بـر فعالیـت اسـتخوان سـازی داشته باشـد. Wang و همکـاران در دو مطالعـه یکـی در مدل ضایعات استخوانی اطراف ایمپلنـت(43) و دیگـری درمدل ضایعات سه دیواره‌ای اطراف دندان(22) مشـاهده کردندکه ترکیب دو فـاکتور rhFGF-2 و BMP-2 بهتـرین نتایج در بازسازی انساج پریودنتال را نسبت به گروه های کنترل موجب می‌شـود. بـر اسـاس نتـایج مطالعـه Lee و همکـاران در 2017، ترکیـب ایـن دو فـاکتور عـلاوه بـر افزایش میزان تشکیل اسـتخوان، سـمان و PDL جدیـد، تعداد عروق خونی جدید بیش‌تـری را نسـبت بـه گـروه BMP2 القا می کند(21).

یک نکته بالینی مهم دیگر در روند القا رژنراسـیون غلظـت مـوثر فاکتورهـای رشـدی اسـت. در تمـامی مطالعات از غلظت 0/3 درصد از rhFGF-2 استفاده شده بود. نتایج یک فراتحلیل بر روی مطالعات انسـانی نشـان داد که موثرترین غلظت این فاکتور، همین میزان مذکور است و پتانسیل بازسازی این ماده در غلظت‌های بالاتر و کـم‌تـر، کـاهش مـی‌یابـد(39). Emerton و همکـاران بـا مقایسه غلظت‌های متفاوت فـاکتور رشـدی rhPDGF-5 در مدل میمونی به ایـن نتیجـه رسـیدند کـه ایـن فـاکتور به‌صورت افزایش وابسته به دوز باعث بازسازی استخوان و سمان جدید می‌شود. بهتـرین نتیجـه هیسـتولوژیک بـا غلظت 2میلی‌گرم از این ماده به‌دست آمد(28).

یکـی دیگـر از فاکتورهـای رشـدی مـورد بررسـی در مطالعـات وارد شـده فـاکتور رشـد/تمایز شـماره 5 (Growth/differentiation factor) است که عضـوی از خانواده بزرگ فاکتور رشد تغییردهنده بتـا (TFG-β) اسـت. مطالعات سلولی توانایی القا تکثیر پریودنتال فیبروبلاست(44)، سمنتوبلاست، استیوبلاست (در مراحل اولیه) و تحریک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

تولید ماتریکس خارج سلولی تحت تاثیر این فاکتور را نشان داده‌اند(45). به‌نظر می‌رسد این فاکتور رشدی توانایی پیشبرد رژنراسیون بافت‌های مختلف را براساس اینکه در محل چه نوع بافتی قرار داده شده است، داشته باشد(46).به این ترتیب که در ضایعات استخوانی ساخت استخوان را القا می‌کند و در ضایعات استخوانی مجاور ریشه دندان، ساخت هر سه بافت استخوان، سمان و PDL را افزایش می‌دهد(45). بر اساس نتایج مطالعات، GDF-5 توانایی تسهیل و بهبود رژنراسیون تمامی انساج پریودنتال را به صورت وابسته به دوز و بدون عوارض جانبی قابل ملاحظه دارد(28-25). با توجه به پیچیدگی بیولوژی روند ترمیم همواره انجام مطالعات پاراکلینیکی پیش‌نیاز تایید ایمنی و کارایی زیست ماده‌ها برای استفاده در بالین است. در مطالعات وارد شده به این مرور نظام‌مند، از مدل‌های حیوانات مختلفی شامل 66/6 درصد از مدل سگ سانان(beagle dogs, mongrel dogs)، 16/6 درصد از مدل‌های پریمات غیرانسانی (Macaques و baboons) و 16/6 درصد از مدل‌های جوندگان (Sprague Dawley rats و Wistar rats) استفاده کرده بودند. حیوانات کوچک‌تر ارزان‌تر و در دسترس‌تر هستند و برای مطالعات ابتدایی بر روی زیست ماده‌ها مناسب‌تر می‌باشند. ولی سیستم دنتو الوئولر حیوانات بزرگ‌تر بخصوص Non-human primates به انسان شبیه‌تر است، به‌طوری که مشابه انسان تحت تاثیر پلاک میکروبی به بیماری‌های پریودنتال مبتلا می‌شوند. هزینه بالا، پیچیدگی نگهداری و ملاحظات اخلاقی از محدودیت‌های این مدل‌های حیوانی است، لذا در مراحل قبل از مطالعات کارآزمایی بالینی بر روی انسان مورد استفاده قرار می‌گیرند(47).

محدودیت‌های مطالعه

درمان‌های رژنراتیو نیازمند شواهد بافت شناسی از موفقیت در بازسازی مجدد پریودنشیوم می‌باشد که این موضوع با ارزیابی تمامی بافت‌های حمایت‌کننده دندان بر روی سطح ریشه از پیش بیمار شده در مطالعات حیوانی با کنترل مناسب، حاصل می‌شود(48). در بررسی مطالعات، عدم هماهنگی فراوانی در گزارش پیامدهای رژنراسیون و نوع ضایعات استخوانی پریودنتال ایجاد شده (ضایعات التهابی حاد یا مزمن) در بین مطالعات مختلف وجود داشت. لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده تلاش شود نتایج هیستولوژیکی بازسازی تمام انساج پریودنتال اعم از سمان، استخوان و لیگامان پریودونتال گزارش گردد.

با ارزیابی مطالعات بررسی شده در این مقاله مروری، به نظر می‌رسد استفاده از تغییردهنده‌های زیستی مانند فاکتورهای رشدی، می‌تواند اثر مثبتی بر رژنراسیون انساج پریودنتال علی‌الخصوص بازسازی سمان و استخوان در ضایعات داخل استخوانی مدل‌های حیوانی داشته باشد. مطالعات انسانی بعدی جهت استفاده کلینیکی از این مواد زیستی مورد نیاز است.

References

1. Jain N, Jain GK, Javed S, Iqbal Z, Talegaonkar S, Ahmad FJ, et al. Recent approaches for the treatment of periodontitis. Drug Discov Today 2008; 13(21-22): 932-943.
2. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. Periodontol 2013; 62(1): 203-217.
3. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjo UM. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. Periodontol 2006; 41: 30-47.
4. Chisini LA, Conde MCM, Grazioli G, Martin ASS, Carvalho RV, Sartori LRM, et al. Bone, Periodontal and Dental Pulp Regeneration in Dentistry: A Systematic Scoping Review.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

Braz Dent J 2019; 30(2): 77-95.

5. Wang HL, Cooke J. Periodontal regeneration techniques for treatment of periodontal diseases. Dent Clin North Am 2005; 49(3): 637-659.
6. Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. Periodontol 2000; 24: 253-269.
7. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993; 260(5110): 920-926.
8. Ward BB, Brown SE, Krebsbach PH. Bioengineering strategies for regeneration of craniofacial bone: a review of emerging technologies. Oral Dis 2010; 16(8): 709-716.
9. Pilipchuk SP, Plonka AB, Monje A, Taut AD, Lanis A, Kang B, et al. Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. Dent Mater 2015; 31(4): 317-338.
10. Funda G, Taschieri S, Bruno GA, Grecchi E, Paolo S, Girolamo D, et al. Nanotechnology Scaffolds for Alveolar Bone Regeneration. Materials (Basel) 2020; 13(1): 201.
11. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85(6): 638-646.
12. Sallum EA, Ribeiro FV, Ruiz KS, Sallum AW. Experimental and clinical studies on regenerative periodontal therapy. Periodontol 2019; 79(1): 22-55.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.
14. Anzai J, Nagayasu-Tanaka T, Terashima A, Asano T, Yamada S, Nozaki T, et al. Long-term observation of regenerated periodontium induced by FGF-2 in the Beagle dog 2-wall periodontal defect model. PLoS ONE 2016; 11(7): e0158485.
15. Anzai J, Kitamura M, Nozaki T, Nagayasu T, Terashima A, Asano T, et al. Effects of concomitant use of fibroblast growth factor (FGF)-2 with beta-tricalcium phosphate (β-TCP) on the beagle dog 1-wall periodontal defect model. Biochem Biophys Res Commun 2010; 403(3-4): 345-350.
16. Shirakata Y, Taniyama K, Yoshimoto T, Miyamoto M, Takeuchi N, Matsuyama T, et al. Regenerative effect of basic fibroblast growth factor on periodontal healing in two-wall intrabony defects in dogs. J Clin Periodontol 2010; 37(4): 374-381.
17. Oortgiesen DA, Walboomers XF, Bronckers AL, Meijer GJ, Jansen JA. Periodontal regeneration using an injectable bone cement combined with BMP-2 or FGF-2. J Tissue Eng Rege Med 2014; 8(3): 202-209.
18. Ogawa K, Miyaji H, Kato A, Kosen Y, Momose T, Yoshida T, et al. Periodontal tissue engineering by nano beta-tricalcium phosphate scaffold and fibroblast growth factor-2 in one-wall infrabony defects of dogs. J Periodontal Res 2016; 51(6): 758-767.
19. Nagayasu-Tanaka T, Anzai J, Takaki S, Shiraishi N, Terashima A, Asano T, et al. Action Mechanism of Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) in the Promotion of Periodontal Regeneration in Beagle Dogs. PLoS One 2015; 10(6): e0131870.
20. Matsuse K, Hashimoto Y, Kakinoki S, Yamaoka T, Morita S. Periodontal regeneration induced by porous alpha-tricalcium phosphate with immobilized basic fibroblast growth factor

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

in a canine model of 2-wall periodontal defects. Med Mol Morphol 2018; 51(1): 48-56.

21. Lee AR, Choi H, Kim JH, Cho SW, Park YB. Effect of serial use of bone morphogenetic protein 2 and fibroblast growth factor 2 on periodontal tissue regeneration. Implant Dent 2017; 26(5): 664-673.
22. Wang B, Mastrogiacomo S, Yang F, Shao J, Ong MMA, Chanchareonsook N, et al. Application of BMP-Bone Cement and FGF-Gel on Periodontal Tissue Regeneration in Nonhuman Primates. Tissue Eng Part C Methods 2019; 25(12): 748-756.
23. Shirakata Y, Takeuchi N, Yoshimoto T, Taniyama K, Noguchi K. Effects of enamel matrix derivative and basic fibroblast growth factor with β-tricalcium phosphate on periodontal regeneration in one-wall intrabony defects: An experimental study in dogs. Int J Periodontics Restorative Dent 2013; 33(5): 641-649.
24. Yamashita M, Lazarov M, Jones AA, Mealey BL, Mellonig JT, Cochran DL. Periodontal regeneration using an anabolic peptide with two carriers in baboons. J Periodontol 2010; 81(5): 727-736.
25. Lee JS, Wikesjö UME, Park JC, Jang YJ, Pippig SD, Bastone P, et al. Maturation of periodontal tissues following implantation of rhGDF-5/β-TCP in one-wall intra-bony defects in dogs: 24-week histological observations. J Clin Periodontol 2012; 39(5): 466-474.
26. Lee JS, Wikesjo UM, Jung UW, Choi SH, Pippig S, Siedler M, et al. Periodontal wound healing/regeneration following implantation of recombinant human growth/differentiation factor-5 in a beta-tricalcium phosphate carrier into one-wall intrabony defects in dogs. J Clin Periodontol 2010; 37(4): 382-389.
27. Kwon DH, Bennett W, Herberg S, Bastone P, Pippig S, Rodriguez NA, et al. Evaluation of an injectable rhGDF-5/PLGA construct for minimally invasive periodontal regenerative procedures: A histological study in the dog. J Clin Periodontol 2010; 37(4): 390-397.
28. Emerton KB, Drapeau SJ, Prasad H, Rohrer M, Roffe P, Hopper K, et al. Regeneration of periodontal tissues in non-human primates with rhGDF-5 and beta-tricalcium phosphate. J Dent Res 2011; 90(12): 1416-1421.
29. Nevins M, Nevins ML, Karimbux N, Kim SW, Schupbach P, Kim DM. The combination of purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB and equine particulate bone graft for periodontal regeneration. J Periodontol 2012; 83(5): 565-573.
30. Chang PC, Dovban AS, Lim LP, Chong LY, Kuo MY, Wang CH. Dual delivery of PDGF and simvastatin to accelerate periodontal regeneration invivo. Biomaterials 2013; 34(38): 9990-9997.
31. Zuolin J, Hong Q, Jiali T. Dental follicle cells combined with beta-tricalcium phosphate ceramic: A novel available therapeutic strategy to restore periodontal defects. Med Hypotheses 2010; 75(6): 669-670.
32. Chien KH, Chang YL, Wang ML, Chuang JH, Yang YC, Tai MC, et al. Promoting Induced Pluripotent Stem Cell-driven Biomineralization and Periodontal Regeneration in Rats with Maxillary-Molar Defects using Injectable BMP-6 Hydrogel. Sci Rep 2018;8(1):114.
33. Calin C, Patrascu I. Growth factors and beta-tricalcium phosphate in the treatment of periodontal intraosseous defects: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Oral Biol 2016; 66: 44-54.
34. Nagayasu-Tanaka T, Anzai J, Takaki S, Shiraishi N, Terashima A, Asano T, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]

Action mechanism of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in the promotion of periodontal regeneration in beagle dogs. PLoS One 2015; 10(6): e0131870.

35. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. J Periodontol 1993; 64(4): 261-268.
36. Kim CS, Choi SH, Chai JK, Cho KS, Moon IS, Wikesjo UM, et al. Periodontal repair in surgically created intrabony defects in dogs: influence of the number of bone walls on healing response. J Periodontol 2004; 75(2): 229-235.
37. Wang C, Liu Y, Fan Y, Li X. The use of bioactive peptides to modify materials for bone tissue repair. Regen Biomater 2017; 4(3): 191-206.
38. Qiu ZY, Chen C, Wang XM, Lee IS. Advances in the surface modification techniques of bone-related implants for last 10 years. Regen Biomater 2014; 1(1): 67-79.
39. Li F, Yu F, Xu X, Li C, Huang D, Zhou X, et al. Evaluation of Recombinant Human FGF-2 and PDGF-BB in Periodontal Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep 2017; 7(1): 65.
40. Schmid GJ, Kobayashi C, Sandell LJ, Ornitz DM. Fibroblast growth factor expression during skeletal fracture healing in mice. Dev Dyn 2009; 238(3): 766-774.
41. Xiao L, Naganawa T, Lorenzo J, Carpenter TO, Coffin JD, Hurley MM. Nuclear isoforms of fibroblast growth factor 2 are novel inducers of hypophosphatemia via modulation of FGF23 and KLOTHO. J Biol Chem 2010; 285(4): 2834-2846.
42. Lee HJ, Koh WG. Hydrogel micropattern-incorporated fibrous scaffolds capable of sequential growth factor delivery for enhanced osteogenesis of hMSCs. ACS Appl Mater Interfaces 2014; 6(12): 9338-9348.
43. Wang L, Zou D, Zhang S, Zhao J, Pan K, Huang Y. Repair of bone defects around dental implants with bone morphogenetic protein/fibroblast growth factor-loaded porous calcium phosphate cement: a pilot study in a canine model. Clin Oral Implants Res 2011; 22(2): 173-181.
44. Nakamura T, Yamamoto M, Tamura M, Izumi Y. Effects of growth/differentiation factor-5 on human periodontal ligament cells. J Periodontal Res 2003; 38(6): 597-605.
45. Lee J, Wikesjo UM. Growth/differentiation factor-5: pre-clinical and clinical evaluations of periodontal regeneration and alveolar augmentation--review. J Clin periodontol 2014; 41(8): 797-805.
46. Kuniyasu H, Hirose Y, Ochi M, Yajima A, Sakaguchi K, Murata M, et al. Bone augmentation using rhGDF-5-collagen composite. Clin Oral Implants Res 2003; 14(4): 490-499.
47. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Animal models for periodontal regeneration and peri-implant responses. Periodontol 2015; 68(1): 66-82.
48. Sanz M, Jepsen K, Eickholz P, Jepsen S. Clinical concepts for regenerative therapy in furcations. Periodontol 2015; 68(1): 308-332.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-05]