

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

Zeynab Farimani¹,
Mojgan Paknejad²,
Mahboubeh Bohloul³,
Navid Yusefi⁴,
Neda Izadi⁵,
Solmaz Akbari⁶

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 SYRCL 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)

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

- ¹ زینب فریمانی
- ² مٹرگان پاکنژاد
- ³ محبوبہ بھلولی
- ⁴ نوید یوسفی
- ⁵ ندا ایزدی
- ⁶ سولماز اکبری

چکیده

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

مواد و روش ها: با جست و جو در منابع اطلاعاتی، تمامی مطالعاتی که به بررسی اثر تغیردهنده های زیستی بر بازسازی انساج پرپودنتال در ضایعات داخل استخوانی مدل های حیوانی در بازه مارس 2020-2010 میلادی پرداخته بودند، جمع آوری شدند. غربالگری مطالعات براساس معیارهای مورد نظر انجام و ارزیابی کیفیت مقالات با ابزار SYRCLC صورت گرفت. سپس فراتحلیل برای مطالعات واجد شرایط انجام شد.

یافته ها: بعد از غربالگری عنوان، چکیده و متن کامل مقالات، در نهایت 18 مطالعه 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 ($1/58\text{mm}$ ، $1/12-2/03$ % CI: $0/84-1/70$ ، $1/27\text{mm}$) و سمیتوم ($P < 0/001$ ، $0/95$ % CI: $0/84-1/70$) می‌گردد.

استنتاج: استفاده از تغییردهنده‌های زیستی مانند فاکتورهای رشدی، می‌تواند اثر مثبتی بر رژنراسیون انساج پرودنتال 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 پریدنتال، ضایعات داخل استخوانی، مطالعات حیوانی

مقدمه

پریودونیت، شایع‌ترین بیماری التهابی داخل دهان به‌شمار می‌رود که به دنبال تجمع بیوفilm دندان‌ای ایجاد می‌شود. این بیماری تظاهرات متعددی دارد که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از التهاب لثه و قرمزی، از دست رفتن انساج

E-mail: soolmaz.akbari@gmail.com

مؤلف مسئول: سولماز اکبری: تهران: دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

1. استاد بار، گروه پر بودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شکی، البرز، کرچ، ایران

2. استاد، گروه بهیو دانتسکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، تهران، تهران، ایران

3. استاد بار، گوه در مان سلول، دانشکده فناوری های نوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

4. **دستیار تخصصی** و **ته‌های دندانپزشکی**، **دانشکده دندانپزشکی**، **دانشگاه علوم پزشکی**، **تهران**، **ایران**.

5. دانشجوی دکتری، ابدامه دهی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت و سلامت عمومی

6. دانش آموزان که تخته قاطب را از کتابخانه یا از اینترنت پیدا کرده اند، به آن گروه ها تقسیم می شود.

0. داسپار، مرکز تحقیقات ایمپلنت های دندان، گروه پروتزیستیکس، داسکده دندانپزشکی دانش

تاریخ دریافت: 1399/8/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/8/25 تاریخ

کلینیکی و پاراکلینیکی فاکتورهای رشدی متنوعی برای بازسازی انساج پریدنتال مورد مطالعه قرار گرفته اند که مهم ترین 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)، $TGF-\beta$ (Transforming growth factor: فاکتور رشدی تراپختی بتا)، EMD (Enamel matrix derivative: مشتقات ماتریکس مینایی)، خانواده BMPs (Bone morphogenic proteins: پروتئین‌های مورفونیک استخوان) و VEGF (Vascular endothelial growth factor: فاکتوررشدی اندوتلیال عروقی) (9-11). با این که عمده تحقیقات به نوعی اثربخشی این عوامل را نشان داده‌اند، اما پراکندگی بسیار زیادی در نوع ضایعات پریدنتال مورد مطالعه، روش اجرا و نتایج این مطالعات وجود دارد (12).

مطالعات حیوانی سال‌هاست که به‌منظور درک بهتر روند فیزیولوژیک، هیستولوژیک و پاتولوژیک مداخلات درمانی، طراحی می‌شوند. نتایج این دسته مطالعات عمیقاً 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 نظام‌مند، ارزیابی تاثیر عملکردی تغییردهنده‌های رشدی بر روی روند رژنراسیون انساج پریدنتال در ضایعات داخل استخوانی پریدنتال می‌باشد. به این ترتیب به این سوال پاسخ می‌دهیم که اضافه کردن تغییردهنده‌های زیستی تا چه اندازه می‌تواند نتایج درمان‌های بازسازی انساج پریدنتال را افزایش دهد.

مواد و روش‌ها

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

پریدنتال، تحلیل لثه، تحلیل استخوان آلوئول و در نهایت از دست دادن دندان‌ها (1). درمان‌های مختلفی برای بیماری‌های پریدنتال ارائه شده‌اند ولی عمده آن‌ها بر حذف و کنترل عامل ایجادکننده بیماری و دسترسی بهتر به سطوح ریشه جهت حذف پلاک میکروبی تمرکز دارند. از آن‌جا که هدف نهایی از درمان‌های پریدنتال توقف پیشرفت بیماری و بازسازی تمامی انساج پریدنتال از دست رفته است (2)، لذا دستیابی به رژنراسیون همزمان بافت‌های پریدنتال همچنان چالش بزرگی در این زمینه محسوب می‌شود (3،4). در همین راستا، در سال‌های اخیر تکنیک‌های متنوعی با و یا بدون کاربرد مواد پیوندی به منظور بازسازی بافت‌های پریدنتال معرفی و مطالعه شده‌اند (5،6). 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 دندان به سمتوبلاست، فیبروبلاست و استئوبلاست تمایز پیدا می‌کنند که به ترتیب سمان (Cementum)، PDL (Periodontal Ligament) و استخوان آلوئولار را تشکیل می‌دهند. Microenvironment که باعث تشکیل بافت‌های حمایت‌کننده دندان می‌شود، پس از تکامل دندان باقی نمی‌ماند و لذا ترمیم پریدنتال آسیب دیده از دست رفته پس از بلوغ دندان به دشواری صورت می‌گیرد (4،7). مهندسی بافت به عنوان یک روش زیست مهندسی، قادر به شبیه‌سازی این microenvironment 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 پریدنتال توسط عوامل متعددی جهت‌دهی می‌شود که از این میان می‌توان به فاکتورهای رشدی، اینترلوکین‌ها، سایتوکاین‌ها و ویتامین‌ها اشاره کرد. در مطالعات

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 تجربی In vivo
(درون جاننداری) به زبان انگلیسی یا فارسی در مدل های
حیوانی تا ماه مارس 2020 که از یک فاکتور رشدی،
سایتوکاین، اینترلوکین یا ویتامین جهت بازسازی نقایص
داخل استخوانی پریدونتال استفاده کرده اند، بود.
معیارهای خروج شامل: (1) مطالعاتی که از ژن درمانی یا
درمان به وسیله سلول های بنیادی استفاده کرده بودند،
(2) مطالعاتی که از مدل های ضایعاتی غیر از ضایعات داخل
استخوانی (مانند نقایص غیر پریدونتال، نقایص فورکا و
نقایص دهیسنس استخوان باکال) استفاده کرده بودند، بود.

انتخاب مطالعه

فرایند انتخاب مطالعه، استخراج داده و ارزیابی
کیفیت فرایند، توسط دو نفر پژوهشگر (ز.ف و م.ب)
به صورت مستقل انجام شد. هر گونه عدم توافق با
مشورت پژوهشگر سوم (س.ا) بر طرف گردید. بعد از
جستجوی مقالات، چکیده آنها وارد نرم افزار
Endnote شده و حذف موارد تکراری (Duplicate) انجام شد.
سپس غربالگری اولیه بر اساس 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،

تأییدیه 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: دیفکت های اینترابونی پریدونتال (۱، ۲ و ۳ دیواره)
در مدل حیوانی که با روش های رزراتیو پریدونتال درمان
می شوند.

I: ضایعات اینترابونی پریدونتال که درمان
بازسازی پریدونتال با استفاده همزمان از فاکتورهای
موثر بر رشد شامل growth factors، اینترلوکین ها،
سایتوکاین ها و ویتامین ها انجام شده اند.

C: ضایعات اینترابونی پریدونتال که یا درمان
نشده اند یا درمان بازسازی پریدونتال بدون فاکتورهای
موثر بر رشد را دریافت کرده اند.

O: میزان رزراتسیون انساج پریدونتال 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، کنفرانس ها،
نامه ها و نظرات مجلات، وارد مطالعه شدند. منابع
اطلاعاتی MEDLINE, EMBASE, Web of Science
و Goggle Scholar بر اساس استراتژی جست و جو برای
هر یک، مورد بررسی قرار گرفت و جستجو با استفاده
از ترکیب های مختلف کلید واژه های به دست آمده از
MeSH و همچنین کلید واژه های متنی (برای مواردی
که MeSH تعریف نشده بود) بر اساس دستورالعمل
راهنمای هر پایگاه اطلاعاتی انجام شد. همچنین جستجو
به صورت دستی در مجلات مرتبط و فهرست منابع
مطالعات انجام شد. نمونه ای از استراتژی جست و جو در
PubMed در زیر می آید:

((periodontal[Title/Abstract]) OR periodontal
regeneration [Title/Abstract]) OR periodontal

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 داده‌ها

به علت تعداد کم مطالعات در گروه‌های ضایعات دو و سه دیواره، فراتحلیل فقط برای مطالعات در گروه ضایعات یک دیواره‌ای که ارزیابی کمی 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 هتروژنیته اندازه اثرها، از مربع کای (Chi-squared test) و I^2 استفاده شد. به علت هموزن بودن اثرات در بین مطالعات از Fixed model در متاآنالیز استفاده شد.

یافته‌ها

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 آن‌ها جهت بررسی دقیق دریافت شد و در نهایت 18 مقاله مورد ارزیابی کیفی قرار گرفت. تصویر شماره 1 روند انتخاب مطالعات بر اساس نوع ضایعه داخل استخوانی پرودنتال به سه دسته ضایعات استخوانی یک دیواره‌ای (9 مطالعه)، دو دیواره‌ای (4 مطالعه) و سه دیواره‌ای

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

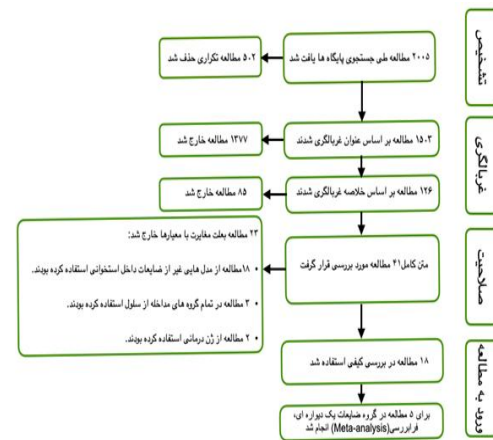
متغیرهای مورد بررسی

متغیرهای مورد مطالعه تماماً 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 می‌باشد: 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). از عبارات بله، خیر، نامشخص به ترتیب برای قضاوت به صورت خطر کم، خطر بالا و

(5 مطالعه) تقسیم شدند (تصویر شماره 2). خصوصیات و مشخصات مطالعات وارد شده در جدول 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 تاثیر تغییر دهنده های زیستی متنوعی را بر بازسازی انساج پریودنتال بررسی کرده بودند که شامل FGF-2 (درصد 55/5)، GDF-5 (27/77 درصد)، PDGF (27/77 درصد)، BMP-2 (16/6 درصد)، EMD (11/1 درصد)، BMP-6 (32 درصد)، و Anabolic Peptide (24 درصد) بود. همچنین یک مطالعه از پپتید آنابولیک استفاده کرده بودند. هیچ مطالعه ای از اینترلوکین ها و ویتامین ها به عنوان تغییر دهنده بیولوژیکی روند ترمیم استفاده نکرده بودند. فاکتورهای رشدی بر روی حامل های مختلفی بارگذاری شده بودند. عمده مطالعات (66/6 درصد) از داربست تری کلسیم فسفات (TCP) استفاده کرده بودند، که یک ماده پیوندی سنتتیک و زیست

سازگار است و به علت خصوصیات استئوکانداکتیویته، داربست مناسبی برای فاکتورهای رشدی است (33). این ماده در مدت 0/5 تا 1/5 سال با بافت استخوانی جایگزین می شود. هیدروکسی پروپیل سلولز (HPC) (در 22/2 درصد مطالعات)، داربست های کلاژنی (در 11/1 درصد مطالعات) و پلی استرها (در 11/1 درصد مطالعات) سایر حامل های مورد بررسی در مطالعات بودند. پیامدهایی که به عنوان جزئی از رژنراسیون پریودنتال در این مطالعات به صورت آنالیز بافت شناسی مورد بررسی قرار گرفته بود عمدتاً 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 اپی تلیومی 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 می باشد.



تصویر شماره 3: ارزیابی کیفیت هر آیتیم ریسک سوگیری بصورت درصد در بین تمام مطالعات نمایش داده شده است. محور افقی نشان دهنده درصد پاسخ ها به سوالات در ابزار SYRCL risk of bias می باشد. هر رنگ نشان دهنده سطح مختلفی از سوگیری می باشد: قرمز برای ریسک بالا، سبز برای ریسک پایین و زرد برای ریسک نامشخص

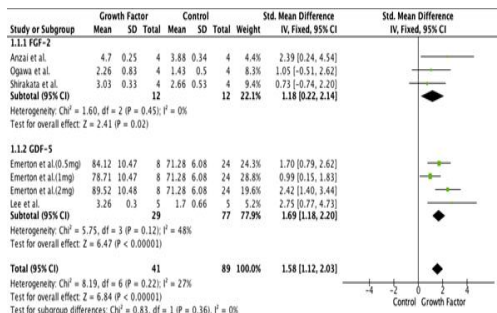
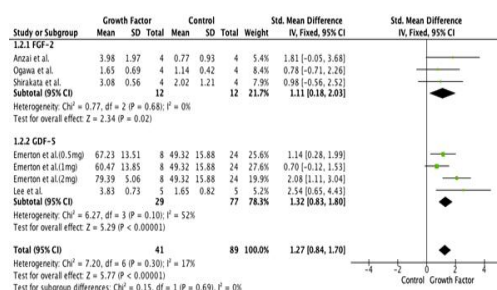
جدول شماره 1: مشخصات مطالعات وارد شده در بررسی نظام مند

نویسنده مطالعه / سال	حیوان مورد مطالعه / سن حیوان / وزن حیوان	نوع و ابعاد ضایعه	گروه بندی نمونه ها	مدت زمان / فالو آپ (هفته)	پارامتر های مورد ارزیابی	خلاصه نتایج
Anzai و همکاران / (2010) (15)	سگ بیگل ماده (n=4) 77 ± 91 ماه	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 5 میلیتر	1) 0.3% FGF-2 + β -TCP (n=4) 2) β -TCP (n=4)	6	عقب ضایعه (میلیمتر) رژزاسیون PDL (میلیمتر) فاصله تا اپیتیم جاکنتال (میلیمتر) رژزاسیون مستوم (میلیمتر) ارتفاع استخوان جدید (میلیمتر)	طول PDL، طول سنان بازخاخ و سطح استخوان بازسازی شده در گروه تست به صورت معنی داری بالاتر بود.
Kwon و همکاران / (2010) (27)	سگ بیگل (n=5) 15 ماه 9 ± 13 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 4 میلیتر	1) 500mg rhGDF-5 + β -TCP (n=10) 2) 0.3 mg/ml rhPDGF + β -TCP (n=10)	8	ارتفاع ضایعه (میلیمتر) اپیتیم چسبنده (میلیمتر) بافت پیوندی چسبنده (میلیمتر) رژزاسیون مستوم (میلیمتر) رژزاسیون استخوان (ارتفاع - میلیمتر) رژزاسیون استخوان (سطح - میلیمتر مربع)	ضایعاتی که در آنها از rhGDF-5/ β -TCP استفاده شده بود افزایش چشمگیری در تشکیل استخوان و سنان در مقایسه با تواحی دریافت کننده rhPDGF بودند.
Yamashita و همکاران / (2010) (24)	بایون ماده (Papio anubis) (n=5) 15 ± 5 سال 13 ± 15 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 3 میلیمتر (عرض مزودیستالی)	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 مستوم (میلیمتر) ضخامت مستوم (میکرومتر) ضخامت PDL (میکرومتر)	تفاوت آماری معنی داری بین گروه ها در ارتباط با میانگین طول سنان و PDL تازه تشکیل شده وجود نداشت.
Lee و همکاران / (2010) (23)	سگ بیگل ز (n=15) 15 ماه 10 ± 15 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 4 میلیتر	1) rhGDF-5/ β -TCP (n=5) 2) β -TCP solo 3) sham-surgery control	8	ارتفاع ضایعه (میلیمتر) چسبندگی اپیتیم (میلیمتر) بافت پیوندی چسبنده (میلیمتر) رژزاسیون مستوم (میلیمتر) رژزاسیون استخوان (ارتفاع - میلیمتر) رژزاسیون استخوان (سطح - میلیمتر مربع)	میزان تشکیل استخوان و سنان جدید بصورت معنی دار در گروه rhGDF-5/ β -TCP نسبت به گروه کنترل b-TCP و sham-surgery بیشتر بود. میزان چسبندگی اپیتیم در گروه های rhGDF-5/ β -TCP و sham-surgery بصورت چشمگیری کمتر از گروه b-TCP بود.
Emerton و همکاران / (2011) (18)	بایون (Papio hamadryas) (n=12) 13 ± 5 سال 12 ± 26 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 3 ± 2 میلیمتر (عرض) 7 ± 9 میلیمتر (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 سنان (D) ارتفاع استخوان آوتولار (D) ارتفاع PDL (D) تیم استخوان (D) تیم بافت نرم (D)	رژزاسیون اسناج پرودنتال شامل PDL سنان و استخوان آوتولار در تمام گروه های درمانی همراه با افزایش وابسته به دوز برای گروه های درمان شده با rhGDF-5 مشاهده شد.
Lee و همکاران / (2012) (21)	سگ بیگل ز (n=9) 15 ماه 9 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 4 x 4 میلیتر	1) 0.5 mg rhGDF-5 + β -TCP (n=10) 2) OFD (n=8)	24	تعداد متوسط استوسیت ها بافت میترالیه (I) استخوان woven (I) عرض مستوم (I) عرض (I)	ارزیابی بافت شناسی رژزاسیون استخوان آوتولار و مستوم هیچ تفاوت معنی داری راین 8 و 24 هفته نشان نداد. تعداد الیف شاری تغییر معنی داری در 24 هفته نسبت به 8 هفته نشان نداد. این وجود سنان بازسازی شده ضخامت و میزان معنی شدن بالاتری را در 24 هفته نشان داد.
Shirakata و همکاران / (2013) (23)	سگ بیگل ز (n=4) 15 ± 11 سال 11, 6 ± 12, 6 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 5 x 5 میلیتر	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 μ m) (n=4)	10	ارتفاع ضایعه (میلیمتر) مهاجرت اپیتیم چسبنده (میلیمتر) مهاجرت بافت پیوندی (میلیمتر) استخوان جدید (میلیمتر) سنان جدید (میلیمتر)	تفاوت معنی داری بین گروه ها از لحاظ میزان تشکیل استخوان جدید وجود نداشت. میزان تشکیل مستوم جدید به صورت معنی داریه میزان بالاتری در گروه مهاجرت اپیتیم چسبنده (میلیمتر) استخوان جدید (میلیمتر) سنان جدید (میلیمتر)
Ogawa و همکاران / (2016) (18)	سگ بیگل ماده (n=4) 10 ماه 9 ± 10 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 3 میلیتر	1) 50 μ g 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 سنان مانند (میلی متر) تحلیل لکه (میلی متر)	میزان تشکیل استخوان بافت سنان و بافت شبه PDL جدید به صورت معنی دار در گروه درمان شده با 2-FGF نسبت به گروه دارست کلارینی بالاتر بود در مجموع استفاده از دارست β -TCP حاوی 2-FGF بافت رژزاسیون بالاتر اسناج پرودنتال به میزان قابل توجهی نسبت به گروه دارست کلارینی شده همچنین تحلیل لکه به صورت چشمگیری در گروه دارست کلارینی مشاهده شد.
Lee و همکاران / (2017) (21)	سگ مونگل ز (n=6) 18 ماه 25 ± 30 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی یک دیواره 5 x 4 x 4 میلیتر	1) 1 mg/ml BMP2 + synthetic bone graft* (n=6) 2) FGF-2 + BMP2 synthetic bone graft* (n=6) 3) EMD + β -TCP (n=6)	8	حجم استخوان جدید (میلی متر مکعب) حجم ماده پیوندی (میلی متر مکعب) استخوان جدید (I) ماده پیوندی باقیمانده (I) مستوم جدید (I) جدید PDL (I)	میزان تشکیل استخوان، سنان 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 سنان و تعداد عروق خونی معنی دار بود.
Shirakata و همکاران / (2010) (16)	سگ بیگل (n=4) 13 ± 18 ماه 12 ± 14 کیلو گرم	ضایعه داخل استخوانی دو دیواره 5 x 5 x 5 میلیتر	1) 0.5 mg/ml PDGF- β -TCP particles (n=4) 2) 0.3% rhbFGF-2 in HPC (n=4) 3) EMD (n=4) 4) OFD (OFD بنریزمان از طریق قلب (n=4)	8	ارتفاع ضایعه (میلی متر) مهاجرت اپیتیم چسبنده (میلی متر) مهاجرت بافت پیوندی (میلی متر) استخوان جدید (میلی متر) سنان جدید (میلی متر)	تشکیل استخوان به صورت معنی دار در گروه rhbFGF-2 در مقایسه با گروه EMD، OFD بیشتر بود در حلیه تفاوت معنی داری بین گروه های EMD و OFD وجود نداشت. گروه های EMD و PDGF/ β -TCP میزان تشکیل سنان و بافت شبه PDL بیشتر نسبت به گروه OFD نشان دادند. طول مهاجرت اپیتیم جاکنتال در گروه EMD به صورت معنی داری کوتاهتر از مقادیر متناظر در گروه های PDGF/ β -TCP و OFD، bFGF بود. میزان چسبندگی بافت پیوندی (بنون مستوم) در گروه OFD بطور معنی داری بیشتر از گروه های bFGF و PDGF/ β -TCP بود. هیچ تفاوت مشخصی بین گروه های bFGF و PDGF/ β -TCP در هیچ یک از پارامتر های هیستولوژیک مشاهده نشد.

شناسه مطالعه	حیوان مورد مطالعه	نوع و ابعاد ضایعه	گروه بندی نمونه ها	مدت زمان فالو آپ (هفته)	پارامتر های مورد ارزیابی	خلاصه نتایج
Nevins و همکاران/ (2012) (29)	سگ شکاری ماده (n=9)	ضایعه داخل استخوانی دو دیواره ابعاد ضایعه در دندان پرمول: 5 x 5 x 8 میلیمتر ابعاد ضایعه در دندان مول: 7 x 5 x 9 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 اپیتیم (میلی متر) اتصال بافت نرم (میلی متر) طول سستوم 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 پیکل ماده (n=24)	ضایعه داخل استخوانی دو دیواره 5 x 3 میلیمتر	1) FGF-2+HPC (n=14) 2) 60 μ L HPC (n=14) 3) Intact (n=16)	55.7	سطح استخوان جدید (میلی متر مربع) ارتفاع استخوان جدید (میلی متر) طول سستوم رزتره شده (میلی متر) طول PDL رزتره شده (میلی متر) فاصله تا اپیتیم چسبیده (میلی متر)	طول PDL سمان ارتفاع و سطح استخوان بازسازی شده در گروه FGF-2 به صورت معناداری بالاتر از گروه کنترل بود. FGF-2 باعث بهبود رزتراسیون بافتی اپیودنتال با کیفیتی مشابه با ترمیم فیزیولوژیک نرمال از لحاظ دانسیته استخوان ماتریکس ها و اتصال بافت همبندی میشود.
Matuse و همکاران/ (2018) (20)	سگ پیکل موش اسپراک دالی ن (n=6)	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 4 x 5 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 (I) نسبت سستوم جدید به ارتفاع کل (II) نسبت PDL جدید به ارتفاع کل (I)	میزان تشکیل استخوان سمان و PDL جدید در گروه bFGF به صورت معناداری بالاتر از گروه کنترل بود. محتوای معدنی بالایی در گروه bFGF در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد.
Chang و همکاران/ (2013) (30)	موش اسپراک دالی ن (n=16)	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 2 x 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 سستوم (میلیمتر)	میزان تشکیل سمان جدید بیشتری بصورت معنی دار در گروه SP در مقایسه با گروه XX مشاهده شد. استئوژنزد در تمام گروههایی که از مولکول های فعال زیستی استفاده کرده بودند مشاهده شد و در گروه SB و SP بالاتر بود. ورود الیاف با جهت گیری مایل مشابه با PDL طبیعی در تمام گروه های درمان شده با PDGF قابل مشاهده بود.
Oongjesen و همکاران/ (2014) (17)	موش ویسار (n=15)	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 2 x 1.7 میلیمتر	1) CaP 2) CaP/BMP-2 (1 microgram) 3) CaP/FGF-2 (2.5 microgram)	12	رشد پایین رونده اپیتیم (میلی متر) رزتراسیون 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 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 رزتراسیون PDL جدید در گروه CaP + BMP-2 در مقایسه با CaP به تنهایی وجود نداشت. باین 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 پیکل ماده (n=16)	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 5 x 5 x 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 سستوم جدید (میلی متر) طول اپیتیم رزتریوال (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 افزایش آئزپوزز در دیفکت اپیودنتال شد. تا بدین حدان 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 اسپراک دالی ن (n=16)	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	آنانیز بافت شناسی کمی انجام نشده است.	استخوان و سمان جدید فقط در دو گروه BMP-6 و BMP-6-hydrogel قابل مشاهده بود. اما تنها گروه BMP-6-hydrogel iPSCs توانست به ی د باعث القای تولید استخوان و PDL جدید شود.
Wang و همکاران/ (2019) (22)	پریمات ماکا کافاسیکولاریس (n=3)	ضایعه داخل استخوانی سه دیواره 3 x 5 x 4 میلیمتر	1) PGA/FGF2+CPC/BMP2 (n=5) 2) PGA+CPC (n=5)	12	رشد پایین رونده اپیتیم (I) رزتراسیون سستوم (II) حجم استخوان (I) PDL (II)	میزان رشد اپیتیم 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 (تا نری 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 (دیریدمان از طریق فلپ)
EMD	Enamel matrix derivative (مشتقات ماتریکس مینایی)
BMP	Bone morphogenetic protein (پروتئین های ریختی استخوان)
HPC	Hydroxypropyl cellulose (هیدروکسی پروپیل سلولوز)
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

بود. در سه مطالعه از FGF-2 به عنوان ماده موثر همراه با داربست استفاده شده بود که همگی باعث رژنراسیون بالاتر انساج پرودنتال نسبت به گروه‌های کنترل شده بود. هیدروکسی پروپیل سلولز (16,15) و آلفا تری کلسیم فسفات (20) داربست‌های مورد استفاده همراه با این ماده بود.



تصویر شماره 4: نمودار درختی (Forest plot) برای ضایعات یک دیواره ای براساس متغیرهای سمان (الف) و استخوان (ب).

ضایعات داخل استخوانی سه دیواره

رژنراسیون انساج پرودنتال با استفاده از تغییردهنده‌های زیستی در ضایعات سه دیواره، در پنج مطالعه این مرور نظام‌مند، مورد بررسی قرار گرفته بود. بهبود رشد استخوان جدید در استفاده از فاکتورهای رشدی در اکثر مطالعات نشان داده شده بود (34,32,30,17). این دسته از مطالعات بیش‌تر بر روی تولید و آزمایش حامل‌های جدید برای فاکتورهای رشدی متمرکز شده بودند. در دو مطالعه فرم قابل تزریق حامل به همراه فاکتور رشد ارزیابی شده بودند. در یکی از این مقالات فرم قابل تزریق سمان کلسیم فسفات میکروپوروس استفاده شده بود (17) و در مطالعه دیگر اثر BMP-6 به

ضایعات داخل استخوانی یک دیواره

از میان 18 مطالعه بررسی شده، 9 مطالعه به بررسی تاثیر تغییر دهنده‌های زیستی بر رژنراسیون پرودنتال در ضایعات یک دیواره‌ای پرداخته بودند. پتانسیل رژنراتیو تغییر دهنده‌های زیستی: rhGDF-5, FGF-2، پپتید آنابولیک، BMP2، و مشتقات ماتریکس مینایی (EMD) در این گروه مورد ارزیابی قرار گرفته بود. رژنراسیون انساج پرودنتال با استفاده از تغییر دهنده‌های زیستی همراه با داربست، نسبت به گروه‌های کنترل در 6 مطالعه، افزایش در مقادیر تولید استخوان و سمان جدید را نشان داد. در 7 مطالعه از 9 مطالعه در مدل ضایعه استخوانی یک دیواره‌ای، اضافه کردن تغییر دهنده بیوزیستی به‌طور معنی‌داری به بهبود بازسازی میزان استخوان و سمان جدید منجر شده بود (26-28, 15, 18, 21) همچنین افزایش طول PDL تولید شده در گروه تست نسبت به کنترل در 4 مطالعه مشهود بود (31, 28, 21, 18, 15). نتایج فراتحلیل مطالعات این دسته از ضایعات به تفکیک نوع فاکتور مورد استفاده و همچنین به‌صورت کلی، در نمودار درختی (Forest plot) تصویر شماره 4 نشان داده شده است. نتایج فراتحلیل نشان داد که اضافه کردن تغییر دهنده‌های زیستی باعث افزایش معنی‌دار بازسازی استخوان سمستوم (1.27mm, 95%CI[0.84;1.70], $P < 0.000$) و بازسازی (1.58mm, 95% CI[1.12;2.03], $P < 0.000$) در ضایعات داخل استخوانی یک دیواره‌ای می‌شود.

ضایعات داخل استخوانی دو دیواره

در این بررسی، چهار مطالعه اثر تغییر دهنده‌های زیستی بر رژنراسیون پرودنتال در ضایعات یک دیواره را مورد بررسی قرار داده بودند که همگی در مدل سگ انجام شده بود (29, 20, 16, 14). افزایش مقادیر تولید استخوان و سمان جدید با استفاده از فاکتورهای رشدی، در هر چهار مطالعه نشان داده شده بود. همچنین در سه مطالعه‌ای که به بررسی بافت شناسی تولید PDL پرداخته بودند، اثر مثبت استفاده از فاکتورهای رشد، مشخص

پریدونتال داخل استخوانی یکی از عوامل مهم تاثیر گذار بر پتانسیل رژنراسیون انساج پریدونتال بدنبال مداخلات جراحی است (36).

هر چه تعداد دیواره ها بیش تر باشد دسترسی به عروق خونی و سلول های پیش ساز بیش تر و ثبات لخته خونی مهیا تر خواهد بود. در این مرور نظام مند نتایج مطالعات بر اساس فاکتور تاثیر گذار شکل ضایعه استخوانی به صورت جدا گانه ارزیابی شدند.

تاثیر تغییر دهنده های زیستی بر رژنراسیون ضایعات استخوانی یک دیواره ای

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 ماده ها نباید فقط نقش حمایتگر و داربستی داشته باشند بلکه باید قابلیت اتصال به انساج مجاور و بازسازی بافت های مورد نظر در آن ضایعه را تسهیل کنند. از این رو است که اضافه کردن تغییر دهنده های زیستی به انواع زیست ماده ها، مورد توجه محققین قرار گرفته است (37، 38). نتایج فراهلیل نشان داد که اضافه کردن تغییر دهنده های 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 دیواره ای بهبود بخشد. فاکتورهای رشدی موثر 2، 5، FGF و BMP بود. تنها در مطالعه Yamashita و همکاران (24) تفاوت معنی داری بین گروه های مورد مطالعه مشاهده نشد. آن ها از یک پپتید آنابولیک که بر روی اسفنج کلاژنی بارگذاری شده بود (به عنوان حامل) و ماده پیوندی بتا تری کلسیم فسفات بر روی مدل میمون استفاده کردند. بر اساس نتایج مطالعه

همراه داربست هیدروژلی قابل تزریق بر نوسازی بافت های پریدونتال در ضایعات داخل استخوانی سه دیواره در مدل جوندگان مورد بررسی قرار گرفته بود. آن ها داربست را به عنوان 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 ورقه های نازکی که به صورت آهسته رهش فاکتور رشدی PDGF را آزاد می کردند، آزمایش شدند (30). تولید الیاف کلاژنی در لیگامان پریدونتال که با جهت گیری مایل مشابه با PDL طبیعی بین سمان و استخوان جدید قرار گرفته بودند، در تمام گروه های درمان شده با PDGF قابل مشاهده بود.

بحث

هدف نهایی از درمان های پریدونتال بازسازی کامل انساج از دست رفته به علت بیماری های التهابی پریدونتال و یا تروما است به نحوی که با بافت هایی با همان عملکرد و ساختار جایگزین شوند.

روش های جراحی متعدد و متنوعی 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 این ها معرفی شده و در بالین استفاده می شوند (5). علی رغم مشاهدات مثبت در مدل های حیوانی و انسانی، هنوز اطلاعات دقیقی که نشان دهد این تکنیک ها تا چه حد موفق هستند در دسترس نیست و همچنین قابلیت پیش بینی نتایج بالینی در این روش ها بسیار محدود است (12).

عوامل متعددی نظیر عوامل مرتبط با بیمار، عوامل مرتبط با جراح و عوامل مرتبط با ضایعه می توانند عمیقا بر روی نتایج درمان های بازسازی پریدونتال تاثیر بگذارند (35). شکل، ابعاد و تعداد دیواره های یک ضایعه

ما، جراحی رژنراتیو پرودنتال در ضایعات دو و سه دیواره‌ای در مدل‌های حیوانی مختلف در صورت اضافه کردن فاکتورهای رشدی به یک حامل، همگی به افزایش بازسازی ارتفاع و سطح استخوان و سمان جدید به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل منجر می‌شوند. در تعدادی از مقالات، پتانسیل رژنراتیو بعضی از فاکتورهای رشدی به صورت ترکیبی و یا به تنهایی با هم مقایسه شدند (23، 22، 17). هر کدام از فاکتورهای رشدی با توجه به ماهیت خود بر روی بخشی از اتفاقات ترمیم بافتی اثر می‌گذارند. بر اساس نتایج آماری این مطالعه، rhFGF-2 ساخت و بازسازی استخوان و سمنتوم جدید را در انواع ضایعات استخوانی پرودنتال در مدل‌های حیوانی بهبود می‌بخشد، این نتیجه همسو با نتایج یک مطالعه مروری است که تاثیر مثبت این فاکتور رشدی بر روی رژنراسیون پرودنتال در ضایعات استخوانی مطالعات انسانی را نشان داد (39). FGF-2 از سه طریق روند بازسازی پرودنتال را به خصوص در روزها و هفته‌های اول ترمیم تسهیل می‌کند. اولاً تکثیر سلول‌های فیروبلاستی مشتق از مغز استخوان و PDL را تسریع می‌کند، ثانیاً آنژیوژنر تسهیل می‌گردد و در آخر از آنجایی که به درجاتی باعث ترشح BMP-2 می‌شود، تمایز استئوبلاستی و ساخت استخوان را افزایش می‌دهد (34).

پتانسیل بازسازی پرودنتال دو فاکتور rhFGF-2 و BMP-2 در چند مطالعه باهم مقایسه شده است. Oortgiesen و همکاران (17) مشاهده کردند که BMP-injectable CaP 2+ بازسازی استخوان را تا 2/4 برابر گروه کنترل افزایش می‌دهد ولی بر روی ساخت PDL تاثیر چندانی ندارد. در مقابل بهترین نتیجه بازسازی همزمان استخوان و لیگامان پرودنتال جدید با ترکیب BMPs بر بازسازی لیگامان پرودنتال در مقایسه با بازسازی استخوان در مطالعات دیگری هم نشان داده شده است (21، 17). rhFGF-2 بیش تر در حین دوران ابتدایی ترمیم بیان می‌شود (40)، در حالی که BMP-2 به صورت

گسترده‌ای حین تمایز استیوژنیک بیان می‌گردد (41). در اثر آزادسازی برنامه‌ریزی شده این دو فاکتور، بهبود استیوژنر سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی نشان داده شده است (42). با این حال استفاده همزمان این فاکتورها ممکن است اثرات القایی، مهاری و یا دوگانه بر حسب زمان، دوزاژ و مدت درمان بر فعالیت استخوان سازی داشته باشد. Wang و همکاران در دو مطالعه یکی در مدل ضایعات استخوانی اطراف ایمپلنت (43) و دیگری در مدل ضایعات سه دیواره‌ای اطراف دندان (22) مشاهده کردند که ترکیب دو فاکتور rhFGF-2 و BMP-2 بهترین نتایج در بازسازی انساج پرودنتال را نسبت به گروه‌های کنترل موجب می‌شود. بر اساس نتایج مطالعه Lee و همکاران در 2017، ترکیب این دو فاکتور علاوه بر افزایش میزان تشکیل استخوان، سمان و PDL جدید، تعداد عروق خونی جدید بیش تری را نسبت به گروه BMP2 القا می‌کند (21).

یک نکته بالینی مهم دیگر در روند القا رژنراسیون غلظت موثر فاکتورهای رشدی است. در تمامی مطالعات از غلظت 0/3 درصد از rhFGF-2 استفاده شده بود. نتایج یک فراتحلیل بر روی مطالعات انسانی نشان داد که موثرترین غلظت این فاکتور، همین میزان مذکور است و پتانسیل بازسازی این ماده در غلظت‌های بالاتر و کم‌تر، کاهش می‌یابد (39). Emerton و همکاران با مقایسه غلظت‌های متفاوت فاکتور رشدی rhPDGF-5 در مدل میمونی به این نتیجه رسیدند که این فاکتور به صورت افزایش وابسته به دوز باعث بازسازی استخوان و سمان جدید می‌شود. بهترین نتیجه هیستولوژیک با غلظت 2 میلی گرم از این ماده به دست آمد (28).

یکی دیگر از فاکتورهای رشدی مورد بررسی در مطالعات وارد شده فاکتور رشد/تمایز شماره 5 (Growth/differentiation factor) است که عضوی از خانواده بزرگ فاکتور رشد تغییردهنده بتا (β -TFG) است. مطالعات سلولی توانایی القا تکثیر پرودنتال فیروبلاست (44)، سمنتوبلاست، استیوبلاست (در مراحل اولیه) و تحریک

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 رزراتیو نیازمند شواهد بافت شناسی از موفقیت در بازسازی مجدد پریدونشیوم 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 رزتراسیون و نوع ضایعات استخوانی پریدونتال 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 پریدونتال اعم از سمان، استخوان و لیگامان پریدونتال 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 رزتراسیون انساج پریدونتال 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.

تولید ماتریکس خارج سلولی تحت تاثیر این فاکتور را نشان داده‌اند (45). به نظر می‌رسد این فاکتور رشدی توانایی پیشبرد رزتراسیون 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 رزتراسیون تمامی انساج پریدونتال را به صورت وابسته به دوز و بدون عوارض جانبی قابل ملاحظه دارد (25-28). 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 پریماط 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، به طوری که مشابه انسان تحت تاثیر پلاک میکروبی به بیماری‌های پریدونتال مبتلا می‌شوند.

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.

- 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

- 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, Mastrogiacomio 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, Wikesjö 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.

- 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.