

Polymeric Membranes Used for Guided Periodontal Tissue Regeneration: A Review-Part I

Polymerization

Quarterly, 2018

Volume 8, Number 2

Pages 83-90

ISSN: 2252-0449

Saeed Beigi Burujeny^{1*}, Samal Babanzadeh²

1. Tissue Engineering and Regenerative Medicine Institute, Biomedical Engineering Department, Tehran Central Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Faculty of Polymer Science, Iran Polymer and Petrochemical Institute,

P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

Received: 29 August 2017, Accepted: 11 February 2018

Abstract

Periodontitis is one of the most widespread oral and dental diseases which results in damaging the periodontal tissues and finally may lead to healthy teeth losses. Recent surveys show that most adult in USA are suffering from chronic periodontitis. In recent years, different methods have been used to reconstruct periodontal defects. Guided tissue regeneration (GTR) is a surgical procedure that uses barrier membranes to protect physically the periodontal defect to hinder gingival epithelium and connective tissue cells invasion and promote the proliferation of cells with slow migration rate such as periodontal ligament and bone cells. Generally, the membranes used in GTR are divided into two types: resorbable and non-resorbable. In this review, various GTR membranes based on natural and synthetic polymers are introduced. Natural polymers include polysaccharides and polypeptides and synthetic polymers are usually based on polyesters. Both polymeric membranes have pros and cons. Although natural polymers exhibit appropriate biocompatibility and biodegradability, they usually suffer from inferior mechanical properties. In contrast, membranes based on synthetic polymers have appropriate mechanical strength. However, their biocompatibility is not comparable with natural polymers and their degradation products may lead to foreign body reactions.

Key Words

guided tissue regeneration,
guided bone regeneration,
polymeric membranes,
biodegradable polymer,
resorbable membrane

(*) To whom correspondence should be addressed.

E-mail: s.beigi85@gmail.com

مروری بر غشاهای پلیمری به کار رفته در بازسازی هدایت شده بافت پیرا دندانانی: بخش ۱

سعید بیگی بروجنی^{۱*}، سامال بابانزاده^۲

۱- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، گروه مهندسی پزشکی،

پژوهشکده مهندسی بافت و طب بازساختی

۲- تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم، گروه علوم پلیمر،

صندوق پستی: ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۳۹۶/۶/۷، پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۲۲

پریودنتیت از شایع‌ترین بیماری‌های دهان و دندان است که به تخریب بافت‌های پیرا دندانانی منجر می‌شود. در سال‌های اخیر، روش‌های متفاوتی برای بازسازی این بافت‌ها بررسی شده‌اند. بازسازی هدایت شده بافت، نوعی فن جراحی است که با استفاده از غشا به‌طور فیزیکی از بافت آسیب‌دیده در برابر مهاجرت پرتعداد سلول‌های پرسرعت، نظیر سلول‌های اپیتلیوم و بافت همبند لثه، محافظت کرده و بستر مناسبی برای استقرار و تکثیر سلول‌های بافت مدنظر دارای سرعت مهاجرت کمتر، مانند رباط پیرا دندانانی و استخوان آلوئول، فراهم می‌کند. در این مطالعه، انواع غشاهای پلیمری پرکاربرد در بازسازی ضایعات پیرا دندانانی بر پایه پلیمرهای طبیعی و سنتزی معرفی شده‌اند. پلیمرهای طبیعی مرسوم، شامل پلی‌ساکاریدها و پلی‌پپتیدها بوده و پلیمرهای سنتزی معمولاً بر پایه پلی‌استرها هستند. هر یک از این پلیمرها دارای معایب و مزایایی هستند. به‌عنوان مثال، اگرچه غشاهای برپایه پلیمرهای طبیعی دارای خواص زیستی مناسبی هستند، ولی استحکام مکانیکی آن‌ها معمولاً کم و چرخه تخریب کوتاهی دارند. در مقابل، غشاهای برپایه پلیمرهای سنتزی، از زیست‌تخریب‌پذیری قابل کنترل و استحکام مکانیکی مناسبی برخوردارند. با وجود این، فعالیت زیستی آن‌ها به خوبی پلیمرهای طبیعی نیست. همچنین در برخی از موارد، محصولات تخریب آن‌ها می‌توانند سبب بروز واکنش‌های التهابی جسم خارجی شوند.

بسیار ش

فصلنامه علمی-ترویجی

سال هشتم، شماره ۲.

صفحه ۹۰-۸۳، ۱۳۹۷

ISSN: 2252-0449

چکیده



سعید بیگی بروجنی



سامال بابانزاده

واژگان کلیدی

بازسازی هدایت‌شده بافت،
بازسازی هدایت‌شده استخوان،
غشای پلیمری،
پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر،
غشای جذب‌شده

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

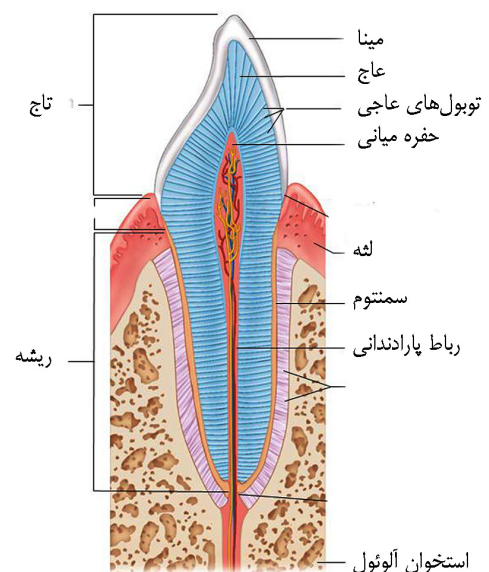
s.beigi85@gmail.com

مقدمه

دندان‌ها با بافت‌هایی به نام بافت‌های پیراندانی (periodontal) در حفره دهان نگهداری و محافظت می‌شوند. بافت‌های نگه‌دارنده دندان متشکل از بافت لثه، سمنتوم، استخوان آلوئول و رباط‌های ارتباط‌دهنده پیراندانی هستند (شکل ۱).

پریودنتیت (periodontitis) از شایع‌ترین بیماری‌های دهان و دندان است که به تحلیل استخوان تکیه‌گاه لثه منجر می‌شود. این بیماری که احتمال ابتلا به آن با افزایش سن تشدید می‌شود، سبب التهاب بافت‌های نگه‌دارنده دندان می‌شود که ممکن است به ازدست‌رفتن این بافت‌ها و بروز نقص‌های پیراندانی منجر شود. تشدید این ناهنجاری می‌تواند سبب شل شدن و ازدست‌رفتن دندان‌های سالم شود [۲].

نتایج پژوهش‌ها در کشور آمریکا نشان می‌دهند، حدود ۴۸٪ بزرگسالان از پریودنتیت مزمن رنج می‌برند. از این رو، امروزه یکی از مهم‌ترین مباحث علم پریودنتولوژی، ترمیم ضایعه‌های پیراندانی و بازسازی استخوان ازدست‌رفته فک، از راه تکنیک سلول‌های استخوانی است. با وجود این ترمیم نقص‌های پیراندانی، به‌واسطه رشد و تکثیر سریع‌تر بافت همبند لثه (gingival connective tissue) و سلول‌های اپیتلیال (epithelium) در محل ضایعه، دچار اختلال می‌شود. بنابراین، برای ترمیم موفقیت‌آمیز بافت آسیب‌دیده، ممانعت از هجوم سلول‌های با سرعت مهاجرت زیاد به محل بافت آسیب‌دیده و همچنین هدایت سلول‌های کم‌تحرک در محل ضایعه الزامی به‌نظر می‌رسد. در



شکل ۱- نمایی از سطح مقطع دندان و بافت‌های نگه‌دارنده اطراف آن [۱].

سال‌های اخیر، مهندسی بافت با استفاده از پلیمرهای زیست‌سازگار، روش‌های نوینی برای ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده ارائه کرده است. بازسازی هدایت‌شده بافت (guided tissue regeneration, GTR) و به‌طور ویژه بازسازی هدایت‌شده استخوان (guided bone regeneration, GBR) از مهم‌ترین روش‌های بازسازی مرسوم به‌شمار می‌آیند. به‌طور کلی، GTR و GBR نوعی فنون جراحی هستند که با استفاده از غشای متخلخل پلیمری، به‌طور فیزیکی از مهاجرت بافت‌ها و سلول‌های نامطلوب به محل ضایعه جلوگیری می‌کنند. در نتیجه، فضا و بستر مناسبی برای ترمیم بافت آسیب‌دیده با تکثیر سلول‌های مدنظر فراهم می‌شود [۳].

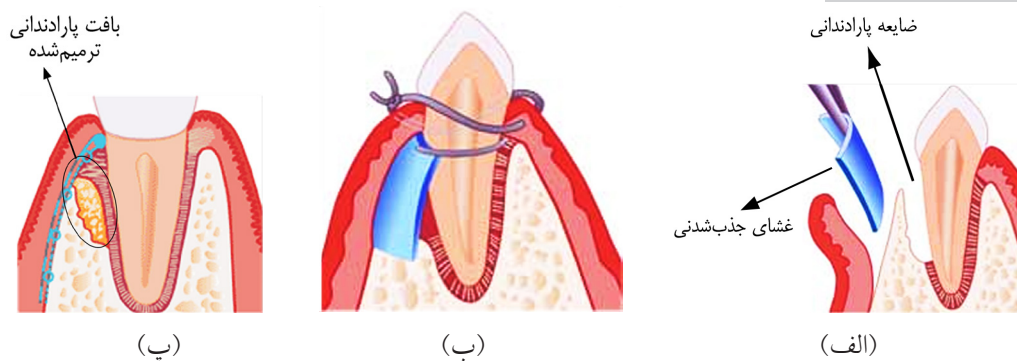
Hurley در سال ۱۹۵۰، برای نخستین بار فن بازسازی هدایت‌شده بافت را ارائه کرد. در این مطالعه، بافت نرم با استفاده از غشا به‌طور فیزیکی از مناطق فعال تشکیل استخوان ستون فقرات جدا شد [۴]. در سال ۱۹۸۰ بازسازی هدایت‌شده بافت استخوان، به‌منظور ایجاد بافت استخوانی جدید در اطراف کاشتینه و همچنین جلوگیری از مهاجرت سلول‌های بافت همبند لثه و سلول‌های اپیتلیال به محل ضایعه پیراندانی استفاده شد.

در حال حاضر، GBR یکی از رایج‌ترین و نوید بخش‌ترین فنون بازسازی استخوان فک در جراحی‌های کاشتینه دندان است که به ترمیم هدایت‌شده حفره فک پس از خارج کردن دندان منجر می‌شود. اگرچه، وجود غشاهای متخلخل در فن GBR الزامی به‌نظر می‌رسد، ولی ترمیم و رشد استخوان آسیب‌دیده، نیازمند وجود سلول‌های استخوان‌زا (osteogenic) و همچنین موادی با خاصیت راهبری رشد استخوان (osteoconductive) و القای استخوان‌سازی (osteoinductive) است. غشای ایده‌آل به‌کار رفته در ترمیم هدایت‌شده بافت استخوان باید دارای ویژگی‌های منحصر به‌فردی از قبیل زیست‌سازگاری مناسب و ثبات عملکردی در مدت زمان مورد نیاز باشد. افزون بر این، غشا باید با فیلتر کردن سلول‌ها و بافت‌های مزاحم سبب حفظ فضا و ثبات زیست‌مکانیکی ناحیه ضایعه شده و از بافت تازه تشکیل‌شده محافظت کند (شکل ۲). به‌طور کلی، غشاهای استفاده‌شده در فرایندهای GTR و GBR به دو دسته زیست‌جذب‌شدنی (bioabsorbable) و جذب‌ناشدنی (non-resorbable) تقسیم می‌شوند [۶].

غشاهای جذب‌ناشدنی

تترافلوئورواتیلن انبساط‌یافته

تترافلوئورواتیلن انبساط‌یافته (e-PTFE) در سال ۱۹۶۹ توسعه یافت. در اوایل دهه ۱۹۹۰ به‌عنوان ماده استاندارد در ترمیم هدایت‌شده



شکل ۲- نمایی از فن GTR: (الف) تحلیل استخوان فک و بروز نقص پیراندانی، (ب) قراردادن غشای جذبشده در محل ضایعه و (پ) ترمیم بافت پیراندانی و از بین رفتن غشا [۵].

نیاز به برش‌های تیزتری دارد. در حالی که، جداسازی غشاهای d-PTFE به سبب فقدان رشد و اتصال بافت نرم به سهولت انجام می‌گیرد.

غشاهای پلی‌تترافلورواتیلن تقویت شده با تیتانیوم

اگرچه غشاهای پلیمری جذبناشدنی در بازسازی هدایت شده طیف وسیعی از ضایعات استخوانی استفاده می‌شوند، ولی در برخی از موارد فروپاشی این غشاها تحت فشار ناشی از بافت‌های نرم به کاهش فضای لازم برای بازسازی بافت منجر می‌شود که محدودیت‌هایی را در پی دارد. در این راستا، تقویت غشاها با نوارهای تیتانیومی، که قابلیت حفظ فضای کافی اطراف محل ضایعه را دارند، می‌تواند روش قابل اعتمادی برای بازسازی و درمان ضایعات بافتی باشد. انعطاف‌پذیری زیاد نوارهای تیتانیومی تعبیه شده، به شکل‌پذیری غشاها و در نتیجه حفظ فضای کافی اطراف محل ضایعه و بازسازی بافت آسیب‌دیده بدون فروپاشی غشا منجر می‌شود.

معایب غشاهای جذبناشدنی

اگرچه مطالعات بالینی و تجربی انجام گرفته درباره غشاهای جذبناشدنی نتایج درمانی مناسبی در کاربردهای GTR و GBR نشان داده‌اند، ولی یکی از مهم‌ترین معایب این غشاها نیاز به عمل جراحی ثانویه برای برداشتن آن‌ها پس از رشد بافت استخوان است. این مسئله، نه تنها سبب بروز مشکلات جانبی و افزایش هزینه‌های بیماران می‌شود، بلکه گاهی به از دست رفتن بخشی از بافت بازسازی شده منجر می‌شود. سختی و صلب بودن یکی دیگر از نقاط ضعف غشاهای جذبناشدنی است که برای پایداری هر چه بیشتر آن‌ها در اکثر موارد از پیچ استفاده می‌شود [۷].

بافت استخوان استفاده شد. غشاهای e-PTFE که دارای حفره‌هایی با ابعاد $5 \mu\text{m}$ تا $20 \mu\text{m}$ هستند، به عنوان مانع مکانیکی عمل کرده و از مهاجرت سلول‌های استخوان‌ساز و سایر سلول‌های بافت همبند به محل ضایعه ممانعت می‌کنند. در نتیجه، احتمال وجود سلول‌های استخوان‌ساز، که با سرعت کمتری مهاجرت می‌کنند، در محل ضایعه بیشتر می‌شود. مطالعات متفاوت نشان دادند، با وجود غشاهای تترافلورواتیلن انبساط یافته، پدیده استخوان‌زایی بدون تداخل با سایر بافت‌ها به ترمیم بافت استخوان آسیب‌دیده در بازه زمانی متوسط سه‌ماهه منجر می‌شود. در مقابل در نمونه‌های کنترل فاقد غشا، پدیده استخوان‌زایی به علت تداخل بافت همبند به طور ناقص رخ می‌دهد.

پلی‌تترافلورواتیلن پرچگالی

مطالعات بالینی نشان می‌دهند، مهاجرت میکروارگانیسم‌ها از میان تخلخل‌های غشاهای e-PTFE استفاده شده در حفره دهان امکان‌پذیر است. زیرا اندازه حفره‌های غشا در محدوده $5 \mu\text{m}$ تا $20 \mu\text{m}$ است، در حالی که قطر باکتری‌های بیماری‌زای موجود در محیط دهان کمتر از $10 \mu\text{m}$ است. به منظور حل این مشکل، در سال ۱۹۹۳ غشاهای تترافلورواتیلن پرچگالی (d-PTFE) با اندازه حفره‌های کمتر از $0.3 \mu\text{m}$ توسعه یافتند. کارایی مناسب این غشاها در فرایند بازسازی هدایت شده بافت ثابت شده است. اگرچه غشاهای d-PTFE استفاده شده در حفره دهان از عبور باکتری‌ها ممانعت به عمل می‌آورند، اما انتشار اکسیژن و انتقال کوچک مولکول‌ها در سراسر غشا همچنان امکان‌پذیر است. از سوی دیگر، اندازه بزرگ‌تر حفره‌های غشاهای e-PTFE اجازه اتصال محکم‌تر با بافت نرم را فراهم می‌کند، در نتیجه پس از بازسازی بافت سخت، جداسازی غشا به مراتب سخت‌تر است و

به طور مثال، Bio-Gide از مرسوم ترین غشاهای کلاژنی تجاری بر پایه الیاف کلاژن خوکی نوع I و III است. این غشای دولایه دارای یک لایه خارجی صاف و فشرده و یک لایه متخلخل داخلی است. ساختار دولایه این غشا، نه تنها می تواند به مهاجرت سلول های استخوان ساز و رشد استخوان منجر شود، بلکه از تهاجم و رشد سلول های استخوان ساز ممانعت می کند [۱۱]. اگرچه غشاهای کلاژنی دارای زیست سازگاری مناسبی بوده و قابلیت آن ها در بازسازی استخوان با غشاهای جذب ناشدنی قابل مقایسه است، ولی استحکام مکانیکی کم آن ها موجب زیست تخریب پذیری سریع شده و باعث کاهش قابلیت غشا در حفظ فضا و ثبات زیست مکانیکی ناحیه ضایعه در شرایط مرطوب می شود. از این رو، روش های شبکه ای کننده فیزیکی، شیمیایی و زیستی متنوعی به منظور تقویت خواص مکانیکی و افزایش پایداری غشاهای کلاژنی در برابر زیست تخریب پذیری، معرفی شده اند. گلو تار آلدهید، ۱- اتیل-۳- (۳-دی متیل آمینو پروپیل) کربودی ایمید و پلی اپوکسی از مرسوم ترین عوامل شبکه ای کننده شیمیایی هستند [۱۰، ۱۲]. اگرچه شبکه ای شدن سبب بهبود استحکام کششی کلاژن می شود و زمان تخریب آن را به تعویق می اندازد، ولی آثار سمی احتمالی حاصل از باقی مانده عامل شبکه ای کننده یا تشکیل محصولات ثانویه در خلال تخریب کلاژن، استفاده از این غشاها را محدود می کند [۱۳]. برخی از پژوهش ها نشان می دهند، غشاهای کلاژنی که به طور شیمیایی شبکه ای شده اند، در مقایسه با غشاهای کلاژنی شبکه ای نشده، عوارض جانبی بیشتری دارند و به بازسازی ناکافی استخوان منجر می شوند [۱۴].

غشاهای بر پایه کیتوسان

در دو دهه گذشته، کیتوسان به واسطه ویژگی هایی از قبیل قیمت کم، سرعت تخریب مناسب، انعطاف پذیری در محیط های مرطوب، زیست سازگاری زیاد، خاصیت ضدباکتری و پتانسیل بهبود زخم به عنوان نامزد مناسبی برای کاربرد در فنون GTR و GBR شناخته شده است. پژوهش ها نشان داده اند، کیتوسان در محیط درون تنی سازگاری مناسبی با سلول ها داشته و موجب تسهیل بازسازی استخوان در محل ضایعه جمجمه موش شده است [۱۵]. شبکه ای کردن شیمیایی کیتوسان روش موثری برای افزایش استحکام مکانیکی و کاهش سرعت تخریب کیتوسان است. غشاهای کیتوسانی شبکه ای شده با جنپین (genipin)، در مقایسه با غشاهای شبکه ای شده با گلو تار آلدهید به مراتب واکنش های التهابی کمتری ایجاد می کنند، در نتیجه به افزایش سرعت ترمیم و التیام ضایعه منجر می شوند [۱۶]. مشاهدات بافت شناسی نشان می دهد،

غشاهای جذب شدنی

مهم ترین ویژگی این دسته از غشاها، قابلیت جذب بدون ایجاد واکنش جسم خارجی است. با وجود این، چالش اصلی پیش روی پژوهشگران در کاربرد غشاهای جذب شدنی، مطابقت بین زمان باز جذب و مدت تشکیل بافت است. به عبارت دیگر انتظار می رود، در مدت زمان تشکیل و بازسازی بافت جدید، یک پارچگی ساختاری غشا حفظ شود. مطالعات نشان داده اند، مدت زمان تشکیل بافت جدید بر اساس کاربرد تغییر می کند. به عنوان مثال، ترمیم محل ضایعه در فرایند GTR از راه رشد و تکثیر سلول های لیگامنتی پیراندانی نیازمند ۴ تا ۶ هفته زمان است. در حالی که دوره ای ۶ ماهه برای رشد مناسب و حمایت از بافت استخوانی جدید در فرایند GBR نیاز است. از این رو، ثبات و پایداری غشاهای جذب شدنی درون بدن باید در محدوده زمانی بین چهار هفته تا چند ماه تضمین شود. غشاهای جذب شدنی به دو دسته پلیمرهای طبیعی و سنتزی تقسیم می شوند.

غشاهای جذب شدنی بر پایه پلیمرهای طبیعی

کاربرد پلیمرهای طبیعی به واسطه خواصی نظیر زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و ایمنی مناسب در فرایندهای GTR و GBR گسترش یافته است. به عبارت دیگر، زیست فعالی ذاتی و قابلیت ارائه مواضع فعال برای اتصال به سلول از مهم ترین مزایای پلیمرهای طبیعی در مقایسه با پلیمرهای سنتزی است. با وجود این، برخی مشکلات مرتبط با زیست فعالی ذاتی پلیمرها، نظیر پاسخ ایمنی قوی، پیچیدگی های مرتبط با خالص سازی این پلیمرها و امکان انتقال بیماری، کاربرد این پلیمرها را محدود می کند [۸]. کلاژن و کیتوسان مرسوم ترین پلیمرهای طبیعی به کار رفته در فرایند GTR و GBR هستند.

غشای کلاژنی

غشاهای کلاژنی دارای خواص شایان توجهی از قبیل یک پارچگی مناسب بافت، رگ زایی سریع (fast vascularization)، زیست تخریب پذیری بدون واکنش های خارجی، ایمنی زایی ضعیف (weak immunogenicity)، بندآوری خونریزی (hemostatic property)، زیست سازگاری و قابلیت بهبود زخم هستند. بنابر این، غشاهای بر پایه کلاژن در زمینه پژوهش های GTR و GBR مورد توجه زیادی قرار گرفته اند. انواع غشاهای کلاژنی تجاری از نظر تفاوت در نوع کلاژن و ساختار فیزیکی و شیمیایی طراحی شده اند. این غشاها قابلیت تجزیه و جذب را از راه فرایند تخریب آنزیمی دارند که به وسیله کلاژنازها و پروتئازها انجام می گیرد [۹، ۱۰].

دارند، اما به اندازه پلیمرهای طبیعی از نظر زیستی فعال نیستند [۲۳]. با این حال، غشاهای مزبور به علت زیست سازگاری مناسب، زیست تخریب پذیری قابل کنترل، سختی کم، فراورش پذیری و قابلیت کپسولی کردن دارو، در هر دو بخش نظری و بالینی به طور گسترده برای کاربردهای GBR و GTR مورد توجه بوده اند.

پلی لاکتیک اسید و کوپلیمر پلی لاکتیک اسید- پلی گلیکولیک اسید
پلی لاکتیک اسید (PLA) از مهم ترین و متداول ترین پلیمرهایی است که به علت داشتن خواص مکانیکی و زیست سازگاری مطلوب در روش های GBR و GTR استفاده می شود. به منظور کنترل سرعت تخریب و آب دوستی PLA، کوپلیمرهای آن بر پایه لاکتید، کاپرولاکتون و گلیکولید سنتز شده اند. کوپلیمرهای پلی لاکتیک اسید- پلی گلیکولیک اسید (PLGA) در کاربردهای ارتوپدی، جایگزین مناسبی برای PLA هستند. به عنوان مثال، غشای دولایه تجاری با نام Guidor از آمیخته یکنواخت پلی D,L-لاکتید (PDLA) و پلی L-لاکتید (PLLA) دوپه شده با استیل تری-n- بوتیل سترات تهیه می شود که حداقل شش هفته خاصیت غشایی خود را حفظ کرده و به تدریج در مدت ۱۳ ماه جذب می شود [۲۴]. از مشکلات مرسوم در استفاده از غشاهای PLA و PLGA سختی آنهاست که کاربردهای پزشکی این غشاها را محدود می سازد. این مشکل با افزودن نرم کننده هایی مانند N-متیل-۲-پیرولیدون (NMP)، برطرف می شود. مطالعات نشان داده اند، NMP می تواند غشاهای PLGA را نرم سازد و سبب تسریع بازسازی استخوان و رشد سلول های استخوان ساز (osteoblast) شود. اگرچه رهایش تدریجی NMP ممکن است به مرور سبب سخت شدن غشا شود، ولی از طرفی نقش مثبتی در رشد درونی استخوان ایفا می کند [۲۵]. اگرچه غشاهای بر پایه PLA و PLGA زیست تخریب پذیر و غیرسمی هستند، رهایش اولیگومرها و محصولات جانبی اسیدی در طول تخریب ممکن است، باعث واکنش های التهابی و واکنش جسم خارجی در داخل بدن شود. از این رو، مطالعات زیادی درباره متعادل کردن خواص آنها نظیر مخلوط کردن با هیدروکسی آپاتیت انجام گرفته است [۲۶].

پلی (کاپرولاکتون)

پلی (کاپرولاکتون) (PCL) به علت استحکام مکانیکی زیاد، زیست سازگاری و قیمت کم، به عنوان یکی از پلیمرهای پزشکی مورد توجه است که به طور گسترده در مهندسی بافت استخوان مطالعه شده است. با وجود این، مطالعات اندکی درباره غشاهای

غشاهای الکترورسی شده بر پایه کیتوسان شبکه ای شده با جنپین سرعت تخریب به مراتب کمتری در مقایسه با غشاهای غیر شبکه ای دارند. به طوری که غشاهای یاد شده در شرایط درون تنی و پس از گذشت ۱۶ هفته حدود ۲۲٪ تخریب می شوند. در حالی که غشاهای کیتوسانی غیر شبکه ای در این مدت، ۳۴٪ تخریب نشان می دهند. افزون بر این، استحکام کششی غشاهای کیتوسانی شبکه ای حدود ۳۲ MPa گزارش شده است که ۱۶۵٪ بیش از غشاهای کیتوسانی غیر شبکه ای است [۱۷]. این نتایج نشان می دهد، غشاهای بر پایه کیتوسان شبکه ای شده با جنپین، دارای قابلیت مناسبی برای برآورده کردن الزامات بالینی در کاربردهای GBR هستند.

غشای بر پایه ژلاتین

ژلاتین، پروتئین محلولی است که از فراوری کلاژن به دست می آید. خواصی از قبیل زیست سازگاری مناسب، انعطاف پذیری، بهبود چسبندگی سلولی و قیمت مناسب، این پروتئین را به عنوان زیست ماده ای برای کاربرد در مهندسی بافت و فنون GTR و GBR معرفی کرده است [۱۸، ۱۹]. با وجود این، ژلاتین خواص مکانیکی ضعیف و تخریب سریعی نشان می دهد. شبکه ای کردن به عنوان روش کارآمدی برای بهبود پایداری و خواص مکانیکی ژلاتین شناخته می شود. به عنوان مثال، شبکه ای کردن با گلو تار آلدهید [۲۰] N-هیدروکسیل سوکسینامید [۲۱] و عملیات گرمایی از جمله روش های بهبود خواص مکانیکی ژلاتین هستند. اگرچه خواص کششی غشای لیفی ژلاتین را می توان تا حد زیادی با فرایند شبکه ای کردن بهبود بخشید، ولی در شرایط مرطوب به کاهش مدول کشسانی منجر می شود. بنابراین، به ندرت از ژلاتین تنها در کاربردهای GBR و GTR استفاده می شود.

غشاهای جذب شدنی بر پایه پلیمرهای سنتزی

بسیاری از غشاهای پلیمری سنتزی جذب شدنی موجود در بازار بر پایه پلی استرهای آلیفاتیک نظیر پلی (لاکتیک اسید) (PLA)، پلی (گلیکولیک اسید) (PGA)، پلی (کاپرولاکتون) (PCL)، پلی (هیدروکسیل والریک اسید) و پلی (هیدروکسیل بوتیریک اسید) و نیز کوپلیمرهای آنهاست. هنگامی که از این پلیمرها به عنوان غشا استفاده می شود، محصولات تخریبی حاصل از آنها ممکن است مشکلاتی نظیر واکنش های التهابی جسم خارجی را به وجود آورند [۲۲]. برخی مطالعات نشان می دهند، اگرچه غشاهای جذب شدنی نظیر PLA و PGA نسبت به غشاهای جذب نشدنی پلی تترافلوئورواتیلن انبساط یافته، مشکلات و نقص های کمتری

زیست تخریب پذیر به عنوان سدگر در جداسازی بافت پوششی از بافت آسیب دیده برای بازسازی مطلوب بافت، استفاده می شوند. در این مقاله، مزایا و معایب غشاهای پلیمری معرفی شدند. تخریب ناپذیری غشاهای e-PTFE به عمل جراحی ثانویه برای خارج کردن آن ها منجر می شود. این موضوع مهم ترین عیب این غشاها به شمار می رود. اگر چه غشاهای برپایه پلیمرهای طبیعی دارای خواص زیستی عالی، از قبیل چسبندگی سلولی و زیست تخریب پذیری مناسب هستند، ولی استحکام مکانیکی آن ها معمولاً کم و چرخه تخریب کوتاهی دارند. غشاهای برپایه پلیمرهای سنتزی، دارای زیست تخریب پذیری قابل کنترل و استحکام مکانیکی مناسب هستند. با وجود این، فعالیت زیستی آن ها به خوبی پلیمرهای طبیعی نیست. همچنین، محصولات حاصل از تخریب آن ها می تواند سبب بروز واکنش های التهابی جسم خارجی شود. با وجود برخی از معایب یاد شده پلیمرهای زیست تخریب پذیر، کاربرد آن ها در روش های GTR و GBR چشمگیر و غیرقابل جایگزینی است. در این راستا، مطالعات فراوانی درباره این پلیمرها در حال انجام است. به عنوان مثال، از آنجا که خصلت استخوان سازی اولیه غشاهای پلیمری اغلب تا حدی کاهش می یابد، بنابر این انجام پژوهش ها در زمینه بهبود فعالیت استخوان سازی این غشاها، وقتی زمان عملکرد طولانی لازم است، مهم بوده و حفظ تعادل میان خواص زیستی و مکانیکی آن ها ضروری است.

GTR برپایه PCL انجام گرفته است [۲۷]. اگرچه تخریب PCL برخلاف PLA و PLGA سبب افزایش اسیدینگی محیط نمی شود، اما جذب زیستی کامل غشای PCL در بدن تقریباً ۲ تا ۳ سال طول می کشد و در نتیجه برای استفاده در روش GTR و GBR بسیار طولانی است [۲۸]. افزون بر این، آب گریزی غشاهای خالص PCL سبب کاهش چسبندگی و تکثیر سلولی می شود، بنابر این PCL همیشه به شکل آمیخته با سایر پلیمرها یا به صورت کوپلیمر، برای کاربردهای پزشکی استفاده می شود.

پلی (اتیلن گلیکول)

پلی اتیلن گلیکول (PEG)، به علت زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری مناسب همواره گزینه مطلوبی برای استفاده به عنوان غشاهای GBR و GTR بوده است. مطالعات انجام گرفته روی موش نشان داده است، هیدروژل PEG زیست سازگاری زیاد و یکپارچگی مناسب در محل بافت داشته و تخریب آن به ترکیب PEG بستگی دارد. در آزمون تصادفی کنترل شده ای، غشای هیدروژل PEG همانند غشای کلاژنی در درمان زخم ایجاد شده اطراف کاشتینه موفق بوده است [۲۹].

نتیجه گیری و دورنمای فنون GBR و GTR

به طور معمول در فنون GTR و GBR، انواع مختلفی از غشاهای

مراجع

- Hajishengallis G., Periodontitis: from Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation, *Nat. Rev. Immunol.*, **15**, 30-44, 2015.
- Bottino M.C., Thomas V., Schmidt G., Vohra Y.K., Chu T.M.G., Kowolik M.J., and Janowski GM., Recent Advances in the Development of GTR/GBR Membranes for Periodontal Regeneration: A Materials Perspective, *Dent. Mater.*, **28**, 703-721, 2012.
- Hurley L.A., Stinchfield F.E., Bassett C.A.L., and Lyon W.H., The Role of Soft Tissues in Osteogenesis, *J. Bone Joint Surg. Am.*, **41**, 1243-1266, 1959.
- Dorozhkin S.V., Calcium Orthophosphates in Nature, Biology and Medicine, *Materials*, **2**, 399-498, 2009.
- Liu J. and Kerns D.-G., Mechanisms of Guided Bone Regeneration: A Review, *Open. Dent. J.*, **8**, 56-65, 2014.
- Sheikh Z., Khan A.S., Roohpour N., Glogauer M., and Rehman I., Protein Adsorption Capability on Polyurethane and Modified-polyurethane Membrane for Periodontal Guided Tissue Regeneration Applications, *Mat. Sci. Eng.*, **68**, 267-275, 2016.
- Elgali I., Omar O., Dahlin C., and Thomsen P., Guided Bone Regeneration: Materials and Biological Mechanisms Revisited, *Eur. J. Oral. Sci.*, **125**, 315-337, 2017.
- Nair L.S. and Laurencin C.T., Biodegradable Polymers as Biomaterials, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 762-798, 2007.
- Klinger A., Asad R., Shapira L., and Zubery Y., In Vivo Degradation of Collagen Barrier Membranes Exposed to the Oral Cavity, *Clin. Oral Implant Res.*, **21**, 873-876, 2010.
- Jiménez Garcia J., Berghezán S., Caramês J., Dard M., and Marques D., Effect of Cross-linked vs Non-cross-linked Col-

- lagen Membranes on Bone: A Systematic Review, *J. Periodontol. Res.*, **52**, 955-964, 2017.
11. Schlegel A., Möhler H., Busch F., and Mehl A., Preclinical and Clinical Studies of a Collagen Membrane, *Biomaterials*, **18**, 535-538, 1997.
 12. Zubery Y., Goldlust A., Alves A., and Nir E., Ossification of a Novel Cross-linked porcine Collagen Barrier in Guided Bone Regeneration in Gogs, *J. Periodontol.*, **78**, 112-121, 2007.
 13. Ferreira A.M., Gentile P., Chiono V., and Ciardelli G., Collagen for Bone Tissue Regeneration, *Acta. Biomater.*, **8**, 3191-3200, 2012.
 14. Annen B.M., Ramel C.F., Hammerle C.H.F., and Jung R.E., Use of A New Crosslinked Collagen Membrane for the Treatment of Periimplant Dehiscence Defects: A Randomised Controlled Double-blinded Clinical Trial, *Eur. J. Oral. Implantol.*, **4**, 87-100, 2011.
 15. Shin S.Y., Park H.N., Kim K.H., Lee M.H., Choi Y.S., Park Y.J., Lee Y.M., Ku Y., Rhyu I.C., and Han S.-B., Biological Evaluation of Chitosan Nanofiber Membrane for Guided Bone Regeneration, *J. Periodontol.*, **76**, 1778-1784, 2005.
 16. Bavariya A.J., Andrew Norowski P., Mark Anderson K., Adatrow P.C., Garcia-Godoy F., Stein S.H., and Bumgardner J.D., Evaluation of Biocompatibility and Degradation of Chitosan Nanofiber Membrane Crosslinked with Genipin, *J. Biomed. Mater. Res. Part B*, **102**, 1084-1092, 2014.
 17. Norowski P.A., Fujiwara T., Clem W.C., Adatrow P.C., Eckstein E.C., Haggard W.O., and Bumgardner J.D., Novel Naturally Crosslinked Electrospun Nanofibrous Chitosan Mats for Guided Bone Regeneration Membranes: Material Characterization and Cytocompatibility, *J. Tissu. Eng. Regener. Med.*, **9**, 577-583, 2015.
 18. Mogoşanu G.D. and Grumezescu A.M., Natural and Synthetic Polymers for Wounds and Burns Dressing, *Int. J. Pharm.*, **463**, 127-136, 2014.
 19. Jiang T., Carbone E.J., Lo K.-W.-H., and Laurencin C.T., Electrospinning of Polymer Nanofibers for Tissue Regeneration, *Prog. Polym. Sci.*, **46**, 1-24, 2015.
 20. Noritake K., Kuroda S., Nyan M., Ohya K., Tabata Y., and Kasugai S., Development of a New Barrier Membrane for Guided Bone Regeneration: An In vitro and In vivo Study, *J. Oral. Tissue. Eng.*, **9**, 53-63, 2011.
 21. Zhang S., Huang Y., Yang X., Mei F., Ma Q., Chen G., Ryu S., and Deng X., Gelatin Nanofibrous Membrane Fabricated by Electrospinning of Aqueous Gelatin Solution for Guided Tissue Regeneration, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **90**, 671-679, 2009.
 22. Vonarx T., Cochran D., Schenk R., and Buser D., Evaluation of a Prototype Trilayer Membrane (PTLM) for Lateral Ridge Augmentation: An Experimental Study in the Canine Mandible, *Int. Oral. Maxillofac. Surg.*, **31**, 190-199, 2002.
 23. Simion M., Misitano U., Gionso L., and Salvato A., Treatment of Dehiscences and Fenestrations Around Dental Implants Using Resorbable and Nonresorbable Membranes Associated with Bone Autografts: A Comparative Clinical Study, *Int. J. Oral. Maxillofac. Implant.*, **12**, 1-16, 1997.
 24. Lundgren D., Mathisen T., and Gottlow J., The Development of a Bioresorbable Barrier for Guided Tissue Regeneration, *Swed. Dent. J.*, **86**, 741-756, 1994.
 25. Karfeld-Sulzer L.S., Ghayor C., Siegenthaler B., Gjoksi B., Pohjonen T.H., and Weber F.E., Comparative Study of NMP-preloaded and Dip-loaded Membranes for Guided Bone Regeneration of Rabbit Cranial Defects, *J. Tissu. Eng. Regener. M*, **11**, 425-433, 2017.
 26. Zhou H., Lawrence J.G., and Bhaduri S.B., Fabrication Aspects of PLA-CaP/PLGA-CaP Composites for Orthopedic Applications: A Review, *Acta Biomater.*, **8**, 1999-2016, 2012.
 27. De Santis R., Russo A., Gloria A., D'Amora U., Russo T., Panseri S., Sandri M., Tampieri A., Marcacci M., and Dediu V.-A., Towards the Design of 3D Fiber-deposited Poly(ϵ -caprolactone)/Iron-Doped Hydroxyapatite Nanocomposite Magnetic Scaffolds for Bone Regeneration, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **11**, 1236-1246, 2015.
 28. Gentile P., Chiono V., Tonda-Turo C., Ferreira A.M., and Ciardelli G., Polymeric Membranes for Guided Bone Regeneration, *Biotechnol. J.*, **6**, 1187-1197, 2011.
 29. Jung R.E., Hälg G.A., Thoma D.S., and Hämmerle C.H., A Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate A New Membrane for Guided Bone Regeneration Around Dental Implants, *Clin. Oral. Implant. Res.*, **20**, 162-168, 2009.