

Polymeric membranes used for guided periodontal tissue regeneration: A review (part 1)

Saeed Beigi Burujeny^{1*}, Samal Babanzadeh²

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

²Faculty of polymer science, Iran Polymer and Petrochemical Institute, Tehran, Iran

Abstract:

Periodontitis is one of the most widespread oral and dental diseases results in the destruction of periodontal tissues and finally may lead to the healthy teeth loss. 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 have been 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 leads to foreign body reactions.

Keywords: GTR, GBR, Polymeric membranes, Biodegradable polymer, Resorbable membrane

***s.beigi85@gmail.com**

مروری بر غشاهای پلیمری مورد استفاده در بازسازی هدایت شده بافت

پریودنتال (بخش اول)

¹سعید بیگی بروجنی*، ²سامال بابان زاده

¹تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، گروه مهندسی پزشکی، پژوهشکده مهندسی بافت و طب بازساختی

²تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم، گروه علوم پلیمر

چکیده:

پریودنتیت یکی از شایع ترین بیماری های دهان و دندان است که منجر به تخریب بافت های پریودنتال می گردد. در سال های اخیر روش های متفاوتی جهت بازسازی بافت های پریودنتال مورد بررسی قرار گرفته اند. بازسازی هدایت شده بافت، نوعی تکنیک جراحی است که با استفاده از یک غشا به صورت فیزیکی از بافت آسیب دیده در برابر مهاجرت پرتعداد سلول های با سرعت حرکت بالا (نظیر سلول های اپیتلیوم و بافت همبند لثه) محافظت نموده و بستری مناسب برای استقرار و تکثیر سلولهای بافت مورد نظر که دارای سرعت مهاجرت کمتری هستند (مانند رباط پریودنتالی و استخوان آلوئول) فراهم می کند. در این مطالعه، انواع غشاهای پلیمری پرکاربرد در بازسازی ضایعات پریودنتال بر پایه پلیمرهای طبیعی و سنتزی معرفی شده اند. پلیمرهای طبیعی مرسوم، شامل پلی ساکارید ها و پلی پپتیدها بوده و پلیمرهای سنتزی معمولاً بر پایه پلی استرها هستند. هر کدام از این پلیمرها دارای معایب و مزایایی می باشند. به عنوان مثال، اگرچه غشاهای بر پایه پلیمرهای طبیعی دارای خواص بیولوژیکی مناسبی می باشند، ولی استحکام مکانیکی آنها معمولاً پایین و چرخه تخریب کوتاهی دارند. در مقابل، غشاء های بر پایه پلیمرهای سنتزی، دارای زیست تخریب پذیری قابل کنترل و استحکام مکانیکی مناسب می باشند. با این وجود، فعالیت زیستی آنها به خوبی پلیمرهای طبیعی نبوده، همچنین در برخی از موارد محصولات حاصل از تخریب آنها می تواند سبب بروز واکنش های التهابی جسم خارجی شود.

واژه های کلیدی: بازسازی هدایت شده بافت، بازسازی هدایت شده استخوان، پلیمرهای زیست تخریب پذیر،

غشاهای پلیمری، غشاهای قابل جذب

*s.beigi85@gmail.com

۱. مقدمه:

دندان‌ها توسط بافت‌های نگهدارنده‌ای به نام بافت‌های پیوندتال در حفره دهان نگهداری و محافظت می‌شوند. بافت‌های نگهدارنده دندان‌های متشکل از بافت لثه، سمتموم، استخوان آلوئول و رباط‌های ارتباط دهنده پیوندتالی می‌باشند (شکل ۱).
پیودنتیت^۱ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های دهان و دندان است که منجر به تحلیل استخوان تکیه‌گاه لثه می‌گردد. این بیماری که احتمال ابتلا به آن با افزایش سن تشدید می‌شود، سبب التهاب بافت‌های نگهدارنده دندان‌ها شده و این امر ممکن است منجر به از دست رفتن این بافت‌ها و بروز نقایص پیوندتالی گردد. تشدید این ناهنجاری می‌تواند سبب شل شدن و از دست رفتن دندان‌های سالم شود [۱]. نتایج تحقیقات در کشور آمریکا نشان می‌دهد که حدود ۴۸ درصد بزرگسالان از پیودنتیت مزمن رنج می‌برند. از این رو، امروزه یکی از مهمترین مباحث علم پیودنتولوژی، ترمیم ضایعه‌های پیوندتالی و بازسازی استخوان از دست رفته فک، از طریق تکثیر سلول‌های استخوانی می‌باشد. با این وجود، ترمیم نقایص پیوندتالی، به واسطه رشد و تکثیر سریع تر بافت همبند و سلول‌های اپیتلیالی در محل ضایعه دچار اختلال می‌گردد. بنابراین، جهت ترمیم موفقیت آمیز بافت آسیب دیده، ممانعت از هجوم سلول‌های دارای سرعت مهاجرت بالا به محل بافت آسیب دیده و همچنین هدایت سلول‌های کم تحرک در محل ضایعه الزامی به نظر می‌رسد. در سالیان اخیر مهندسی بافت^۲ با استفاده از پلیمرهای زیست سازگار، روش‌های نوینی جهت ترمیم بافت‌های آسیب دیده ارائه نموده است. بازسازی هدایت شده بافت (GTR)^۳ و به طور خاص بازسازی هدایت شده بافت استخوان (GBR)^۴ از مهمترین روش‌های بازسازی مرسوم به شمار می‌آیند. به طور کلی، GTR و GBR نوعی نوعی تکنیک جراحی می‌باشند که با استفاده از یک غشا متخلخل پلیمری و به صورت فیزیکی از مهاجرت بافت‌ها و سلول‌های نامطلوب به محل ضایعه جلوگیری کرده و در نتیجه فضا و بستر مناسب برای ترمیم بافت آسیب دیده توسط تکثیر سلول‌های مورد نظر فراهم می‌گردد [۲]. هورلی^۵ در سال ۱۹۵۰، برای

¹ Periodontitis

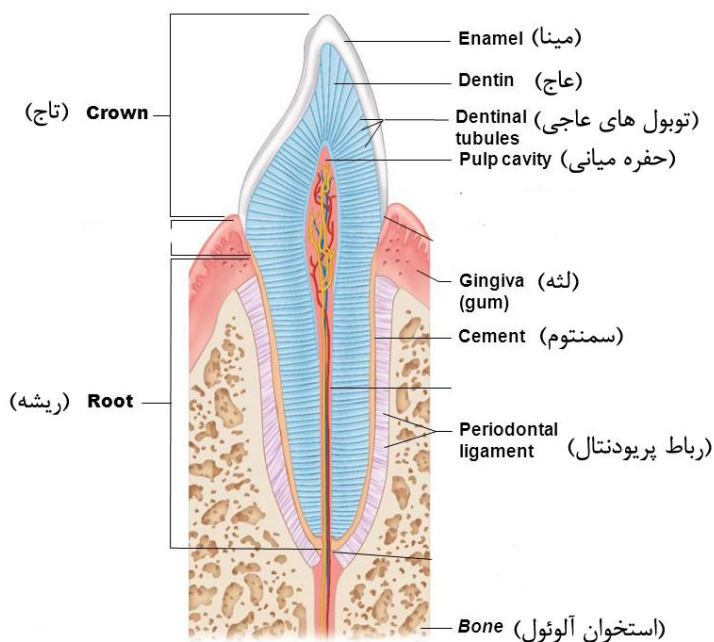
² Tissue engineering

³ Guided Tissue regeneration

⁴ Guided Bone Regeneration

⁵ Hurley

نخستین بار تکنیک بازسازی هدایت شده بافت را ارائه نمود. در این مطالعه بافت نرم با استفاده از یک غشاء و به صورت فیزیکی از مناطق فعال تشکیل استخوان ستون فقرات جدا شدند [۳]. در سال ۱۹۸۰ بازسازی هدایت شده بافت استخوان، به منظور ایجاد بافت استخوانی جدید اطراف ایمپلنت و همچنین جلوگیری از مهاجرت سلول های بافت همبند لثه^۶ و سلول های اپیتلیال^۷ به محل ضایعه پیوندتال مورد استفاده قرار گرفت.



شکل ۱: تصویر شماتیک سطح مقطع دندان و بافت های نگهدارنده اطراف آن [۴].

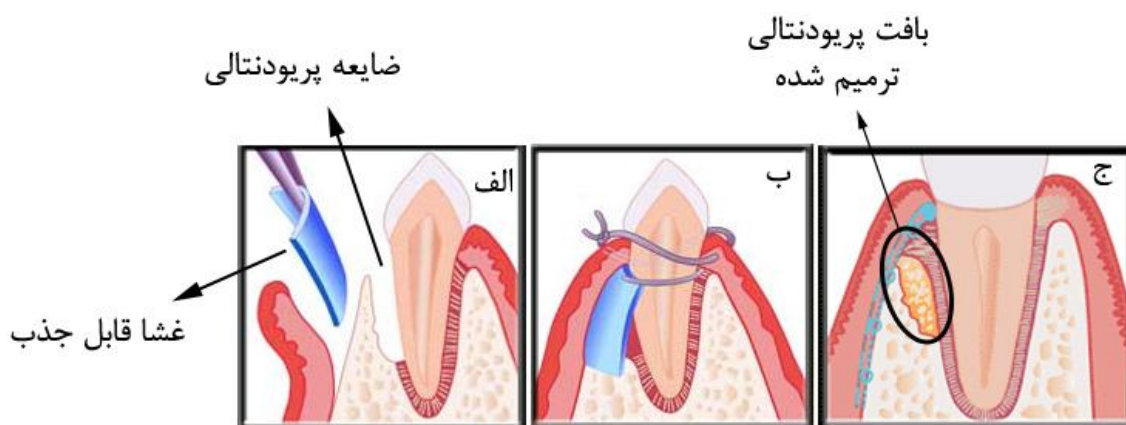
در حال حاضر، GBR یکی از رایج ترین و نوید بخش ترین تکنیک های بازسازی استخوان فک در جراحی های ایمپلنت دندانی بوده و منجر به ترمیم هدایت شده حفره فک پس از خارج کردن دندان می گردد. اگرچه، حضور غشاهای متخلخل در تکنیک GBR الزامی به نظر می رسد، ولی ترمیم و رشد استخوان آسیب دیده، نیازمند حضور سلول های استخوان ساز^۸

⁶ Gingival connective tissue

⁷ Epithelium

⁸ Osteogenic

و همچنین موادی با خاصیت راهبری رشد استخوان^۹ و القای استخوان سازی^{۱۱} است. غشای ایده آل به کار رفته جهت ترمیم هدایت شده بافت استخوان باید دارای ویژگی های منحصر به فردی از قبیل زیست سازگاری مناسب و ثبات عملکردی در مدت زمان مورد نیاز باشد. علاوه بر این، غشا باید با فیلتراسیون سلول ها و بافت های مزاحم سبب حفظ فضا و ثبات بیومکانیکی ناحیه ضایعه گردیده و از بافت تازه تشکیل شده محافظت نماید (شکل ۲). عموماً، غشاهای مورد استفاده در فرآیند های GTR و GBR به دودسته قابل جذب زیستی^{۱۱} و غیر قابل جذب^{۱۲} تقسیم می شوند [۵].



شکل ۲: تصویر شماتیک از تکنیک GTR الف) تحلیل استخوان فک و بروز نقص پریدنتال ب) قرار دادن غشا قابل جذب در محل ضایعه پ) ترمیم بافت پریدنتالی و از بین رفتن غشا [۶].

۲. غشاهای غیر قابل جذب

تترا فلورو اتیلن منبسط شده^{۱۳}:

⁹ Osteoconductive

¹⁰ Osteoinductive

¹¹ bioabsorbable

¹² non-resorbable

¹³ Expanded Polytetrafluoroethylene

تترافلوئورواتیلن منبسط شده (e-PTFE) در سال ۱۹۶۹ توسعه یافت و در اوایل دهه ۱۹۹۰ به عنوان ماده استاندارد جهت ترمیم هدایت شده بافت استخوان مورد استفاده قرار گرفت. غشاهای e-PTFE که دارای حفره هایی با ابعاد ۵-۲۰ میکرون می باشند به عنوان مانع مکانیکی عمل نموده و از مهاجرت سلول های فیبروبلاست و سایر سلول های بافت همبند به محل ضایعه ممانعت به عمل می آورند، در نتیجه شانس حضور سلول های استخوان ساز که با سرعت کمتری مهاجرت می کنند در محل ضایعه بیشتر می شود. مطالعات متفاوت نشان داد که در حضور غشاهای تترافلوئورواتیلن منبسط شده، پدیده استخوان زایی بدون تداخل سایر بافت ها منجر به ترمیم بافت استخوان آسیب دیده در بازه زمانی متوسط سه ماهه می گردد. در مقابل، در نمونه های کنترل فاقد غشا پدیده استخوان زایی به علت تداخل بافت همبند به صورت ناقص رخ می دهد.

پلی تترافلوئورواتیلن دانسیته بالا^{۱۴}:

مطالعات بالینی نشان داد که مهاجرت میکروارگانسیم ها از میان تخلخل های غشاهای e-PTFE مورد استفاده در حفره دهان امکان پذیر است. زیرا اندازه حفرات غشا در محدوده ۵-۲۰ میکرون است در حالی که قطر باکتری های بیماری زای موجود در محیط دهان کمتر از ۱۰ میکرون است. به منظور حل این مشکل، در سال ۱۹۹۳ غشاهای تترافلوئورواتیلن دانسیته بالا (d-PTFE) با اندازه حفرات کمتر از ۰/۳ میکرون توسعه یافتند و کارایی مناسب غشاهای مذکور در فرآیند بازسازی هدایت شده بافت ثابت شده است. اگرچه غشاهای d-PTFE مورد استفاده در حفره دهان از عبور باکتری ها ممانعت به عمل می آورند، اما انتشار اکسیژن و انتقال کوچک مولکول ها در سراسر غشا همچنان امکان پذیر است. از سوی دیگر، اندازه بزرگتر حفرات غشاهای e-PTFE اجازه اتصال محکمتر با بافت نرم را فراهم می کند، در نتیجه پس از بازسازی بافت سخت، جداسازی غشا به مراتب سخت تر بوده و نیاز به برش های تیزتری خواهد بود. در حالی که، جداسازی غشاهای d-PTFE به سبب فقدان رشد و اتصال بافت نرم به سهولت انجام میگیرد.

¹⁴High-Density Polytetrafluoroethylene

غشاهای پلی تترافلورواتیلن تقویت شده با تیتانیوم¹⁵:

اگرچه غشاهای پلیمری غیر قابل جذب در بازسازی هدایت شده طیف وسیعی از ضایعات استخوانی مورد استفاده قرار می گیرند، ولی در برخی از موارد فروپاشی این غشاها تحت فشار ناشی از بافت های نرم منجر به کاهش فضای مورد نیاز برای بازسازی بافت گردیده و محدودیت هایی را در پی دارد. در این راستا، تقویت غشاها توسط نوارهای تیتانیومی، که قادر به حفظ فضای کافی اطراف محل ضایعه هستند، می تواند روشی قابل اعتماد جهت بازسازی و درمان ضایعات بافتی باشد. انعطاف پذیری بالای نوارهای تیتانیومی تعبیه شده، منجر به شکل پذیری غشاها و در نتیجه حفظ فضای کافی اطراف محل ضایعه و بازسازی بافت آسیب دیده بدون فروپاشی غشا می گردد.

معایب غشاهای غیر قابل جذب

اگرچه مطالعات بالینی و تجربی انجام گرفته روی غشاهای غیر قابل جذب نتایج درمانی مناسبی در کاربردهای GTR و GBR نشان داده اند، ولی یکی از مهمترین معایب این غشاها نیاز به عمل جراحی ثانویه جهت برداشتن غشا بعد از رشد بافت استخوان است. این امر نه تنها سبب بروز مشکلات جانبی و افزایش هزینه های بیماران می گردد، بلکه در برخی از موارد منجر به از دست رفتن بخشی از بافت بازسازی شده می شود. سختی و صلب بودن یکی دیگر از نقاط ضعف غشاهای غیر قابل جذب است که جهت پایداری هر چه بیشتر آنها در اکثر موارد از پیچ استفاده می شود [7].

۳. غشاهای قابل جذب:

مهمترین ویژگی این دسته از غشاها، قابلیت جذب بدون ایجاد واکنش جسم خارجی می باشد. با این وجود، چالش اصلی پیش روی محققان در کاربرد غشاهای قابل جذب، مطابقت بین زمان باز جذب و مدت زمان تشکیل بافت است. به عبارت

¹⁵ Titanium-reinforced PTFE

دیگر، انتظار می رود که در مدت زمان تشکیل و بازسازی بافت جدید، یکپارچگی ساختاری غشا حفظ شود. مطالعات نشان داده است که مدت زمان تشکیل بافت جدید بر اساس کاربرد تغییر می کند. به عنوان مثال، ترمیم محل ضایعه در فرآیند GTR از طریق رشد و تکثیر سلول های لیگامنتی پرپودنتال نیازمند مدت زمان ۴-۶ هفته ای است. در حالی که یک دوره ۶ ماهه جهت رشد مناسب و حمایت از بافت استخوانی جدید در فرآیند GBR نیاز است. از این رو، ثبات و پایداری غشاهای قابل جذب درون بدن می بایست در محدوده زمانی بین چهار هفته تا چندین ماه تضمین گردد. غشاهای قابل جذب به دو دسته پلیمرهای طبیعی و سنتزی تقسیم می شوند.

غشاهای قابل جذب بر پایه پلیمرهای طبیعی:

کاربرد پلیمرهای طبیعی به واسطه خواصی نظیر زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و ایمنی مناسب در فرآیند های GTR و GBR گسترش یافته است. به عبارت دیگر، زیست فعالی ذاتی و توانایی ارائه سایت های فعال جهت اتصال به سلول از مهمترین مزایای پلیمرهای طبیعی در مقایسه با پلیمرهای سنتزی است. با این وجود، 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 فرآیند GTR و GBR می باشند.

غشای کلاژنی:

غشاهای کلاژنی دارای خواص قابل توجهی از قبیل یکپارچگی مناسب بافت، رگ زایی سریع^{۱۶}، زیست تخریب پذیری بدون واکنش های خارجی، ایمنی زایی ضعیف^{۱۷}، بند آوردگی خونریزی^{۱۸}، زیست سازگاری و قابلیت بهبود زخم می باشند. بنابراین غشاهای بر پایه کلاژن توجه زیادی را در زمینه تحقیقات GTR و GBR جذب کرده اند. انواع غشاهای کلاژنی تجاری از نقطه نظر تفاوت در نوع کلاژن و ساختار فیزیکی و شیمیایی طراحی شده اند. این غشاها قادرند از طریق فرآیند تخریب آنزیمی که توسط کلاژنازها^{۱۹} و پروتئازها^{۲۰} انجام می گیرد، تجزیه و جذب شوند [۹، ۱۰]. به طور مثال، Bio-Gide یکی از مرسوم ترین غشاهای کلاژنی تجاری بر پایه الیاف کلاژن خوکی نوع I و III است. این غشا دولایه دارای یک لایه خارجی صاف و فشرده و یک لایه متخلخل داخلی است. ساختار دولایه این غشا نه تنها می تواند منجر به مهاجرت سلول های استخوان ساز و رشد استخوان گردد بلکه از تهاجم و رشد سلول های فیبروبلاست ممانعت می کند [۱۱]. اگرچه غشاهای کلاژنی دارای زیست سازگاری مناسبی بوده و قابلیتشان در بازسازی استخوان قابل مقایسه با غشاهای غیر قابل جذب است، ولی استحکام مکانیکی پایین آنها منجر به زیست تخریب پذیری سریع شده و باعث کاهش توانایی غشا در حفظ فضا و ثبات بیومکانیکی ناحیه ضایعه در شرایط مرطوب می گردد. از این رو، روش های شبکه ای کننده فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی متنوعی به منظور تقویت خواص مکانیکی و افزایش پایداری غشاهای کلاژنی در مقابل 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 می باشند [۱۰، ۱۲]. اگرچه شبکه ای شدن سبب بهبود استحکام کششی کلاژن شده و زمان تخریب آن را به تعویق می اندازد، ولی اثرات 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 تحقیقات نشان می دهد که غشاهای کلاژنی

¹⁶ fast vascularization

¹⁷ Weak immunogenicity

¹⁸ Hemostatic property

¹⁹ Collagenases

²⁰ proteases

که به صورت شیمیایی شبکه ای شده اند در مقایسه با غشاهای کلاژنی شبکه ای نشده، عوارض جانبی بیشتر داشته و منجر به بازسازی ناکافی استخوان می گردند [۱۴].

غشاهای بر پایه کیتوسان:

در دو دهه گذشته، کیتوسان به واسطه ویژگی هایی از قبیل قیمت پایین، نرخ تخریب مناسب، انعطاف پذیری در محیط های مرطوب، زیست سازگاری بالا و خاصیت ضد باکتری و پتانسیل بهبود زخم به عنوان کاندید مناسبی جهت کاربرد در تکنیک های GTR و GBR شناخته شده است. تحقیقات نشان داده است که کیتوسان در محیط درون تنی سازگاری مناسبی با سلول ها داشته و منجر به تسهیل بازسازی استخوان در محل ضایعه جمجه موش گردیده است [۱۵]. شبکه ای کردن شیمیایی کیتوسان روشی موثر جهت افزایش استحکام مکانیکی و کاهش نرخ تخریب کیتوسان می باشد. غشاهای کیتوسانی شبکه ای شده توسط جنپین^{۲۱}، در مقایسه با غشاهای شبکه ای شده توسط گلو تار آلدهید به مراتب واکنش های التهابی کمتری ایجاد نموده و در نتیجه منجر به افزایش سرعت ترمیم و التیام ضایعه می گردد [۱۶]. مشاهدات بافت شناسی نشان می دهد که غشاهای الکترورسی شده بر پایه کیتوسان شبکه ای شده توسط جنپین سرعت تخریب به مراتب پایین تری در مقایسه با غشاهای شبکه ای نشده دارند. به طوری که غشاهای ذکر شده در شرایط درون تنی و بعد از گذشت ۱۶ هفته حدود ۲۲٪ تخریب می شوند در حالی که غشاهای کیتوسانی غیر شبکه ای در این مدت تخریب ۳۴٪ نشان می دهند. علاوه بر این، استحکام کششی غشاهای کیتوسانی شبکه ای حدود ۳۲ مگاپاسکال گزارش شده است که ۱۶۵٪ بالاتر از غشاهای کیتوسانی غیر شبکه ای است [۱۷]. این نتایج نشان می دهد غشاهای بر پایه کیتوسان شبکه ای شده با جنپین، دارای پتانسیلی مناسب جهت برآورده کردن الزامات بالینی در کاربرد های GBR می باشند.

²¹ genipin

غشای بر پایه ژلاتین:

ژلاتین، پروتئینی محلول است که از فرآوری کلاژن بدست می آید. خواصی از قبیل زیست سازگاری مناسب، انعطاف پذیری، بهبود جسبندگی سلولی و قیمت مناسب، این پروتئین را به عنوان یک ماده زیستی جهت کاربرد در مهندسی بافت و تکنیک GTR و GBR معرفی کرده است [۱۸، ۱۹]. با این وجود، ژلاتین خواص مکانیکی ضعیف و تخریب سریعی نشان میدهد. شبکه ای کردن به عنوان روشی کارآمد جهت بهبود پایداری و خواص مکانیکی ژلاتین شناخته می شود. به عنوان مثال شبکه ای کردن توسط گلو تار آلدهید [۲۰]، N-هیدروکسیل سوکسینامید [۲۱] و عملیات حرارتی از جمله روش های بهبود خواص مکانیکی ژلاتین است. اگرچه خواص کششی غشای ژلاتین را می توان تا حد زیادی توسط فرآیند شبکه ای کردن بهبود بخشید، ولی در شرایط مرطوب منجر به افت مدول الاستیک می شود. بنابراین به ندرت از ژلاتین تنها در کاربردهای GBR و GTR استفاده می شود.

غشاهای قابل جذب بر پایه پلیمرهای سنتزی:

بسیاری از غشاهای پلیمری سنتزی قابل جذب 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 همچنین کوپلیمرهای آنها است. هنگامیکه از این پلیمرها به عنوان غشا استفاده می گردد، محصولات تخریبی حاصل از آنها ممکن است مشکلاتی نظیر واکنش های التهابی جسم خارجی را بوجود آورند [۲۲]. برخی مطالعات نشان داده است که اگرچه غشاهای قابل جذب نظیر PLA و PGA نسبت به غشای های غیرقابل جذب پلی تترافلورواتیلن انبساط یافته، مشکلات و نقایص، کمتری دارند اما به اندازه پلیمرهای طبیعی از نظر بیولوژیکی فعال نیستند [۲۳]. با این حال، این غشاها به علت زیست سازگاری مناسب، زیست تخریب پذیری قابل کنترل، سختی کم، فراورش پذیری و توانایی کپسوله کردن دارو، در هر دو بخش تئوری و کلینیکی به طور گسترده ای برای کاربردهای GBR و GTR مورد توجه بوده اند.

پلی لاکتیک اسید (PLA) و کوپلیمر پلی لاکتیک اسید/پلی گلیکولیک اسید (PLGA)

پلی لاکتیک اسید (PLA) یکی از مهمترین و متداول ترین پلیمرهایی است که به علت داشتن خواص مکانیکی و زیست سازگاری مطلوب در روش های GBR و GTR استفاده می گردد. 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) جهت کاربردهای ارتوپدی، جایگزین مناسبی برای PLA هستند. به عنوان مثال، غشا دو لایه تجاری با نام گایدور²² از آمیزه یکنواختی از پلی D، L-لاکتید (PDLLA) 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 نموده و به تدریج در مدت ۱۳ ماه جذب می شود [۲۴].

یکی از مشکلات مرسوم در استفاده از غشاهای PLA و PLGA سختی آنها بوده که کاربردهای پزشکی آنها را محدود می سازد. این مشکل با اضافه کردن نرم کننده هایی مانند N-متیل-۲-پیرولیدین (NMP)، برطرف می گردد. مطالعات نشان داده اند که NMP می تواند غشاهای PLGA را نرم سازد و سبب تسریع بازسازی استخوان و رشد سلول های استئوبلاست شود. اگرچه رهایش تدریجی NMP ممکن است به مرور سبب سخت شدن غشا شود، ولی از طرفی نقش مثبتی روی رشد درونی استخوان ایفا می کند [۲۵]. اگرچه غشاهای بر پایه PLA و PLGA زیست تخریب پذیر و غیر سمی هستند، رهایش الیگومرها و محصولات جانبی اسیدی در طول تخریب ممکن است باعث واکنش های التهابی و عکس العمل جسم خارجی در داخل بدن شود و لذا مطالعات زیادی روی متعادل کردن خواص آنها نظیر مخلوط کردن با هیدروکسی آپاتیت صورت گرفته است [۲۶].

²² Guidor

پلی (کاپرولاکتون) (PCL)

پلی (کاپرولاکتون) به علت استحکام مکانیکی بالا، زیست سازگاری و قیمت پایین، به عنوان یکی از پلیمرهای پزشکی مورد توجه است که به طور گسترده در مهندسی بافت استخوان مطالعه شده است. با این وجود، مطالعات اندکی روی غشاء های GTR بر پایه PCL صورت گرفته است [۲۷]. اگرچه تخریب PCL برخلاف PLA و PLGA سبب افزایش اسیدیته محیط نمی گردد، 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]. علاوه بر این، آب گریزی غشاهای خالص PCL سبب کاهش چسبندگی و تکثیر سلولی می گردد لذا PCL همیشه به صورت آمیزه با پلیمرهای دیگر یا به صورت کوپلیمر، برای کاربردهای پزشکی استفاده می شود.

پلی (اتیلن گلیکول) (PEG):

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

۴. نتیجه گیری و دورنمای تکنیک های GBR و GTR

انواع مختلفی از غشاهای زیست تخریب پذیر به عنوان سدی برای جدا کردن بافت پوششی از بافت آسیب دیده جهت بازسازی مطلوب بافت، به طور معمول در تکنیک GTR و GBR استفاده می شوند. در این مقاله مزایا و معایب غشاهای پلیمری معرفی شدند. غیرتخریب پذیر بودن غشاهای e-PTFE منجر به لزوم عمل جراحی ثانویه جهت خارج کردن آنها می گردد و این امر مهمترین عیب این غشاها به شمار می رود. اگرچه غشاهای بر پایه پلیمرهای طبیعی دارای خواص بیولوژیکی عالی، از قبیل چسبندگی سلولی و زیست تخریب پذیری مناسب می باشند، ولی استحکام مکانیکی آنها معمولاً پایین و چرخه تخریب کوتاهی دارند. غشاء های بر پایه پلیمرهای سنتزی، دارای زیست تخریب پذیری قابل کنترل و استحکام مکانیکی مناسب می باشند. با این وجود، فعالیت زیستی آنها به خوبی پلیمرهای طبیعی نیست، همچنین محصولات حاصل از تخریب آنها می تواند سبب بروز واکنش های التهابی جسم خارجی شود. علی رغم برخی از معایب ذکر شده برای پلیمرهای زیست تخریب پذیر، کاربرد آنها در روش های GTR و GBR چشمگیر و غیر قابل جایگزینی است. در این راستا، مطالعات فراوانی روی این پلیمرها در حال انجام است. به عنوان مثال، از آنجایی که خصلت استخوان سازی اولیه غشاهای پلیمری اغلب تا حدی افت می کند بنابراین انجام تحقیقات در زمینه بهبود فعالیت استخوان سازی این غشاها، وقتی زمان عملکرد طولانی مورد نیاز است، مهم بوده و حفظ تعادل بین خواص بیولوژیکی، مکانیکی و زیستی آنها ضروری است.

۵. مراجع:

۱. Hajishengallis G., Periodontitis: from Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation, *Nat. Rev. Immunol.*, **15**, 30-44, 2015.
۲. 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.

٣. 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.*,**41**,1243-1266,1959.
٤. Dorozhkin S.V., Calcium Orthophosphates in Nature, Biology and Medicine, *Materials*, **2**, 399-498, 2009.
٥. Liu J., and Kerns D.-G., Mechanisms of Guided Bone Regeneration: a review, *Open. Dent. J.*,**8**, 56-65, 2014.
٦. 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.
٧. 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.
٨. Nair L.S., and Laurencin C.T., Biodegradable Polymers as Biomaterials, *Prog. Polym. Sci.*,**32**,762-798, 2007.
٩. Klinger A., Asad R., Shapira L., and Zubery Y., In vivo Degradation of Collagen Barrier Membranes Exposed to the Oral Cavity, *Clin. Oral. Implan. Res.*, **21**, 873-876, 2010.
١٠. Jiménez Garcia J., Berghezan S., Caramês J., Dard M., and Marques D., Effect of Cross-linked vs Non-cross-linked Collagen Membranes on Bone: A Systematic Review, *J. Periodontal. Res.*, **52**, 955-964, 2017.
١١. Schlegel A., Möhler H., Busch F., and Mehl A., Preclinical and Clinical Studies of a Collagen Membrane, *Biomaterials*,**18**, 535-538,1997.
١٢. 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.
١٣. Ferreira A.M., Gentile P., Chiono V., and Ciardelli G., Collagen for Bone Tissue Regeneration, *Acta. Biomater.*, **8**, 3191-3200, 2012.
١٤. 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.

١٥. 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.
١٦. 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. PartB*, **102**,1084-1092, 2014.
١٧. 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. Regen*, **9**, 577-583, 2015.
١٨. Mogoşanu G.D., and Grumezescu A.M., Natural and Synthetic Polymers for Wounds and Burns Dressing, *Int. J. Pharm.*, **463**,127-136, 2014.
١٩. 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.
٢٠. 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.
٢١. 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.
٢٢. 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. Max. Surg.*, **31**,190-199, 2002.
٢٣. 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. Max. Impl.*, **12**, 1-16,1997.
٢٤. Lundgren D., Mathisen T., and Gottlow J., The Development of a Bioresorbable Barrier for Guided Tissue Regeneration, *Sweden.Dent. J.*, **86**,741-756,1994.

۲۵. 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. Tissue. Eng. Regen. M*, **11**, 425-433, 2017.
۲۶. 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.
۲۷. 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(-caprolactone)/iron-doped Hydroxyapatite Nanocomposite Magnetic Scaffolds for Bone Regeneration, *J.Biomel. Nanotechnol.*, **11**, 1236-1246, 2015.
۲۸. 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.
۲۹. 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.Implan.Res.*, **20**, 162-168, 2009.