

تغییرات بافتی در ناحیه مفصل گیجگاهی - فکی خرگوش متعاقب تزریق (rBMP2) Recombinant-Bone Morphogenetic Protein-2 موضعی طی جلو آوردن فک پایین با بایت جامپر

نجمه تحویلدارنژاد*#، مریم پوستی**، محمد باصفا***، نوشین محتشم****

* استادیار گروه ارتودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

** استادیار گروه ارتودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد تهران

*** استاد گروه ارتودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**** دانشیار آسیب شناسی دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد

تاریخ ارائه مقاله: ۹۰/۴/۱۸ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۰/۲۲

Histologic Changes in Rabbit Temporo Mandibular Joint Following Local Injection of Recombinant-Bone Morphogenetic Protein-2 (rBMP2) during Mandibular Advancement by Bite Jumper

Najmeh TahvildarNejad*#, Maryam Poosti**, Mohammad Basafa***, Nooshin Mohtasham****

* Assistant Professor, Dept of Orthodontics, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

** Assistant Professor, Dept of Orthodontics, School of Dentistry, Tehran Azad University, Tehran, Iran.

*** Professor, Dept of Orthodontics, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

**** Associated Professor of Oral & Maxillofacial Pathology, Oral & Maxillofacial Diseases Research Center, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: 9 July 2011; Accepted: 12 January 2011

Introduction: Mandibular deficiency is one of the most common malocclusions that is treated with functional appliances during growth periods. The aim of this study was to evaluate the histologic changes of the single local injection of rBMP2 in combination with bite jumper therapy in a rabbit model TMJ.

Materials & Methods: Eighteen 8-week old Albino New Zealand white male rabbits were divided into three groups: The first group served as control and in the second and third groups rBMP2 and normal saline were injected respectively. The second and third groups had bite jumper appliance. After 8-weeks of bite jumper therapy, in the second group 12.5µgr rBMP2 powder plus 2.5cc normal saline and in the third group only 2.5 cc normal saline was injected in the TMJs on both sides. After 16-weeks of treatment, the animals were sacrificed and the joints were examined histologically.

Results: The rBMP2 group showed greater cartilage cells and maximum condylar cartilage thickness (in the form of cartilage hyperplasia) than control and normal saline groups. The control group had the lowest disc deformity histologically and the rBMP2 group showed lower disc deformity than normal saline group.

Conclusion: rBMP2 is able to accelerate condylar cartilage growth in the form of cartilage hyperplasia.

Key words: rBMP2, bite jumper, mandibular advancement.

Corresponding Author: aasahar2000@yahoo.com

J Mash Dent Sch 2012; 36(1): 13-22 .

چکیده

مقدمه: کوچکی فک پایین یکی از شایع‌ترین مال اکلوزن‌ها می‌باشد که طی دوران رشد توسط دستگاه‌های فانکشنال درمان می‌شود. هدف از این مطالعه ارزیابی تغییرات بافتی سرکندیل بعد از تزریق منفرد rBMP2 در ترکیب با دستگاه بایت جامپر (Bite jumper) در ناحیه مفصل گیجگاهی-فکی خرگوش بود.

مولف مسؤول، نشانی: زاهدان، کوی تیراندازی، دانشکده دندانپزشکی، واحد گل ارکید، تلفن: ۰۹۱۵۵۰۱۲۹۶۳

E-mail: aasahar2000@yahoo.com

مواد و روش‌ها: هجده خرگوش سفید نیوزیلندی نر با سن ۸ هفته به سه گروه تقسیم شدند: یک گروه به عنوان کنترل در نظر گرفته شد، در خرگوش های گروه دوم، تزریق rBMP2 و در گروه سوم تزریق نرمال سالین در ناحیه کنديل انجام شد. در دو گروه آخر دستگاه بایت جامپر قرار داده شد. بعد از ۸ هفته از شروع درمان با این دستگاه، در گروه دوم مخلوطی از $12/5 \mu\text{gr}$ پودر rBMP2 و $2/5 \text{cc}$ نرمال سالین و در گروه سوم صرفاً $2/5 \text{cc}$ نرمال سالین در ناحیه مفصل گیجگاهی-فکی تزریق گردید. بعد از ۱۶ هفته از شروع درمان، حیوانات قربانی شده و بررسی بافتی مفصل صورت گرفت.

یافته‌ها: در نمای هیستوپاتولوژی، افزایش سلول‌های غضروفی و حداکثر ضخامت بافت غضروفی سر کنديل در گروه rBMP2 بیشتر از دو گروه دیگر بود (به شکل افزایش هیپرپلازی غضروف). کم‌ترین میزان دفورمیتی دیسک در گروه کنترل بود و گروه rBMP2 میزان دفورمیتی دیسک کمتری نسبت به گروه نرمال سالین نشان داد.

نتیجه‌گیری: rBMP2 سبب افزایش فعالیت رشدی غضروف به صورت افزایش هیپرپلازی غضروف سر کنديل در خرگوش می‌شود.

واژه‌های کلیدی: rBMP2، بایت جامپر، جلو آوردن فک پایین.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۱ دوره ۳۶ / شماره ۱: ۲۲-۱۳.

مقدمه

فانکشن نیز می‌تواند منجر به دفی شنسی ناقزینه در فک پایین گردد. ناهنجاری‌هایی که ذکر شدند از جمله مواردی هستند که به درمان‌های معمول با دستگاه‌های فانکشنال پاسخ نمی‌دهند. حال اگر در این میان بتوان از یک عامل موضعی جهت افزایش مدلینگ بافتی سر کنديل به منظور افزایش پاسخ دستگاه‌های فانکشنال بهره جست، شاید بتوان با چشم‌انداز بهتری نسبت به درمان این دسته از بیماران نگریت. ماده‌ای که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، (BMP2) Bone Morphogenetic Protein2 بود. BMP2 جزء خانواده Transforming Growth Factor β (TGF- β) است که در رشد و رژنراسیون بافت‌های اسکلتال موثر است. تأثیر اولیه BMP2 تنظیم اجزاء کلیدی در توالی القای استخوان برای رژنراسیون بافت‌های اسکلتال می‌باشد. علاوه بر این BMP2 قادر به افزایش بروز فنوتیپ کندروژنیک است که باعث افزایش سنتز کلاژن تیپ II و پروتوگلیکان و کاهش سنتز کلاژن تیپ I می‌شود.^(۱) BMP2 قادر به تشکیل استئوفیت و غضروف آرتیکولار است^(۲) و با تحریک سلول‌های مزانشیمال اندیفرانسیه در نواحی شکستگی استخوان‌ها می‌تواند سبب پرولیفريشن سلول‌های استئوبلاستیک، کندروبلاستیک و

کوچکی فک پایین شایع‌ترین دفورمیتی دنتوفاسیال است که ۶۵٪ از بیماران ارتودنسی به آن مبتلا هستند. به طور معمول درمان این دسته از بیماران ارتودنسی، در محدوده سنی رشد فعال و توسط دستگاه‌های فانکشنال صورت می‌پذیرد. اما آنچه در این میان جلب توجه می‌کند موارد شدیدی هستند که به درمان‌های معمول توسط دستگاه‌های فانکشنال پاسخ نمی‌دهند. علاوه بر این به طور اخص در تعدادی از سندرم‌های کرانیوفاسیال مواردی از دفی شنسی فک پایین به همراه مالفورماسیون‌های دیگر به چشم می‌خورد که توجه ویژه‌ای را می‌طلبد. به طور مثال می‌توان به سندرم پیرویین اشاره نمود که دفی شنسی شدید فک پایین در بدو تولد، می‌تواند ادامه حیات را برای نوزاد چالش برانگیز سازد. همچنین در بیماران مبتلا به همی فیشیال میکروزومی III و Grade II، به دلیل هیپوپلازی نسجی، فک پایین در یک سمت دچار دفی شنسی شده و باعث آسیمتری صورت می‌گردد، که این امر این بیماران را در طول زندگی نیازمند جراحی‌های عدیده و تهاجمی می‌نماید. علاوه بر این، شکستگی‌های قدیمی کنديل در سنین کودکی در صورت کاهش

گروه اول خرگوش‌های بدون بایت جامپر و بدون تزریق داخل مفصلی (گروه کنترل)

گروه دوم خرگوش‌های دارای بایت جامپر و تزریق داخل مفصلی نرمال سالین ۰/۹٪ (گروه نرمال سالین)

گروه سوم خرگوش‌های دارای بایت جامپر و تزریق داخل مفصلی نرمال سالین ۰/۹٪ به همراه پودر rBMP2 (گروه rBMP2)

در گروه دوم و سوم، یعنی در تعداد ۱۲ عدد از خرگوش‌ها، بعد از بیهوش نمودن آنها، یک قالب آلژینات از فک بالای آنها گرفته شد، به طوری که دو دندان سانترا و بخشی از روگا ثبت شده بود. به کمک این قالب، یک تری اختصاصی ساخته و دستگاه بایت جامپر (Bite jumper) روی کست نهایی، با آکريل فوری جهت جلو آوردن فک پایین ساخته شد.

دستگاه به صورت یک صفحه شیبدار عمودی به سمت لینگوال بود که در سطح لینگوال دندان‌های سانترا پائین قرار می‌گرفت و به ناچار با سر دادن این دندان‌ها بسمت بالا و جلو، فک پایین در حالت پروتروود قرار می‌گرفت.^(۹،۱۰)

ابتدا در محل سطح تماس مزبالی دو دندان سانترا بالا یک سوراخ و در لبه انسیزال و سطح لبیال هم حفراتی تهیه شد (تصویر ۱). سپس سطح دندان به مدت ۳۰ ثانیه جهت حداکثر گیر مکانیکی اچ گردید و شستشو داده شد. داخل دستگاه توسط فرزند، چندین شیار و سوراخ تعبیه شد. بعد از این مرحله، داخل پلاک توسط آکريل فوری و مونومر، ریلاین شد و روی سطح دندان‌ها قرار گرفت و تا ست شدن کامل اکریل در موضع نگهداشته شد (تصویر ۲). این دستگاه به منظور ایجاد پروتروژن فک پایین و اورجت منفی در پایان درمان طراحی گردید (تصویر ۳).

محل تزریق در مطالعه Pilot با کالبدشکافی ناحیه

فیبروبلاستیک شده و با تسهیل ارگارتوژن استخوان، روند ترمیم را سرعت بخشید.^(۳) از BMP2 به طور گسترده در بیماران شکاف کام (Cleft palate)، استئودیستراکشن، استئوژنیزس در شکستگی‌های مقاوم به ترمیم و ... استفاده می‌شود.^(۴-۸)

بنابراین در صورتی که تزریق موضعی BMP2 در سر کندیل حیوانات آزمایشگاهی بتواند باعث افزایش رسوب استخوانی و تحریک تشکیل کال استخوانی در سر کندیل و بالطبع افزایش طول فک پایین شود، می‌توان امیدوار بود که بتوان استفاده از BMP2 را در موارد مقاوم به درمان و نیز در سندروم‌های کرائیوفاسیال به نمونه‌های انسانی تعمیم داد.

هدف این مطالعه تعیین تغییرات بافتی ناحیه مفصل گیجگاهی-فکی خرگوش به دنبال تزریق موضعی rBMP2 پس از جلو آوردن فک پایین توسط دستگاه بایت جامپر (Bite jumper) بود.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه مداخله‌ای بود که به صورت مطالعه حیوانی انجام شد. حجم نمونه در هر گروه ۶ عدد^(۲) محاسبه شد و با توجه به تعداد کل گروه‌های مورد مطالعه (۳ گروه) تعداد ۱۸ عدد خرگوش در این تحقیق بکار برده شد.

مواد مورد استفاده شامل موارد زیر بود:

۱) 25µg rBMP2 در فرم لیوفیلیزه (پودری) از منبع E coli و ساخت شرکت Axxora آمریکا، (شرکت

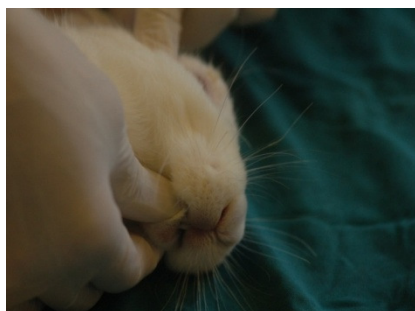
فروشنده: هرمز پژوهان) - به تعداد ۶ ویال

۲) آلژینات برای قالبگیری

۳) پودر آکريل فوری و مونومر

۴) داروی بیهوشی کتامین ۱۰٪ و زایلاین ۲٪

خرگوش‌ها به ۳ گروه به ترتیب زیر تقسیم گردیدند:



تصویر ۴: انجام حرکات طرفی در فک پایین جهت برجسته شدن سر کندیل

در گروه سوم، ۵ml از محلول رقیق شده rBMP2 با رقت ۵μg/ml تهیه گردید. (۲۵μg پودر rBMP2 در ۵ میلی لیتر محلول نرمال سالین، حل شد). در گروه سوم، ۲/۵ میلی لیتر از این محلول به طور موضعی در ناحیه سر کندیل در هر طرف تزریق شد.^(۲) در گروه کنترل در دو سمت فقط ۲/۵ میلی لیتر محلول نرمال سالین تزریق گردید.

از آنجایی که تفاوتی در رشد غضروف با تزریق منفرد یا سه تزریق در روزهای متوالی گزارش نشده است^(۳)، ما نیز در این مطالعه از یک تزریق استفاده کردیم. لازم به ذکر است که تمامی تزریقها توسط یک نفر صورت گرفت. کل زمان مطالعه چهار ماه بود. در پایان این مدت، خرگوشها توسط ویتال پرفیوژن به منظور بررسی بافت شناسی، قربانی شدند.

بعد از آماده شدن لامها، تصاویر میکروگراف از برشهای هر نمونه با استفاده از میکروسکوپ نوری (Light microscope OLYMPUS BX-4) و دوربین دیجیتال ویژه میکروسکوپ (OLYMPUS DP-12 Camera) با بزرگنمایی ۱۰۰x و ۴۰x تهیه شد.

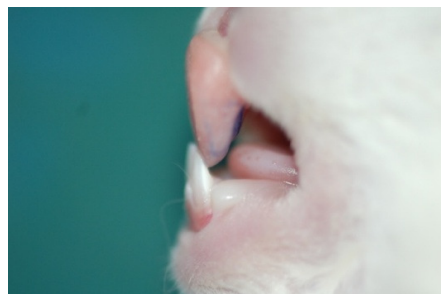
یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۱۸ خرگوش انجام گرفت. افزایش

مفصل تعیین گردید، همچنین در مطالعات قبلی^(۱)، با پیدا کردن و لمس سر کندیل از روی پوست خرگوش در طی حرکات طرفی و همچنین باز و بسته کردن دهان، در همین محل تعیین شده بود، به طوری که بعد از برخورد با اولین استخوان متحرک (یا همان سر کندیل) تزریق انجام می شد (تصویر ۴).



تصویر ۱: آماده سازی دندانها



تصویر ۲: ریلاین کردن بایت جامپر جهت اتصال به دندانها



تصویر ۳: ایجاد اورجت منفی و رابطه کلاس III در انتهای دوره مطالعه

دارد. تحقیقات مفصل گیجگاهی-فکی بیشتر بر روی حیوانات رت، خرگوش و خوک بوده است.^(۹) مطالعات بسیاری روی TMJ خرگوش صورت گرفته است.^(۱۰) وجود شباهت‌های بسیار بین مفصل تمپورو مندیبولار خرگوش و انسان، خرگوش را به یکی از بهترین مدل‌های حیوانی برای مطالعه سیستم ماضغه انسان مبدل نموده است. خرگوش در رابطه با ساختار عضلانی و مکانیسم‌های کنترل حرکتی به انسان شبیه است. عضله ماستر خرگوش در ساختار و فعالیت شبیه انسان است.^(۱۱) شباهت دیگر بین سیستم ماضغه انسان و خرگوش، در الگوی جویدن است که شامل حرکات در سمت کارگر و غیرکارگر می‌باشد.^(۱۲) علاوه بر این بافت شناسی و آناتومی این ناحیه و به خصوص سر کندیل در هر دو بهم شبیه است.^(۱۳)

این مطالعه نشان داد که یک تزریق موضعی منفرد داخل مفصلی rBMP2 به همراه نرمال سالین تزریقی باعث ایجاد هیپرپلازی غضروف در مقایسه با دو گروه نرمال سالین و کنترل گردید. چهارچوب این مطالعه به منظور تقلید تزریق داخل مفصلی صورت پذیرفت و به خرگوش‌ها زمان کافی برای بازتوانی بین تزریق و مابقی درمان داده شد. یافته‌های این مطالعه و تاثیر rBMP2 در افزایش سلولاریتی غضروفی مشابه مطالعات ذیل است و یافته‌های این مطالعات را تائید می‌کند.

هیپرپلازی غضروف سر کندیل در این مطالعه بارزترین یافته مشاهده شده بود. در فرآیند جلو آوردن فک پایین به کمک دستگاه‌های فانکشنال پرولیفريشن سلول‌های غضروفی رخ داده و استخوان سازی اندوکندرال به وقوع پیوست.

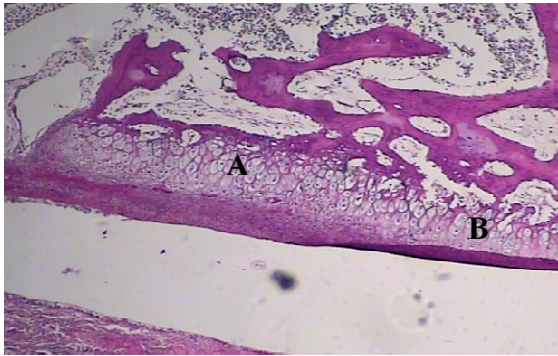
وزن خرگوش‌ها در طول مطالعه ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم بود. هیچ علامتی از عفونت و آماس چه به لحاظ بالینی و چه از نظر بافت شناسی دیده نشد.

دفورمیتی دیسک (غالباً به شکل کاهش یا افزایش ضخامت دیسک) در هر سه گروه وجود داشت؛ به طوری که میزان کاهش ضخامت دیسک در گروه کنترل ۲۴٪ و در گروه‌های نرمال سالین و rBMP2 به ترتیب ۵۳٪ و ۳۰٪ بود و افزایش ضخامت دیسک در گروه کنترل ۲۰٪ و در گروه‌های نرمال سالین و rBMP2 به ترتیب ۴۵٪ و ۲۵٪ بود. (تصاویر ۷-۵). لازم به ذکر است که شاخص نرمال بودن دیسک، حداکثر ضخامت مشاهده شده دیسک در گروه کنترل (۷۶٪ خرگوش‌های این گروه) در نظر گرفته شد، چرا که در گروه کنترل هیچ گونه مداخله‌ای در ناحیه مفصل TM صورت نگرفت.

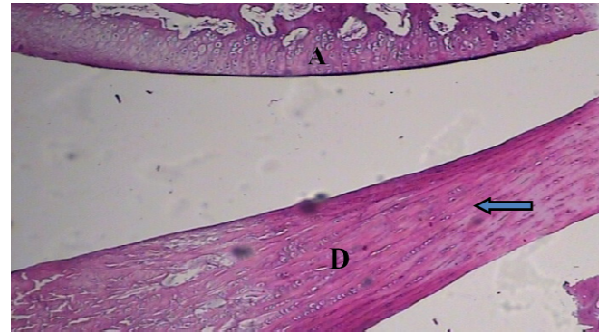
از لحاظ بافت‌شناسی، میزان هیپرپلازی غضروف در گروه rBMP2 بیشتر از گروه کنترل بود اما بین گروه کنترل و نرمال سالین تفاوتی نبود. در گروه rBMP2 به لحاظ هیستوپاتولوژی و شهودی، قریب به ۹۵٪ از نمونه‌ها در سمت چپ و راست هیپرپلازی غضروف را نشان دادند، در حالی که این میزان در گروه کنترل و نرمال سالین به میزان ۳۰٪ بود (تصاویر ۱۰-۸). لازم به ذکر است معیار وضعیت نرمال دیسک و ضخامت نرمال غضروف حداکثر داده‌های مشاهده شده مطابق با اطلس‌های جانورشناسی در نظر گرفته شد و وضعیتی بود که در اکثر نمونه‌های گروه کنترل مشاهده شد.

بحث

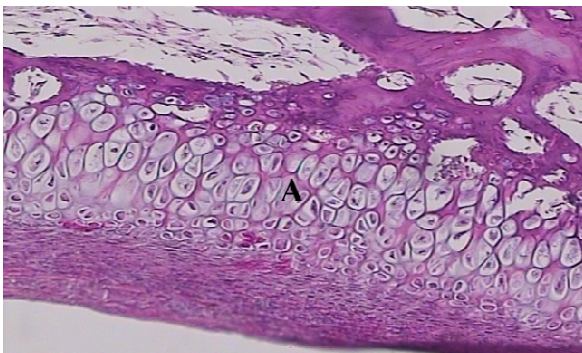
ما در این مطالعه، از خرگوش استفاده نموده‌ایم چرا که ساختار^۱ TMJ منحصر به پستانداران است، اما در بین گروه‌های مختلف آنها فانکشن و مورفولوژی متفاوت



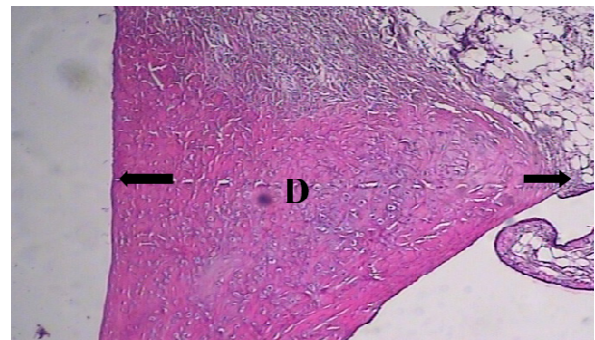
تصویر ۸: غضروف سر کندیل دارای دو ناحیه هیپر پلازی غضروف (A) و بدون تغییر (B) در گروه rBMP2 با رنگ آمیزی H & E با درشت نمایی ۴۰x



تصویر ۵: غضروف بدون تغییر سر کندیل، (D) ضخامت دیسک بدون تغییر در گروه کنترل با رنگ آمیزی H & E با درشت نمایی ۴۰x



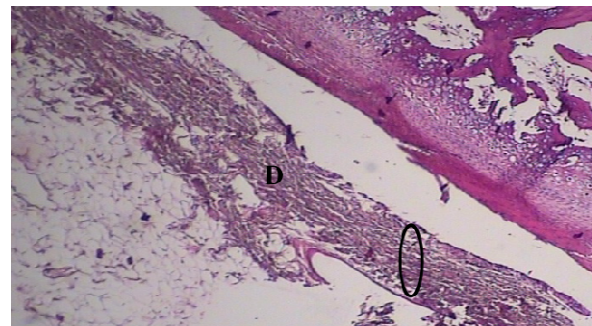
تصویر ۹: هیپر پلازی غضروف سر کندیل در گروه rBMP2 با رنگ آمیزی H & E با درشت نمایی ۱۰۰x



تصویر ۶: افزایش ضخامت دیسک در گروه rBMP2 با رنگ آمیزی H & E با درشت نمایی ۴۰x



تصویر ۱۰: غضروف سر کندیل بدون تغییر در گروه rBMP2 با رنگ آمیزی H & E با درشتنمایی ۱۰۰x



تصویر ۷: کاهش ضخامت دیسک در گروه نرمال سالین با رنگ آمیزی H & E با درشت نمایی ۴۰x

مشکل است چراکه دوزهایی از rBMP2 که بر تکثیر و تمایز سلول‌های استئوپروژنی‌تور اثر می‌گذارند بسیار بیشتر از دیگر سیتوکاین‌ها و فاکتورهای رشدی است.^(۱۵)

در بیماران دارای مشکلات داخلی مفصل گیجگاهی فکی نشان داده شده است که rBMP2 در کندروسیت‌های اطراف نواحی تخریب شده متمرکز است.^(۱۶-۱۸) این یافته پیشنهاد کرده است که rBMP2 می‌تواند در فرایند ترمیم این نوع مشکلات مفصلی موثر باشد.

rBMP2 قادر به تحریک تشکیل استخوان جدید در نواحی داخل عضلانی و داخل اسکلتی به شکل همراه با کلاژن نوع ۱ می‌باشد.^(۱۹-۲۲)

مطالعات حیوانی زیادی توانایی خانواده BMPs را در جهت تشدید فرایند ترمیم شکستگی‌ها و نواحی استئوتومی نشان داده‌اند که مشابه با یافته‌های ما در این مطالعه بوده است. به طور مثال از خانواده BMPs بطور موفق در درمان شکستگی‌های باز تیبیا^(۵) و عدم جوش هورمون‌های مزمن تیبیا در نمونه‌های انسانی استفاده شده است.^(۱)

rBMP2 سبب تشدید فرایند ترمیم نقایص ایجاد شده در ناحیه کندیل به کمک تشکیل بافت غضروفی می‌شود، در حالی که در گروه کنترل این نقایص صرفاً با بافت فیبروز پر می‌شود.^(۲)

تزریق داخل مفصلی rBMP2 در مفصل زانوی Murineها (یک جاندار دریایی) باعث افزایش پروتئوگلیکان غضروف می‌شود.^(۱۳)

بارز شدن ژن‌های سازنده rBMP2 و فعالیت چند مرحله‌ای آن طی تکامل مفصل^(۸) می‌تواند نحوه پاسخ مفصل توسط rBMP2 حین جلو آوردن فک پایین را تحت تاثیر قرار دهد.

BMPs به همراه آنتاگونیست‌های خود طی تکامل

agr rBMP2 قادر به تشدید فرایند ساخت سلول‌های غضروفی باشد به نظر می‌رسد در آینده ما قادر به ارتقای نتایج درمان بیماران کلاس ۲ با کوچکی فک پایین باشیم. BMPs عضوی از خانواده TGF- β هستند. این مواد پروتئین‌های چند منظوره‌ای هستند که دارای اثرات درمانی در بیماری‌های مفصلی می‌باشند.^(۵) مطالعات *In vivo* قبلی نشان داده‌اند که تجویز اعضای خانواده TGF- β (از جمله rBMP2) به بیماران دارای آرتريت سبب تحریک ترمیم غضروف می‌شود.^(۴) تزریق rBMP2 در مفصل زانوی موش‌ها سبب هیپرپلازی غضروف و افزایش ساخت پروتئوگلیکان غضروف مفصلی می‌گردد^(۱۳) که مشابه یافته‌های مطالعه فوق می‌باشد.

rBMP2 همچنین نقش موثری در ترمیم غضروف مفصلی زانوی خرگوش بعد از ایجاد نقایص عمدی در مفصل دارد.^(۴) این ماده سبب تکثیر و سنتز ماتریکس توسط سلول‌های غضروفی در استئوآرتريت مفصل TM در موش‌ها می‌شود.^(۸)

علاوه بر این تجویز سیستمیک rBMP2 در خرگوش‌ها سبب کاهش ارتشاح سلول‌های آماسی و اروژن مفصل می‌شود.^(۲)

این پروتئین‌های مولتی فانکشنال سبب تحریک ساخت پروتئوگلیکان در کندروبلاست‌ها فعالیت آلکالن فسفاتاز پاسخ به هورمون پاراتیروئید و ساخت کلاژن نوع ۲ در استئوبلاست‌ها می‌شوند و ثابت شده است که در تشکیل استخوان و غضروف نقش به‌سزایی دارند.^(۱۳، ۱۴)

در یک مطالعه بررسی اثرات BMPs در فرایند ترمیم غضروف مفصلی در آرتريت، سه تزریق موضعی rBMP2 با دوز ۲۰۰ ng با شکست مواجه شد.^(۱۳) این یافته‌ها نشان می‌دهد اثرات درمانی rBMP2 در آرتريت محدود است. بنظر می‌آید مقایسه اثرات rBMP2 در دوزهای یکسان

جنینی، نقش مهمی را در تمایز و تخصصی شدن مفاصل سینوویال بازی می‌کنند. دانستن نحوه تکامل مفصل گیجگاهی-فکی جهت تعیین فاکتورها یا فرایندهای جدید مورد استفاده در استراتژی‌های درمانی ضروری است.^(۱۵) یک استراتژی برای شکل‌گیری یا ترمیم تمایز سلول‌های غضروفی از سلول‌های تمایز نیافته مزانشیمی است. rBMP2 سبب تحریک روند کندروژنیز می‌شود زیرا کندروسیت‌های ارتیکولار به سیگنال‌های rBMP2 حساسند.^(۱۶)

قابلیت فاکتورهای رشد مثل rBMP2 برای القای تشکیل استخوان یا غضروف جدید به نوع خاص هر فاکتور رشد، دوز و غلظت آن ناحیه تزریق و نوع ماده انتقال دهنده هر فاکتور بستگی دارد. یک ماده انتقال دهنده مناسب جهت رژنراسیون اپتیمال استخوان و غضروف، به دلیل تاثیری که این ماده بر تعیین ثبات دوز و فعالیت بیولوژیک سیگنال مورفوژنتیک می‌گذارد، ضروری است. ایده‌آل‌ترین ماده انتقال دهنده نباید به بافت‌های میزبان صدمه‌ای بزند.^(۲۰) در این مطالعه از نرمال سالین به عنوان ماده انتقال دهنده استفاده شد. مزیت این ماده خنثی و استریل بودن آن است چرا که خطر انتقال بیماری از طریق آن وجود ندارد. آماده‌سازی آسان آن نیز برای کاربردهای کلینیکی اهمیت دارد.^(۲۱)

فقدان آماس و آپسه در گروه rBMP2 نشان داد که این ماده احتمالاً یک ماده مطمئن و سازگار با بافت‌های میزبان می‌باشد؛ اما اثبات این موضوع نیازمند مطالعات بیشتر است. ما هیچ تفاوت بارزی به لحاظ کلینیکی بین سمت چپ و راست مشاهده نکردیم که گویای این مطلب است که rBMP2 سبب رشد ناقصه نمی‌شود. تفاوت مشاهده شده بین دو گروه کنترل و rBMP2 در مورد هیپرپلازی غضروف، بر خلاف دو گروه کنترل و نرمال سالین به

لحاظ شهودی بارز بود؛ که این امر دلالت بر این مسئله دارد که عامل تاثیرگذار احتمالاً وجود rBMP2 در گروه مورد بوده است نه وجود نرمال سالین یا بایت جامپر. دفورمیتی دیسک در هر سه گروه مشاهده شد که کم‌ترین میزان آن در گروه کنترل بود. حضور دفورمیتی دیسک در گروه کنترل، که فاقد هرگونه عوامل مداخله‌گری در ناحیه مفصل بودند، می‌تواند به دلیل مسیر نرمال رشد در خرگوش‌ها یا به دلیل نگهداری آنها در یک محیط مصنوعی و یا به علت تغذیه تعیین شده آنها از سوی پژوهشگر باشد. در مقایسه دو گروه نرمال سالین و rBMP2، میزان دفورمیتی دیسک در گروه rBMP2 کمتر بود، چرا که rBMP2 قادر به تنظیم فرایندهای تشکیلی و تحلیلی به صورت همزمان می‌باشد.^(۵) البته ناگفته نماند که ایجاد دفورمیتی می‌تواند به دلایل بسیاری از جمله نیروی رو به جلوی دستگاه، صدمه مکانیکی تزریق وجود نرمال سالین و یا rBMP2 باشد. پیشنهاد می‌شود برای تعیین علت دقیق دفورمیتی مطالعات بیشتری صورت گیرد. عدم همکاری خرگوش‌ها تفاوت‌های فردی بین خرگوش‌ها، نحوه عملکرد پژوهشگر شرایط محل نگهداری خرگوش‌ها عدم امکان بازسازی کامل شرایط درمان در خرگوش‌ها در مقایسه با انسان‌ها مدت زمان پیگیری و نوع مفصل مورد بررسی از محدودیت‌های این مطالعه بود. بنابراین مطالعات بیشتر و برای مدت زمان بیشتری نیاز است تا بتوان به طور مطمئن از rBMP2 در درمان بیماری‌های TMJ و تحریک رشد فک پایین در دفی شنسی‌های فک پایین در انسان‌ها بهره برد.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج این مطالعه، تزریق داخل مفصل گیجگاهی rBMP2 باعث افزایش فعالیت رشدی غضروف کندیلار گردید که این افزایش فعالیت عمدتاً به شکل

هیپرپلازی غضروف مشاهده گردید.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از حمایت‌های معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان و مشهد تقدیر و تشکر می‌گردد.

منابع

1. Li RH, Boussein ML, Blake CA, D'Augusta D, Kim H, Li XJ, et al. rhBMP2 injected in a calcium phosphate paste (alpha-BSM) accelerates healing in the rabbit ulnar osteotomy model. *J Orthop Res* 2003; 21(6): 997-1004.
2. Suzuki T, Bessho K, Fujimura K, Okubo Y, Segami N, Iizuka T. Regeneration of defects in the articular cartilage in rabbit temporomandibular joints by bone morphogenetic protein-2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40(3): 201-6.
3. Milovancev M, Muir P, Manley PA, Seeherman HJ, Schaefer S. Clinical application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in 4 dogs. *Vet Surg* 2007; 36(2): 132-40.
4. Edwards CJ, Francis-West PH. Bone morphogenetic proteins in the development and healing of synovial joints. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31(1): 33-42.
5. Treasure T. The "bone-less" bone graft: The use of bone morphogenetic protein-2 in jaw reconstruction. *J Indian Dent Assoc* 2010; 89(2): 25-9.
6. Rabie AB, Zhao Z, Shen G, Hägg EU, Robinson W. Osteogenesis in the glenoid fossa in response to mandibular advancement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2001; 119(4): 390-400.
7. Rabie AB, She TT, Hägg U. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 123(1): 40-8.
8. Smith WP. Recurrent dislocation of the temporomandibular joint. A new combined augmentation procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20(2): 98-9.
9. Leung FY, Rabie AB, Hägg U. Neovascularization and bone formation in the condyle during stepwise mandibular advancement. *Eur J Orthod* 2004; 26(2): 137-41.
10. Rabie AB, Tsai MJ, Hägg U, Du X, Chou BW. The correlation of replicating cells and osteogenesis in the condyle during stepwise advancement. *Angle Orthod* 2003; 73(4): 457-65.
11. Tingey TF, Shapiro PA. Selective inhibition of condylar growth in the rabbit mandible using intra-articular papain. *Am J Orthod* 1982; 81(6): 455-64.
12. Herring SW. TMJ anatomy and animal models. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003; 3(4): 391-4.
13. Glansbeek HL, van Beuningen HM, Vitters EL, Morris EA, van der Kraan PM, van den Berg WB. Bone morphogenetic protein 2 stimulates articular cartilage proteoglycan synthesis *in vivo* but does not counteract interleukin-1-alpha effects on proteoglycan synthesis and content. *Arthritis Rheum* 1997; 40(6): 1020-8.
14. Zheng LW, Wong MC, Rabie AB, Cheung LK. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in mandibular distraction osteogenesis in rabbits: Effect of dosage and number of doses on formation of bone. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006; 44(6): 487-94.
15. Yasko AW, Lane JM, Fellingner EJ, Rosen V, Wozney JM, Wang EA. The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP2). A radiographic, histological, and biomechanical study in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74(5): 659-70.
16. Wu MJ, Zhan J, Gu ZY. Time course of expression of bcl-2 and bax in rabbit condylar chondrocytes following forward mandibular positioning. *Angle Orthod* 2008; 78(3): 453-9.

17. Stoustrup P, Kristensen KD, Küseler A, Gelineck J, Cattaneo PM, Pedersen TK, et al. Reduced mandibular growth in experimental arthritis in the temporomandibular joint treated with intra-articular corticosteroid. *Eur J Orthod* 2008; 30(2): 111-9.
18. Widmer CG, English AW, Carrasco DI, Malick CL. Modeling rabbit temporomandibular joint torques during a power stroke. *Angle Orthod* 2002; 72(4): 331-7.
19. Sato S, Goto S, Motegi K. Changes of the collagen fibre arrangement of the rabbit temporomandibular joint following discectomy. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30(3): 178-83.
20. Imai H, Sakamoto I, Yoda T, Yamashita Y. A model for internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint with experimental traction of the mandibular ramus in rabbit. *Oral Dis* 2001; 7(3): 185-91.
21. Eingartner C, Coerper S, Fritz J, Gaissmaier C, Koveker G, Weise K. Growth factors in distraction osteogenesis. Immuno-histological pattern of TGF-beta1 and IGF-I in human callus induced by distraction osteogenesis. *Int Orthop* 1999; 23(5): 253-9.
22. Smith JH. *A color atlas of animal's histology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Co; 2008. P. 453-8.