

Numerical Simulation of Bisphosphonates Effect on Bone Remodeling Around Dental Implants

M. Ashrafi¹, F. Ghalichi^{2*}, and B. Mirzakouchaki³

¹Ph.D Student, Mechanical Engineering Department, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran

²Professor, Mechanical Engineering Department, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran

³Associate Professor, School of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Receipt in the online submission system: 26 November 2016, received in revised form: 17 June 2017, accepted: 20 September 2017

Abstract

Nowadays, the use of dental implants in people with osteoporosis is increasing. The consequences of osteoporosis can be important to the success of osteosynthesis devices, prosthetics and dental implants. Using bisphosphonates, which with impressing bone remodeling and decreasing bone catabolic activity lead to increase bone formation can be used as a solution to increase bone density in patients with osteoporosis, which normally osteoporosis is considered as a risk to the acceptance of dental implants by alveolar bone. This study examines the effect of different concentrations of bisphosphonates on bone remodeling. By improving bone remodeling model and taking into account the drug concentration effect on bone resorption, drug effect will be considered. For this purpose, 5, 10 and 20 mg of alendronate per implant and control sample are simulated for a period of 360 days. By comparing the results with control sample, with increasing the drug dose, decrease in bone stress, increase in bone density and thus increase in young's modulus was observed.

Key words: *osteoporosis, drug delivery, dental implant, alveolar, bone remodeling*

* Corresponding author

Address: Department of Mechanical Engineering, Sahand University of Technology, Sahand New Town, P.O. Box: 51335-1996, Tabriz, Iran.

Tel: +98-41-33459419

Fax: +98-41-33459490

E-mail: fghalichi@sut.ac.ir

شبیه‌سازی عددی تأثیر بیفسفونات‌ها بر بازسازی استخوان اطراف ایمپلنت‌های دندانی

مهران اشرفی^۱، فرزانه قالیچی^{۲*}، بهنام میرزا کوچکی^۳

^۱ دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز
^۲ استاد، گروه بیومکانیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز
^۳ دانشیار، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۵/۹/۶، بازنگری: ۱۳۹۶/۳/۲۷، پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۶/۲۹

چکیده

امروزه، استفاده از ایمپلنت‌های دندانی در افراد مبتلا به پوکی استخوان در حال افزایش است. پوکی استخوان می‌تواند تأثیر مهمی در عدم موفقیت وسایل استئوسنتز، پروتزها و ایمپلنت‌های دندانی داشته باشد. استفاده از بیفسفونات‌ها، با کاهش سوخت‌وساز استخوان بر بازسازی استخوان تأثیر می‌گذارد. این اثر می‌تواند به افزایش استخوان‌سازی منجر شود. استفاده از این ماده می‌تواند راه‌کاری برای افزایش چگالی استخوان در بیماران مبتلا به پوکی استخوان باشد. در این مطالعه، اثر غلظت‌های مختلف دارورسانی بیفسفونات‌ها بر بازسازی استخوان بررسی می‌شود. با توسعه مدل بازسازی استخوان و در نظر گرفتن تأثیر غلظت دارو در جذب استخوان، می‌توان آن را برای بررسی تأثیر دارورسانی بکار برد. برای این منظور، از ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم آلدرونات برای هر ایمپلنت و نمونه کنترل بدون دارو و برای مدت ۳۶۰ روز شبیه‌سازی انجام شد. با مقایسه نتایج به‌دست آمده با نمونه کنترل، کاهش تنش و افزایش چگالی و در نتیجه افزایش مدول الاستیسیته استخوان با بالا رفتن مقدار دوز دارو مشاهده شد.

کلیدواژه‌ها: پوکی استخوان، دارورسانی، ایمپلنت دندانی، استخوان آلوئولار، بازسازی استخوان

* نویسنده مسئول

نشانی: گروه بیومکانیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی سهند تبریز، کد پستی: ۵۱۳۳۵-۱۹۹۶

تلفن: ۳۳۴۵۹۴۱۹ (۴۱) ۹۸+

نمبر: ۳۳۴۵۹۴۹۰ (۴۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: fghalichi@sut.ac.ir

۱- مقدمه

طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، پوکی استخوان یک بیماری اسکلتی است که با کاهش ۲۵ درصد از توده استخوانی همراه است؛ در همین حال، استئوپنی بعنوان کاهش ۱۰ تا ۲۵ درصد تراکم مواد معدنی از حالت طبیعی بوده و به عنوان پیشرو پوکی استخوان تعریف می‌شود [۱]. این پدیده توسط عوامل مختلفی تعریف شده است؛ اما کمبود کلسیم و ویتامین D، کم‌حرکی، عوامل ژنتیکی و کمبود استروژن پس از یائسگی از علل عمده آن شناخته می‌شوند. استروژن، بازسازی استخوان را تنظیم کرده و توقف تولید استروژن به عدم تعادل بازسازی استخوان یا تحلیل استخوان پیش از تشکیل آن، شکنندگی استخوان و افزایش خطر شکست منجر می‌شود [۲].

امروزه پوکی استخوان در مردان و زنان سالخورده و بعد از یائسگی در زنان متداول شده است و می‌تواند عواقب مهمی در کاشت وسایل استئوسنتز، پروتزهای تعویض کل مفصل و ایمپلنت‌های دندانی داشته باشد. بسیاری از پزشکان و محققان مشاهده کردند که استخوان‌سازی در موارد پوکی استخوان، آهسته و نرخ شکست وسایل پروتزی در جراحی ترمیمی دندانی و ارتوپدی، افزایش پیدا کرده است [۳].

داروهای دهانی (گرفته‌شده توسط دندان)، که به عنوان بیفسفات‌ها شناخته می‌شوند، به‌طور گسترده برای درمان پوکی استخوان استفاده می‌شوند. آنها سرعت جذب بیش از حد استخوان را کاهش داده و بین تشکیل و جذب استخوان، توازن ایجاد می‌کنند تا چگالی استخوان افزایش یابد. هدف مهم استفاده از دارو، اثرگذاری بر بازسازی استخوان برای کاهش سوخت‌وساز در استخوان است. انواع مختلف دارو برای این منظور وجود دارد. درمان استروژن و تعدیل‌کننده‌های انتخابی استروژن، نابودی استخوان را مهار می‌کنند و ممکن است به افزایش چگالی منجر شوند. در عین حال، این درمان ممکن است بر بافت‌های دیگر، مانند پستان و رحم، تأثیر گذاشته و خطر ابتلا به سرطان در این بافت‌ها را افزایش دهد [۴].

بیفسفات‌ها با تأثیر روی استئوکلاست‌ها، جذب استخوان را کاهش می‌دهند. این نوع از داروها بر تعدادی از استئوکلاست‌ها اثر گذاشته و آنها را به سوی آپوپتوز سوق می‌دهند. بیفسفات‌ها با مختل کردن حلقه‌های اکتین مورد نیاز برای جذب، عملکرد استئوکلاست‌ها را کاهش می‌دهند [۵].

در سال‌های اخیر، گزارشات متعدد مرتبط با بیفسفات‌ها برای استئونکروز فک گزارش شده است، که شامل رژیم‌های درمانی دهانی و وریدی است [۶]. بیفسفات‌ها در اواسط دهه نود،

به‌عنوان جایگزینی برای درمان هورمونی در درمان پوکی استخوان معرفی شدند. شکل‌های مختلف بیفسفات‌ها، مانند ایباندرونات، زولدرونات و آلدرونات، به‌طور گسترده مطالعه شده و اثرات آنها بیان شده است. استفاده از بیفسفات‌ها برای کنترل بازسازی استخوان اطراف ایمپلنت، براساس موفقیت‌های بالینی در بهبود بیماری‌های ناشی از جذب استخوان است.

سالانه، حدود پنج میلیون نفر برای درمان پوکی استخوان از بیفسفات‌ها استفاده می‌کنند [۷]. بیمارانی که از بیفسفات‌ها دهانی استفاده می‌کنند، کمتر در معرض استئونکروز در فک قرار می‌گیرند. آلدرونات، اولین داروی بیفسفات‌ها مورد تأیید ایالات متحده آمریکا برای درمان پوکی استخوان بود. بیفسفات‌ها در استخوان، تجمع یافته و بهم متصل می‌شوند و برای چندین ماه بعد از درمان باقی می‌مانند. بیفسفات‌ها ممکن است به مهار جذب استخوان کمک کنند و جرم استخوان را افزایش دهند. بعد از این مهار جذب، تشکیل استخوان برای ۶-۱۲ ماه ادامه پیدا کرده و سپس متوقف می‌شود؛ بنابراین استخوان جدید معدنی‌شده، چگال‌تر بوده و استخوان فرد، چگالی بیشتری خواهد داشت. پیگیری ایمپلنت دندانی جایگذاری شده در زنان بعد از یائسگی به مدت دو سال روی بیست بیمار، نشان داد که هیچگونه شکست ایمپلنت دندانی یا استئونکروز اتفاق نیفتاده و همچنین بیفسفات‌ها دهانی، اثر معکوس بر ایمپلنت دندانی نداشته و هیچگونه استئونکروز در فک نیز مشاهده نشد [۷].

مطالعات انجام‌شده درباره تأثیر دارو بر استخوان‌سازی، اغلب به‌صورت تجربی بوده [۸-۱۰] و همچنین شبیه‌سازی‌ها روی استخوان فمور انجام شده‌است [۱۱]. در این مطالعه، شبیه‌سازی روی استخوان آلئولار دریافت‌کننده ایمپلنت دندانی انجام شد. هرچند در این مطالعه، استخوان در تماس با ایمپلنت مورد نظر است؛ اما می‌توان برای بقیه سیستم اسکلتی نیز از دارورسانی موضعی بیفسفات‌ها استفاده کرد. در این مطالعه، اثر دارورسانی سیستماتیک با دوزهای مختلف آلدرونات بر استخوان‌سازی اطراف ایمپلنت دندانی در ۳۶۰ روز شبیه‌سازی شد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- تعریف خصوصیات مواد

تعریف دقیق خصوصیات مکانیکی استخوان و ایمپلنت در به‌دست آوردن نتایج قابل‌قبول، مؤثر خواهد بود. Ti-64 و گروه ۴ تیتانیوم خالص تجاری (CP-Ti)، عمده‌ترین مواد استفاده‌شده در ساخت پایه ایمپلنت می‌باشند که هر دو، رفتار الاستیک

همان‌طور که در شکل (۱) نشان داده شده‌است، یک تحریک تعادل وجود دارد که در آن، جرم استخوان ثابت نگه داشته می‌شود؛ به عبارت دیگر، بازسازی در تعادل بوده و چگالی ظاهری تغییر نمی‌کند. شرایط این تعادل به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\psi_t = \psi_t^* \quad (2)$$

ψ_t^* ، نشان‌دهنده تحریک تعادل بافت است. انحراف از این تعادل، نیروی محرک بازسازی تلقی می‌شود. خطای تحریک، $e = \psi_t - \psi_t^*$ ، عامل انجام بازسازی در سطح بافت استخوان است.

تنش تحریک روزانه مکانیکی (رابطه ۳)، برای تعیین مقدار اثر تنش و بارگذاری سیکلی برای بارهای مختلف در یک روز، تعریف می‌شود.

$$\psi_t = (n\sigma_t^m)^{1/m} \quad (3)$$

که n تعداد سیکل‌های اعمالی در یک روز و m توان وزنی اثر تنش نسبی به تعداد سیکل است.

مساحت سطح مخصوص یا چگالی سطح (S_v)، برابر با مساحت سطح داخلی تقسیم بر حجم مرجع بوده و توسط معادله چندجمله‌ای زیر با تخلخل (p) رابطه دارد [۲۱].

$$S_v = 0.02879p^5 + 0.10104p^4 + 0.13396p^3 - 0.0930p^2 + 0.03226p \quad (4)$$

مدل استفورد فرض می‌کند که استخوان بازسازی شده به‌طور کامل معدنی شده و تمام مساحت، سطح فعال است؛ در نتیجه نرخ چگالی به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\dot{\rho} = \dot{r} S_v \rho_t \quad (5)$$

که در آن ρ_t چگالی بافت استخوانی است. با انتگرال‌گیری از معادله (۵) و قرار دادن چگالی ظاهری (ρ) در رابطه‌های (۶) و (۷)، مدول الاستیسیته (E) و ضریب پواسون (ν) در هر بازه زمانی به دست می‌آیند [۱۸].

$$E = E(\rho) = \begin{cases} 2014\rho^{2.5} & \rho \leq 1.2 \text{ g/cm}^3 \\ 1736\rho^{3.2} & \rho > 1.2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (6)$$

$$\nu = \nu(\rho) = \begin{cases} 0.2 & \rho \leq 1.2 \text{ g/cm}^3 \\ 0.32 & \rho > 1.2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (7)$$

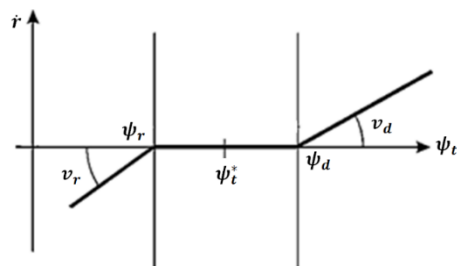
خطی دارند و ضریب پواسون و مدول الاستیسیته آنها به ترتیب، ۰/۳ و ۱۱۰ GPa است [۱۲، ۱۳].

در این مطالعه، خواص مکانیکی اولیه استخوان اسفنجی و متراکم با توجه به منابع و مطالعات پیشین انتخاب شدند. در بسیاری از تحلیل‌ها با فرض رفتار الاستیک خطی، مدول الاستیسیته استخوان متراکم در ناحیه فکین، ۵/۱۴ GPa و ضریب پواسون آن ۰/۲۳۲ در نظر گرفته شده‌است [۱۲، ۱۴-۱۶]. مدول الاستیسیته استخوان اسفنجی بسته به میزان چگالی، در نواحی مختلف بسیار متفاوت بوده و با این تغییر چگالی، میزان مدول الاستیسیته آن نیز تغییر می‌کند [۱۷]. مدول الاستیسیته استخوان اسفنجی در فک بالا و پایین در بیشتر مطالعات، ۱/۳۷ GPa و ضریب پواسون آن ۰/۳ در نظر گرفته شده‌است [۱۲، ۱۵، ۱۶]. با توجه به بازسازی استخوان و تغییرات چگالی ناشی از تحریک مکانیکی، برای اعمال تغییرات خصوصیات مکانیکی استخوان از مدل بازسازی استفورد [۱۸، ۱۹] استفاده شد.

۲-۱-۱- بازسازی استخوان

در این مطالعه برای ارزیابی تنش و کرنش وارده بر استخوان و پیش‌بینی تغییرات چگالی استخوان اطراف ایمپلنت دندانی در طول اعمال بار، از روش المان محدود استفاده شده‌است. این روش از یک‌سری فرایند برای محاسبه تنش و کرنش در هر المان استفاده می‌کند و میدان متغیرهای محاسبه شده را برای کل مجموعه ارائه می‌دهد. برای ارتباط انطباق استخوان به تنش‌های محیطی، از رابطه خطی (۱) استفاده شد. این رابطه ارتباط‌دهنده نرخ بازسازی (\dot{r}) به تنش تحریک روزانه مکانیکی (ψ_t) است. v_r و v_d به ترتیب سرعت جذب و تشکیل استخوان، ψ_r و ψ_d نیز به ترتیب تحریک مکانیکی مربوط به جذب و تشکیل استخوان هستند [۲۰].

$$\dot{r} = \begin{cases} v_r(\psi_t - \psi_r) & \text{if } \psi_r > \psi_t \\ 0 & \text{if } \psi_r \leq \psi_t \leq \psi_d \\ v_d(\psi_t - \psi_d) & \text{if } \psi_d < \psi_t \end{cases} \quad (1)$$



شکل (۱) - نرخ بازسازی بر حسب تحریک مکانیکی بافت

جدول (۲) - نسبت بین پارامترهای اصلاح شده در حضور آلدروونات [۲۵]

Alendronate dose	$\psi_r^{xmg} / \psi_r^{placebo}$	$v_r^{xmg} / v_r^{placebo}$
Placebo	-	-
5 mg	0.81	-
10 mg	0.75	0.89
20 mg	0.72	0.98

با توجه به تأثیرگذاری بیفسفات‌ها بر دگرگونی استخوان، می‌توان با تغییر پارامترهای جذب استخوان (ψ_r و v_r)، این اثر را اعمال کرد:

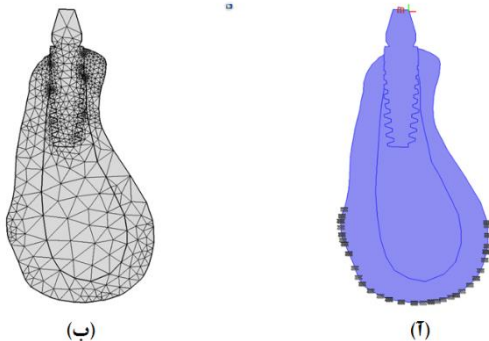
$$v_r(\kappa) = \kappa v_r \quad (۸)$$

$$\psi_r(\kappa) = \kappa \psi_r \quad (۹)$$

فاکتور κ ، مقداری بین صفر و یک دارد و برای نشان دادن وابستگی هر نقطه از استخوان به غلظت دارو یا دیگر خصوصیات فیزیولوژیکی تعریف می‌شود. در این مطالعه، این وابستگی به صورت خطی در نظر گرفته شده است. از آنجایی که مطالعات عددی و بالینی [۲۰، ۲۵-۲۷]، نشان‌دهنده تأثیر کم دارو بر پارامترهای چگالش (سمت راست شکل ۱) در روی تغییرات چگالی استخوان هستند، این پارامترها مانند مدل قبل در نظر گرفته شده‌اند و بیفسفات، هیچ تأثیری بر تشکیل استخوان ندارد.

۲-۲- شرایط مرزی و بارگذاری

شرایط مرزی و بارگذاری در شکل ۲-آ) نشان داده شده‌اند. نیروی کرونال- اپیکال^۲ با مقدار ۱۰۰ نیوتن، به سطح بالایی ایمپلنت اعمال شد. شرط جابجایی صفر نیز در شکل ۲-آ) مشاهده می‌شود. ارتباط بین اجزا نیز از نوع اتصال کامل فرض شد.



شکل (۲) - آ) شرایط مرزی و بارگذاری با اعمال نیروی ۱۰۰ نیوتن به صورت عمودی به ایمپلنت (ب) مدل المان محدود با ۱۲۳۳ المان

رابطه‌های (۶) و (۷) بر تحریک اثر می‌گذارند و یک الگوریتم صریح را ایجاد می‌کنند. در یک تحلیل دقیق، این امر نیازمند فرایند تکرار است. برای این کار، از سابروتین نوشته‌شده در برنامه متلب و بکارگیری آن در نرم‌افزار کامسول استفاده شد. در هر بازه زمانی، باید خواص مواد توسط سابروتین نوشته‌شده به روز شود. جدول ۱، پارامترها و خصوصیات مواد استفاده‌شده در این شبیه‌سازی را نشان می‌دهند.

جدول (۱) - مقادیر استفاده‌شده در مدل استفورد برای استخوان آلوئولار

$\rho_{0, trabecular} = 0.95 \text{ g/cm}^3$ [۲۲]	$\omega = 0.1 \text{ MPa}$ [۲۲]
$\rho_{0, cortical} = 1.805 \text{ g/cm}^3$ [۲۲]	$m = 4$ [۲۴-۲۲]
$\rho_t = 2.0 \text{ g/cm}^3$ [۲۴]	$n = 120$ [۲۳]
$v_r = 0.005 \mu\text{m/dayMPa}$ [۲۲]	$\psi_r^* = 50 \text{ MPa}$ [۲۴]
$v_f = 0.005 \mu\text{m/dayMPa}$ [۲۲]	$\Delta t = 1 \text{ day}$ [۲۴-۲۲]

۲-۱-۲- مدل تأثیر دارو

با توسعه مدل بازسازی تشریح‌شده در قسمت قبل، می‌توان با افزایش یک متغیر جدید برای تأثیر دارو، آن را برای بررسی تأثیر دارورسانی سیستماتیک بکار برد. تغییرات چگالی استخوان در این مدل، با افزودن این متغیر اقتباس شده است. در مدل اولیه بازسازی استخوان، چگالی ظاهری متأثر از تحریک مکانیکی است. با در نظر گرفتن دارو، فرضیات زیر استفاده شده است [۱۱]:

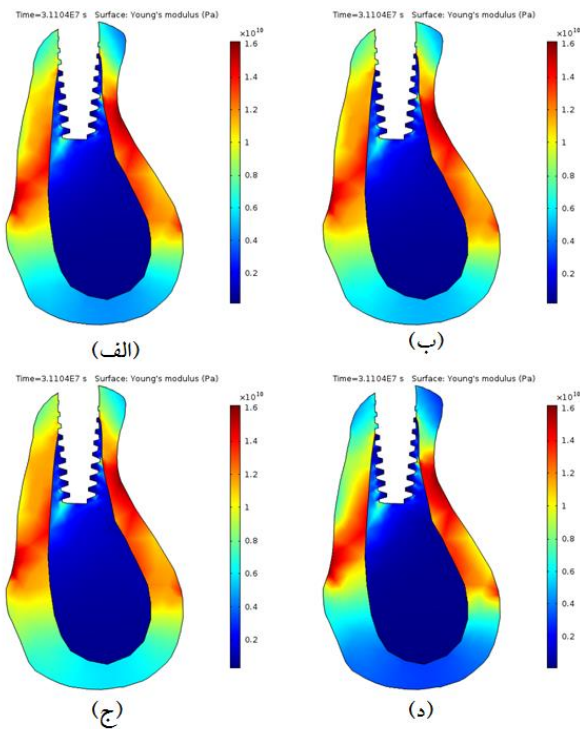
- هیچ انتقال جرمی از بیفسفات انجام نمی‌شود؛ یعنی دارو به مواد معدنی استخوان چسبیده است.
- بیفسفات هیچ تأثیری بر چگالش ندارد و فقط بر جذب اثر می‌گذارد.

برای مطالعه عددی تأثیر سیستماتیک بیفسفات بر تغییرات چگالی اطراف ایمپلنت، سه غلظت آلدروونات شبیه‌سازی شد. بازسازی استخوان با ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم آلدروونات، که روزانه مصرف می‌شود، روی استخوان‌سازی بررسی شد. مقادیر استفاده‌شده برای بازسازی استخوان از مطالعه پیولتی^۱ و همکاران [۲۵] به دست آمد، که در جدول ۲ مشاهده می‌شود.

^۲ coronal- apical

^۱ Pioletti

توزیع مدول الاستیسیته در مصرف ۵، ۱۰، ۲۰ میلی‌گرم آندروناات و نمونه کنترل، به‌ترتیب در شکل (۴) نشان داده شده‌اند. مقدار متوسط مدول الاستیسیته برای استخوان متراکم در هر مورد به‌ترتیب برابر با ۹/۱۹۳، ۹/۵۸۶، ۹/۹۵۲ و ۸/۱۰۲ گیگاپاسکال و برای استخوان اسفنجی به‌ترتیب برابر با ۱/۰۷۱، ۱/۱۶۷، ۱/۲۵۱ و ۰/۸۳۷ گیگاپاسکال می‌باشند. روند افزایش مقدار مدول الاستیسیته برای هر دو استخوان با افزایش غلظت دارو مشهود است.



شکل (۴) - مدول الاستیسیته در استخوان متراکم و اسفنجی با مصرف (الف) ۵ میلی‌گرم، (ب) ۱۰ میلی‌گرم، (ج) ۲۰ میلی‌گرم آندروناات و (د) نمونه کنترل

در شکل ۵، تغییرات چگالی بعد از گذشت ۳۶۰ روز برای هر مورد نشان داده شده‌است. مقدار متوسط چگالی برای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم آندروناات و نمونه کنترل، در استخوان متراکم به‌ترتیب برابر با ۱۶۵۱/۳، ۱۶۷۸/۵، ۱۷۰۳/۵ و ۱۵۶۸/۳ کیلوگرم بر مترمکعب و در استخوان اسفنجی ۷۹۳/۳۱، ۸۲۸/۸۰، ۸۵۷/۱۶ و ۶۸۷/۲۷ کیلوگرم بر مترمکعب به‌دست آمدند.

۲-۳- روش حل اجزای محدود

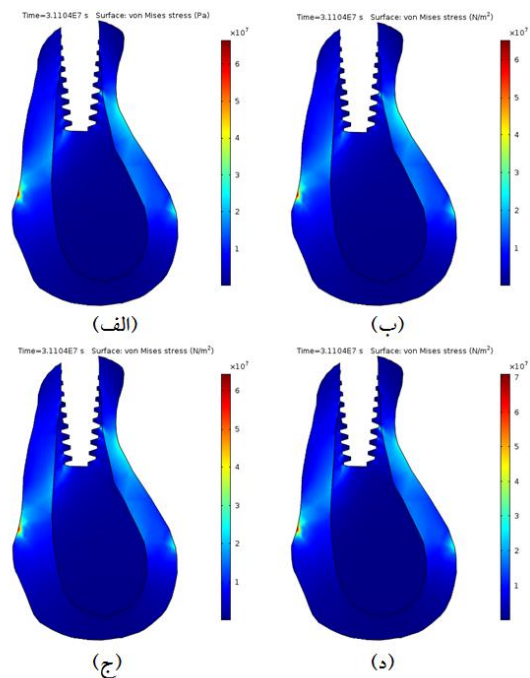
برای شبیه‌سازی، از نرم‌افزار کامسول و ارتباط آن با متلب استفاده شده است. برای حل از المان مثلثی استفاده شد. ۴۳۳ المان برای ایمپلنت و برای استخوان‌های متراکم و اسفنجی به‌ترتیب، ۵۴۶ و ۲۵۴ المان به‌دست آمد (شکل (۲) - (ب)). همانطور که در رابطه (۱۰) ارائه شده است، از روش اویلر برای حل معادله (۴) استفاده شد تا مقدار چگالی برای هر مرحله به‌روز شود.

$$\rho_{n+1} = \rho_n + \Delta t \dot{\rho}_n \quad (10)$$

۳- یافته‌ها

الگوریتم معرفی‌شده در بالا، به مدل دوبعدی استخوان آلوئولار اعمال شد. نتایج، بعد از گذشت ۳۶۰ روز دارورسانی سیستماتیک مصرف ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم آندروناات، به‌دست آمدند. برای مقایسه نتایج، از نمونه بدون دارورسانی با شرایط بارگذاری مشابه به‌عنوان نمونه کنترل استفاده شد.

شکل (۳)، توزیع تنش وون‌مایز در استخوان‌های متراکم و اسفنجی را در هر مورد نشان می‌دهد. بیشینه تنش به‌دست‌آمده برای مصرف ۵، ۱۰، ۲۰ میلی‌گرم آندروناات و نمونه کنترل، به‌ترتیب برابر با ۶۶/۳۳۱، ۶۵/۱۰۲، ۶۴/۲۹۷ و ۷۰/۹۱۸ مگاپاسکال به‌دست آمد. این مقادیر، نشان‌دهنده کاهش تمرکز تنش با افزایش مقدار دوز دارو است.



شکل (۳) - توزیع تنش وون‌مایز در استخوان متراکم و اسفنجی با مصرف (الف) ۵ میلی‌گرم، (ب) ۱۰ میلی‌گرم، (ج) ۲۰ میلی‌گرم آندروناات و (د) نمونه کنترل

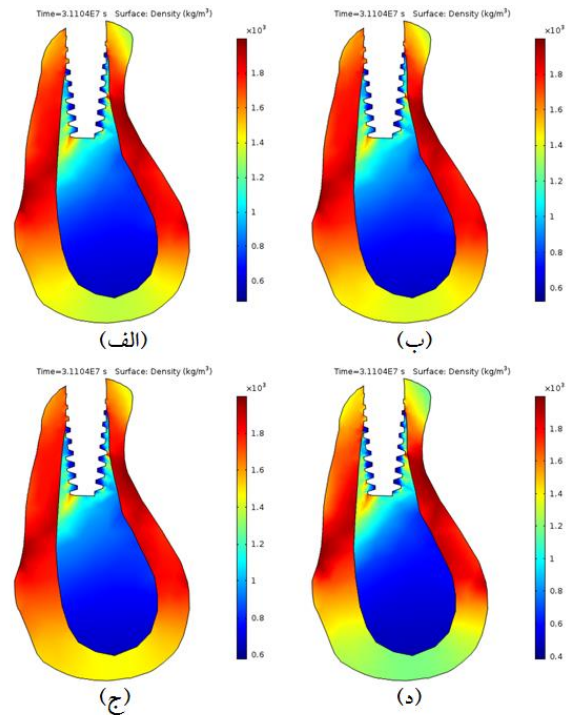
فاکتورهای مکانیکی و بیولوژیکی درگیر در فرایند ترمیم، به طور مشخص متأثر از پیری و پوکی استخوان بعد از دوران یائسگی در زنان هستند [۳].

مطالعات روی حیوانات با القای پوکی استخوان [۲۸]، بررسی هیستومورفولوژیک انجام شده روی استخوان سازی اطراف ایمپلنت تیتانیومی در استخوان تیبیا [۲۹] و مطالعه روی تأثیر آلدروناک بر تشکیل استخوان [۳۰، ۳۱]، نشان دهنده این مطلب بوده اند که کمبود استروژن به سرعت پایین تر تغییرات استخوان، تماس پایین استخوان- ایمپلنت، عدم صلاحیت بیومکانیکی سطح مشترک استخوان- ایمپلنت و تراکم پایین استخوان در استخوان اسفنجی منجر شده و استفاده از بیفسفات ها، تأثیر برجسته ای در افزایش تشکیل استخوان اطراف ایمپلنت داشته است. بنابراین، امکان موفقیت ایمپلنت دندان در بیماران مبتلا به پوکی استخوان یا استئوپنی به طور جدی کاهش می یابد؛ به عبارت دیگر ایمپلنت کاشته شده در بیمارانی مبتلا به پوکی استخوان، موفقیت کمتری نسبت به بیماران بدون پوکی استخوان نشان می دهد.

با توجه به مطالعات انجام شده در زمینه دارورسانی بیفسفات ها اطراف ایمپلنت های ارتوپدیک و دندان و تأثیر آنها بر تشکیل استخوان جدید اطراف ایمپلنت، لزوم استفاده از این روش به عنوان یکی از راه کارهای غلبه بر مسئله پوکی استخوان و اثر آن بر استخوان سازی اطراف ایمپلنت های دندان مشهود بوده و با توجه به نیاز بخش قابل توجهی از بیماران نیازمند ایمپلنت های دندان به افزایش استخوان سازی اطراف ایمپلنت، مطالعه در این زمینه می تواند به ارائه روشی مناسب برای حل این مشکل منجر شود.

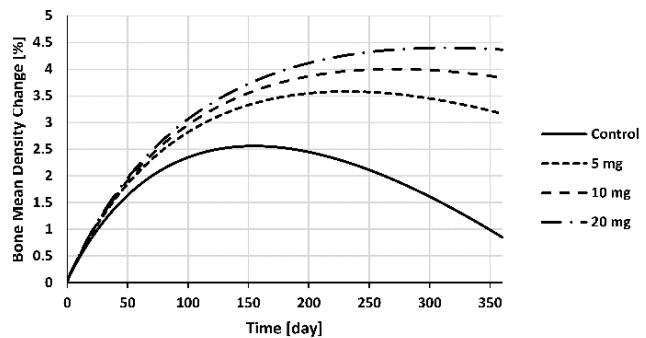
با اعمال بار آکلوزال ۱۰۰ نیوتنی به قسمت بالایی ایمپلنت و پیگیری نتایج بعد از گذشت ۳۶۰ روز و با توجه به نتایج شکل های ۳ تا ۵، مشاهده می شود که چگالی استخوان در قسمت پایینی نزدیک به ایمپلنت، افزایش و بین پیچ های ایمپلنت، کاهش می یابد. همچنین شاهد افزایش چگالی با اضافه کردن آلدروناک نسبت به حالت کنترل هستیم. مشاهده می شود که سیستم دارورسانی می تواند به افزایش استخوان سازی و در نتیجه افزایش چگالی استخوان نسبت به حالت بدون استفاده از دارو در اطراف ایمپلنت دندان منجر شود.

نتایج شکل ۳ نشان می دهند که با افزایش مقدار دارو، تمرکز تنش در استخوان کاهش می یابد. این امر ناشی از کمتر شدن مقدار جذب استخوان و در نتیجه ایجاد توازن در تشکیل و جذب



شکل (۵) - توزیع چگالی در استخوان متراکم و اسفنجی با مصرف (الف) ۵ میلی گرم، (ب) ۱۰ میلی گرم، (ج) ۲۰ میلی گرم آلدروناک و (د) نمونه کنترل

شکل (۶)، نمودار درصد تغییرات چگالی استخوان بر حسب زمان را نشان می دهد. دارورسانی با مصرف ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بعد از گذشت ۳۶۰ روز به افزایش ۵، ۶/۸۷ و ۸/۵۸ درصدی چگالی نسبت به حالت کنترل منجر شده است.



شکل (۶) - تغییرات چگالی میانگین استخوان بر حسب زمان در نمونه کنترل و نمونه های دارورسانی شده با غلظت ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم آلدروناک

۴- بحث و نتیجه گیری

نوع سلول ها، فاکتورهای رشد و سیتوکین ها در شیوه های هماهنگ طی فازهای تشکیل و بازسازی درگیر هستند؛ یعنی استخوان سازی نه تنها به نوع ایمپلنت وابسته است، که به پتانسیل ترمیم استخوان نیز بستگی دارد. به همین دلیل،

۵- مراجع

- [1] Giro, G., et al., *Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review*. World journal of orthopedics, 2015. **6**(2): p. 311.
- [2] Friedlander, A.H., *The physiology, medical management and oral implications of menopause*. The Journal of the American Dental Association, 2002. **133**(1): p. 73-81.
- [3] Augat, P., et al., *Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone*. Osteoporosis international, 2005. **16**(2): p. S36-S43.
- [4] Notelovitz, M., et al., *Estrogen therapy and variable- resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women*. Journal of Bone and Mineral Research, 1991. **6**(6): p. 583-590.
- [5] Rodan, G.A. and H.A. Fleisch, *Bisphosphonates: mechanisms of action*. Journal of Clinical Investigation : (12)97. 1996 ,p. 2692.
- [6] Grant, B.-T., et al., *Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(2): p. 223-230.
- [7] Famili, P., *Oral Bisphosphonates and Relationship to ONJ and Dental Implants*. Dentistry, 2014. **4**(1): p. 1.
- [8] Stadelmann, V.A., et al., *Implants delivering bisphosphonate locally increase periprosthetic bone density in an osteoporotic sheep model. A pilot study*. e Cells and Materials, 200816. (LBO-ARTICLE-2008-018): p. 10-16.
- [9] Peter, B., et al., *Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats*. Journal of biomedical materials research Part A, 2006. **76**(1): p. 133.143-
- [10] Peter, B., et al., *Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration*. Bone, 2005. **36**(1): p. 52-60.
- [11] Peter, B., *Orthopedic implants used as drug delivery systems: numerical, in vitro and in vivo studies*. 2004, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.
- [12] Merdji, A., et al., *Stress analysis in dental prosthesis*. Computational materials science, 2010. **49**(1): p. 126-133.
- [13] Huang, H.-L., et al., *Biomechanical simulation of various surface roughnesses and geometric designs on an immediately loaded dental implant*. Computers in biology and medicine, 2010. **40**(5): p. 525-532.
- [14] Şimşek, B., et al., *Effects of different inter-implant distances on the stress distribution around endosseous implants in posterior mandible: a 3D finite element analysis*. Medical engineering & physics, 2006. **28**(3): p. 199-213.
- [15] Pegoretti, A. and C. Migliaresi, *Effect of hydrothermal aging on the thermo-mechanical*

استخوان است، که باعث افزایش چگالی (شکل ۵) و به دنبال آن مدول الاستیسیته (شکل ۶) استخوان شده است. با توجه به شکل ۶ در تمام زمان‌ها، افزایش مقدار دارو باعث افزایش چگالی نسبت به حالت کنترل می‌شود. روند تغییرات چگالی با توجه به تحریک مکانیکی ناشی از بارگذاری سیکلی اعمالی در هر روز می‌تواند متغیر باشد؛ بطوری که در این مطالعه با اعمال مقادیر جدول ۱، روند تغییرات چگالی برحسب زمان مطابق شکل ۶ به‌دست آمد.

در این مطالعه، فرض بر دارورسانی سیستماتیک به‌صورت دهانی است. این روش دارورسانی و تأثیر آن بر کل سیستم اسکلتی، به محدود شدن استفاده از آن منجر می‌شود؛ به‌طوری که می‌تواند فقط برای بیماران نیازمند و دچار پوکی استخوان مؤثرتر باشد. اطلاعات مربوط به نحوه اثر داروهای مختلف و دوزهای مختلف، محدود بوده و نیازمند کار تجربی برای پیدا کردن تأثیر آنها بر بازسازی استخوان است.

نحوه نرخ بازسازی با استفاده از رابطه ۱ به‌دست آمد، که یک رابطه خطی را بین نرخ بازسازی و تحریک مکانیکی ارائه می‌دهد. روابط مختلفی برای نرخ بازسازی و تحریک مکانیکی ارائه شده است، که بکارگیری آنها و بررسی تأثیر آنها در بارگذاری‌های مختلف و تعداد سیکل‌های گوناگون، می‌تواند در بهبود نتایج موثر باشد.

مطالعات مختلفی، تأثیر مثبت درمان سیستماتیک بیفسفات بر چگالی اطراف ایمپلنت را تأیید کرده‌اند [۶، ۷، ۳۲]. همچنین این نوع درمان، پوکی استخوان در قسمت‌های دیگر سیستم اسکلتی، غیر از موضع ایمپلنت‌گذاری شده، را بهبود می‌بخشد. با توجه به اینکه معمولاً فقط یک درصد دوز تجویز شده در دستگاه گوارش جذب می‌شود و ۳۰-۸۰ درصد دوز تزریق داخل وریدی به‌صورت ادرار دفع می‌شود [۳۳]، و همچنین در مواردی که بیمار دارای پوکی استخوان نیست، درمان بیفسفات نباید بر کل سیستم اسکلتی تأثیر بگذارد و هدف باید موضع اطراف ایمپلنت باشد و با توجه به اثرات جانبی مانند تب، گلو درد یا زخم معده و همچنین بازدهی بدنی پایین بطور عموم در درمان سیستماتیک بیفسفات، در کارهای آتی نیازمند بررسی اثر موضعی استفاده از بیفسفات‌ها در ایمپلنت‌ها هستیم، تا بتوان ایمپلنتی تعبیه کرد که علاوه بر افزایش استخوان‌سازی اطراف خود، عوارض ناشی از استفاده از این داروها را به حداقل برساند.

- [25] Pioletti, D.P. and L.R. Rakotomanana, *Can the increase of bone mineral density following bisphosphonates treatments be explained by biomechanical considerations?* Clinical Biomechanics, 2004. **19**(2): p. 170-174.
- [26] Fleisch, H., *The bisphosphonate ibandronate, given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by ^{45}Ca kinetics in the intact rat.* Osteoporosis international, 1996. **6**(2): p. 166-170.
- [27] Chavassieux, P.M., et al., *Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis.* Journal of Clinical Investigation, 1997. **100**:(6)p. 1475.
- [28] Van Steenberghe, D., et al., *The relative impact of local and endogenous patient-related factors on implant failure up to the abutment stage.* Clinical oral implants research, 2002. **13**(6): p. 617-622.
- [29] Lugero, G.G., et al., *Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits.* Implant dentistry, 2000. **9**(4): p. 303&hyphen.
- [30] Meraw, S.J. and C.M. Reeve, *Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration.* Journal of periodontology, 1999. **70**(10): p. 1228-1233.
- [31] Meraw, S.J., C.M. Reeve, and P.C. Wollan, *Use of alendronate in peri-implant defect regeneration.* Journal of periodontology, 1999. **70**(2): p. 151-158.
- [32] Starck, W.J. and B.N. Epker, *Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report.* International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 1995. **10**(1)
- [33] Ezra, A., et al., *A peptide prodrug approach for improving bisphosphonate oral absorption.* Journal of medicinal chemistry, 2000. **43**(20): p. 3641-3652.
- properties of a composite dental prosthetic material.* Polymer composites, 2002. **23**(3): p. 342.
- [16] Li, J., et al., *A mathematical model for simulating the bone remodeling process under mechanical stimulus.* Dental Materials, 2007. **23**(9): p. 1073-1078.
- [17] An, Y.H. and R.A. Draughn, *Mechanical testing of bone and the bone-implant interface.* 1999: CRC press.
- [18] Doblaré, M. and J. Garcia, *Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory.* Journal of biomechanics, 2002. **35**(1): p. 1-17.
- [19] Beaupre, G., T. Orr, and D. Carter, *An approach for time-dependent bone modeling and remodeling—application: A preliminary remodeling simulation.* Journal of Orthopaedic Research, 1990. **8**(5): p. 662-670.
- [20] Peter, B., et al., *Peri-implant bone remodeling after total hip replacement combined with systemic alendronate treatment: a finite element analysis.* Computer methods in biomechanics and biomedical engineering, 2004. **7**(2): p. 73-78.
- [21] Martin, R.B., *Porosity and specific surface of bone.* Critical reviews in biomedical engineering, 1983. **10**:(3)p. 179-222.
- [22] Mengoni, M., *On the development of an integrated bone remodeling law for orthodontic tooth movements models using the Finite Element Method.* 2012.
- [23] Sotto-Maior, B.S., et al., *Evaluation of bone remodeling around single dental implants of different lengths: a mechanobiological numerical simulation and validation using clinical data.* Computer methods in biomechanics and biomedical engineering, 2016. **19**(7): p. 699-706.
- [24] Rüberg, T., *Computer simulation of adaptive bone remodeling.* Master's thesis, Centro Politécnico Superior Zaragoza, Technische Universit• at Braunschweig, 2003.