

استفاده از بیوگلاس‌ها در درمان تومورهای خوش خیم استخوان و شکستگی‌های جوش نخورده پس از عمل جراحی در سال ۸۱-۱۳۸۰ در بیمارستان امام خمینی اهواز

دکتر سیدعلی مرعشی نژاد^۱، دکتر سید علیرضا بصام پور^۲

خلاصه

سابقه و هدف: انجام پیوند استخوانی جهت درمان مواردی مثل عدم جوش خوردن پس از عمل جراحی باز و پرکردن حفرات باقی مانده در استخوان به دنبال دبریدمان و کورتاژ در استئومیلیت ها و تومورها، توصیه می شود. استفاده از مواد بیوگلاس در شرایطی که امکان انجام پیوند استخوان به هر دلیل وجود ندارد، توسط سازندگان این مواد توصیه شده است. از این رو به منظور بررسی میزان اثر بخشی استفاده از بیوگلاس‌ها در موارد فوق، مطالعه‌ی حاضر در سال ۸۱-۱۳۸۰ بر روی مراجعه کنندگان به بیمارستان امام خمینی اهواز انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی (Case Series) بر روی چهارده بیمار مبتلا به تومور خوش خیم استخوانی و دو بیمار مبتلا به عدم جوش خوردگی استخوان انجام شد. پس از ارسال نمونه‌ی پاتولوژی، از نوابون (نام تجاری بیوگلاس موجود در ایران) برای پر کردن حفره استفاده می شد. حداکثر میزان نوابون مصرفی ۴۵ سی سی بود. بیماران به طور مکرر و حداقل به مدت یک سال پی گیری شدند. معیارهای جوش خوردن بالینی، عدم درد در حرکات روزانه و یا توانایی وزن گذاری روی اندام بود. معیار جوش خوردن رادیولوژیکی ایجاد کال استخوانی پل زننده و برقراری مجدد ترابکولاهای استخوانی بود.

یافته‌ها: در هیچ کدام از موارد عوارض ناخواسته بالینی یا آزمایشگاهی دیده نشد. مدت زمان متوسط برای بهبودی تومورهای خوش خیم پس از پیوند نوابون سه ماه و در موارد جوش نخوردن شکستگی شش ماه بود. در تمام موارد تومور سلول ژایانت، عمل پیوند ناموفق بود و دچار عود شد.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: توصیه می شود از نوابون در درمان بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم یا خوش خیم گاهی بدخیم مانند تومور سلول ژایانت به طور اولیه استفاده نشود. استفاده از این ماده در تومورهای خوش خیم مناسب است.

واژگان کلیدی: پیوند استخوانی، تومور استخوان، بیوگلاس، شکستگی جوش نخورده

مقدمه

در درمان بیماران مراجعه کننده به بخش های ارتوپدی، گاهی نیاز است که حفرات استخوانی ماحصل دبریدمان و کورتاژها توسط استخوان یا هر ماده‌ی دیگری پر کرد که نه تنها سبب جوش خوردن استخوان‌ها به یکدیگر و جایگزینی استخوان طبیعی شود، بلکه عارضه ای نیز برای بیمار نداشته باشد (۱). مسلماً بهترین مواد، استخوان اسفنجی از خود بیمار است، ولی شرایطی نیز وجود دارد که استفاده از روش‌های جایگزین را ایجاب می کند. از آن شرایط می توان به تومورهای بزرگ و یا شکستگی‌های پاتولوژیک ناشی از آن‌ها

در کودکان اشاره کرد.

انواع مختلفی از مواد صناعی، که می توان از آن‌ها در پر کردن حفرات به جای مانده‌ی ناشی از دبریدمان استفاده کرد، وجود دارند (۱). اکثر این مواد شامل قسمت‌هایی از کلسیم چه به صورت هیدورکسی آپاتیت و چه به صورت املاح دیگر کلسیم می باشد (۲، ۱). اخیراً به این مواد فیبریلارهای کلاژن و یا ماتریکس دمنرالیزه‌ی استخوان اضافه می شود تا احتمال جوش خوردن و پر شدن حفرات را افزایش دهد (۳، ۱).

نوابون که یک ترکیب حاوی سلیکات است (۴، ۵) بدون وجود املاح حاوی کلسیم با جذب سلول‌های مولتی پتانسیل

^۱ متخصص ارتوپدی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اهواز

^۲ دستیار ارشد گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

و استئوبلاست‌ها به محل، جوش خوردن را زیادتز می‌کند (۶).

سازندگان مواد بیوگلاس (از جمله نوبون) آن‌ها را بدون عارضه و در تمام موارد موفق می‌دانند (۵) ولی هنوز مطالعات آینده‌نگری جهت بررسی اثر بخشی این مواد انجام نشده است. با توجه به شرایط حاکم بر مناطق دور از مرکز ونحوه‌ی استفاده از آلوگرافت، می‌توان از این مواد جهت درمان استفاده کرد.

مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر استفاده از بیوگلاس‌ها در درمان تومورهای خوش خیم و شکستگی‌های جوش نخورده پس از عمل جراحی در سال ۸۱-۱۳۸۰ در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی اهواز انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی (Case Series) بر روی ۱۴ بیمار مبتلا به تومور استخوان و دو بیمار مبتلا به عدم جوش خوردگی انجام شد.

کلیه‌ی بیماران شرکت کننده در این مطالعه در شرایطی قرار داشتند که امکان استفاده از پیوند استخوان اسفنجی از خود بیمار مهیا نبود. بیماران از نظر درمانی یا در دسته‌ی عدم جوش خوردگی و یا در دسته‌ی پرکردن حفرات به جامانده‌ی ناشی از کورتاژ تومور استخوانی قرار می‌گرفتند. به تمام بیماران و والدین آن‌ها قبل از جراحی شرایط موجود و راه حل‌های متفاوت جهت درمان و احتمال بروز عوارض شرح داده شد. در مورد تومورهای خوش خیم با توجه به گرافی‌های قبل از عمل، سیر بیماری و سن بیماران تشخیص اولیه داده می‌شد. حجم و میزان نوبون مصرفی از قبل تعیین و توسط بیمار تهیه می‌شد. سپس بیمار تحت کورتاژ و ارسال نمونه جهت پاتولوژی قرار می‌گرفت. در نهایت از نوبون جهت پر کردن حفره با یا بدون اندکی استخوان اسفنجی که از ستیغ ایلپاک به دست می‌آمد استفاده می‌شد. در هیچ کدام از موارد بیش از ۴۵ سی سی نوبون استفاده نشد.

در مواردی که با توجه به سن، عکس‌های قبل از جراحی و اسکن و موضع ضایعه، شکمی نسبت به تومور سلول ژایانت وجود داشت، بعد از انجام کورتاژ، اقدام به کشیدن کورت وپور (bar) با دقت زیاد و سپس استفاده از فنل ۵ درصد و الکل ۷۰ درصد شد و سپس شستشوی کامل انجام شده و در نهایت از نوبون به همراه گرافت استخوان اسفنجی از ستیغ ایلپاک استفاده شد. در یک مورد به دلیل تخریب دیواره‌ی خلفی داخلی از کندیل داخلی فمور، نیاز به گذاشتن ژل فوم جهت نگه‌داری پودر نوبون وجود داشت که اقدام به دیواره بندی پودر شد. در موارد عدم جوش خوردگی به طور معمول از برش‌های قبلی جهت رسیدن به نان یونیون استفاده شد.

جهت انجام نوبون گذاری، در اوایل طرح در داخل ظرف حاوی نوبون که به صورت پودر می‌باشد، حدود ۵ تا ۱۰ سی سی از خون خود بیمار ریخته و مخلوط می‌شد و ماده‌ی حاصل که شبیه مخلوط شن و آب بود به داخل حفرات ریخته و یا در محل نان یونیون فشرده می‌شد. با بیشتر شدن تجربه و انتشار یک مقاله در خصوص اثرات جلوگیری کننده و کاهش دهنده‌ی خونریزی نوبون (۷) اقدام به خالی کردن پودر به طور مستقیم به داخل حفرات شد. در تمام موارد از درن همواگ بدون ایجاد فشار مکش استفاده شد تا از ورود ذرات نوبون به داخل درن جلوگیری شود.

پانسمان در کلیه موارد در روز دوم تعویض شد و شرایط زخم از نظر احتمال قرمزی، واکنش پوستی و ترشح مورد بررسی قرار گرفت. در کلیه موارد درن همواگ در عرض ۲ روز کشیده شد. به کلیه‌ی بیماران تا دو روز آنتی بیوتیک وریدی کفلین تجویز شد و سپس به مدت هفت روز آنتی بیوتیک خوراکی ادامه پیدا کرد. تنها در یک بیمار مولتیپل ترومای ۲۵ ساله و مذکر، درمان آنتی بیوتیک وریدی کفلین و جنتامایسین به مدت دو روز و سه روز بعد از آن کفلین وریدی و در نهایت ۷ روز آنتی بیوتیک خوراکی تجویز شد.

نمونه‌ی تمامی بیماران به پاتولوژی ارسال شد. کلیه‌ی بیماران بلافاصله بعد از عمل، دو هفته بعد، یک ماه بعد، ماهیانه یک بار تا سه ماه و بعد هر سه ماه تا یک سال به وسیله‌ی

^۱Non Ossifying Fibroma

۱/۵ سانتی متر که در موضع دیده می‌شد مراجعه کرده بود. مورد دیگر آقای ۲۵ ساله با سابقه ضربه‌ی متعدد از یک سال ونیم قبل که در زمان تصادف اولیه دچار شکستگی باز فمور نوع III_B، شکستگی ساق نوع III_B (زانوی شناور) و شکستگی باز نوع III_B هر دو استخوان رادیوس در قسمت انتهایی شده بود که ابتدا تحت ثابت کننده‌ی خارجی جهت هر چهار شکستگی قرار گرفته بود. بعد از ۶ ماه شکستگی ساق علایم جوش خوردگی داشت و تبدیل به گچ شده بود و شکستگی فمور تحت خارج کردن اکسترنال فیکساتور (Case brace) قرار گرفت و بعد از ۳ ماه برای شکستگی ساق گچ PTB گرفته شد و فیکساسیون شکستگی فمور تبدیل به پلاک پیوند استخوانی شد (پیوند استخوان اسفنجی از خود بیمار) ولی بعد از ۹ ماه علایم جوش خوردگی در شکستگی فمور دیده نمی‌شد که در این زمان (بعد از ۱۸ ماه از شروع حادثه) برای ایشان اقدام به نوبون گذاری به هم راه پیوند استخوان اسفنجی شد.

مدت زمان متوسط جوش خوردن در تومورهای خوش خیم با تشخیص تومور فیبروم غیر استخوانی شونده^۱ حدود ۳ ماه، بیماران مبتلا به تومور سلول آنوریسمال^۲ حدود ۳ ماه و بیماران مبتلا به کیست استخوانی تک حفره‌ای^۳ حدود ۲ ماه بود. بیماران مبتلا به تومور سلول ژیانث در عرض ۶ ماه پس از شروع درمان عود داشتند. عامل قابل توجه در این مطالعه نسبت مصرف نوبون به زمان جوش خوردن (شاخص نوبون) بوده است. به عنوان مثال در یک تومور اگر به دلیل حجم زیاد حفره‌ی باقی‌مانده می‌بایست از ۳۰ سی سی نوبون استفاده شود و زمان ایجاد جوش خوردن ۳ ماه بوده است، این نسبت حدود ۱۰ سی سی در ماه قابل محاسبه است که در جدول (۱) در ستون آخر آورده شده است. در جراحی مجدد در تومورهای سلول ژیانث دیده شد که اطراف تومور

رادیوگرافی پی‌گیری شدند. به بیماران در زمان ترخیص توصیه شد که در صورت بروز هرگونه خارش، قرمزی، درد، ترشح و یاد دیگر علایم جدید بلافاصله به بیمارستان مراجعه کنند. کلیه‌ی بخیه‌ها در عرض ۱۴ روز خارج شد و نمودارهای درجه حرارت، تنفس و فشارخون بیماران که هر ۴ ساعت بعد از جراحی پر شده بود جمع آوری و بایگانی شد. معیارهای جوش خوردن از نظر بالینی شامل عدم درد در حرکات روزانه و یا توانایی وزن گذاری در اندام تحتانی بدون عصا و بدون درد بود. معیارهای جوش خوردن از نظر رادیولوژیکی، عدم برگشت ضایعه تومورال، ایجاد کال استخوانی پل زنده و ایجاد برقراری مجدد ترابکولاهای استخوانی در منطقه‌ی مورد نظر بوده است.

یافته‌ها

در این مطالعه، بیمارانی که دارای شرایط اقدام به پیوند استخوان بودند مورد بررسی قرار گرفتند. دو مورد از بیماران مبتلا به عدم جوش خوردگی بودند و بقیه افراد (۱۴ نفر) را جوانان و کودکان و نوجوانان تشکیل می‌دادند که این افراد اصولاً منابع اندکی جهت تأمین استخوان اسفنجی اتولوگ داشته و یا در صورت توانایی، میزان اندک استخوان اسفنجی پاسخ گوی حفره خالی شده نبود.

در جدول (۱)، سن و جنس بیماران و تشخیص پاتولوژی، میزان مصرف نوبون، مخلوط آن با استخوان اسفنجی به دست آمده از خود بیمار و مدت زمان جوش خوردن بر اساس معیارهای بالینی و رادیولوژی آمده است.

یک مورد، خانم ۲۰ ساله، با شکستگی باز در یک سوم انتهایی استخوان بازو بود که با فاصله‌ی شش ماه از هم دو بار تحت جراحی همراه با پلاک گذاری و پیوند استخوانی از یکی از ستیغ‌های ایلیاک قرار گرفته بود و در زمان انجام جراحی و نوبون گذاری دچار عدم جوش خوردگی انتهای بازو که با ۲ پلاک پهن D.C.P ثابت شده بود و با یک فاصله‌ی حدود

^۲Anurysmal Bone Cyst^۳Unicaval Bone Cyst

در یک مورد نوجوان ۱۲ ساله‌ای با تشخیص بالینی و رادیولوژیک فیروم استخوانی شونده، تحت کورتاژ کامل ورزکسیون وسیع قرار گرفت و به جای حفره‌ی حاصل، از نوابون و قطعه‌ای از قطعه‌ی میانی فیبولای پای مقابل جهت برقراری پیوند ساختمانی قرار گرفت که نتیجه آن بسیار عالی و چشمگیر بود و در جدول (۱) آمده است.

در هیچ موردی از بیماران علایم واکنش ژنرالیزه یا محیطی شامل تب، تنگی نفس، کاهش فشارخون موقت یا دایمی، نیاز

توسط یک لایه‌ی ضخیم از بافت استخوانی پوشیده شده بود و این نشان می‌داد که هر چند که تومور در ضایعه‌ی اولیه مجدداً رشد کرده است ولی شاید استخوان بیمار با کمک نوابون توانسته است ایجاد حالتی شبیه دیواره بندی برای تومور انجام دهد، که اولاً عمل جراحی مجدد را راحت‌تر می‌کرد و ثانیاً میزان خونریزی در جراحی را بسیار کمتر می‌نمود. در کلیه‌ی این بیماران بعد از عود مجدد تومور اقدام به درمان کلاسیک شامل کورتاژ مجدد + فنل ۵ درصد + الکل ۷۰ درجه و در نهایت سیمان گذاری شد.

جدول ۱ - مشخصات و نتایج استفاده از نوابون در ۱۶ بیمار با تومور خوش خیم استخوان یا عدم جوش خوردگی استخوان، اهواز سال ۱۳۸۰-۸۱

شماره	جنس	سن (سال)	تشخیص پاتولوژی	محل ضایعه	میزان مصرف نوابون (سی‌سی)	زمان (ماه) جوش خوردن	شاخص نوابون	توضیحات
۱	مرد	۱۲	فیروم استخوانی شونده	دیفایز تی بیا	۴۵	۶	۸	از فیبولای پای طرف مقابل جهت حفظ استراکچر استفاده شد.
۲	"	۶	فیروم غیر استخوانی شونده	انتهای فمور	۲۰	۲/۵	۸	
۳	"	۹	فیروم غیر استخوانی شونده	انتهای فمور	۲۰	۳	۷	از پلاک جهت تثبیت شکستگی پاتولوژیک استفاده شد.
۴	زن	۱۰	فیروم غیر استخوانی شونده	انتهای فمور	۳۰	۳/۵	۸/۵	
۵	مرد	۱۶	کیست استخوانی تک حفره‌ای	ابتدای هومروس	۳۰	۲	۱۵	
۶	زن	۹	کیست استخوانی تک حفره‌ای	هیپ	۲۰	۲	۱۰	میخ و پلاک ثابت شده واسپایکا گرفته شد.
۷	"	۱۱	تومور سلول آنوريسمال	انتهای فمور	۲۰	۳	۷	
۸	مرد	۱۱	تومور سلول آنوريسمال	ابتدای تی بیا	۳۰	۳/۵	۸/۵	
۹	"	۹	تومور سلول آنوريسمال	انتهای فمور	۲۰	۳	۷	
۱۰	زن	۱۸	تومور سلول ژيانت	انتهای فمور	۲۰	-	-	پیوند استخوان اسفنجی استفاده شد.
۱۱	"	۲۰	تومور سلول ژيانت	انتهای فمور	۳۰	-	-	پیوند استخوان اسفنجی استفاده شد.
۱۲	مرد	۲۱	تومور سلول ژيانت	انتهای فمور	۳۰	-	-	پیوند استخوان اسفنجی استفاده شد.
۱۳	"	۲۵	تومور سلول ژيانت	انتهای فمور	۴۵	-	-	پیوند استخوان اسفنجی استفاده شد.
۱۴	"	۱۹	تومور سلول ژيانت	انتهای فمور	۳۰	-	-	پیوند استخوان اسفنجی استفاده شد.
۱۵	زن	۲۰	جوش استخوان	ابتدای هومروس	۲۰	۴	-	آرتروتیک نان یونیون
۱۶	مرد	۲۵	جوش	نخوردن دیافیز فمور	۳۰	۶	-	آرتروتیک نان یونیون، از پیوند

استخوان

اسفنجی استفاده شد.

ساده وآسان به بانک استخوان می باشد. ازطرفی این ماده گران تهیه می شود و تهیهی آن مستلزم صرف هزینه و تکنولوژی است وازطرف دیگر بعد از تحویل گرفتن نمونه ازبانک استخوان، مدت زمان محدودی جهت استفاده از آن برای جراح و بیمار باقی می ماند و در نهایت این ماده خطر انتقال عوامل بیماری زای موجود در بدن فرد دهنده به بدن فرد گیرنده را همیشه به طور کامل متفی نمی کند.

تومورهای خوش خیم استخوانی در اطفال شیوع بیشتری نسبت به بزرگسالان داشته و در صورت نیاز اکثر آنها را می توان با کورتاژ و پیوند استخوانی درمان کرد(۱). متأسفانه منابع استخوان اسفنجی در اطفال بسیار اندک است و بعد از کورتاژ قسمت های وسیعی از استخوان، امکان پر کردن آنها توسط استخوان اتولوگ نیست. ذکر می شود که خروج سیلیس از نوابون در ضمن تجزیهی این ماده (۹،۸) می تواند عوارض بالقوه قابل توجهی در پریئون و پریکارد به صورت فیروز (۱۰) ایجاد کند. هم چنین این ماده می تواند در پریوست به صورت چسبندگی، در اطراف عروق به صورت ایجاد واکنش گرانولوماتوز و نکروز ناشی از ایسکمی واکنش های جسم خارجی تظاهر نماید (۱۱،۱۲،۱۳).

همان طور که در قسمت یافته ها نیز آمده است عوارض استفاده از این ماده در حد صفر بوده و به طور شگفت آوری زمان جوش خوردن نیز بسیار سریع تر از حد انتظار بود. در خصوص شکستگی ها موارد مصرف محدود به زمانی شد که استفاده از روش های مرسوم پیوند استخوان یا قبلاً استفاده شده بود و یا به دلایلی، امکان استفاده از روش های مرسوم جهت ایجاد جوش خوردگی وجود نداشت. بنابراین بیماران به دو بیمار بسیار مشکل محدود شدند که بارها جراحی و پیوند استخوان اسفنجی جهت ایشان انجام شده بود و پس از استفاده از نوابون ایجاد جوش خوردگی نیز بسیار قابل توجه بود.

استفاده از نوابون به عنوان جایگزین استخوان در درمان حفرات باقی مانده از کورتاژ استخوانی تومورها و یا دبریدمان

به تزریق مایعات یا خون غیر از شرایط عادی دیده نشد. هیچ گونه شواهدی از تاخیر در بهبود زخم جراحی یا ترشحات طولانی مدت مشاهده نشد. درحین جراحی نیز شرایط ناخواسته مشاهده نشد.

در مجموع زودترین زمان ایجاد یونیون مربوط به حفرات ناشی از کیست استخوانی تک حفره ای بوده است. این تومورها به طور متوسط طی ۲ ماه، علائم جوش خوردگی را نشان دادند. در ۲ مورد از ۳ مورد گزارش شده به دلیل عدم تمایل و همکاری والدین یا طفل، امکان ادامه ی درمان با روش های استاندارد نبود که اقدام به کورتاژ به همراه نوابون گذاری و فیکسایون با پلاک و پیچ شد.

بحث

نتایج مطالعه نشان داد که استفاده از نوابون در پیوندهای استخوانی عوارض نامطلوبی نداشته و متوسط زمان بهبودی برای تومورهای خوش خیم ۳ ماه و برای عدم جوش خوردگی شکستگی ها پس از جراحی ۶ ماه می باشد.

در درمان های روزمره ی ارتوپدی گاهی نیاز است که از پیوندهای استخوانی جهت ایجاد جوش خوردگی، تسریع در جوش خوردن یا پرکردن حفرات به جای مانده از کورتاژ استخوان استفاده کرد. در مواردی که خود بیمار به هر دلیلی قادر به تأمین استخوان کافی جهت این پیوند نیست، استفاده از استخوان از جسد (آلوگرافت) و یا مواد بیواکتیوگلاس می تواند به عنوان راه حل های منطقی مورد توجه قرار گیرند (۷). مثال بارز این حالت را می توان در کودکان یا در برخی شرایط که به دلیل استفاده ی قبلی و مکرر از محل شایع پیوند استخوان اسفنجی مثل ستیغ ایلیاک، دیگر احتمال استفاده ی مجدد از این منبع مقدور نمی باشد، مشاهده کرد.

مطالعات نشان می دهد که آلوگرافت ها از نظر خاصیت تولید استخوان قدرت کمتری نسبت به مواد بیوگلاس دارند، ولی در عوض از نظر قدرت ساختمانی، تحمل بیشتری را دارا می باشند (۱). مشکل اصلی استفاده از آلوگرافت، عدم دسترسی

جراحی، در ضایعات خوش خیم و یا عدم جوش خوردگی‌های غیر عفونی و تروماتیک، در شرایطی که جایگزین بهتری مانند استخوان استخوان اسفنجی از خود بیمار امکان پذیر نیست، به شدت توصیه می‌شود. این عمل، یک روش کاملاً بی خطر و بدون عارضه می باشد. با توجه به نتایج به دست آمده از استفاده از این ماده در تومور سلول ژایانت که جزء تومورهای خوش خیم گاهی بدخیم طبقه بندی می‌شود، استفاده از آن به هیچ عنوان توصیه نمی‌شود و مؤلفین معتقدند که در مواجهه با تومور سلول ژایانت ابتدا می‌بایست از روش‌های استاندارد پیروی کرد و بعد از اطمینان کامل از عدم بازگشت سلول‌های تومورال، اقدام به درمان حفره‌ی حاصل، بعد از خارج کردن ماده‌ی پرکننده اولیه (شامل سیمان) نمود.

منابع

موارد قابل مطرح در این مطالعه نسبت مصرف نوابون به زمان جوش خوردن (شاخص نوابون) بوده است که در جدول (۱) در ستون آخر آورده شده است. با توجه به این که در بیماران با سنین مختلف و شرایط مختلف میزان استفاده از نوابون متفاوت می‌باشد، به نظر مؤلفین این مقاله، استفاده از این شاخص می‌تواند جهت یکسان سازی یافته‌های به دست آمده در شرایط گوناگون، مفید باشد. چنین شاخصی قبلاً مورد استفاده قرار نگرفته است. با توجه به یافته‌ها توصیه می‌شود که محققین نسبت به تاثیر نوابون بر روی تومورهای استخوانی با انجام کارآزمایی بالینی به صورت گروه بندی مورد - شاهده‌ی و با توجه به اندکس نوابون تحقیقات مشخص و جامع بعدی را انجام دهند.

- 1 – Canale ST, Campbelt S. **Operative Orthopaedics**. 9th ed. Philadelphia: Mosby Year Book Inc; 1998: 40-2.
- 2 – Kim CY. Non organic ceramic in healing of rabbit bone cyst. **J Non Cyst Solids** 1998;113: 195-202.
- 3 –Wilson J, Schoen FJ, Hench LL. Enhancing of non cavitory defect using bioglass. **J Biomed Mater Res** 1981; 15: 805-17.
- 4 – Oonishi HI, Kushitani SH. Evaluation of bioglass in bone repair clinical research . **Clin Orthop** 1997; 334: 105-12.
- 5 –Wheeler DL, Senft MD. Bone repair, a retrospective study of bioglass in treatment of bone tumor. **Clin Orthop** 2000; 370: 192-201.
- 6 –Wheeler DL, Eschbach EJ. Low rate biodegradable bioactive glass retrospective study in cavitory bone defect of horses. **J Orthop Res** 2000; 18: 140-8.
- 7 - Bregman SA. Bone in-fill of non healing calvarial defect using particulated bioglass and autogenous bone. **Bioceramics** 1995; 8: 17-21.
- 8 – Curlise EM. Macrophage walling off and lymphocyte proliferation, in labratory model. **Fed Proce** 1984; 43: 680.
- 9 –Gross UM. Migration of macrophage Laden silicon. **J Biomed Mater Res** 1986;10 (40): 503-9.
- 10 – Wilson J, Low SB. Rate of release of particulated silicon toxicology and eliminantion. **J Appl Biomed** 1999; 3: 123-9.
- 11 – Curlisle EM. **Silcon Biology and Biochemistery**. New York: Wiley; 1986: 123-36.
- 12 –Li P, Ohtsucki C, Nakanish K. Toxicity of bioactive glass, response of rat tissues in exposing by high dose of silicon. **Materilas in Medicine** 1993;4, 127-31.
- 13 – Blarboam RD. **Ione Release**. In: Clarch AE (editor). **Biocompatibility of Orthopedic Implants**. Florida: CRC press; 1982: 318-31.