

פני שטח של שתלים - Implant Surfaces

פני שטח השתל הם אילו הבאים במגע עם הרקמה הביולוגית ולפיכך הם המשפיעים העיקריים על תהליך האוסיאואינטגרציה.

הגורמים המשפיעים על איכות האוסיאואינטגרציה של שתלים הינם : חומר השתל, המבנה המאקרוסקופי – macrostructure, המבנה המיקרוסקופי – microstructure ונקיון פני השטח.

מרבית השתלים השימושיים כיום ברפואה עשויים טיטניום (טהור או בצורת סגסוגת).

הטיטניום הינה מתכת לא אצילה, ריאקטיבית מאוד, היוצרת שיכבת טיטניום אוקסיד באופן ספונטני באויר או במים תוך מילישניות.

שתל טיטניום טהור

מורכב מ-99.75% טיטניום. כמו-כן, הוא מכיל גם אלמנטים שמשפרים את התכונות המכניות שלו.

מידת טוהר הטיטניום נקבעת על ידי אחוז החמצן המקסימאלי – ואז הוא מדורג בדרגות 1-4, כאשר : דרגה 1 = מעט מאוד חמצן מידת הטוהר הכי גבוה. דרגה 4 = אחוז חמצן וברזל גבוהים.

סגסוגות טיטניום

מדורגות מ-5-29.

בסגסוגת דרגה 5 עם הנוסחה Ti-6Al-4V יש בד"כ 10% טיטניום 6% אלומיניום ו-4% ונדיום, כאשר האלומיניום מגביר חוזק ומקטין את משקל הסגסוגת, והונדיום משמש כ"מנקה" שאריות הקורוזיה בין האלומיניום לטיטניום.

דרגה 1 מאופיינת בעמידות הגבוה ביותר לקורוזיה ובחוזק הנמוך ביותר, בעוד שדרגות 4 ו-5 מראות Yield strength גבוה יותר.

כיוון שקורוזיה מושפעת בעיקר מנוכחות ברזל, יצרנים שונים משתמשים בטיטניום דרגה 4, בה כמות הברזל מוגבלת מתחת למקסימום שמורשה בדרגה 1.

ההבדלים בתכונות המכאניות והפיסיקאליות הינם זניחים ואינם ודאיים, וכך גם הקשר של tensile and fatigue strength לסיבוכים לאורך זמן.

פני שטח השתל

הטיטניום הוא חומר מאוד ריאקטיבי. בתנאים נורמליים, בזמן המגע עם האויר, נוצרת באופן ספונטני שכבת חימצון (Oxidized layer) של טיטניום אוקסיד ע"ג השתל בעובי של 50-2000 Å.

שכבת הטיטניום אוקסיד הינה אינרטי ביולוגית, והיא מבודדת את הטיטניום ומגנה עליו מפני תגובות כימיות נוספות. שתלי הטיטניום הטהור או הסגסוגות (שמכילות טיטניום ב-85%-95) שומרות על שכבת חימצון זו, ללא שבר או קורוזיה תחת תנאים פיזיולוגיים. שכבת הטיטניום המחומצנת הדקה הזו, היא שתקבע את החיבור בין השתל לרקמה ולא המתכת עצמה.

בתהליך האוסאואינטגרציה - מיד לאחר התקנת השתל מפגש העצם-שתל – BIC (Bone-Implant Contact) – מצחיל להתמלא בקריש הדם ובחלקי קוריות עצם.

ע"ג השתל נספחים סלקטיבית מהדם חלבונים מסוג : אוסטאופונטין (OPN) וסיאלופרוטאין (BSP).

תהליך הצמדות החלבונים לפני שטח השתל גורם לתהליך אקטיבי אלקטרוליטי של חימצון, הגורם לעיבוי של פי 2-3 של שכבת האוקסידים.

חלבוני ה-OPN ו-BSP מכילים שרשראות של חומצות האמינו Arg-Gly-Asp, הגורמות להיצמדות של מינרל העצם - Apposition (מרכיבים אורגניים, כגון : סידן וזרחן) ולחיבור הראשוני של העצם לשתל ולהיווצרות Cement line.

חפוס מבנה פני שטח השתל נמדד במספר רמות : ברמה המאקרוסקופית ($<100\mu\text{m}$), ברמה המיקרוסקופית ($1-5\mu\text{m}$), וברמת ה-Ultrastructural (nm).

ברמה המיקרוסקופית - גיאומטרית השתל משפיעה על היציבות הראשונית – Initial Stability שלו בזמן ההשתלה. תבריגי השתל מגדילים את שטח הפנים ועוזרים לפזר את כוחות הסגר האקסיאליים.

מבחינת finite element מראים שעיקר המתחים מתרכזים באזור צוואר השתל. ברמה המיקרוסקופית - מתיחסים לטקסטורת פני השטח, כאשר תפקידה – להגדיל את פני שטח השתל ולכן להגדיל את שטח המגע עצם-שתל – BIC.

טיפול בפני שטח מהשתל יוצר מודיפיקציות הן בהרכב הכימי של פני השטח, והן בטופוגרפיה שלהם.

Bagno, Bello. J Material Science. 2004:15:935-949

קיימות 3 קטגוריות של טיפול בפני שטח השתלים :

1. טיפול פיזיקלי.
2. טיפול כימי-אלקטרוכימי.
3. טיפול ביוכימי.

1. טיפול פיזיקלי

א. טיפולים מכניים

Cutting & Turning – בעלי מימדים אופייניים של הפגמים במשטח המתכתי.

המכשיר החותך יכול להיות דיסק קרבורונדום מחוספס, או מפלדה אל-חלד חלקה יותר.

לרוב ניתן להבחין בחריצים על פני השטח.

Smoothing – משטח חלק יותר המתקבל ע"י ליטוש עם נייר ליטוש ו/או יהלומים, המורכבים מקורונדום (SiC). חלקיקי הליטוש עלולים להטמע ולזהם את פני שטח השתל.

Blasting – תהליך הדורש מחלקיקים אברזיביים (אלומינה, קורונדום HA) להלחץ כנגד המשטח בעזרת לחץ אוויר. יוצר ערכי חספוס גבוהים, אך עלול לזהם את פני שטח השתל.

ב. טיפול כימי

(1) צריבה ע"י חומצה –

לרוב מבוצעת השריה בתמיסה מימית לא מחמצנת של תערובת HF/HNO₃ בטמפי חדר או גבוהה יותר. תהליך החימצון ממיס את המתכת ויוצר גז חמצן הנצמד למשטח המתכתי.

ההשפעה היא מקרוסקופית וניתן להחליק פני שטח או לחספסם (בהתאם לריכוז החומצה, סוג התערובת, טמפי, משך הטיפול). החומצה מפחיתה את המזהמים שעל פני השתל.

טיפול מכני מקדים משנה את ריאקטיביות פני השטח להתקפת החומצה. חשוב עד כמה הוגדלו פני השטח המקוריים, וכמה גדול השטח החשוף לתערובת החומצית.

משטחי ה-SLA השונים מאופיינים בטופוגרפיה שונה ובהרכב כימי שונה.

(2) צריבה ע"י בסיס –

לרוב מבוצעת צריבה ע"י NaOH. ה-pH הגבוה משפר את יצירת קבוצות ה-OH ע"י שכבת האוקסיד, המגנה על פני השטח. מלחי הטיטניום גורמים לציפוי של הידרוגיל העלול גם לשקוע.

הטופוגרפיה המתכתית שמתחת עוברת מודיפיקציה ותכונות החספוס המקוריות שלה משתנות.

בטמפרטורות גבוהות תהליך שכזה גורם להיווצרות פגמים סב-מיקרוסקופיים.

לאחר הייבוש פני השטח אינן הידרופוביים עוד, בשל קבוצות ה-OH, היכולות אף לקשור מולקולות אחרות.

(3) שיטות כימיות אחרות –

ישים רק בסגסוגות טיטניום. במטרה למנוע שיחרור יונים לסביבה הביולוגית, יש לטפל בפני השטח בשיטות שונות דוגמת: להשרות פסיבציה כימית ע"י HNO₃, על מנת לחמם את פני השטח ע"י חשיפתם לאויר חם או מים חמים. טיפול שכזה מכניס קבוצות OH למשטח ולפיכך משנה את תכונותיו הכימיות. אולם, תהליך זה אינו משנה את טופוגרפית פני השטח באופן משמעותי.

(4) שיטות אלקטרוכימיות –

חיבור המתכת לקוטב חיובי של מעגל חשמלי (והפיכתה לאנודה), השריה בתמיסה אלקטרוליטית.

קיימות 3 שיטות:

electro-erosion – מתיכה את המתכת.

electro-polishing – מעט ממיסה את המתכת

Anodisation (anodic oxidation) – מגדילה את שכבת ה-TiO₂ מ-10-5 nm שב- atmospheric oxidation עד ל-40 nm.

(5) שיטות Deposition –

שינוי תכונות פני השטח ע"י השקעה של חומרים כימיים זרים בתוכם.

HA – חומר ביואקטיבי המשפר את האינטגרציה של השתל בסביבה הביולוגית הסובבת אותו. כמו כן חספוס פני השטח עולה.

TiH₂ – יצירת ציפוי TPS – אירגולרי ומחוספס מאוד.

2. טיפול ביוכימי

טיפול שמטרתו לשלוט ולהדריך את התהליך הביוכימי המורכב המתרחש בין השתל לבין הרקמות הביולוגיות שסביבו. קסקדת האירועים מתרחשת ברמה מולקולרית וברמת התא.

העשרת פני שטח השתל בביומולקולות (פקטורי גדילה, חלבונים אדהזיביים: TGF β , BMPs) ויצירת משטח ביואקטיבי לשיפור האוסאואינטגרציה. הבעיתיות – עלות גבוהה.

הפתרון - פפטידים ביואקטיביים המחקים חלבונים אלה וזולים יותר: ח. אמינו (Arg-Gly-Asp (RGD).

השיטות לטיפול ביוכימיים למשטחים מתכתיים :

Adsorption – השריה בתמיסת פפטיד ביואקטיבי. זול ופשוט אך בלתי נשלט. ?

הצמדות קוולנטית – קישור הפפטיד הביואקטיבי ישירות או דרך spacer, בד"כ קבוצת OH. ?

Peptide inclusion into carrier material – קופולימר, הידרוגיל, ח.היאלורונית וכד' הקושרות קוולנטית את החומר הביואקטיבי ונעלמות. שיטה מדויקת יותר בשליטה על כמות הפפטיד הביואקטיבי המובל. ?

Ultrastructure

חספוס ברמת הננומטר משפיעה על השדה המגנטי שעל פני שטח השתל. הגדלת כוחות ואנדרולס מעודדת קשרים ביומולקולריים בין החלקיקים, אולם גם מעודדת גדילת חיידקים.

אחד הפתרונות לכך הוא להותיר את צוואר השתל חלק כדי להקטין את הצמדות החיידקים כשצוואר השתל נחשף לחלל הפה.

ניקוי פני השטח - Surface Cleaning

הממיסים המשמשים לניקוי שמנים אורגניים בזמן החריטה עלולים להותיר חלקיקים, העלולים להשפיע לרעה על האוסיאואינטגרציה. פני שטח השתל המצופים בטיטניום אוקסיד (היכול להגיע

לעובי של 100 מיקרון) עלולים להתכסות בשכבה בעובי של מולקולה אחת של מזהמים – תרכובות המכילות נתרן, סיליקון, מגנזיום, פלאוריד ועוד. השיטות לניקוי הן: ממסים, סוניקציה וצריבה.

אחת השיטות לשיפור ניקוי פני השטח בצריבה ע"י חומצה, גם יוצרת מיקרופורות. בדיקות של מידת חספוס פני השטח מראה כי :

1. שתלים עם חספוס בינוני – intermediate surface roughness הדגימו במודלים של חיה תגובה חזקה יותר של העצם מאשר שתלים חלקים יותר או מחוספסים יותר.

2. בתוצאות הקליניות אין העדפה לסוג זה או אחר של חספוס.

דוגמאות

Machined Surface

בשתל מעובד מכונה קיימים חיספוסים ואי רגולריות של פני השטח בטווח המיקרון, המוקנים לו בתהליך החיתוך.

פני השטח עוברים בתהליך אלקטרוכימי של Anodic Oxidation – הגדלה של שכבת הטיטניום אוקסיד הטיבעית של השתל. נוצר biomaterial חדש - ®TiUnite , בעל מבנה שטח פנים פורוטי מיוחד, ולו מספר מאפיינים : צבעו אפור, שכבת טיטניום אוקסיד מאוד קריסטלינית ומועשרת בפוספט.

הטופוגרפיה המיקרוסקופית ללא מאפיינים חדים, אלא עם חרירים פתוחים, המפוזרים באחידות.

מימדי החרירים – $10-1 \mu\text{m}$ (לעיתים גם פחות מ- $3.14 \mu\text{m}$, Sa), $1 \mu\text{m}$

התגובה הביולוגית

בחזית יצירת העצם מצויים התאים האוסטאוגניים המתרבים ע"ג ה-®TiUnite ומתמינים לאוסטאובלסטים, המפרישים מטריקס עצם לא מסויד. זה מסתייד ושוקע ישירות ע"ג משטח ה-®TiUnite בתהליך ה-Apposition

עצם חדשה (מתוך העצם הקיימת) נוצרת באופן אוסאוקונדוקטיבי ישירות ע"ג משטח ה-®TiUnite בתהליך ה-Deposition אינטראקציה של תאי העצם עם ה-®TiUnite נוצרת ע"י שלוחות ציטופלסמטיות (pseudopodia) של הפרהאוסטאובלסט, הנודדות ונצמדות למיבנים הפורוטיים על פני השתל.

האוסטאובלסט הינו Polarized cell, ולפיכך יוצר מטריקס קולגני של עצם בניצב למשטח ה-®TiUnite, החודר לכל החרירים ויוצר עיגון חזק של העצם למשטח (BIC גבוה).

יתרונות

1. אוסאואינטגרציה מהירה – היציבות הראשונית של השתל מוקנית מהנעילה המיכנית של התברגים בעצם – לא תלוי בתכונות שטח הפנים. כדי לשמור על היציבות המכנית, למאפייני פני השטח תפקיד חשוב, בעיקר בעצם רכה ובהעמסה מיידית. הפקטורים הביולוגיים קובעים ומשמרים את יציבות השתל, כך שפני שטח השתל תומכים בתהליך הריפוי הביולוגי של העצם.

®TiUnite משרה גדילת עצם על המשטח, ולכן מאיץ ומחזק את האוסאואינטגרציה, לעומת פני שטח machined.

2. אוסאוקונדוקטיבי – שכבת ה-®TiUnite מאפשרת גדילת עצם ישירות ע"ג המשטח, בעוד שב-machined העצם עוברת אפוזיציה רק מאזור האוסטאוטומי.

בדיקות היסטולוגיות הדגימו תגובה מהירה יותר של העצם ל-[®]TiUnite, כאשר יצירת העצם עוקבת אחר מתאר התברייגים בשלבים הראשוניים של הריפוי $BIC \leq$ גבוה יותר מוקדם יותר.

3. שמירה על היציבות המכנית של השתל –

בשבוע ה-1 של הריפוי לאחר השתלה, הרלקסציה המכנית של העצם וה-remodeling סביב השתל, עלולים להפחית את יציבות השתל, ולסכן את הצלחתו, בעיקר באזורי עצם רכה ותחת עומסים סיגריים כבדים. האוסאואינטגרציה המהירה והחזקה המושגת ע"י ה-[®] TiUnite שומרת על היציבות המכנית בזמן הריפוי.

Titanium Plasma Spraying - TPS

תהליך כימי שבו חלקיקי טיטניום מותכים, ע"י הזרמה או הפצצה של פלזמה לשהטת על פני שטח השתל ויוצרים חספוס של בליטות ושקעים. שטח הפנים של השתל גדול פי 6-10 משתל Machined.

particles size 50-100 μ m , layers thickness 30-50 μ m , layers roughness \approx 15 μ m

יתרונות - מאיץ את יצירת העצם החדשה ומקצר את זמן הריפוי, מגדיל שטח פנים ולכן יוצר אחוזים גבוהים יותר של מגע עצם-שתל ומשפר את העיגון הראשוני של השתל.

דוגמאות מסחריות :

Spline TPS – Zimmer Dental

ITI Straumann – אינו מיוצר כיום

Spline TPS (Zimmer Dental) - חיספוס המשטח מבוצע ע"י אלומיניום אוקסיד (Al₂O₃) והתזה של פלסמה עם חלקיקי טיטניום מותך. טווח החספוס – 3-10 μ m. השתל אינו מיוצר כיום.

Todisco, Trisi. J Oral Implant 2006,32:4 - Sand Blasting & Acid-Etched - SLA

בפני שטח מסוג שכזה מתקיים תהליך של שחיקת פני שטח השתל ע"י חלקיקי אלומינה או טיטניום, המופצצים על פני השטח. מידת חספוס פני שטח השתל ניקבעים ע"י: המרחק ממקור ההפצצה, גודל החלקיק, הלחץ המופעל בשלב ההפצצה.

חלקיקים הנותרים שקועים על פני שטח השתל, עלולים להתנתק, להגיע לנוזלי הגוף, ולשפעל את מנגנון הדלקת של המאחסן. כדי להסיר את חלקיקי האלומינה, פני שטח השתל עוברים תהליך כירסום כימי בעזרת חומצות הידרוכלוריות-סולפוריות בטמפרטורה גבוהה.

יתרונות - הגדלת פני שטח השתל, הסרת חלקיקים מזהמים מפני שטח השתל, הגדלת הריאקטיביות של פני שטח הטיטניום, הגדלת ערכי הסרה תוך סיבוב של השתל, הפחתת אובדן העצם לפני העמסת השתל ולאחריה.

דוגמאות מסחריות:

ITI SLA - Straumann

החיספוס ע"י Sandblasting של $250\text{-}500\ \mu\text{m}$ של corundum grit.

ניקוי פני השטח מבוצע ע"י צריבה של חומצות HCl, H₂SO₄, ושטיפה במים מיוננים.

פני השטח מאופיינים בחיספוסים שונים הנובעים מ-2 התהליכים השונים שהם עוברים – Sa=3.32 μm

Acid Etched Implants

חיספוס פני השטח מבוצע ע"י צריבה של חומצות היוצרת חריצים ע"ג משטחי הטיטניום.

ניתן לשלוט על מימדי החריצים וצורתם ע"י: טיפול קודם – sandblasting, סוג תערובת החומצות, טמפרטורת הטיפול, משך הצריבה.

Szmukler-Moncler, Testori, Bernard

Osseotite® - 3i Implants

שתל שהוצג בשנת 1996. לשתל משטח Patented Bio-engineered surface, הנוצר ע"י תהליך של צריבה תרמלית כפולה - DAE. הוא מושרה באמבט HF15% להסרת שכבת הטיטניום אוקסיד המקורית. לאחר מכן השתל עובר צריבה ע"י תערובת חומצות HCl ו-H₂SO₄ (ביחס 1:6), ומחומם לטמפרטורה של 60-80°C למשך 3-10 דקות ליצירת מרקם פני השטח.

1-3 μm peak-to-peak and 5-8 μm peak-to-valley characteristics

ההשפעה על הריפוי הראשוני

המיקרוטקסטורה מאפשרת תהליך ריפוי אופטימלי בשלבים הראשוניים : היא מחזקת את הצמדות קריש הדם לשתל, כך שהפיברין נקשר בחוזקה לפני השתל. כמו כן היא מגבירה את אקטיבציה הטסיות ואת הצטברות הכד"א. זה מאפשר Contact Osteogenesis גדול יותר.

NanoTite™ - 3i Implants

הדור הבא של פני שטח של שתלים. ע"ג ליבת ה-Osseotite משקיעים קריסטלים בסדרי גודל של ננומטר של קלציום-פוספט (הנמדד במיקרוגרם), המכסים כ-50% מפני שטח השתל. (זאת בניגוד לציפוי ה-plasma sprayed CaP המסורתי משנות ה-80, שכמותו נמדדה בגרם).

המיקרוטופוגרפיה של ה-Crystalline Deposition™ ברמת הננומטר משולבת בארכיטקטורת ה-Osseotite בעלת השפעה ביולוגית : מחקרים בחיות הדגימו BIC גבוה ב-121% תוך 9 ימים לעומת Osseotite. מחקרים פרוספקטיביים קליניים מבוצעים כיום.

Zimmer Dental™ Microtextured Implants - MTX -

הוצג לראשונה ב-1997.

חפוס פני השטח מבוצע ע"י תהליך grit blast , המשתמש בחלקיקים קריסטליים של $HA [Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, היוצרים חפוס אחיד (textured) ע"ג שתלי הטיטניום.

הניקוי מבוצע ע"י אמבטיות שטיפה של חומצה ניטרית, שאינה צורבת ומים להסרת השיירים.

חפוס פני השטח הוא בגודל 1-2µm. המשטח האחיד של חרירים קטנים שנוצרים בעלי $Sa=3.3\mu m$

HA יוצר שיכבה אוסאוקונדוקטיבית בעלת 2 פאזות :

1. פאזה אמורפית – חומר הציפוי.

2. פאזה קריסטלינית – היוצרת את המגע בין העצם לשתל.

הפאזה האמורפית מסיסה יותר מהפאזה הקריסטלינית,

בעיקר בנוכחות נוזלי דלקת (חומציים).

,HA coating thickness = 30 - 100µm

.HA surface roughness $\approx 0.7\mu m$ Nonuniformy on the implant

Tricalcium phosphate TCP [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] Dehydrated version of HA, •
.more dissolvable

הצלחות קליניות

אין הבדל בהצלחות הקליניות של השתלים בעלי פני השטח השונים.

הצלחות קליניות במקרים מאותגרים הן המענינות, ומביאות לידי ביטוי את היתרון בשינוי פני השטח. המדובר בעצם באיכות לא טובה – type IV ובהעמסה מיידיית

BIC Successes

77.32% 94.6-99.1% Branemark TiUnite

97.22% Osseotite

51.85% 99.1% ITI-SLA

94.08% 98.9% MTX

74.51% HA

41.48% TPS

Todisco, Trisi. J Oral Implant 2006

Attard. JPD 2005:94