

תפקיד פני השטח של שתלים דנטליים בהצלחת השתל

דר' ליעד בדיחי האוסליך, תלמידה לתואר PhD במכון למדעי רפואת השיניים ובמרכז ההשתלות של הפקולטה לרפואת שיניים, האוניברסיטה העברית הדסה ירושלים

בעשורים האחרונים הפך השימוש בשתלים דנטליים לשגרה בתחום שיקום הפה, זאת עקב היתרונות המשמעותיים של אלה על פני שיטות שיקום אחרות, מודעות גבוהה לנושא ושיעור ההצלחה הגבוה של שיטת טיפול זו.

תהליך הקליטה בעצם נקרא אוסיאואינטגרציה (Osseointegration), מושג שהטביע Branemark ומשמעותו חיבור תפקודי ומבני בין פני שטח השתל לבין רקמת העצם שבתוכה הוא עגון. הצלחת שתל נמדדת כיום בדרגת האוסיאואינטגרציה, היעדר סימפטומים וסימנים של דלקת, יכולת המטופל לשמור על המקום נקי ורמת שביעות הרצון שלו. כשלון שתל משמעותו היעדר אוסיאואינטגרציה, שמביא לחוסר יציבות השתל ויכול להתבטא ברמה נמוכה של צפיפות עצם מסביב לו ונוכחות דלקת (1-4).

בניגוד לשתלים אחרים בגוף, ייחודו של הקומפלקס הכולל של השתל הדנטלי בכך שהוא מהווה תותב חיצוני, מספק חיקוי תפקודי וצורה של האיבר, ובמקביל מהווה שתל פנימי העומד במבחן התאימות הביולוגית ואינו רעיל לרקמה (5). במהלך השנים נערכו ניסיונות רבים למצוא חומר מתאים להשתלות דנטליות, וכיום החומר המועדף והנפוץ ביותר בשתלים דנטליים הוא טיטניום. קיימים בשוק למעלה מ-1,300 סוגים של שתלים דנטליים בעלי גדלים, צורות ופני שטח שונים. פיתוחים חדשים בתחום מתבססים בעיקר על שינויים בצורת השתל ומודיפיקציות כימיות ופיזיות בפני השטח, שהם הבאים במגע עם הרקמות הסובבות. ממצאים קליניים מצביעים על כך כי לשינויים בפני השטח השפעה רבה על ההצלחה או הכשלון של השתל (6, 7).

בסקירה זו יוצגו שיטות שונות הקיימות כיום לעיבוד פני שטח של שתלים דנטליים ושיטות המצויות בפיתוח מחקרי ותעשייתי, וייבחנו ההשלכות התיאורטיות והקליניות של עיבודי פני שטח אלה.

חומר הבסיס: כימיית פני השטח של שתלי טיטניום

ההרכב הכימי של פני השטח בשתלים דנטליים מטיטניום משתנה כתלות בסוג גוש המתכת ובעיבוד פני השטח שהמתכת עוברת. בדרך כלל משתמשים בטיטניום מסחרי טהור או בסגסוגת טיטניום. לטיטניום מסחרי טהור ארבע דרגות טוהר (1-4 grade), כאשר רוב השתלים הדנטליים מיוצרים מטיטניום טהור דרגה 4, החזק משאר הדרגות. סגסוגות טיטניום מכילות בדרך כלל טיטניום-אלומיניום-וונדיום (V_4Al_6Ti) ונחשבות לדרגה 5, להן תכונות מכניות טובות יותר (8). פני השטח של טיטניום מכילים באופן נורמלי חמצן, טיטניום ופחמן, וזאת מרגע ההיחשפות שלו לאוויר האטמוספירה. החמצן והטיטניום יוצרים שכבת טיטניום אוקסיד המצפה את פני השטח ועושה מספר ננומטרים (9, 18). שכבת טיטניום אוקסיד זו, הטעונה שלילית, היא זו שתבוא במגע עם מולקולות מהרקמות הסובבות ותיצור איתן אינטראקציות. לשכבה זו ייספחו יונים וחלבונים מהדם, אחריהם יגיעו תאי הדם ותאי העצם ויתחילו את תהליך האוסיאואינטגרציה המורכב.

ספוס והומוגניות: הטופוגרפיה של פני שטח השתל

טופוגרפיית פני השטח מאופיינת במדדים של ספוס והומוגניות. כתלות באופן עיבוד פני השטח תשתנה תצורתם וערכי הספוס שלהם. משנות ה-80 של המאה ה-20 החלה להתבסס סברה, לפיה פני שטח מחוספסים עדיפים מבחינת תהליך העיגון לעצם של שתלי טיטניום דנטליים בהשוואה לפני שטח חלקים (10-12). פני שטח של שתלים שאינם מעובדים נקראים Turned או Machined, נחשבים חלקים, כלומר בעלי ספוס מינימלי, ואלה הם פני השטח המקוריים שבהם השתמש בזמנו ברנמרק בפיתוח שתל הטיטניום הדנטלי. קיימים אף פיתוחים של פני שטח מוחלקים המפחיתים עוד יותר את רמת החספוס. אלה בדרך כלל מיועדים לחלקים המתחברים לשתל המיוחד לעצם, הם בעלי פוטנציאל להיחשף לחלל הפה ומטרת החלקתם היא למנוע הצטברות רובד חידקים על גבי הטיטניום.

לשתלים שנמצאים כיום בשימוש נרחב בשוק פני שטח מחוספסים. חספוס פני השטח יכול להיות בסקלה ננומטרית או בסקלה מיקרומטרית. חספוס פני השטח בשיטות שונות, המוביל לאי רגולאריות בסקלה ננומטרית, מקנה שטח יעיל וממשי רב יותר למולקולות ביולוגיות להיספח אל פניו השטח. סביר להניח כי התהליך המוגבר של ספיחת יונים וחלבונים בדקות הראשונות לאחר מגע השתל עם הרקמה יוצר זירוז בתהליך האוסיאואינטגרציה. החספוס בסקלה מיקרומטרית יוצר נעילה מיקרומכאנית פנימית טובה יותר בין פני השטח והעצם בעת גדילתה של זו לתוך תבריגי השתל (13). עם זאת, הידבקות מיקרואורגניזמים לפני השטח תלויה גם היא בחספוס פני השטח. ולכן, בפני שטח מחוספסים בדרגה גבוהה נצפים יותר מקרי דלקת מסביב השתל, ועקב כך גם כשלונות. מקובלת הסברה כי לחספוס בינוני של פני השטח יתרונות של שטח מחוספס מבחינת תהליך עיגון השתל בעצם, והוא מגביל את יכולת ההידבקות של החידקים.

ההתוויה הקלינית העיקרית לשימוש בשתלים דנטליים מחוספסים הינה איכות עצם נמוכה או כמות עצם בלתי מספקת. במצבים קליניים לא מיטביים אלה קיימת חשיבות גבוהה יותר לנעילה פנימית חזקה ומהירה של השתל בעצם (14, 15). בנוסף, בפרוטוקולים המבקשים להאיץ את התהליך ולהעמיס את השתל מוקדם, שימוש בפני שטח מחוספסים מקנה יתרון (16, 17).

נהוג לחלק את רמת החספוס של פני שטח הטיטניום לשלוש דרגות: חספוס מינימלי - פני שטח שאינם מעובדים; חספוס בינוני - המתקבל משיטות כמו כרסום בחומצה (etching) ומהפצצה באמצעות חלקיקים; וחספוס גבוה - המתקבל משיטות שונות של ציפוי (10). בשתלי טיטניום קיימות שיטות חספוס שונות של פני שטח, בהן כרסום בחומצה, הפצצת חלקיקים קראמיים, התזת פלסמה וציפויים שונים, כמו ציפוי באמצעות אלקטרוליזה (אנודיזציה). כרסום בחומצות חזקות, כמו חומצה הידרוכלורית, חומצה סולפורית, חומצה פלואורית ואחרות, מביא לצורת פני שטח הומוגנית, הכוללת חרירים בפני השטח של 0.5 עד 2 מיקרומטר (9, 18). כרסום כפול (etching dual) עושה שימוש בשני סוגי חומצות תוך כדי חימום. מחקרי מעבדה מדווחים, כי שימוש בטכניקה זו מביא ליצירת טופוגרפיה ייחודית של פני שטח, המקדמת ספיחת פיברין באופן שבו החלבון יוצר רשת אחיזה טובה להידבקות של תאים יוצרי עצם, ובכך מעודדת יצירת עצם על פני השטח (19). מחקרים נוספים מדווחים על תוצאות קליניות טובות לאחר חמש שנים בשימוש בשתלים מסחריים המעובדים בכרסום כפול בחומצה - למשל השתל המסחרי מסוג® (10).

Osseotite

שיטה אחרת לחספוס פני שטח של שתלי טיטניום היא הפצצתם בחלקיקים קראמיים קשים. כתלות בגודל החלקיקים ייווצר חספוס שונה וצורה שונה של פני השטח. נעשה שימוש בחומרים שונים להפצצת פני השטח, ביניהם אלומינה, טיטניום אוקסיד וחלקיקי קלציום פוספט. על חומר ההפצצה להיות יציב כימית, מותאם ביולוגית ולא מסכן את תהליך האוסיאואינטגרציה. תצורת פני השטח הנוצרת הינה של שקערוריות בגודל של מספר מיקרונים באופן פחות הומוגני (9, 18). שאריות החלקיקים מוסרות בדרך כלל באמצעות הליך ניקוי הכולל שימוש בכוח אולטרה-סוני, ניטרול בחומצה וסטריליזציה. שימוש בחלקיקי אלומינה נפוץ ביותר, אך פעמים רבות נשארים חלקיקים על פני השטח כיוון שהחומר אינו מסיס בחומצה וקשה להסירו. מחקרי מעבדה מדווחים שחלקיקי אלומינה המשחררים לרקמות הסובבות מפריעים לתהליך האוסיאואינטגרציה הביולוגי מבחינת תגובת תאי עצם ויצירת מטריקס. זאת ועוד: חלקיקי האלומינה מפחיתים את העמידות הטובה של טיטניום בפני קורוזיה (20).

חומר נוסף שנעשה בו שימוש להפצצת פני שטח הוא טיטניום אוקסיד (השתל המסחרי® TiOblast). בשיטה זו נעשה שימוש בחלקיקי טיטניום אוקסיד בגודל 25 מיקרומטר, והפצצה בהם יוצרת פני שטח עם חספוס של 2-1 מיקרומטר. מחקרים בחיות, וכן מחקרים קליניים בבני אדם, מדווחים על עיגון שתל טוב יותר לעצם ועל שיעורי הצלחה גבוהים בהשוואה לשימוש בשתלים חלקים או בהשוואה לפני שטח מחוספסים יותר (10). בסקירתו של Le ehennec'Gu מוצגים מחקרים המראים כי הפצצת חלקיקי אלומינה או טיטניום אוקסיד גורמת לחספוס פני שטח המעלה את העיגון המכני של השתלים - הנמדד במידת הכוח הנדרש לשליפת השתל מהעצם, אך לא משפיע על העיגון הביולוגי - הנמדד בכמות העצם הבאה במגע ישיר עם פני שטח השתל. ממצא זה תואם את הסברה, כי לחספוס ברמות שונות - בסקלה ננומטרית או בסקלה מיקרומטרית, יש השפעה שונה על תהליך האוסיאואינטגרציה (13).

בניגוד לחומרי הפצצה אלה, ניתן להשתמש בחלקיקי חומרים נספגים בעלי תאימות ביולוגית המעודדים יצירת עצם, כמו חלקיקי קלציום פוספט, עליהם נמנים חלקיקי הידרוקסי-אפטיט, בטא-טרי קלציום פוספט ותערובות. חומרים נספגים אלה מנוקים ומשאירים פני שטח של טיטניום טהור ונקי בעל תצורה הומוגנית. מחקרים מצביעים על עיגון ביולוגי טוב של שתלים אלה בהשוואה לפני שטח חלקים (21), וקשר עצם-שתל הדומה לזה שבשתלים בעלי פני שטח שהופצצו בשיטות אחרות (22).

שיטה נוספת לחספוס פני שטח של שתלי טיטניום היא שימוש באנודיזציה. בשיטה זו מתרחש הליך אלקטרוליזה בחומצות חזקות, פוטנטיאוסטטי או גלונוסטטי, במתח חשמלי גבוה. תהליך זה מביא לעיבוי שכבת הטיטניום אוקסיד לעובי של כ-1,000 ננומטר, כאשר באזור קווי המתח השכבה תתמוסס ובאזורים אחרים תתעבה, וכך נוצרת צורת פני שטח של חרירים בסדר גודל של מיקרונים וננומטרים (23). מחקרים בחיות מראים תגובת עצם מוגברת ועיגון ביולוגי טוב יותר בשימוש בשתלים מסוג זה בהשוואה לשתלים חלקים (24). מחקרים קליניים מראים שיעורי הצלחה גבוהים יותר של שתלים שעברו אנודיזציה מסוג TiUnite® בהשוואה לשתלים ללא עיבוד (10).

אנרגיית פני השטח: הידרופוביות מול הידרופיליות

אנרגיית פני שטח של שתלים ויכולת הרטבתם משפיעות על ספיחת מולקולות ביולוגיות, ובעיקרן חלבוני פלסמה, דבר המהווה את השלב הראשון בתהליך האוסיאוינטגרציה. תכונות אלו מוגדרות כהידרופיליות, מול הידרופוביות של פני השטח, והן נבדקות בדרך כלל באמצעות מדידת זווית המגע של פני השטח עם נוזל. תכונות אלו מושפעות גם מחספוס פני השטח: כאשר אלה מחוספסים יותר הם הידרופוביים יותר, בהשוואה לפני שטח חלקים. פני שטח הידרופיליים נתונים להרטבה טובה יותר ולמגע טוב יותר עם מרכיבי הדם הבאים במגע ראשוני עם השתל. פני שטח מחוספסים מקנים יתרון בחוזק העיגון המכני של שתלי טיטניום, אך עם זאת מראים תכונות הידרופוביות שעלולות להקשות על השלבים הראשונים בתהליך העיגון הביולוגי. הודגם, כי פני שטח מחוספסים מראים תכונות הידרופוביות, אך לאחר מגע עם רקמות נוזליות הם מראים תכונות הידרופיליות בהשוואה לפני שטח ללא עיבוד. יש הסוברים כי התכונה ההידרופובית ההתחלתית של פני שטח מחוספסים מתקיימת עקב כליאת בועות אוויר בתוכם (24).

לאחרונה פותחה שיטה של הרטבת פני שטח טיטניום מחוספסים באמצעות עיבוד של שתלים מחוספסים תחת תנאים מבוקרים והשריה בנוזל (שתל מסחרי SLActive®). שיטה זו הוצעה כדרך להגברת ההידרופיליות של פני השטח ולמניעת זיהומם במגע עם האוויר (25). מחקרים קליניים מצביעים על כך, כי שתלים מסחריים שעובדו באופן זה מראים הצלחה קלינית טובה בשיטת העמסה מוקדמת וכן בהשתלה במצבים של איכות עצם ירודה (26).

ציפוי פני שטח בחומרים ביו-אקטיביים

קיימים שתלים דנטליים שעוברים ציפוי של פני השטח באמצעות קלציום פוספט. התיאוריה העומדת מאחורי טכניקה זו היא, שלאחר הליך ההשתלה מתקיים שחרור חלקיקי קלציום פוספט לרקמות הסובבות את אזור השתל, מה שמגביר את הרוויה של גבישי אפטיט ביולוגיים לפני שטח השתל. הגבישים הביולוגיים יכולו חלבונים מעודדי יצירת עצם וישמשו כמטריקס לתאים יוצרי עצם. כך, שמתרחש עידוד ליצירת עצם מסביב לשתל בהשראת שכבת האפטיט הביולוגית (27). בפועל מבוצע ציפוי השתלים הדנטליים באמצעות התזת פלסמה, שיטה בה מוחדרים חלקיקי הידרוקסי-אפטיט למבער פלסמה בטמפרטורה גבוהה ומושלכים על פני שטח הטיטניום כשהם מאוחים ודחוסים ויוצרים עטיפה בעובי של מספר מיקרונים ועד למספר מילימטרים. על מנת שהציפוי יאחז בפני השטח, מבוצע חספוס שלהם לפני ההליך. לשיטה מספר חסרונות, בהם היווצרות נקבוביות בציפוי, לחצים שאריים בממשק ציפוי פני השטח וכן שינויים משמעותיים בהרכב ובקריסטליזציה של אבקת הקלציום פוספט המקורית (14). מחקרים מדווחים על בעיות קליניות בשימוש בשיטת ציפוי זו, בעיקר הפרדה ופיצול הציפוי מפני השטח של הטיטניום, בעוד שרקמת העצם מחוברת ומעוגנת היטב לציפוי. הפרדה זו של הציפוי מפני השטח יחד עם העצם שנבנתה על הציפוי מובילה לכשל השתל (28). כשלים אלה מתרחשים בעיקר מכיוון שהשתל הדנטלי קטן במידיו. לעומת זאת, בשתלים בעלי מימדים גדולים, כמו שתלים אורתופדיים, תופעות אלו נצפות פחות. עקב חסרונות השיטה השימוש הקליני בה בשתלים דנטליים אינו נפוץ, אך מקובל ומוצלח בשתלים אורתופדיים.

לאור זאת פותחו טכניקות להתמודדות עם בעיית היפרדות הציפוי מפני השטח, ובעיקרן ציפוי דק מאד של פני השטח בגבישי קלציום פוספט בעובי של מיקרומטרים בודדים ומתחת לכך. גישה אלטרנטיבית זו מספקת פני שטח ביו-אקטיביים ליצירת עצם ולהורדת הסיכון לפיצול הציפוי (29). מחקרים בחיות מעידים על הצלחה קצרת טווח וארוכת טווח בשימוש בציפוי דק של קלציום פוספט, אך עם זאת, פרמטרים של אופי הציפוי וההשלכות הביולוגיות לא נחקרו מספיק ועדיין שנויים במחלוקת (30).

עם הפנים לעתיד: עיבוד ביו-כימי של פני שטח של טיטניום

המידע בנושא הליך בניית העצם ועיגון השתל בעצם הינו רב, וכך גם המחקר בכל הקשור לספיחת חלבונים לפני שטח של טיטניום, מנגנוני הידבקות תאים לפני השטח, תפקידן של מולקולות ביולוגיות בבקרה והתמיינות תאים ורגרציה של רקמת העצם. תחום העיבוד הביוכימי של פני השטח מתבסס על השאיפה ליישם את הידע וההבנה של התהליכים הביולוגיים בייצור שתלי טיטניום. מטרת העיבוד הביוכימי של פני שטח הטיטניום הינו לייצב חלבונים, אנזימים ופפטידים על פני שטח המתכת כדי לעודד תגובה תאית מסוימת ולהביא לשליטה בממשק שתל-עצם (31). עיבוד ביוכימי של פני שטח כולל הצמדת פפטידים לפני השטח, הצמדת חלבוני משתית חוץ תאית לפני השטח, הצמדת חלבונים ממשפחת BMP - Proteins Morphogenic Bone והצמדת גורמי גדילה לפני השטח. הגישות השונות מתבססות על שימוש בשיטות פרמקולוגיות של הצמדת מולקולות ביו אקטיביות ומולקולות חיבור, או על שחרור מושהה של חומרים.

היכולת של תאים להיצמד לפני שטח חיונית לגדילת העצם. בתהליך הידבקות התאים למשתית החוץ תאית מעורבת משפחת קולטנים הנקראים אינטגרנים. האינטגרנים יוצרים מגע בין רצפי חומצות אמינו קצרות לבין מולקולות בחלבוני המשתית. בעיקר מדובר ברצף חומצות האמינו RGD (ארגנין-גליצין-חומצה אספרטית), הנמצא כמתווך חיבור של מספר חלבוני משתית ופלסמה, כולל פיברונקטין, ויטרונקטין, קולגן סוג 1, אוסטיאופונטין וסיאלופרוטאין של העצם. במחקרי מעבדה הודגם בעבר כי פפטידים סינתטיים המכילים רצפי RGD מעודדים זיהוי על ידי התאים ואינטראקציה של התאים עם ביו-חומרים. מחקרי מעבדה רבים, כמו גם מחקרים בחיות, מצביעים על עלייה ביצירת עצם בציפוי פני שטח של שתלי טיטניום ברצפי RGD (32).

ציפוי פני שטח של שתלים בחלבוני משתית חוץ תאית מעודד לא רק הידבקות תאים יוצרי עצם אל פני השטח, אלא גם טומן בחובו שליטה על תהליכי התמיינות של תאים ממח העצם. ממחקרים רבים שפורסמו בנושא ניתן להסיק כי פני שטח המצופים בחלבוני משתית, ובעיקרם קולגן, מגייסים יותר פרקורסים של תאים יוצרי עצם ומספקים סביבה מועדפת להתמיינות התאים (32). דווח במחקרי מעבדה על שימוש בציפוי פיברונקטין לפני שטח של טיטניום שעודד תהליכי ריפוי רקמה רכה (33). במחקר בחיות הודגם, כי ציפוי פני שטח בחלבון מאוחה המורכב מפרגמנטים של פיברונקטין וגורם גדילה פיברובלסט, מעודד הליך אוסיואינטגרציה בארנבות (34). המידע המצטבר ממחקרי מעבדה, ונתמך גם על ידי מחקרים בחיות, מצביע על כך שעיבוד פני שטח באמצעות הצמדת פפטידים או חלבוני משתית ופלסמה, נראה כאמצעי יעיל לעודד רגרציה של עצם על פני שטח הטיטניום. עם זאת, התחום עדיין במחקר ופיתוח.

עיבוד פני שטח של שתלי טיטניום והידבקות חידקים

זיהום ודלקת הם בין הגורמים הביולוגיים המובילים לכשל שתלים דנטליים ואורתופדיים. דלקת של הרקמה הרכה מסביב לשתל (mucositis implant-peri) מתרחשת בכ-50% מהשתלים, ודלקת המערבת את העצם מסביב לשתל (implantitis-peri) מתרחשת ב-12-43% מהשתלים (35). התפתחות דלקת מסביב לשתל קשורה עם הצטברות רובד חידקים. בעוד ששתל המעוגן ברקמה בריאה מאופיין בחידקים הקשורים עם בריאות חניכיים, פריאימפלנטיטיס קשורה עם נוכחות חידקים פתוגניים הקשורים למחלות חניכיים כמו *P. Prevotella*, *gingivalis*, *actinomycetemcomitans* ו-*Aggregatibacter denticola* (36). בסקירה של ספריית קוכרן דווח, כי שיעור פריאימפלנטיטיס גבוה משמעותי בשתלים בעלי פני שטח מחוספסים בהשוואה לשתלים בעלי פני שטח חלקים (37). מחקרי מעבדה, מחקרים בחיות ומחקרים קליניים רבים מדווחים על כך שרובד חידקים על פני שטח של שתלי טיטניום הוא תלוי חספוס, וההידבקות של חידקים אל פני שטח מחוספסים גבוהה בהשוואה לפני שטח חלקים. עוד הודגם, כי הפחתה בחספוס פני שטח של שתלים גורמת

להפחתה בכמות החידקים הנספחת אל השתל, אך קיים סף הפחתה בחפוס ($0.2 = Ra$ micron) שמתחתיו ההשפעה אינה משמעותית יותר (38-40).

במטרה להפחית את ספיחת החידקים לפני שטח של טיטניום נעשה שימוש באמצעים פיסיקליים שונים, בהם החלקת פני השטח בשיטות פוליש שונות, ציפוי פני השטח בטיטניום ניטריד, ציפוי בזירקוניום ניטריד, עיבוד באמצעות אוקסידציה תרמית ועוד. החלקה זו של פני השטח מיועדת לשימוש בחלקי הטיטניום המתחברים לשתל בעצם ומשמשים למטרות המשך שיקום שיניים, ולהם פוטנציאל להיחשף לחלל הפה.

בשיטות עיבוד ביוכימיות של פני השטח, שמטרתן לייצב אליו מולקולות ביולוגיות על מנת להגביר את התהליך הביולוגי של עיגון השתל בעצם, נעשה שימוש בפפטידים וחלבונים מעודדי יצירת עצם. אך אלה דווקא החלבונים הקשורים עם מנגנוני הידבקות ושגשוג חידקים. לדוגמה, במחקרי מעבדה דווח כי ציפוי פני שטח בפריברונקטין מעודד תהליכי ריפוי עצם, ומחקרים בחיות הדגימו כי ציפוי בפריברונקטין מגביר תהליך אוסיואינטגרציה בעכברים (33, 34). עם זאת, לפריברונקטין יש אתרים ספציפיים לקשירת חידקים פתוגניים המעורבים בפריאימפלנטיס (41, 42). מכיוון שחלבון זה מהווה אחד החלבונים העיקריים הנספחים לטיטניום, הוא כנראה מהווה גורם מקשר בין החידקים לפני שטח השתל.

לעומת זאת, קיימים דיווחים על ציפוי פני השטח במולקולות של גורמים ביולוגיים אחרים, כמו רוק או חלבונים מסוימים, הטומן בחובו עיכוב של הידבקות חידקים אל פני שטח. הודגם כי ציפוי פני השטח ברוק או אלבומין מפחית משמעותית את הידבקותם של חידקים פריודונטליים פתוגניים (43) כמו *Actinomycetemcomitans* ו-*viscosus Actinomyces*. בתחום שתלי אוזן נמצאה הפחתה בהידבקות חידקים מסוג *aureus Staphylococcus* ו-*aeruginosa Pseudomonas* לפני שטח של טיטניום המצופים באלבומין (44).

מכאן ברור, שיחסי הגומלין בין חפוס פני שטח השתל, ספיחה או ציפוי של חלבוני פלסמה ורוק והידבקות חידקים, הינם מורכבים. בניגוד לביופילם על גבי זגוגית השן, נושא היווצרות רובד החידקים על גבי השתל הדנטלי אינו נחקר מספיק, וכל שכן לא נבדקו ההשפעות שיש לעיבודי פני שטח שונים וציפויים במולקולות ביולוגיות ומולקולות ביו-אקטיביות על הידבקות חידקים ותהליך הדלקת מסביב לשתל.

סיכום

נוכח התאוצה שצבר תחום ההשתלות הדנטליות בעשורים האחרונים, המחקר והפיתוח בנושא רבים ומגוונים. ההתמקדות בפני השטח של השתל הדנטלי באה במטרה לזרז תהליכי ריפוי. הכוונה היא לגרום להצלחת טיפול אף במצבים מועדים לכישלון, כמו במקרים של איכות עצם ירודה וטיפול בחולים עם מחלות סיסטמיות המסכנות את תהליכי הריפוי. השאיפה היא להגיע ליכולת לטפל באמצעות שתלים בכל מטופל, ובמהירות.

מהממצאים הקיימים בספרות המדעית עולה, כי עיבודי פני שטח הכוללים חפוס ברמות מסוימות, כמו גם ציפוי פני השטח באמצעים מסוימים, מביאים להצלחה קלינית טובה יותר מבחינת זירוז הליך אוסיואינטגרציה והם בעלי יתרון בשימוש במצבים בעלי סיכוי הצלחה מופחת. פיתוחים חדשים הנמצאים במחקר וכוללים שימוש בציפוי ביוכימי, נראים מבטיחים בשיפור ועידוד ההיבט הביולוגי של תהליך האוסיואינטגרציה.

בבואנו לבחון מערכות שתלים חדשות, כמו גם פיתוחים חדשים של פני שטח של שתלים המיועדים להגביר אוסיואינטגרציה, יש להביא בחשבון את מכלול הגורמים שישפיעו על הצלחה או כשלון השתל, הכוללים גם תאימות ביולוגית, אי רעילות והפחתה בסיכון לזיהום ודלקת.

מקורות

1. Bauer TW, Schils J. *The pathology of total joint arthroplasty*. I. Mechanisms of implant fixation. *Skeletal Radiol* 28:423-432, 1999
2. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, et al. *Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants*. I. (Success criteria and epidemiology). *Eur J Oral Sci*. 106:527-551, 1998

- .3 Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, et al. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants). II. (Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci* 106:721- , 1998 . 764.
- .4 Albrektsson T, Wennerberg A. The impact of oral implants-past and future-1966 , .2042 *J Can Dent Assoc* 71:327. , 2005
- .5 Ashley ET, Covington LL, Bishop BG, et al. Ailing & Failing Endosseous Dental Implants :A Literature Review . *J Contemp Dent Pract* 2003 . May 2:35-50. (4)
- .6 Trisi P, Lazzara R, Rebaudi A, et al. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla. *J Periodontol* , 2003 . .945-956:(7)74
- .7 Buser D, Schenk RK, Steinemann S, et al. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants :a histomorphometric study in miniature pigs . *J . Biomed Mat Res* 25:889-902. , 1991
- .8 Steinemann S. Titanium-the material of choice ? *Periodontology* 17:7-21. , 1998 2000
- .9 Sela MN, Badihi L, Rosen G, et al. Adsorption of human plasma proteins to modified titanium surfaces . *Clin Oral Implants Res* 18:630-638. , 2007 .
- .10 Albrektsson & Wennerberg . Oral implant surfaces :Part-1 review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them . *Int J Prosthodont* 2004 . Sep-Oct 536-543.:(5)17 ,
- .11 Khang W, Feldman S, Hawley CE, et al. A multi-center study comparing dual acid-etched and machined-surfaced implants in various bone qualities . *Journal of Periodontology* 72:1384-1390. , 2001
- .12 Trisi P, Lazzara R, Rebaudi A. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla . *J Periodontol* , 2003 . .945-956:(7)74
- .13 L. Le Guéhennec, et al. , Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration , *Dental Materials* , 2006 . doi/10.1016:j.dental2006.06.025..
- .14 Botticelli & Lindhe . Bone regeneration at implants with turned or rough surfaces in self-contained defects .An experimental study in the dog *J Clin Periodontol* :32 , 2005 448-455.
- .15 Weng, et al. Osseotite vs .machined surface in poor bone quality .A study in dogs . *Clin Oral Implants Res* 2003 .Dec .703-708:(6)14
- .16 Avila Immediate implant loading :current status from available literature . *Implant Dent* 2007 . Sep .235-245:(3)16 Review .
- .17 Nordin Early functional loading of sand-blasted and acid-etched) SLA (Straumann implants following immediate placement in maxillary extraction sockets .Clinical and radiographic result . *Clin Oral Implants Res* 2007 .Aug 441-451.:(4)18
- .18 Massaro C, Rotolo F, De Riccardis F, et al. Comparative investigation of the surface of commercial titanium dental implants .Part :1 chemical composition . *J Mater Sci Mater Med* 13:535-548. , 2002
- .19 Park JY, Davies JE . Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces . *Clin Oral Implants Res* 11:530-539. , 2000 .
- .20 Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, et al. Corrosion behavior of commercially pure titanium shot blasted with different materials and size of shot particles for dental implant applications . *Biomaterials* .24:263-73 , 2003
- .22 Piatelli M, Scarano A, Paolantonio M, et al. Bone response to machined and resorbable blast material titanium implants :an experimental study in rabbits . *J Oral Implantol* 28:2-8. , 2002

- .23 Mueller WD ,Gross U ,Fritz T ,et al .Evaluation of the interface between bone and titanium surfaces being blasted by aluminium oxide or bioceramic particles .*Clin Oral Implants Res*3:349-356. ,2003
- .24 Sul YT ,Johansson C ,Wennerberg A ,et al .Optimum surface properties of oxidized implants for reinforcement of osseointegration :surface chemistry ,oxide thickness ,porosity ,roughness ,and crystal structure .*Int J Oral Maxillofac Implants* 20:349-359. ,2005
- .25 Rupp F ,Scheideler L ,Rehbein D ,et al .Roughness induced dynamic changes of wettability of acid etched titanium implant modifications .*Biomaterials*25:1429- ,2004 1438.
- .26 Rupp F ,.Scheideler L ,.Olshanska N ,.et al .Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces .*J Biomed Mater Res*76 A .2006 ,323-334:
- .27 Ganeles J ,Zöllner A ,Jackowski J ,et al .Immediate and early loading of Straumann implants with a chemically modified surface) SLActive (in the posterior mandible and maxilla-1 :year results from a prospective multicenter study .*Clin .Oral Impl .Res* .1119-1112 ,2008 ,19 .
- .28 Davies JE .Understanding peri-implant endosseous healing .*J Dent Educ* ,2003 67:932-949.
- .29 Lee J ,Rouhfard L ,Beirne O .Survival of hydroxyapatite-coated implants :a meta-analytic review .*J Oral Maxillofac Surg*] 58:1372-1379 ,2000 discussion.[1379-1380
- .30 Yang Y ,Kim K-H ,Ong JL .A review on calcium phosphate coatings produced using a sputtering process – an alternative to plasma spraying .*Biomaterials* ,2005 26:327-337.
- .31 Ellingsen JE ,Thomsen P ,Lyngstadaas SP .Advances in dental implant materials and tissue regeneration .*Periodontology* ,2000 Vol136-156. ,2006 ,41 .
- .32 Puleo DA ,Nanci A .Understanding and controlling the bone-implant interface .*Biomaterials*20:2311-2321. ,1999
- .33 Marco Morra .Biochemical modification of titanium surfaces :peptides and ECM proteins .*Eur Cell Mater* 2006 .Jul .12:1-15 ,24
- .34 Scheideler L ,Rupp F ,Wendel HP ,et al .Photocoupling of fibronectin to titanium surfaces influences keratinocyte adhesion ,pellicle formation and thrombogenicity .*2007Dent Mater*23:469-478. .
- .35 Park JM ,Koak JY ,Jang JH ,et al .Osseointegration of anodized titanium implants coated with fibroblast growth factor-fibronectin) FGF-FN (fusion protein .*Int J Oral Maxillofac Implants* 2006 .Nov-Dec859-866.:(6)21;
- .36 Zitzmann NU ,Berglundh T .Definition and prevalence of peri-implant diseases .*J Clin Periodontol* 8)35 ,2008 .Suppl286-291.:(
- .37 Leonhardt A ,Renvert S ,Dahlen G .Microbial findings at failing implants .*Clin Oral Impl Res*10:339-345. ,1999 .
- .38 Esposito M ,Murray-Curtis L ,Grusovin MG ,et al .Interventions for replacing missing teeth :different types of dental implants .*Cochrane Database Syst Rev* ,2007 .:(4)17CD .003815
- .39 Quirynen ,M ,Bollen CM ,Papaionnou W ,Van Eldere J ,et al .The influence of titanium abutment surface roughness on plaque accumulation and gingivitis :short-term observations .*Int J Oral Maxillofac Implants* .11:169-178 ,1996 .
- .40 Rimondini L ,Fare S ,Brambilla E ,et al .The effect of surface roughness on early in vivo plaque colonization on titanium .*J Periodontol*68:556-562. ,1997 .

- .42 Pier-Francesco A ,Adams RJ ,Waters MGJ ,et al .Titanium surface modification and its effect on the adherence of *Porphyromonas gingivalis* :an in vitro study .*Clin Oral Implants Res*17:633-637. ,2006 .
- .43 Carlén A ,Rüdiger SG ,Loggner I ,et al .Bacteria-binding plasma proteins in pellicles formed on hydroxyapatite in vitro and on teeth in vivo .*Oral Microbiol Immunol* . 18:203-207. ,2003
- .44 Nakagawa I ,Amano A ,Inaba H ,et al .Inhibitory effects of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae on interactions between extracellular matrix proteins and cellular integrins .*Microbes Infect*7:57-163. ,2005
- .45 Steinberg D ,Klinger A ,Sela MN ,et al .Adhesion of periodontal bacteria to titanium ,and titanium alloy powders .*Clin Oral Impl Res*9:67-72. ,1998 .
- to adherence *Bacterial* .al et ,P Kuusela ,LI Peltonen ,TJ Kinnari .46 ,2005 .*Neurotol Otol* .albumin serum human with coated surface titanium .26:380-384