

# התרומה האפשרית של חלקיקי טיטניום לנשלון שתלים אורתופדיים ודנטליים

ד"ר מיכל אגר<sup>1</sup>, ד"ר ינקל גבט<sup>1</sup> ופרופ' דוד כוכבי<sup>2</sup>

## הסיבות לכישלון שתלים דנטליים

למרות אחוזי ההצלחה הגבוהים של שתלים דנטליים, כשלונות יכולים להתרחש בשני שלבים. בשלב הראשוני, לאחר ההשתלה, בגלל חוסר יכולת הרקמה להצמד לשטח הפנים של השתל (תהליך האינטגרציה), או בשלב מאוחר יותר, בגלל פגיעה באינטגרציה שבין השתל והעצם, באותו קישור אשר נוצר במהלך הריפוי הראשוני. אובדן האינטגרציה, לאחר שהתקבלה, יכול להיות משוייך לכשל ביולוגי (פרי-אימפלנטטיס) או כשל מכני. בספרות הדנטלית מתוארים גורמים רבים אשר עשויים לגרום או לתרום ליצירת פריאימפלנטטיס ולהביא לאובדן שתלים. מבין הגורמים השכיחים: עומס סגרי, מחלות הפוגעות בריפוי (סכרת לא מאוזנת ואוסטאופורוזיס), סיבות יאטרוגניות רבות

(חוסר התאמה בין המבנה לשתל או בין השיקום למבנה, מיקום לא נכון של השתל, שאריות דבק) (Lang et al., 2011) וכמובן, גורמים מזהמים.

ולמרות הגורמים הרבים הנקשרים עם האתיולוגיה של המחלה, קיימת היום הסכמה בספרות ובקרב קלינאים כי פריאימפלנטטיס הינה בעיקרה מחלה זיהומית (Lang et al., 2011), ושכיחותה על פי הספרות נעה בין 11.3-47.1% (Koldslund et al., 2010).

אך האם נכון הדבר? האם יתכן כי פרי-אימפלנטטיס נגרמת מזיהום בלבד? או שמא קיימים גורמים נוספים שעשויים להאיץ או אפילו לעורר את המחלה? האם קיימת תופעה דומה בגוף שניתן ללמוד ממנה על המתרחש מסביב לשתלים דנטליים?

## כשלונות שתלים באורתופדיה - Aseptic Osteolysis

בסקירת ספרות חשובה בתחום האורתופדיה (Revell, 2008) מופו הגורמים העיקריים לכשלונות שתל מפרק ירך. בסקירה, מפריד המחבר בין כשלונות על רקע ביולוגי לבין כשלונות

פיזיקליים (מכניים/ שברים). מבין הכשלונות הביולוגיים נמצא בספרות האורתופדית כי 1.5% בלבד הינם על רקע זיהומי, ואילו כשלונות אספטיים (aseptic loosening), שאינם זיהומיים, הם הבעיה המרכזית (98% האחוזים הנותרים) ואחראים למרבית החלפות המפרק החוזרות. כשלונות אלה, שהינם אספטיים, נקשרים באורתופדיה בעיקר עם חלקיקים הנפרדים מפני שטח השתלים כתוצאה משחיקה. החלקיקים מתפזרים ברקמה מסביב לשתל, מניעים תגובה דלקתית שבסופה גורמת לספיגת עצם. ככאלה, חלקיקי הטיטניום נחשבים לגורם העיקרי בכישלון שתל מפרק הירך וגם של שתלים אורתופדיים אחרים.

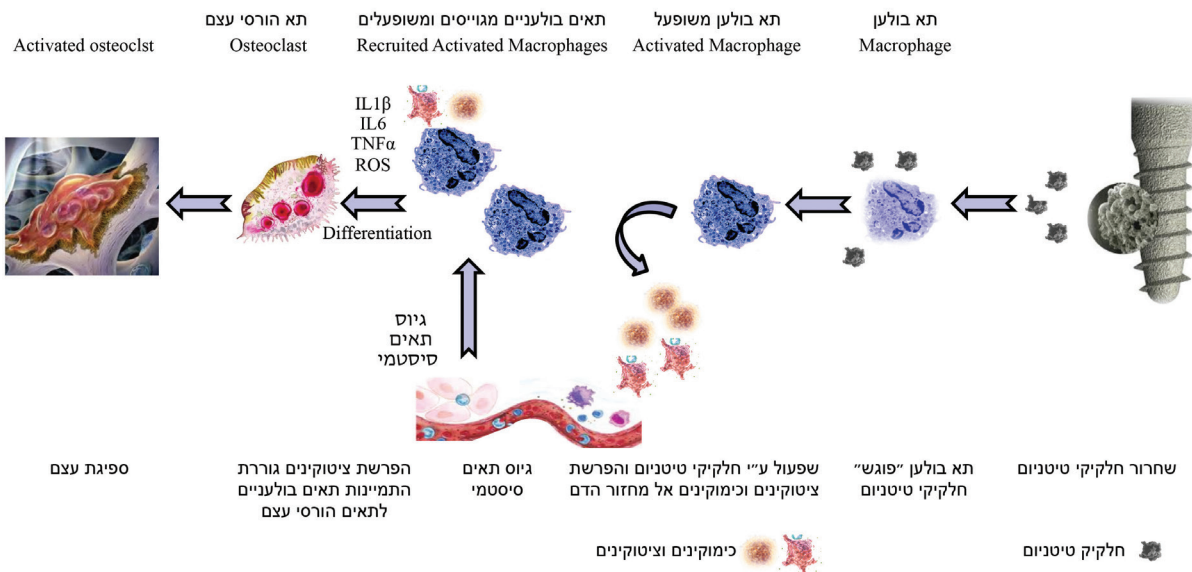
הדינמיקה של שיחרור החלקיקים נבדקה ונמצאה קשורה לכישלון. במאמר של Lee et al., 2012, למשל, נמצאה כמות גדולה של חלקיקי טיטניום ברקמות העוטפות שתלים שנכשלו. עוד נמצא כי כמות החלקיקים גדלה עם הזמן (Lee et al., 2012). כשהם מצטברים לכדי כמות קריטית, חלקיקים אלה, יכולים לגרום להרס העצם הסובבת את השתל (periprosthetic osteolysis) ולסכן את שרידותו (Goodman et al., 2014).

1 המחלקה לאנטומיה, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר.

2 בית הספר לרפואת שיניים ע"ש מוריס וגבריאלה גולדשלאגר, אוניברסיטת תל-אביב.

## Periprosthetic Osteolysis

### המנגנון המוביל לספיגת עצם סביב שתלים כתוצאה מחלקיקי טיטניום



## מנגנונים אפשריים לכשלון

השימוש המאסיבי בשתלי מתכת באורתופדיה וברפואת שיניים דורש מתן התייחסות לתגובה של מערכת החיסון למתכות המרכיבות שתלים בכלל ולתגובה לשתלי טיטניום בפרט.

טיטניום נחשב לחומר ביוקומפטיבילי, אינרטי, שאינו מעורר תגובה חיסונית של הגוף. אך האם הנחה זו נכונה גם לגבי חלקיקי טיטניום ויונים שמקורם מתרכובות טיטניום?

תשובה לשאלה זו נמצאת בסקירה של (Lalor et al., 1991). הסקירה מראה, כי חלקיקי טיטניום, המשתחררים מפני שטח שתלים כתוצאה משחיקה או בתהליכי קורוזיה, אינם אינרטיים כלל, ובתנאים מסויימים נוכחותם עלולה לסכן את שרידות השתל.

נשאלת השאלה: מדוע משתחררים חלקיקים רבים כל כך, שמקורם בחומר ביוקומפטיבילי?

התשובה נעוצה בעובדה שמתכות הבאות במגע עם מערכות ביולוגיות מחלידות ומשחררות יונים. ככל שפני השטח

מחוספסים יותר, כך גדל פני שטח השתל הבא במגע עם הרקמות והופך את פני השטח ליותר ראקטיביים. ככל שפני השטח יותר ראקטיביים, כך נוטים להשתחרר יותר יונים מתכתיים ולהתפזר בגוף. למרות הידיעה כי פני שטח מחוספסים נוטים להיות יותר ראקטיביים, הנטייה בשוק הדנטלי היא לשימוש בשתלים מחוספסים במטרה להאיץ את תהליך בניית העצם סביב השתל החדש ולקצר את תהליך הריפוי הראשוני ומשך ההמתנה עד להעמסת השתל.

## מה גורלם של אותם יונים המשתחררים מפני שטח השתלים והאם הם מזיקים?

יונים אלה, המשתחררים מהשתלים, נחשבים קטנים מכדי לעורר תגובה אימונית בזכות עצמם, אך הם ראקטיביים מאד ונוטים להצמד לחלבונים הנמצאים במחזור הדם וברקמות ליצירת קומפלקסים בעלי יכולת אנטיגנית. קומפלקסים אלה יכולים בקלות יחסית לעורר את מערכת החיסון ולגרור תגובת יתר לאותן מתכות. ואכן, תוצאות מבחן עור אצל מטופלים עם שתלים מעיד על תגובת יתר של

מערכת החיסון למתכות מסויימות (Flatebo et al., 2006; Lalor et al., 1991; Revell, 2008).

Lalor et al. מצאו ריכוז לימפוציטים סביב שתלים שעברו כישלון שאינו זיהומי. תופעה זו מרמזת על תהליך אימוני מסוג 4 המכונה cell mediated immunity and contact sensitization. אותה קבוצה בדקה את הרקמות העוטפות שתלי מפרק ירך אשר כשלו ועברו aseptic loosening. סביב אותם שתלים נמצאו לימפוציטים משורת תאי T בלבד. בדיקת עור לרגישות יתר אצל אותם מטופלים אכן הראתה תגובה חיובית לטיטניום (Lalor et al., 1990; Lalor et al., 1991).

מחקרים נוספים בדקו את שכיחות רגישות היתר למתכות בקרב חתכי אוכלוסיה שונים. במחקר של Elves et al. מ-1975 הראו ש-38% מהמטופלים שעברו השתלת לאחת ממתכות הסגסוגת, ביניהן Cr, Co, Ni, Mo, V, Ti מתוך המטופלים עם כשלון של שתל, יותר מ-50% הראו רגישות יתר למתכות. רגישות היתר לטיטניום נבדקה גם ע"י Case et al. (1994) שהראה כי זו

עולה משמעותית לאחר החלפת מפרקי ירך גם במתראפאים שלא חוו כישלון. בשתלים דנטליים נמצא ממצא דומה. במחקר של Flatebo מ־2006 השוואת שכיחות רגישות היתר למתכות באוכלוסייה הכללית אל מול מטופלים עם שתלים דנטליים מתפקדים ומטופלים עם שתלים שנכשלו. נמצא כי 15% מהאוכלוסייה הכללית הינה בעלת רגישות יתר למתכות. לעומת זאת, בקרב מטופלים עם שתלים דנטליים מתפקדים, רגישות היתר עולה לכ־25% ובקרב מטופלים עם שתלים שנכשלו, המספר עולה ל־60% (Flatebo et al., 2006).

## הפיזור הסיסטמי של חלקיקי הטיטניום

חלקיקי המתכת אינם נשארים מסביב לשתל בלבד. נוכחות חלקיקי מתכת הודגמו גם באיברים מרוחקים מאתר ההשתלה. החלקיקים הודגמו בריאות, במפרקים, כמו גם בסרום ובשתן של מטופלים עם שתלים כושלים (Jacobs et al., 1991). במאמרים של Ondera ו־Weingart כמו גם Albores-Saavedra דווח על מצבורי טיטניום בכלוטות לימפה. לטענתם, מקור החלקיקים מתחיל כבר משחרורם במהלך החדרת השתל ועד לתהליכי בלאי וקורוזיה במהלך השנים.

## תגובת מערכת החיסון לחלקיקים

ביופסיות אשר נילקחו מרקמות הסובבות שתלים אשר ניכשלו, מראות שקיים יחס ישר בין ריכוזי חלקיקי מתכת לבין נוכחות ריכוזים של תאים מאקרופאגים - תאים בולעניים. תאים אלה אחראים, בין השאר, לפעילות אוטואוסיטית אותה נוכל לזהות מאוחר יותר ברנטגן (Revell, 2008). בנוסף, נוכחות תאי T, בהעדר תאי B באותם אזורים, מרמזת על רגישות יתר מסוג 4. ממצאים אלה גרמו לחוקרים להאמין כי הפתולוגיה נובעת מתגובת יתר של מערכת החיסון לחלקיקי המתכת המושלים מהשתל (Revell, 2008).

נוסף להנחה זו היא התגובה המאסיבית של הרקמות הרכות והצטברות חלקיקי טיטניום בתאים היסטוציטים ותאי ענק סביב שתלי טיטניום בכלל ושתלים שנכשלו בפרט. ממצא זה תומך גם הוא בהנחה כי חלקיקי מתכת המשתחררים משתלים הינם אחד הגורמים לכשלונות אספטים (Scales, 1991; Witt and Swann, 1991). חלקיקים שמשתחררים מהשתלים מעוררים את התאים שהוזכרו ומעודדים שחרור מגוון רחב של מדיאטורים מעודדי דלקת (pro-inflammatory cytokines) ביניהם, IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ . מדיאטורים אלה ידועים כשחקני מפתח בהנעת תהליכי ספיגת עצם בכלל וסביב שתלים בפרט (Valles et al., 2008a; Valles et al., 2008b). (Onodera et al., 1994; Weingart et al., 1993).

## שחרור חלקיקי טיטניום משתלים דנטליים

### סוגי שטחי פנים

טיטניום וסגסוגות טיטניום נמצאים בשימוש נרחב בתעשיית השתלים הדנטליים הודות לתכונות הנזקפות לטיטניום כמו ביוקומפטיביליות, חוזק מכני, עמידות יחסית לקורוזיה ומעל לכל היכולת לאוסואינטגרציה; הקישור שבין העצם החיה לפני שטח השתל נחשב גורם מכריע בהצלחה הקלינית של השתל (Cai et al., 2006; Zreiqat et al., 2005). גורמים המשפיעים על קליטת השתל כוללים את ההרכב הכימי של השתל, פני השטח שלו, הגאומטריה ואנרגיה פני השטח (Schuler et al., 2006; Schwartz et al., 1996). שטחי הפנים של שתלים דנטליים מתחדשים כל הזמן, החל מפני שטח חלקים (smooth, machined, turned) ועד לפני שטח מחוספסים. חספוס פני השטח עשויה להתבצע בתהליכים פיזיקליים הכוללים התזת חול או צריבה בחומצה (Schuler et al., 2006; Zreiqat et al., 2005). כיום, כל השתלים הקיימים בשוק הדנטלי עוברים טיפולים שמטרתם חספוס פני

השטח. מרבית המחקרים מראים יתרון לשתלי טיטניום עם פני שטח מחוספסים (micro-roughening), על פני כאלה עם פני שטח חלקים, בתקופת ההחלמה הראשונית שלאחר ההשתלה (שלושה חודשים) (Schuler et al., 2006). אולם לאחר שלושה חודשים, לא נראה כי קיים יתרון ברור לשימוש בשתלים מחוספסים (Esposito et al., 2005). יתרה מזאת, המניעה והטיפול בפרי־אימפלנטיטיס מאתגרים הרבה יותר סביב שתלים מחוספסים בהשוואה למניעה והטיפול במחלה סביב שתלים חלקים (Esposito et al., 2005).

הניסיון התמידי של התעשייה ושל חברות לייצור שתלים להגדיל את פני שטח השתל ע"י חספוס, גורר פני שטח ריאקטיביים יותר, אשר שחרור החלקיקים מהם מאסיבי יותר, בין אם במהלך ההשתלה ובין אם בתהליכי בלאי ממושכים (Meyer et al., 2006). בנוסף, ככל שפני השטח יתר ריאקטיביים, כך גם עמידות הטיטניום לקורוזיה יורדת בסביבה עם ריכוז נמוך של חמצן כמו חלל הפה, ועוד יותר בנוכחות פלואוריד (Nakagawa et al., 2002).

## הימצאות חלקיקי טיטניום ברקמות סביב שתלים דנטליים

חלקיקים ברקמות סביב שתלים דנטליים יכולים להיות תוצר דליפה ללא שחיקה, קורוזיה או כתוצאה מגורמים יאטרוגניים. ואכן, גם ברקמות הרכות הסובבות שתלים דנטליים, כמו בשתלים אורתופדיים, הודגמו חלקיקי טיטניום (Olmedo et al., 2012; Schlegel et al., 2002). Flatebo ב־2011 לקח ביופסיה מהרקמה מעל אתר ההשתלה ביום ההשתלה ולאחר חצי שנה, במועד חשיפת השתלים. במאמר דווח על המצאות צפיפות גבוהה של טיטניום בטווח רחב של גדלים (החל מיונים ועד חלקיקים של ממש), פזורים בין סיבי הקולגן של הרקמה ואפילו בכלוטות לימפה המנקזות את אתר ההשתלה

(Flatebo et al., 2006). חלקיקים אלה יכולים להיות תוצר של תהליכים מכניים, אלקטרוכימיים, שברים וקורוזיה - כולם גורמים להחלשות החומר ומאיצים השלת חלקיקים ויונים אל סביבת השתל. ידוע היום כי חלקיקי טיטניום ראשוניים משתחררים מפני שטח השתל כבר בעת החדרתו לעצם וזאת בגלל החיכוך בין השטח המחוּספס והעצם (Passi et al., 2008; Patton et al., 2002). נראה כי כמות החלקיקים הנפרדים מגוף השתל ומשתחררים בתהליך הינה מינורית ולא סביר שתעורר תגובה חיסונית ותסכן את שרידותו של השתל.

אחוזי ההצלחה של שתלים דנטליים גבוהים והכשלונות אמנם מעטים יחסית, אבל כשמתרחש כשלון, השתל עשוי לגרור שחרור מאסיבי של חלקיקים הנוטים לעורר תגובה חיסונית מקומית ואף לנדוד לכלוטות למפה אזורית (Friskin et al., 2002). בנוסף, במטופלים בהם יש כשלונות, נהיה עדים לעיתים לכשלון מספר שתלים. במצב כזה, יש לזכור כי קיימת סכנה לעירור מערכת החיסון (Friskin et al., 2002). כבר ב-1997 הדגימו ע"י TEM (transmission electron microscopy) נוכחות חלקיקי טיטניום בתוך תאים פיברובלסטים ומאקרופאגים במטופלים שטופלו ע"י Titanium mini-implants (Kim et al., 1997). תאים פיברובלסטים ידועים כבעלי תפקיד מפתח בפתוגנזה של פריודונטיטיס בכלל ופרייאימפלנטיטיס בפרט. מלבד תפקידם המבני, הם לוקחים חלק בתגובה החיסונית המתרחשת ברקמה הסובבת את השתל (Lekic et al., 1997).

ב-2006 Meyer קשר קשר ישיר בין חלקיקי טיטניום המושלים בתהליכי בלאי משתלים דנטליים לבין פרייאימפלנטיטיס (Meyer et al., 2006). Taira בדק את הסינרגיסטיות בין טיטניום ל-LPS. הוא העלה את האפשרות כי קיים קשר סינרגיסטי בין LPS וחלקיקי טיטניום בהשפעה על תאי מערכת החיסון והאצת תגובה דלקתית המובילה לספיגת

עצם (Taira et al., 2010). הוא הראה שבריכוז גבוה, חלקיקי טיטניום הינם ציטוטוקסים לתאים פיברובלסטים ממקור הומני, ואילו בריכוזים נמוכים, שאינם ציטוטוקסים, חלקיקי טיטניום גוררים הפרשת מדיאטורים מעודדי דלקת (pro-inflammatory cytokines). השפעת החלקיקים התעצמה בתאים שאותגרו קודם לכן ע"י LPS. יש בעבודה זו רמז על תפקידים המרכזי של חלקיקי טיטניום בפרייאימפלנטיטיס (Taira et al., 2010).

## מנגנון אפשרי להרס עצם סביב שתלים הקשור עם חלקיקי טיטניום

חלקיקי מתכת ותוצריהם מזוהים על ידי תאי מערכת החיסון כחומר זר וגורמים לשפעול התאים (בין אם מדובר בחלקיקים או יוני מתכת בקומפלקס עם חלבון עצמי). כל חשיפה לחומר זר עשויה לגרור תגובת שרשרת דלקתית, כחלק מהתגובה ההגנתית של הגוף (Giovanni et al., 2015).

תאים מאקרופאגים הם שאחראים לזיהוי ועיכול חומר זר. במפגש עם חלקיקי טיטניום למשל, משופעלים מאקרופאגים ויש עליה חריפה בהפרשת חומרים מעודדי דלקת כמו ציטוקינים, כמוקינים, פרוסטגלנדינים, אנזימים מעכלים ואחרים. מבין הציטוקינים המופרשים:  $IL1\beta$ ,  $IL6$ ,  $TNF\alpha$ . אלה מתוארים רבות בספרות כאחראים לשפעול מערכת החיסון בתהליכי ספיגת עצם כתוצאה מדלקת כרונית (Revell, 2008). חלק מהציטוקינים המופרשים אחראים באופן ישיר על התמיינות תאים הורסי עצם (אוסטאוקלסטים) ועל עצירת השורה הבונה (אוסטאובלסטים). תסריט זה, של דלקת כרונית, מסיט את שיווי המשקל לכיוון תהליכים הורסי עצם ומפר את האיזון שבין בניה לספיגה.

ומכאן, שתלים מאקרופאגים אחראים באופן ישיר לספיגת עצם. Giovanni חשף תאים מאקרופאגים ממקור עכברי לחלקיקי מתכת בריכוזים שונים.

טיטניום אמנם נמצא הכי פחות הרסני מבין המתכות שנבדקו, אך גם הוא, בריכוזים גבוהים, היה בעל השפעה ציטוטוקסית. גם בריכוזים שאינם ציטוטוקסים נרשמה תגובה דלקתית משמעותית ונזק תפקודי אשר כלל שחרור רדיקלים חופשיים, הרס אברונים, הפרעה בנדידת תאים, דלף בין תאים אפיתליאלים וסימני דלקת. התגובה נמדדה לאחר 6 שעות ו-24 שעות. ריכוזים שלאחר 6 שעות גרמו להפרעה תפקודית בלבד, הפכו ציטוטוקסים לאחר 24 שעות (Giovanni et al., 2015).

במאמר אחר, נבדקה השפעת חלקיקי טיטניום על תאים בוני עצם. בתרבית של MC3T3 (תאים אוסטאובלסטים) חלקיקי טיטניום אכן עכבו התמיינות תאים בוני עצם. בנוסף לירידה בהתמיינות, תחת השפעת חלקיקי טיטניום במשך שבועיים, נראתה ירידה בהסתיידות וירידה בייצור הקולגן. תוצאות זהות נראו גם בתרביות תאים ממקור הומני (Lee et al., 2012). מכאן שבנוכחות חלקיקי טיטניום, לא רק שיש ספיגה מאסיבית יותר, אלא גם עיכוב בבניה והסתיידות עצם חדשה.

## טיפולם עתידיים

לא קיימת היום בדיקת מעבדה המאפשרת לקלינאים איתור מוקדי דלקת וספיגת עצם סביב שתלים (periprosthetic osteolysis). לכן, המופע הקליני וצילומי הרנטגן שמבוצעים בבדיקות תקופתיות הם הכלים המקובלים לזיהוי תהליכים דלקתיים וספיגת עצם סביב שתלים דנטליים. לעיתים, סימני ספיגה נראים כשהשתל עוד יציב, מתפקד ובר הצלה. אך במקרים אחרים, מגלים זאת מאוחר מדי. בנוסף, לא נמצאה גישה טיפולית שהוכחה קלינית כיעילה להתמודדות עם דלקת כרונית הנגרמת מחלקיקי מתכת סביב שתלים דנטליים או אורתופדיים.

הדלקת הכרונית ממוקדת אמנם לאזור השתל, אבל התהליך המוביל לכך הינו סיסטמי. תחילה נחשפים לחלקיקי המתכת תאי מערכת החיסון שנמצאים באתר ההשתלה (resident cells). תאים אלה

הופכים אקטיביים ומפרישים מדיאטורים כפי שפורט קודם לכן. הפרשת אותם מדיאטורים וכימוקנים גוררת נדידה של תאי מערכת החיסון לאתר ההשתלה, על פי מפלי ריכוזים. נעשו ניסיונות שונים לעצירת התהליך, ביניהם עצירת הפרשת מדיאטורים דלקתיים או עידוד מוות מתוכנן (אפופטוזיס) של תאים הורסי עצם. כל אלה נכשלו בעצירת תהליכי ספיגת עצם. מודלים אחרים אשר כללו רפוי גנטי, נמצאו כבעלי סיכון גבוה מדי ומעורבות סיסטמית רב מערכתית (Goodman et al., 2014; Wang et al., 2013). כך למשל, דיכוי יצירת מדיאטורים דלקתיים הידועים כקשורים עם עידוד ספיגת עצם, כדוגמת TNF $\alpha$  הביא לדיכוי חיסוני והעלה את הסיכון לזיהומים חידקיים ואף פגע בהתמודדות של מערכת החיסון עם התמרות סרטניות (Schwarz et al., 2003; Schwarz et al., 2000). שימוש בביספוספונטים לעצירת התמיינות תאים מהשורה האוסטאוקלסטית הוביל לשברים פתולוגיים, נגעים במנדיבולה והפרעה בריפוי שברים (Orozco and Maalouf, 2012). Goodman et al ניסו להתמודד בבעיה ע"י טיפולים ביולוגים בגישה מקומית. הם ניסו להתמודד עם עצירת ספיגת העצם ע"י מניעת נדידת תאים חיסוניים לאתר בשלוש גישות: (1) הפרעת הנדידה ע"י התערבות הקישור של כימוקנים לרצפטורים (2) הסטת תאים בולעניים מתאים מעודדי דלקת לשורת תאים מונעי דלקת (3) הפרעה בתהליכים תאיים שמובילים ליצירת מדיאטורים דלקתיים. שלוש הגישות נבדקו במודלים מעבדתיים ונמצאו כיעילות ובטוחות ויתכן כי בעלות פוטנציאל בשימוש מקומי. הנושא דורש כמובן המשך בדיקות במודלים בבעלי חיים.

## דיון

פרייאימפלנטיטיס הינה מחלה שהופעתה אמנם חדשה יחסית, אך בעלת חשיבות קלינית עצומה ומהווה את הסיבה העיקרית לכשלונות מאוחרים בשתלים (Esposito

et al., 2005). האתיולוגיה מיוחסת בעיקר לזיהום חיידקי המוביל לתהליך דלקתי שבסופו ספיגת עצם סביב השתלים. ברגע שהתהליך מתחיל, הוא מתקדם מהר וקיים קושי רב לעצור אותו. לרב, המחלה מובילה לאובדן השתל (Esposito et al., 2012; Mombelli et al., 2012). על אף שטיטניום נחשב לחומר ביוקומפטבילי, נראה כי לחלקיקי טיטניום השפעות ביולוגיות אחרות. העדויות המצטברות בשנים האחרונות קושרות כשלונות אספטים של שתלי מפרק ירך עם חלקיקי טיטניום המושלים מהשתל אל סביבתו ונבלעות ע"י תאים של מערכת החיסון (Ingham and Fisher, 2005; St Pierre et al., 2010). ההשלכות הביולוגיות הנגרמות משחרור חלקיקי טיטניום ושאר אלמנטים מתכתיים אל סביבת השתל מתבהרות בשנים האחרונות ונידונות בשני מישורים עיקריים: 1. הצטברות החלקיקים ברקמות הסובבות את השתל (Bianco et al., 1996; Lee et al., 2009; Meyer et al., 2006). 2. פיזור חלקיקי מתכת לאיברים מרוחקים (Brayda-Bruno et al., 2001; Sarmiento-Gonzalez et al., 2009; Urban et al., 2000; Woodman et al., 1984). Bianco et al. הציעו במאמר מ-1996 כי חלקיקי מתכת המושלים משתלי טיטניום הם בעלי מסיסות נמוכה. לכן, חלקיקים אלה נוטים להשאר ברקמות הסובבות את השתל ונדידת חלקיקים לאתרים מרוחקים הינה מוגבלת (Bianco et al., 1996). מספר ניסויים בבעלי חיים נכשלו בניסיונם להראות השלת חלקיקי טיטניום מאסיבית משתלים (Brayda-Bruno et al., 2001; Lee et al., 2009; Schliephake et al., 1993). העובדה כי שרידותם של שתלים דנטליים הינה גבוהה מאד והשלת החלקיקים מפני השטח הינה איטית יחסית יכולה להסביר את הקושי להדגים זאת בניסויים מעבדתיים וניסויים

בבעלי חיים שהינם קצרי טווח יחסית. אך האם השחרור האיטי של החלקיקים ומסיסותם הנמוכה מרגיעים? Giovanni בחן את השפעת חלקיקי הטיטניום על תאים מאקרופאגים בריכוזים נמוכים מאד (ultra-low concentration of nanoparticles). הוא מצא שגם בריכוזים נמוכים יש שפעול תאים והפרשה מאסיבית של ציטוקינים (Giovanni et al., 2015). מחקרים בודדים בדקו את השפעת החספוס והטופוגרפיה של שתלים דנטליים על השלת החלקיקים וההשפעות הביולוגיות. Meyer בחן את השפעת הטופוגרפיה על דליפת חלקיקי טיטניום משתלים שהושטלו בחזירים ומצא שכמות החלקיקים סביב השתלים הינה בקורולציה לרמת חספוס השתלים (TPS>SB>large grid acid etched>smooth surface) (Meyer et al., 2006). מאמרים נוספים (דנטליים ואורתופדיים) מצאו גם הם קשר בין טיפול שטח הפנים שעובר הטיטניום לבין כמות וקצב דליפת החלקיקים (Agins et al., 1988; Dalmiglio et al., 2008; Ingham and Fisher, 2005). שתלים דנטליים נמצאים בשימוש קליני מעל ארבעה עשורים וללא ספק זוכים לאחוזי הצלחה גבוהים. ההצלחה נמדדת בקליטה המיידית של השתל בסביבה האורלית ושרידותו ארוכת הטווח. זליגת החלקיקים ארוכת הטווח, לאורך שנים, וההשפעות הביולוגיות מתחילות להתבהר, אך פרטים רבים עוד חסרים. המחקר בנושאים אלה הינו סבוך ודורש מחקרים ארוכי טווח שיוכלו להאיר את המכניזם בו חלקיקים אלה גורמים לספיגת עצם סביב השתל, כמו גם השפעת פני השתל, טופוגרפיית השתל ואלמנט הזמן הדרוש להצטברות והגעה למסה קריטית של חלקיקים שתגרוור ספיגת עצם. אין ספק שחלקיקי טיטניום אינם הגורם היחיד לפרייאימפלנטיטיס, אך נראה כי התמונה סבוכה והמחלה מולטי-פקטוראלית ולא נכון יהיה לקשור אותה עם זיהום חיידקי בלבד.

## REFERENCES

1. Agins, H. J., Alcock, N. W., Bansal, M., Salvati, E. A., Wilson, P. D., Jr., Pellicci, P. M. & Bullough, P. G. (1988) Metallic wear in failed titanium-alloy total hip replacements. A histological and quantitative analysis. *J Bone Joint Surg Am* 70: 347-356.
2. Bi, Y., Seabold, J. M., Kaar, S. G., Ragab, A. A., Goldberg, V. M., Anderson, J. M. & Greenfield, E. M. (2001) Adherent endotoxin on orthopedic wear particles stimulates cytokine production and osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res* 16: 2082-2091.
3. Bianco, P. D., Ducheyne, P. & Cuckler, J. M. (1996) Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear. *J Biomed Mater Res* 31: 227-234.
4. Brayda-Bruno, M., Fini, M., Pierini, G., Giavaresi, G., Rocca, M. & Giardino, R. (2001) Evaluation of systemic metal diffusion after spinal pedicular fixation with titanium alloy and stainless steel system: A 36-month experimental study in sheep. *Int J Artif Organs* 24: 41-49.
5. Cai, K., Bossert, J. & Jandt, K. D. (2006) Does the nanometre scale topography of titanium influence protein adsorption and cell proliferation? *Colloids Surf B Biointerfaces* 49: 136-144.
6. Case, C. P., Langkamer, V. G., James, C., Palmer, M. R., Kemp, A. J., Heap, P. F. & Solomon, L. (1994) Widespread dissemination of metal debris from implants. *J Bone Joint Surg Br* 76: 701-712.
7. Chen, W., Li, Z., Guo, Y., Zhou, Y., Zhang, Y., Luo, G., Yang, X., Li, C., Liao, W. & Sheng, P. (2015) Wear particles impair antimicrobial activity via suppression of reactive oxygen species generation and erk1/2 phosphorylation in activated macrophages. *Inflammation* 38: 1289-1296.
8. Dalmiglio, M., Schaaff, P., Holzwarth, U., Chiesa, R. & Rondelli, G. (2008) The effect of surface treatments on the fretting behavior of ti-6al-4v alloy. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 86: 407-416.
9. Elves, M. W., Wilson, J. N., Scales, J. T. & Kemp, H. B. (1975) Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements. *Br Med J* 4: 376-378.
10. Esposito, M., Coulthard, P., Thomsen, P. & Worthington, H. V. (2005) Interventions for replacing missing teeth: Different types of dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003815.
11. Esposito, M., Grusovin, M. G. & Worthington, H. V. (2012) Interventions for replacing missing teeth: Treatment of peri-implantitis. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD004970.
12. Esposito, M., Grusovin, M. G. & Worthington, H. V. (2012) Treatment of peri-implantitis: What interventions are effective? A cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol* 5 Suppl: S21-41.
13. Flatebo, R. S., Hol, P. J., Leknes, K. N., Kosler, J., Lie, S. A. & Gjerdet, N. R. (2011) Mapping of titanium particles in peri-implant oral mucosa by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry and high-resolution optical darkfield microscopy. *J Oral Pathol Med* 40: 412-420.
14. Flatebo, R. S., Johannessen, A. C., Gronningsaeter, A. G., Boe, O. E., Gjerdet, N. R., Grung, B. & Leknes, K. N. (2006) Host response to titanium dental implant placement evaluated in a human oral model. *J Periodontol* 77: 1201-1210.
15. Frisken, K. W., Dandie, G. W., Lugowski, S. & Jordan, G. (2002) A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Aust Dent J* 47: 214-217.
16. Giovanni, M., Yue, J., Zhang, L., Xie, J., Ong, C. N. & Leong, D. T. (2015) Pro-inflammatory responses of raw264.7 macrophages when treated with ultralow concentrations of silver, titanium dioxide, and zinc oxide nanoparticles. *J Hazard Mater* 297: 146-152.
17. Goodman, S. B., Gibon, E., Pajarinen, J., Lin, T. H., Keeney, M., Ren, P. G., Nich, C., Yao, Z., Egashira, K., Yang, F. & Konttinen, Y. T. (2014) Novel biological strategies for treatment of wear particle-induced periprosthetic osteolysis of orthopaedic implants for joint replacement. *J R Soc Interface* 11: 20130962.
18. Ingham, E. & Fisher, J. (2005) The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 26: 1271-1286.
19. Jacobs, J. J., Skipor, A. K., Black, J., Urban, R. & Galante, J. O. (1991) Release and excretion of metal in patients who have a total hip-replacement component made of titanium-base alloy. *J Bone Joint Surg Am* 73: 1475-1486.
20. Kim, Y. K., Yeo, H. H. & Lim, S. C. (1997) Tissue response to titanium plates: A transmitted electron microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 322-326.
21. Koldsland, O. C., Scheie, A. A. & Aass, A. M. (2010) Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. *J Periodontol* 81: 231-238.
22. Lalor, P. A., Gray, A. B., Wright, S., Railton, G. T., Freeman, M. A. & Revell, P. A. (1990) Contact sensitivity to titanium in a hip prosthesis? *Contact Dermatitis* 23: 193-194.
23. Lalor, P. A., Revell, P. A., Gray, A. B., Wright, S., Railton, G. T. & Freeman, M. A. (1991) Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *J Bone Joint Surg Br* 73: 25-28.
24. Lang, N. P., Berglundh, T. & Working Group 4 of Seventh European Workshop on, P. (2011) Periimplant diseases: Where are we now?--consensus of the seventh european workshop on periodontology. *J Clin Periodontol* 38 Suppl 11: 178-181.
25. Lee, S., Goh, B. T., Lai, S. H., Tideman, H., Stoeltinga, P. J. & Jansen, J. A. (2009) Peri-implant and systemic release of metallic elements following insertion of a mandibular modular endoprosthesis in macaca fascicularis. *Acta Biomater* 5: 3640-3646.
26. Lee, S. S., Sharma, A. R., Choi, B. S., Jung, J. S., Chang, J. D., Park, S., Salvati, E. A., Purdue, E. P., Song, D. K. & Nam, J. S. (2012) The effect of tnfa secreted from macrophages activated by titanium particles on osteogenic activity regulated by wnt/bmp signaling in osteoprogenitor cells. *Biomaterials* 33: 4251-4263.
27. Lekic, P. C., Pender, N. & McCulloch, C. A. (1997) Is fibroblast heterogeneity relevant to the health, diseases, and treatments of periodontal tissues? *Crit Rev Oral Biol Med* 8: 253-268.
28. Meyer, U., Buhner, M., Buchter, A., Kruse-Losler, B., Stamm, T. & Wiesmann, H. P. (2006) Fast element mapping of titanium wear around implants of different surface structures. *Clin Oral Implants Res* 17: 206-211.
29. Mine, Y., Makihira, S., Nikawa, H., Murata, H., Hosokawa, R., Hiyama, A. & Mimura, S. (2010) Impact of titanium ions on osteoblast-, osteoclast- and gingival epithelial-like cells. *J Prosthodont Res* 54: 1-6.
30. Mombelli, A., Muller, N. & Cionca, N. (2012) The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 23 Suppl 6: 67-76.

31. Nakagawa, M., Matsuya, S. & Udoh, K. (2002) Effects of fluoride and dissolved oxygen concentrations on the corrosion behavior of pure titanium and titanium alloys. *Dent Mater J* 21: 83-92.
32. Olmedo, D. G., Paparella, M. L., Spielberg, M., Brandizzi, D., Guglielmotti, M. B. & Cabrini, R. L. (2012) Oral mucosa tissue response to titanium cover screws. *J Periodontol* 83: 973-980.
33. Onodera, K., Ooya, K. & Kawamura, H. (1993) Titanium lymph node pigmentation in the reconstruction plate system of a mandibular bone defect. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75: 495-497.
34. Orozco, C. & Maalouf, N. M. (2012) Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 38: 681-705.
35. Passi, P., Zadro, A., Galassini, S., Rossi, P. & Moschini, G. (2002) Pixe micro-beam mapping of metals in human peri-implant tissues. *J Mater Sci Mater Med* 13: 1083-1089.
36. Patton, M. S., Lyon, T. D. & Ashcroft, G. P. (2008) Levels of systemic metal ions in patients with intramedullary nails. *Acta Orthop* 79: 820-825.
37. Revell, P. A. (2008) The combined role of wear particles, macrophages and lymphocytes in the loosening of total joint prostheses. *J R Soc Interface* 5: 1263-1278.
38. Sarmiento-Gonzalez, A., Encinar, J. R., Marchante-Gayon, J. M. & Sanz-Medel, A. (2009) Titanium levels in the organs and blood of rats with a titanium implant, in the absence of wear, as determined by double-focusing icp-ms. *Anal Bioanal Chem* 393: 335-343.
39. Scales, J. T. (1991) Black staining around titanium alloy prostheses--an orthopaedic enigma. *J Bone Joint Surg Br* 73: 534-536.
40. Schlegel, K. A., Eppeneder, S. & Wiltfang, J. (2002) Soft tissue findings above submerged titanium implants--a histological and spectroscopic study. *Biomaterials* 23: 2939-2944.
41. Schliephake, H., Reiss, G., Urban, R., Neukam, F. W. & Guckel, S. (1993) Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible: An experimental study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 8: 502-511.
42. Schuler, M., Owen, G. R., Hamilton, D. W., de Wild, M., Textor, M., Brunette, D. M. & Tosatti, S. G. (2006) Biomimetic modification of titanium dental implant model surfaces using the rgdsp-peptide sequence: A cell morphology study. *Biomaterials* 27: 4003-4015.
43. Schwartz, Z., Martin, J. Y., Dean, D. D., Simpson, J., Cochran, D. L. & Boyan, B. D. (1996) Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation. *J Biomed Mater Res* 30: 145-155.
44. Schwarz, E. M., Campbell, D., Totterman, S., Boyd, A., O'Keefe, R. J. & Looney, R. J. (2003) Use of volumetric computerized tomography as a primary outcome measure to evaluate drug efficacy in the prevention of peri-prosthetic osteolysis: A 1-year clinical pilot of etanercept vs. Placebo. *J Orthop Res* 21: 1049-1055.
45. Schwarz, E. M., Looney, R. J. & O'Keefe, R. J. (2000) Anti-tnf-alpha therapy as a clinical intervention for periprosthetic osteolysis. *Arthritis Res* 2: 165-168.
46. St Pierre, C. A., Chan, M., Iwakura, Y., Ayers, D. C., Kurt-Jones, E. A. & Finberg, R. W. (2010) Periprosthetic osteolysis: Characterizing the innate immune response to titanium wear-particles. *J Orthop Res* 28: 1418-1424.
47. Taira, M., Kagiya, T., Harada, H., Sasaki, M., Kimura, S., Narushima, T., Nezu, T. & Araki, Y. (2010) Microscopic observations and inflammatory cytokine productions of human macrophage phagocytising submicron titanium particles. *J Mater Sci Mater Med* 21: 267-275.
48. Urban, R. M., Jacobs, J. J., Tomlinson, M. J., Gavrilovic, J., Black, J. & Peoc'h, M. (2000) Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 82: 457-476.
49. Valles, G., Gil-Garay, E., Munuera, L. & Vilaboa, N. (2008) Modulation of the cross-talk between macrophages and osteoblasts by titanium-based particles. *Biomaterials* 29: 2326-2335.
50. Valles, G., Gonzalez-Melendi, P., Saldana, L., Rodriguez, M., Munuera, L. & Vilaboa, N. (2008) Rutile and titanium particles differentially affect the production of osteoblastic local factors. *J Biomed Mater Res A* 84: 324-336.
51. Wang, H., Jia, T. H., Zacharias, N., Gong, W., Du, H. X., Wooley, P. H. & Yang, S. Y. (2013) Combination gene therapy targeting on interleukin-1beta and rankl for wear debris-induced aseptic loosening. *Gene Ther* 20: 128-135.
52. Weingart, D., Steinemann, S., Schilli, W., Strub, J. R., Hellerich, U., Assenmacher, J. & Simpson, J. (1994) Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 23: 450-452.
53. Witt, J. D. & Swann, M. (1991) Metal wear and tissue response in failed titanium alloy total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br* 73: 559-563.
54. Woodman, J. L., Jacobs, J. J., Galante, J. O. & Urban, R. M. (1984) Metal ion release from titanium-based prosthetic segmental replacements of long bones in baboons: A long-term study. *J Orthop Res* 1: 421-430.
55. Zreiqat, H., Valenzuela, S. M., Nissan, B. B., Roest, R., Knabe, C., Radlanski, R. J., Renz, H. & Evans, P. J. (2005) The effect of surface chemistry modification of titanium alloy on signalling pathways in human osteoblasts. *Biomaterials* 26: 7579-7586.

## CALL FOR PAPERS

ציבור הקוראים מוזמן לשלוח אל העורך מאמרים בנושאים בעלי עניין  
זיקה לשיקום הפה לצורך פרסום בגיליון הבא של "נקודת מגע"

[arbelsharan2@gmail.com](mailto:arbelsharan2@gmail.com)