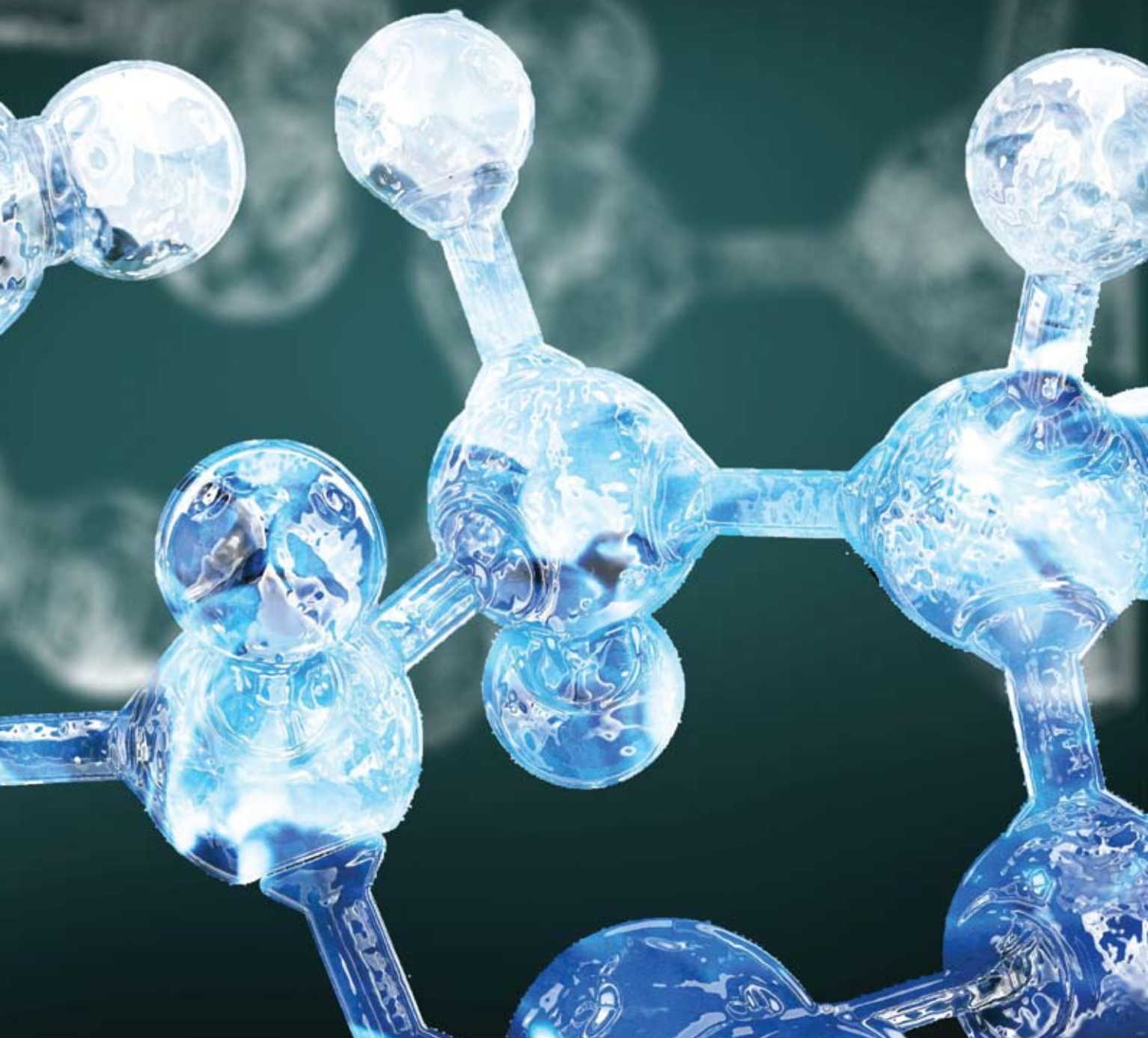


תחליפי עצם ממקור סינתטי: העתיד כבר כאן?



שימוש בתחליפי עצם הינו נושא התופס תאוצה בשנים האחרונות למרות העובדה שקיים רק מעט מידע מסודר אודותיו. מאמר זה סוקר את הסוגים הקיימים ומתבאר בנוגע לשימוש בהם בעתיד



ד"ר יניב מאייר, ד"ר דורון רחיצקי

2. ספיגה מהירה של שתל העצם תוך מספר שבועות. מחקרים מדגימים שקרוב ל-25 אחוז מנפח העצם המושתלת אובר עד התקנת השתל הדנטאלי ועד כ-60 אחוז מנפח העצם המושתלת אובר עד חיבור המבנה.

3. מגבלת כמות - לא תמיד קיימת זמינות של כמות עצם מספקת. על כן, בחלק מהמקרים נאלצים לקצור עצם מאתרים שמחוץ לחלל הפה.

4. ספיגת שורשים ואנקילוזיס - Ellegard et al (1973) הצביעו על תופעה של ספיגת שורשים כשהשתמשו בעצם שנקצרה מה-Iliac crest.

עצם ממקור אלווגני (Allogenic bone graft): עצם שנקצרה מאותו זן אך לא מאותו הפרט. זוהי עצם שנקצחת מתורם חי או מת, בעיקר ממפרק הירך. העצם עוברת סדרת תהליכים כגון הקפאה, הקרנה או שימוש בחומרים כימיים בכדי להפחית את סכנת העברת זיהומים בין הפרטים. עצם ממקור אלווגני יכולה לעבור תהליך עיבוד נוסף שבו מסולקת השכבה המסוידת החיצונית במטרה לחשוף גורמי גדילה החביבים בעומקה של העצם. אחד החסרונות העיקריים בשימוש בעצם ממקור אלווגני (פרט לפוטנציאל העברת מחלות) הינו תלות מוחלטת באיכות העצם של התורם.

שוררן ועמיתיו¹ הדגימו שאיכות שתל העצם יורדת כתלות בגיל התורם. מחקרים קבעו ערך סף של גיל 50 שמתחתיו מומלץ לקצור עצם. כמו כן, ספיגת עצם ממקור אלווגני הינה מהירה יחסית למקור קסנוגני. עצם ממקור אלווגני כמעט ואיננה משווקת באירופה.

עצם ממקור קסנוגני (Xenogenic bone graft):

ש ימוש בתחליפי עצם הפך בשנים האחרונות לפרוצדורה שכיחה ומקובלת על מנת להשלים חסרים גרמיים בגוף האדם בכלל ובחלל הפה בפרט¹.

אובדן חומר גרמי בחלל הפה מיוחס בעיקר למחלות חניכיים², טראומה, אטרופית עצם בעקבות עקירה וגידולים. הספרות המקצועית הדגימה במספר עבודות שעקירת שן מלווה באובדן ניכר של מימדי הרכס³⁻⁶.

במרבית המקרים מחייבת השלמת חסרים גרמיים שימוש משולב של ממברנות ותחליפי עצם ממקורות שונים.

תחליפי עצם

נהוג לחלק את שתל/תחליפי העצם השונים על פי שתי קטגוריות עיקריות: האחת, מקור התורם והשנייה, הפעילות הביולוגית שאותו שתל/תחליף מבצע ברקמה אליה הושתל.

חלוקה על פי מקור התורם כוללת 4 קבוצות עיקריות:

עצם אוטוגנית (Autogenic bone graft): עצם שנקצרה מאותו הפרט. העצם יכולה להלקח מהאתר הכירורגי או מאזורים אחרים בחלל הפה כגון symphysis, ascending ramus. במקרים שיש צורך בכמות עצם רבה ניתן לקצור עצם אוטוגנית מאתרים אקסטרואורליים כגון טיביה, Iliac crest ומה-Occipital bone. קצירת עצם ממקור עצמי מצביה מספר חסרונות בולטים:

1. מורבידיות - פתיחת אתר כירורגי נוסף על כל המשתמע מכך (כאב, זיהום, הגבלה בתנועה וכד').

עצם שנקצרה מזן חי אחר כגון בקר, חזיר, אלמוגים. זוהי עצם שמורכבת רק מהחלק המינרלי של העצם, בסטרקטורה האופיינית לו. העצם הקסנוגני נמצאת בשימוש מעל ל-20 שנה וכמות המחקרים שהשתמשו בעצם מסוג זה הינה רבה. (Nielsen 1981) לא מצא הברל בין שימוש בעצם ממקור קסנוגני לבין עצם אוטוגני מבחינת פרמטרים של רווח תאחיזה ומילוי עצם בנייתו חניכיים. (Richardson et al. 1999) לא מצאו הברלים בין עצם ממקור קסנוגני לעצם ממקור אלוגני. החיסרון העיקרי של עצם ממקור זה הינו משך הספיגה הארוך. ניתן למצוא שאריות של עצם קסנוגני גם מספר שנים לאחר ההשתלה.

עצם ממקור סינתטי (Alloplastic material): תחליף עצם המיוצר במפעל באופן כזה שניתן יהיה לקבל תחליף עצם שיהיה בעל תכונות של פיגום, עליו תבנה עצם חדשה, ומצד שני יעבור ספיגה מבוקרת בפרקי זמן מקובלים. על כך נרחיב בהמשך (טבלה מס' 1).

חלוקה נוספת היא על פי הפעילות הביולוגית של שתל/תחליף העצם. חלוקה זו כוללת 3 קבוצות עיקריות:

א. אוסטוגנזה (Osteogenesis) - שתל העצם מכיל תאים חיים וגורמי גדילה כגון BMP's. בקבוצה זו נמנית רק העצם האוטוגני.

ב. אוסטואינדוקציה (Osteoinduction) - שתל העצם מכיל גורמי גדילה ועל כן מסוגל להשרות יצירת עצם גם באתרים שאינם גרמים במהותם (למשל שריר). בקבוצה זו נמנים שתלי העצם האוטוגנים וישנם מחקרים הסבורים שגם עצם ממקור אלוגני הינה בעלת יכולות של אינדוקציה (Mellonig et al. 1981, Urist & Strates 1970).

ג. אוסטאוקונדוקציה (Osteoconduction) - שתל/תחליף עצם משמש כפיגום (Scaffold) עליו נבנית רקמה גרמית צעירה. בקבוצה זו נמנים למעשה כל שתלי ותחליפי העצם.

הרצינול העומד מאחורי שימוש בשתלי עצם או בתחליפי עצם במהלך פרוצדורות כירורגיות ופריודונטליות הינה ההנחה שקיים שילוב של תכונה או מספר תכונות שיסייעו ביצירת רקמת עצם ותאחיזה חרישים.

תחליפי עצם סינתטיים

במהלך 40 השנה האחרונות פותחו תחליפי עצם סינתטיים במטרה להתגבר על הסיכויים הללו. היתרונות של שתלי עצם סינתטיים כוללים זמינות, סטריליות והפחתה בתחלואה אך הם אינם אוסטואוגנים מכיוון שהם לא מכילים מרכיב תאי חי. תחליפי עצם סינתטיים הם אוסטאוקונדוקטיביים. התוצאות הקליניות של החומרים הסינתטיים מעוררות בשל יכולתם להביא לשיפור ב-CAL (Clinical Attachment Level), הפחתה ב-PPD (Probing Pocket Depth) ומילוי רקמה קשה בנעעים

תוך גרמיים⁹. תחליף עצם סינתטי אידיאלי אמור להיות ביוקומפטיבילי, גורם ליצירת רקמה פיברוטית ברמה מזערית, עובר שחלוף ותומך ביצירת עצם חדשה עליו ובתוכו. מנקודת מבט מכאנית, תחליף עצם סינתטי אמור להיות בעל חוזק דומה לחוזק של עצם ספוגית/קורטיקלית שאותה הוא מחליף. תחליף העצם אמור להיות בעל מודול אלסטיות דומה לעצם בכדי למנוע שכירה תחת העמסה מחזורית⁸.

חומרים אלופלסטים הם סינתטיים, אנאורגניים, ביוקומפטיבילים ו/או תחליפי עצם ביואקטיביים. מטרתם הינה לקדם תהליך של יצירת עצם באמצעות אוסטאוקונדוקציה¹⁰. השימוש העיקרי של תחליפי עצם סינתטיים הוא כפילר בנעעים גרמיים¹¹. ישנם מספר סוגים של תחליפי עצם אלופלסטיים. הסוגים העיקריים הם בטא טריקלציום פוספט (β -TCP), הידרוקסיאפטיט (HA), פולימרים וביואקטיב גלאס¹⁰.

קלציום פוספט

לקבוצת תחליפי העצם הסינתטיים המבוססת על הקלציום פוספט יש יכולת אוסטואינטגרטיבית ואוסטאוקונדוקטיבית. היכולת האוסטואינטגרטיבית נובעת מהעובדה שנוצרת שכבת HA זמן קצר לאחר ההשתלה. יוני ה- Ca^{2+} וה- PO_4^{2-} הדרושים ליצירת השכבה נלקחים מתחליף העצם והעצם הסובבת. לקבוצה זו יש תיעוד ארוך טווח של ביוקומפטיביליות⁸.

בקבוצה זו נכללים: הדרוקסיאפטיט, בטא טרי קלציום פוספט, קלציום פוספט בי פאזי וקלציום פוספט צמנט.

הדרוקסיאפטיט סינתטי: הידרוקסיאפטיט (HA) סינתטי הוצג בשנות השבעים. מוצרי HA סינתטיים בהם עושים שימוש בפריודונטיה הם בעלי שתי צורות:

א) חלקיקים קראמיים בלתי נספגים (לדוגמא; Periograf[®], Miter Inc., Warsaw, IN, US; Calcite[®], Calcitek Inc., San Diego, US;

ב) חלקיקים שאינם קראמיים ונספגים (לדוגמא OsteoGraf/LD[®], CeraMed Dental, Lakewood (CO, US).

HA סינתטי קראמי/שאינו קראמי קיים בצורה מחוררת, סולידיית, בלוקים וגרגרים.

(הצורה הקראמית הפורוזיבית של HA מתקבלת באמצעות תהליך הידרותרמלי שהופך את השלד החיצוני של אלמוגים העשוי קלציום קרבונט לקלציום פוספט HA)¹¹.

HA מהווה מרכיב מינרלי עיקרי בעצם. המושג קראמי מתייחס לעובדה שבגישת ה-HA חוממו ב-700-1,300 מעלות צלזיוס על מנת ליצור מבנה גבישי.

HA קראמי מתפרק בקצב של אחוז-שני אחוזים בשנה ואילו HA שאיננו קראמי מתפרק בקצב מהיר

יותר in vivo.

HA סינתטי הוא בעל חוזק לחיצה גבוה אך חלש בכוחות גזירה ומתיחה⁸. כאשר האזור שעבר רגנרציה משוקם באמצעות שתלים דנטאליים, יתכן ויהיה קושי בהכנת האתרים בשל הקשיחות, הצפיפות והשבריות של ה-HA².

במחקריהם של Meffert et al. 1985; Yukna et al. 1985, 1986, 1989; Galgut et al. 1992 נמצא שבשימוש בתחליפי עצם ממקור HA בנעעים פריודונטליים תת גרמיים הייתה תוספת של 1.1-3.3 PAL (Probing Attachment Level) מ"מ, הפחתה ב-PPD ובנוסף מילוי גרמי רב יותר בהשוואה לבקרה שעברה הסרה כירורגית של רקמה נגועה בלבד.

אולם, במחקרים שנעשו בבעלי חיים ע"י Barney et al. 1986; Minabe et al. 1988; Wilson & Low 1992¹²⁻¹⁹ וממדע היסטולוגי ממחקרים שנעשו באדם ע"י Moscow, Froum et al. 1982; & Lubarr 1983; Ganeles et al. 1986; Sapkos 1986²⁰⁻²³ נמצא שייצירת עצם חדשה הייתה מוגבלת בהיקפה. רוב חלקיקי ה-HA היו שקועים ברקמת חיבור וניתן היה לראות לעיתים עצם חדשה סביב החלקיקים בקרבה לעצם המאכסנת. חיבור מסוג צימדה אפיתיליאלית היה נוכח ברוב שורשי השיניים¹⁰.

הדרוקסיאפטיט בהרמת סינוס: מחקר באדם של (Mangano C et al. 2007)²⁴, השווה HA סינתטי ו-HA ממקור בקר וקבע ששני הסוגים יכולים לשמש בהצלחה כתחליפי עצם בעת אוגמנטציה הסינוס המקסילרי. השימוש הקליני של שני החומרים הניב תוצאות דומות.

מחקר באדם, (Canullo L et al. 2011)²⁵, שבדק HA מושקע בגל' סיליקה לשם אוגמנטציה הסינוס המקסילרי הראה תוצאות היסטולוגיות משביות רצון שלוש חודשים לאחר הניתוח.

בטא טריקלציום פוספט (β -TCP): טרי קלציום פוספט היא הצורה הפורוזיבית של הקלציום פוספט. הצורה הנפוצה ביותר בשימוש קליני היא ה- β -TCP¹¹.

β -TCP (לדוגמא Synthograft[®], Ca₃(PO₄)₂) (Johnson and Johnson, New Brunswick, NJ, US) זהו אחד מתחליפי העצם שנעשה בו שימוש קליני במשך הזמן הרב ביותר.

ל- β -TCP יש חוזק ללחיצה ולמתיחה דומה לזה של עצם ספוגית. הוא עובר ספיגה תוך תקופה של 6-18 חודשים⁸.

במחקריהם של Nery & Lynch 1978; Strub et al. 1984; Snyder et al. 1984; Baldock et al. 1985; נעשה שימוש ב- β -TCP כטיפול בנעעים פריודונטלים גרמיים. במחקרים אלה נצפתה יצירה משמעותית של עצם חדשה²⁶⁻²⁹.

בטא טריקלציום פוספט בהרמת סינוס: במחקר שנעשה באדם של Uckan S ועמיתיו³⁰, נמצא שהתקנת שתלים שנעשית סימולטנית עם הרמת

טבלה 1. תחליפי עצם סינתטיים המשווקים בארץ על פי סוג (רשימה חלקית בלבד)

שם מסחרי	סוג
Nanobone	Hydroxiapatite
Proresorb	B Tricalcium Phosphate
DentoGen CalMatrix BondBone	Calcium Sulphate
Alpha Bio's Graft Maxresorb 4Bone BioGraft	Bi phasic Calcium Phosphate

סינוס באמצעות β -TCP היא פעולה כירורגית בטוחה, מניבה תוצאות דומות ובעלת שיעור שרידות שתלים בדומה לשתלים שהותקנו בחלקה האחורי של המקסילה ללא הרמת סינוס.

במטה-אנגליה של הרמת סינוס של Handschel J³¹ שבדק שימוש בתחליפי עצם שונים, נמצא שה-TBV (Total Bone Volume) ב-9 החודשים הראשונים היה הגבוה ביותר עבור עצם אוטוגנית בצורה משמעותית. אולם, אין הבדל משמעותי בין תחליפי העצם השונים בשלב מאוחר יותר של הריפוי. עוד נמצא שהערך הממוצע של ה-TBV כמעט שווה בגודלו בשימוש ב- β -TCP לזה של עצם אוטוגנית.

בטא טריקלציום פוספט בשימור רכס: מחקר באדם של Horowitz RA³² שבדק שימוש ב- β -TCP בשילוב עם ממברנת קולגן נספג או PTFE דחוס במכתשיות עקירה, מצא שזוהי שיטה פרדיקטבילית לשימור מימדי הרכס האלואולרי (רוחב הרכס נשמר עד ל-91 אחוז מערכו הראשוני). בדיקות קליניות, רדיולוגיות והיסטולוגיות קבעו שתחליף העצם נספג באחוז גבוה בזמן שעבר מהעקירה ועד התקנת השתל. בנוסף נמצא, שהעצם שנוצרה במכתשית היא בעלת צפיפות מספקת לתמוך בשתלים לאחר 4-6 חודשים.

מחקר ככלבים שנערך ע"י von Arx T (2001)³³ בדק אוגמנטציה לטרלית של הרכס האלואולרי המנדיבולרי, קבע ש-TCP ו-DFDBA הניבו תוצאות לא עקביות כאשר בחלק מהמקרים נצפתה אנקפוסלציה של החלקיקים ברקמת החיבור, דבר שהוביל להפחתה ברוחב העצם הקרסטלית. מחקר זה תמך בשימוש בעצם אוטוגנית בשילוב עם ממברנת לאוגמנטציה לטרלית.

בטא טריקלציום פוספט בננעים פריודונטלים: תוצאות מחקר באדם של Sukumar S et al. (2011)³⁴ מצביעות על כך ששילוב β -TCP עם קלציום סולפט מוביל לשיפור קליני משמעותי בננעים פריודונטלים תת גרמיים שנתיים לאחר הניתוח.

Jayakumar A et al. (2011)³⁵ בדק שילוב β -TCP עם Human platelet-derived growth factor בננעים פריודונטלים תת גרמיים ומצא שיפור ב-CAL והפחתה ב-PPD במידה רבה יותר מאשר שימוש ב- β -TCP לבדו. שילוב החומרים נמצא יעיל ואפקטיבי בטיפול בננעים פריודונטלים תת גרמיים. השילוב מגביר יצירת עצם והחלמת רקמה רכה.

קלציום פוספט בי פאזי (BCP): על מנת להשיג קצב ספיגה אופטימאלי, נעשה שילוב של שתי הצורות העיקריות של הקלציום פוספט: HA ו- β -TCP בכדי לנצל את הספיגה המהירה של ה- β -TCP והספיגה המינימלית של ה-HA. קצב הספיגה מושפע מהיחס שבין ה-HA וה- β -TCP. שימוש רב נעשה ב-BCP (לדוגמא Osteon[®], Genoss. Co. Ltd., Suwon, Korea) בשל הדמיון הרב בהרכבו הכימי לזה של עצם טבעית.

קולגן יכול להוות אלטרנטיבה בעת שימור מימדי הרכס לפני התקנת שתלים.

קלציום פוספט בי פאזי באוגמנטציות: במחקר שנעשה ע"י Schwarz F et al. (2009)⁴⁴ נקבע שלשילוב BCP עם rhPDGF-BB (recombinant human Platelet-derived growth factor-BB) יש את הפוטנציאל לתמוך בשלבים ההתחלתיים של GBR בננעים כרוניים לטרלים ברכס האלואולרי.

קלציום פוספט צמנט: HA שאיננו קראמי, קיים בצורה של צמנט, שמעורבב במהלך הניתוח, מעוצב בצורה הרצויה ומתקשה in vivo ל-HA פורוזיבי. במהלך ההתקשות, יש צורך למנוע הצטברות נוזלים מכיוון שהחומר נמש ומתקשה בצורה מגורגרת. לאחר המעבר ל-HA אין עוד רגישות לנוזלים וסכנת התמוססות. לחומר יש את היתרונות קצרי הטווח של HA ללא החסרונות ארוכי הטווח.⁴⁵

מחקר בכלבים שנעשה ע"י Sato I et al. (2009)⁴⁵ בדק אוגמנטציה רכס אלואולרי מקסילרי באמצעות הזרקת קלציום פוספט צמנט. במחקר זה נמצא שקלציום פוספט צמנט הינו חומר אפקטיבי, יכול לשמש כשומר מקום ולהדריך יצירת עצם חדשה.

פולימרים

ישנם שני סוגים של פולימרים שנעשה בהם שימוש בתור תחליפי עצם כטיפול בננעים פריודונטאליים: (1) בלתי נספגים: HTR (Hard Tissue Replacement) (HTRTM, Bioplast Inc., New York, NY, US) שמהווה תרכובת של PMMA - פולי מתיל מטא אקרילט, PHEMA - פולי הידרוקסיל אתיל מטא אקרילט וקלציום הדרוקסיד⁴⁶. החומר ההידרופילי מגביר את קרישת הדם לפני השטח הטעונים שלילית מאפשרים היצמדות לעצם⁴¹. החומר מגיע בצורת בלוק וחלקיקים.

(2) נספגים: פולימר של חומצה פולילקטית (PLA) (Drilloc[®], Osmed Corp., Costa Mesa, CA, US)⁴⁰. (2009) Mangano C et al.⁴⁶, הוכיח בהיסטולוגיה שגלקסה מהאדם, שתחליף עצם הכולל אוסטאובלסטים אוטוגניים ע"ג מטריצת חומצה פולילקטית-פולילקטית וכן קלציום פוספט, מאפשרים יצירת עצם לאחר אוגמנטציות הסינוס המקסילרי.

BCP מתמוסס בהדרגתיות ומביא להיווצרות עצם תוך כדי שחרור יוני קלציום ופוספט לתוך המדיום הביולוגי. הפרופרטיבות של ה-BCP מוכתבת מפקטורים כגון pH, טמפרטורה והיחס בין הקלציום והפוספט³⁶. Hashimoto-Uoshima et al.³⁷ דיווח על מקרופג'ים שהיו בתהליך ספיגה אקטיבי של גרנולות ה-BCP. Daculsi et al.³⁸ מצא שגודל המיקרופורות על פני שטח שתל העצם ובתוכו גדל לאחר ההשתלה, דבר שיכול לנבוע כתוצאה מספיגת גבישי ה- β -TCP.

קלציום פוספט בי פאזי בפרוצדורת הרמת סינוס: Lindgren C et al. (2010)³⁹ מצא שבמהלך תקופת הריפוי לאחר הרמת הסינוס, מרכיב ה-beta-TCP של ה-BCP מוחלף בהדרגה ע"י HA נטול קלציום. יתכן שתהליך זה, בשילוב עם דה גרנולציה שטחית של חלקיקי ה-BCP, משפיעים על קצב הספיגה וההחלמה.

במחקר אחר של Lindgren C et al. (2010)⁴⁰, נמצא שלשיעור הצלחת השתלים לא הייתה תלות בסוג החומר בו נעשה שימוש בעת אוגמנטציה הסינוס המקסילרי. תוצאות דומות התקבלו לאחר שנה של העמסה פונקציונלית גם בשתלים שבוצעו לאחר הרמת סינוס באמצעות BCP או DBB (Deproteinized Bovine Bone).

במחקר של Cha JK et al. (2011)⁴¹ שבדק את אוגמנטציה הסינוס המקסילרי נמצא ששיעור ההישרדות המצטבר היה 95.56 אחוז בכל 45 השתלים. בנוסף, בכל המתרפאים נצפה תהליך החלמה תקין ללא סיבוכים. ניתן להניח שלחומר (Osteon) יש תוצאות פרדיקטביליות כאשר נעשה בו שימוש בתור תחליף עצם באוגמנטציות רצפת הסינוס.

Friedmann A et al. (2009)⁴² מצא במחקר שנעשה באדם על אוגמנטציה הסינוס המקסילרי, שרמת האוסטאוקונדוקטיביות של ה-BCP (HA/TCP) (60/40) דומה לזאת שהוצגה בעבר עבור חומרים ממקור קסנוגני ואלופלסטי.

קלציום פוספט בי פאזי בשימור רכס: מחקר שנעשה באדם ע"י Kesmas S et al. (2010)⁴³ קבע ששימור רכס הנעשה ע"י שילוב BCP עם ממברנת

ביואקטיב גלאס (bio-glasses)

ביואקטיב גלאס (לדוגמה PerioGlass®, US Biomaterials Corp., Alachua, FL, US; BioGran®, Orthovita, Malvern, PA, US) מורכב מ- CaO , Na_2O , P_2O_5 , SiO_2 (סיליקון דיאוקסיד, הידוע בתור סיליקט) מהווה את המרכיב העיקרי. על ידי שינוי היחסים של CaO , SiO_2 ו- Na_2O ניתן לייצר צורות שתהינה מסיסות in vivo (המסיסות פרופורציונלית לרמת ה- Na_2O) וכאלה שאינן נספגות. אלה חומרים קשים, לא פורוזיביים שתוארו לראשונה בשנות השבעים. לביואקטיב גלאס יש יכולת אוסטיאואינטגרטיבית ואוסטאוקונדוקטיבית. כאשר ביואקטיב גלאס נחשפים לנזלי הרקמה, נוצרת שכבה כפולה של ג'ל סיליקה וקלציום פוספט על פני השטח שלהם. בתוך הג'ל, יוני ה- Ca^{2+} וה- PO_4^{2-} נקשרים ויוצרים גבישי HA דומים לאלה הקיימים בעצם ולכן נוצר קשר כימי חזק בין העצם והביו אקטיב גלאס. חומרים אלה נספגים מהר יותר מאשר HA ולכן מאפשרים שיקום מוקדם יותר של הפגם הגרמי. השכבה העשירה בקלציום ופוספט מגבירה היצמדות וריכוז חלבונים שבהם עושים שימוש אוסטאובלסטים על מנת ליצור מטרקס חוץ תאי שעובר מינרליזציה⁴⁹. במחקר שנעשה באדם (2000) Nevens et al.⁴⁹, הערכה היסטולוגית קבעה שהריפוי בנגעים תת גרמיים היה בצורה של צימדה אפיתליאלית ארוכה אולם התוצאות הקליניות היו משביעות רצון. במחקר שנעשה בבעלי חיים (1994) Fetner et al. (1999); Karatzas et al., ביואקטיב גלאס הביא לתאחיזה חדשה ומילוי נגעי עצם ברמה משמעותית גבוהה יותר מאשר בקרה שלא נעשה בה שימוש בתחליפי עצם⁴⁹⁻⁴⁸.

ביואקטיב גלאס בשימור רכס: מחקר באדם של (2000) Camargo PM et al.⁵⁰ בדק שילוב ביואקטיב גלאס עם קלציום סולפט במכתשיות עקירה (מילוי המכתשיות בביואקטיב גלאס וכיסוי בשכבה של קלציום סולפט). התוצאות הראו שיפור בשימור מימדי הרכס האלוואולרי לאחר עקירת שיניים. אולם, מחקר אחר, של (2004) Camargo PM et al.⁵¹ קבע ששילוב ביואקטיב גלאס עם קלציום סולפט במכתשיות עקירה סיפק רווח מועט בשימור מימדי הרכס.

קלציום סולפט

חומר סינתטי נוסף אשר נמצא מזה זמן רב בשימוש קליני הינו הקלציום סולפט (CS), הידוע בכינוי

(Osteoset; Wright) plaster of Paris. (לדוגמה Medical Technology, Arlington, TN, USA) ל-CS יש מספר איכויות רצויות הנדרשות מחומר רגנרציה אידיאלי: (1) ספיגה מלאה תוך זמן קצר יחסית. (2) ביוקומפטיביות. (3) הענקת משתית לצמיחת עצם. (4) אספקת יוני קלציום עשירה, דבר אשר עשוי לשפועל פעילות של אוסטאובלסטים. (6) משמש ככלי להעברת גורמי גדילה, מולקולות קטנות של תרופות ואנטיביוטיקה. (7) חומר שאינו יקר.

עם זאת, ל-CS מספר חסרונות: ספיגה מלאה ומהירה ללא תגובה דלקתית (5-7 שבועות) אשר יכולה להיות חיסרון במצבים מסוימים; דם משפיע בצורה שלילית על התכונות הפיזיקאליות של החומר; החומר אינו חזק באופן טבעי. מזה מספר שנים נעשים ניסיונות לשיפור התכונות הפיזיקאליות של CS דרך הוספה של חומרים שונים. למרות שרצוי שתחליפי עצם יתפרקו בשלמותם, יש ניסיון לעכב את התהליך הזה במספר סיטואציות קליניות. כאשר ה-CS עובר תהליך ספיגה ישנה ירידה הדרגתית בתכונות המכאניות שלו ולכן עובדה זו מפחיתה ומגבילה את השימוש בו כשומר מקום, במיוחד במקרים בהם החומר נתון להפעלת כוחות לחיצה⁵². אולם, הספיגה המהירה של הקלציום סולפט יכולה להיות יתרון במצבים של אוסטאומיליטיס כאשר ניתן לשלב בו אנטיביוטיקה⁸.

אחד החומרים שפותחו על בסיס הקלציום סולפט הוא הקלציום סולפט בי פאזי (BCS) שעושה שימוש בשתי פאזות של החומר: פאזת הדיהדרט ופאזת ההמידירט. בזכות שילוב שתי פאזות אלה, ה-BCS עובר תגובת התקשות יעילה ויצירת מבנה קשיח למרות נוכחות של דם ורוק. התוצאה הסופית היא מטריצה קשיחה, ביוקומפטיבילית, אוסטאוקונדוקטיבית שעוברת ספיגה במשך הזמן שנדרש לעצם חדשה להיבנות (BondBone™, Augma Biomaterials, Caesarea, Israel).

מחקר שנעשה ע"י (2010) Kutkut A et al.⁵³, סקר את ההתוויות הקליניות השונות של קלציום סולפט, קבע שניתן להשתמש בקלציום סולפט בדרגה רפואית לכשעצמו או בשילוב עם חלבונים פעילים ביולוגית בפעולות כגון: שימור מכתשיות עקירה, אוגמנטציה רכס וניתוח הרמת סינוס.

קלציום סולפט בהרמת סינוס: במחקר שנעשה באדם של (2008) Slater N et al.⁵⁴, נמצא שספיגת קלציום סולפט בסינוס המקסילרי הייתה מלווה בהשקעת קלציום פוספט שיתכן ותרמה

לביוקומפטיביות והחלפתו המהירה של הקלציום סולפט בעצם.

במחקר שנעשה באדם של (2000) et al.⁵⁵ נקבע שקלציום סולפט מהווה תחליף עצם יעיל באוגמנטציה הסינוס ומאפשר יצירת עצם ויטלית המתאימה להתקנת שתלים. בנוסף הטכניקה בה השתמשו (חומר במרקם Putty, מונח תוך כדי התקשות בשכבות בכדי למנוע זיהום ע"י נזלים) הראתה שיפור באיכות ובכמות יצירת העצם.

קלציום סולפט בשימור רכס: Bagoff R et al. (2011)⁵⁶ בדק שילוב קלציום סולפט המידירט עם אלוגרפט (Mineralized irradiated cancellous bone allograft) וקבע ששילוב זה הוא אפקטיבי, משמש כשומר מקום, מהווה רשת אוסטיאוקונדוקטיבית לתאי עצם ומגביר רגנרציה עצם במכתשיות עקירה. קלציום סולפט הפך את תהליך השימוש בחומר האלופלסטי לקל יותר, מנע צמיחת רקמה רכה ועזר ברגנרציה עצם.

במחקר בכלבים שבוצע ע"י Shi B et al.⁵⁷ נבדק השילוב בין קלציום סולפט ו-PRP (platelet-rich plasma) במכתשיות עקירה. נמצא ששילוב זה יעיל בהפחתת ספיגת הרכס האלוואולרי והגברת יצירת עצם. התוספת של PRP לקלציום סולפט הביאה להגברה ברגנרציה עצם בשלבים הראשונים של הריפוי.

ומה בעתיד?

בשל הזמינות הנמוכה של עצם אוטוגנית והחשש הקיים משימוש בתחליפי עצם אלוגנים וקסנוגנים ניתן להניח שהשימוש בתחליפי עצם סינתטיים יגבר והם יהיו מרכיב חשוב בטיפול בנגעים אוראליים, מקסילופציאלים ופריודונטלים. כיום, לתחליפים אלה יש פעילות ביולוגית מועטה. הם משמשים כפילרים ויש להם יכולת אוסטאוינטגרטיבית ואוסטאוקונדוקטיבית. במצב אידיאלי, תחליפי עצם סינתטיים יהיו יכולים לחקות את העצם הטבעית גם מבחינה מכאנית וגם ביכולת האוסטאוגנית⁸. כמו כן, שימוש עתידי בגורמי גדילה לצורך זירוז והגברת הפוטנציאל הרגנרטיבי, יתרכזו קרוב לוודאי בנושאים סינתטיים.

ד"ר ניב מאייר, רופא בכיר במחלקה לרפואת חניכיים, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה ומנהל המרכז לרפואת חניכיים, קרית מוצקין
ד"ר דורון רזיצקי, המחלקה לרפואת חניכיים, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה

1. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiroidis E. Bone substitutes: an update. Injury. 2005; 36:20-7
2. MacNeill SR, Cobb CM, Rapley JW, Glaros AG, Spencer P. In vivo comparison of synthetic osseous graft materials. A preliminary study. J Clin Periodontol 1999; 26: 239-45.
3. Atwood DA, Coy WA. Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. J Prosthet Dent. 1971; 26(3):280-95.
4. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B,

Nedic M. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. J Periodontol. 1998; 69(9):1044-9.
5. Soehren SE, Van Swol RL. The healing extraction site: a donor area for periodontal grafting material. J Periodontol. 1979; 50(3):128-33.
6. Iasella M, Greenwell H, Miller R, Hill M, Drisko C, Bohra A, Scheetz P. J Periodontol. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. 2003; 74(7):990-9.

7. Schwartz Z, Somers A, Mellonig JT, Carnes DL Jr, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is dependent on donor age but not gender. *J Periodontol*. 1998; 69(4):470-8.
8. William R. Moore, Stephen E. GRAVES, Gregory I. Bain. SYNTHETIC BONE GRAFT SUBSTITUTES. *ANZ J. Surg.* 2001; 71, 354-61.
9. Paul S. Rosen, Mark A. Reynolds, Gerald M. Bowers. The treatment of intrabony defects with bone grafts. *Periodontology* 2000, Vol. 22, 2000, 88-103.
10. Jan Lindhe, Niklaus P. Lang, Thorkild Karring. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Fifth edition by Blackwell Publishing Ltd. 2008; 25:556-57.
11. Hisham F. Nasr, Mary E. Ichelmann-Reidy, Raymond A. Yukna. Bone and bone substitutes. *Periodontology* 2000, Vol. 19, 1999; 74-86.
12. Meffert, R.M., Thomas, J.R., Hamilton, K.M., Brownstein, C.R. Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. *Journal of Periodontology*. 1985; 56, 63-73.
13. Yukna, R., Harrison, B.G., Caudill, R.F., Evans, G.H., Mayer, E.T., Miller, S. Evaluation of durapatite as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. II. Twelve month re-entry results. *Journal of Periodontology* 1985; 56:540-547.
14. Yukna, R., Cassingham, R.J., Caudill, R.F., Evans, G.F., Miller, S., Mayer, E.T., Simon, J.F. Six month evaluation of Calcitite (hydroxyapatite ceramics) in periodontal osseous defects. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1986; 6:34-45.
15. Yukna, R., Mayer, E.T., Amos, S.M. 5-year evaluation of durapatite ceramic alloplastic implants in periodontal osseous defects. *Journal of Periodontology*. 1989; 60: 544-551.
16. Galgut, P.N., Waite, I.M., Brookshaw, J.D., Kingston, C.P. A 4-year controlled clinical study into the use of a ceramic hydroxyapatite implant material for the treatment of periodontal bone defects. *Journal of Clinical Periodontology*. 1992; 19: 570-577.
17. Barney, V.C., Levin, M.P., Adams, D.F. Bioceramic implants in surgical periodontal defects. A comparison study. *Journal of Periodontology*. 1986; 57: 764 770.
18. Minabe, M., Sugaya, A., Satou, H., Tamara, T., Ogawa, Y., Huri, T., Watanabe, Y. Histologic study of the hydroxyapatite-collagen complex implants in periodontal osseous defects in dogs. *Journal of Periodontology*. 1988; 59: 671-678.
19. Wilson, J. & Low, S.B. Bioactive ceramics for periodontal treatment: comparative studies in the Patus monkey. *Journal of Applied Biomaterials*. 1992; 3:123-129.
20. Froum, S.J., Kushnek, L., Scopp, I.W., Stahl, S.S. Human clinical and histologic responses to durapatite in intraosseous lesions. Case reports. *Journal of Periodontology*. 1982; 53: 719-729.
21. Moscow, B.S., Lubarr, A. Histological assessment of human periodontal defects after durapatite ceramic implant. *Journal of Periodontology*. 1983; 51: 455-464.
22. Ganeles, J., Listgarten, M.A., Evian, C. I. Ultrastructure of durapatite periodontal tissue interface in human intrabony defects. *Journal of Periodontology*. 1986; 57: 133-140.
23. Sapkos, S.W. The use of periograft in periodontal defects. Histologic findings. *Journal of Periodontology*. 1986; 57: 7-13.
24. Mangano C, Scarano A, Perrotti V, Iezzi G, Piattelli A. Maxillary sinus augmentation with a porous synthetic hydroxyapatite and bovine-derived hydroxyapatite: a comparative clinical and histologic study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007; 22(6):980-6.
25. Canullo L, Dellavia C, Heinemann F. Maxillary sinus floor augmentation using a nano-crystalline hydroxyapatite silica gel: Case series and 3-month preliminary histological results. *Ann Anat*. 2011 May 13.
26. Nery, E.B., Lynch, K.L. Preliminary clinical studies of bioceramic in periodontal osseous defects. *Journal of Periodontology*. 1978; 49: 523-527.
27. Strub, J.R., Gaberthuel, T.W., Firestone A.R. Comparison of tricalcium phosphate and frozen allogenic bone implants in man. *Journal of Periodontology*. 1979; 50: 624-629.
28. Snyder, A.J., Levin, M.P., Cutright, D.E. Alloplastic implants of tricalcium phosphate ceramic in human periodontal osseous defects. *Journal of Periodontology*. 1984; 55: 273-277.
29. Baldock, W.T., Hutchens, L.H. Jr., McFall, W.T. Jr., Simpson, D.M. An evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal osseous defects of two patients. *Journal of Periodontology*. 1985; 56: 1-7.
30. Uckan S, Deniz K, Dayangac E, Araz K, Ozdemir BH. Early implant survival in posterior maxilla with or without beta-tricalcium phosphate sinus floor graft. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(7):1642-5.
31. Handschel J, Simonowska M, Naujoks C, Depprich RA, Ommerborn MA, Meyer U, Kübler NR. A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head Face Med*. 2009 Jun 11;5:12.
32. Horowitz RA, Mazor Z, Miller RJ, Krauser J, Prasad HS, Rohrer MD. Clinical evaluation alveolar ridge preservation with a beta-tricalcium phosphate socket graft. *Compend Contin Educ Dent*. 2009; 30(9):588-90.
33. von Arx T, Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Buser D. Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible. *Clin Oral Implants Res*. 2001; 12(3):260-9.
34. Sukumar S, Drizhal I, Paulusová V, Bukac J. Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulphate in combination with beta-tricalcium phosphate: clinical observations two years post-surgery. *Acta Medica (Hradec Králove)*. 2011; 54(1):13-20.
35. Jayakumar A, Rajababu P, Rohini S, Butchibabu K, Naveen A, Reddy PK, Vidyasagar S, Satyanarayana D, Pavan Kumar S. Multi-centre, randomized clinical trial on the efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor with β -tricalcium phosphate in human intra-osseous periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 2011; 38(2):163-72.
36. A. Amera1, A. M. A. Abudalazez, A. Rashid Ismail, N. Hayati Abd Razak, S. Malik Masudi, S. Rizal Kasim, Z. Arifin Ahmad. Synthesis and Characterization of Porous Biphasic Calcium Phosphate Scaffold From Different Porogens For Possible Bone Tissue Engineering Applications. *Science of Sintering*, 2011; 43: 183-192.
37. Hashimoto-Uoshima M, Ishikawa I, Kinoshita A, Weng HT, Oda S. Clinical and histological observation of replacement of biphasic calcium phosphate by bone tissue in monkeys. *Int J Periodont Rest Dent* 1995;15: 204-213.
38. Daculsi G, LeGeros RZ, Nery E, Lynch K, Kerebel B. Transformation of biphasic calcium phosphate ceramics in vivo: ultrastructural and physicochemical characteristics. *J Biomed Mater Res* 1989; 23:883-894.
39. Lindgren C, Hallman M, Sennerby L, Sammons R. Back-scattered electron imaging and elemental analysis of retrieved bone tissue following sinus augmentation with deproteinized bovine bone or biphasic calcium phosphate. *Clin Oral Implants Res*. 2010 Sep;21(9):924-30.
40. Lindgren C, Mordenfeld A, Hallman M. A Prospective 1-Year Clinical and Radiographic Study of Implants Placed after Maxillary Sinus Floor Augmentation with Synthetic Biphasic Calcium Phosphate or Deproteinized Bovine Bone. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010 May 11.
41. Cha JK, Park JC, Jung UW, Kim CS, Cho KS, Choi SH. Case series of maxillary sinus augmentation with biphasic calcium phosphate: a clinical and radiographic study. *J Periodontal Implant Sci*. 2011 Apr; 41(2):98-104.
42. Friedmann A, Dard M, Kleber BM, Bernimoulin JP, Bosshardt DD. Ridge augmentation and maxillary sinus grafting with a biphasic calcium phosphate: histologic and histomorphometric observations. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Jul;20(7):708-14.
43. Kesmas S, Swasdison S, Yodsanga S, Sessirisombat S, Jansisyanont P. Esthetic alveolar ridge preservation with calcium phosphate and collagen membrane: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Nov; 110(5):e24-36.
44. Schwarz F, Sager M, Ferrari D, Mihatovic I, Becker J. Influence of recombinant human platelet-derived growth factor on lateral ridge augmentation using biphasic calcium phosphate and guided bone regeneration: a histomorphometric study in dogs. *J Periodontol*. 2009 Aug; 80(8):1315-23.
45. Sato I, Akizuki T, Oda S, Tsuchioka H, Hayashi C, Takasaki AA, Mizutani K, Kawakatsu N, Kinoshita A, Ishikawa I, Izumi Y. Histological evaluation of alveolar ridge augmentation using injectable calcium phosphate bone cement in dogs. *J Oral Rehabil*. 2009 Oct; 36(10):762-9.
46. Mangano C, Piattelli A, Mangano A, Mangano F, Mangano A, Iezzi G, Borges FL, d'Avila S, Shibli JA. Combining scaffolds and osteogenic cells in regenerative bone surgery: a preliminary histological report in human maxillary sinus augmentation. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2009 Oct; 11 Suppl 1:e92-102.
47. Nevins, M.L., Camelo, M., Nevins, M., King, C.J., Oringer, R.J., Schenk, R.K., Fiorellini, J.P. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2000; 20: 458-467.
48. Fetner, A.E., Hartigan, M.S., Low, S.B. Periodontal repair using PerioGlas in non-human primates: clinical and histologic observations. *Compendium*. 1994; 15: 932-935.
49. Karatzas, S., Zavras, A., Greenspan, A., Amar, S. Histologic observations of periodontal wound healing after treatment with PerioGlass in non-human primates. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 1999; 19: 489-499.
50. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Klokkevold PR, Kenney EB, Dimitrijevic B, Nedic M, Jancovic S, Orsini M. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Nov; 90(5):581-6.
51. Camargo PM, Lekovic V, Carnio J, Kenney EB. Alveolar bone preservation following tooth extraction: a perspective of clinical trials utilizing osseous grafting and guided bone regeneration. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2004; Feb;16(1):9-18.
52. Mark V. Thomas, David A. Puleo. Review Calcium Sulfate: Properties and Clinical Applications. *J Biomed Mater Res. Appl Biomater* 2009; 88B: 597-610.
53. Kutkut A, Andreana S. Medical-grade calcium sulfate hemihydrate in clinical implant dentistry: a review. *J Long Term Eff Med Implants*. 2010;20(4):295-301.
54. Slater N, Dasmah A, Sennerby L, Hallman M, Piattelli A, Sammons R. Back-scattered electron imaging and elemental microanalysis of retrieved bone tissue following maxillary sinus floor augmentation with calcium sulphate. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Aug; 19(8):814-22.
55. De Leonardi D, Pecora GE. Prospective study on the augmentation of the maxillary sinus with calcium sulfate: histological results. *J Periodontol*. 2000 Jun; 71(6):940-7.
56. Bagoff R, Mamidwar S, Chesnoiu-Matei I, Ricci JL, Alexander H, Tovar NM. Socket Preservation and Sinus Augmentation Using a Medical Grade Calcium Sulfate Hemihydrate and Mineralized Irradiated Cancellous Bone Allograft Composite. *J Oral Implantol*. 2011 Sep 9.
57. Shi B, Zhou Y, Wang YN, Cheng XR. Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma: a pilot study in a canine model. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007 Jul-Aug; 22(4):656-65.