Fogászati implantátumok alapanyagának és felületmódosítási eljárásainak hatása a csontintegrációra

Doktori értekezés

Dr. Körmöczi Kinga

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Joób-Fancsaly Árpád, Ph.D., med.habil., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Borbély Judit, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Vajdovich István, c. egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Hermann Péter, Ph.D., med.habil., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy Katalin, Ph.D., med. habil., egyetemi tanár
Dr. Gyulai-Gaál Szabolcs, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2021

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE ..... Hiba! A könyvjelző nem létezik.

1. BEVEZETÉS 6

1.1 A fogászati implantátum 7

1.1.1 Osszeointegráció és befolyásoló tényezői 8

1.1.2 Biokompatibilitás 9

1.2 A fogászati implantátum anyaga 11

1.2.1 A titán és ötvözetei 11

1.2.2 A hagyományos szemcseméretű titán fizikai és kémiai tulajdonságai 14

1.2.3 Ultra-finomszemcsés titán fizikai és kémiai tulajdonságai 15

1.2.4 Titán-oxidok és szerepük a biokompatibilitásban 17

1.1.5 A titán viselkedése biológiai közegben 18

1.3 Az implantátum felületi tulajdonságai 19

1.3.1 Az implantátum felületkezelési eljárásai 22

1.3.1.1 Esztergálás 22

1.3.1.2 Plazmaszórás 23

1.3.1.3 Savval maratás 24

1.3.1.4 Homokfúvás 24

1.3.1.5 Homokfúvás és savval maratás kombinált alkalmazása (SLA, modSLA) 25

1.3.1.6 Lézeres felületkezelés 26

1.3.1.7 Bioaktív anyaggal történő bevonás 26

1.4 A sebészi technika 27

1.5 Implantációt követő osseointegráció élettani fázisai 28

1.6 Implantátumok terhelhetőségének lehetséges időpontjai 30

2. CÉLKITŰZÉSEK 32

2.1 Ultra-finomszemcsés Grade 2 titán alapanyag fizikai tulajdonságainak összehasonlítása a hagyományos szemcseméretű Grade 2 titán alapanyaggal savval maratásos felületkezelést követően *32*

2.2 Ultra-finomszemcsés Grade 2 titán alapanyag felületi változásainak vizsgálata savval maratásos felületkezelést követően *32*

2.3 A különböző felületmódosítási eljárások osseointegrációt befolyásoló hatásának mérése, a korai terhelhetőség vizsgálata: randomizált klinikai vizsgálat *33*

3. ANYAG ÉS MÓDSZER 34

3.1 In vitro vizsgálatok *34*

3.1.1 Az alapanyagok mechanikai tulajdonságainak vizsgálata 37

3.1.1.1 Tömegmérés 37

3.1.1.2 Keménység és keménység eloszlásának mérése 38

3.1.1.3 Karcteszt 38

3.1.2. Az alapanyagok felületi változásainak vizsgálata különböző savakkal végzett felületmódosítást követően 40

3.1.2.1 Sztereo- és pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatok 40

3.1.2.2 Felületi érdesség vizsgálata felületi érdességmérő és konfokális mikroszkóp segítségével 41

3.1.2.3 Peremszögmérés 43

3.2 In vivo vizsgálatok különböző felületmódosítású implantátumok behelyezését követően *45*

3.2.1 Primer és szekunder stabilitás mérése 47

3.2.4 Periotest mérési eljárás 48

3.2.5 Rezonancia frekvencia analízis (Osstell) 48

4. EREDMÉNYEK 50

4.1 Mechanikai tulajdonságok vizsgálatának eredménye *50*

4.1.1 Tömegmérés eredménye 50

4.1.2 Keménység és keménység eloszlás mérésének eredményei 53

4.1.3 Karcteszt eredménye 55

4.2 Felületmódosítás vizsgálatának eredményei *59*
4.2.1 Sztereo- és pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatok eredménye 59
4.2.2 Felületi érdesség vizsgálatának eredménye felületi érdességmérő és konfokális mikroszkóp segítségével 62
4.2.3 Peremszögmérés eredménye 66
4.3 In vivo vizsgálati eredmények *69*
4.3.1 Primer stabilitás mérésének eredménye különböző felületmódosítású implantátumok behelyezését követően 70
4.3.2 Szekunder stabilitás mérésének eredménye különböző felületmódosítású implantátumok behelyezését követően 71
4.3.3 Primer és szekunder stabilitás méréséi eredményeinek összehasonlítása .. 71
5. MEGBESZÉLÉS 75
6. KÖVETKEZTETÉSEK 83
7. ÖSSZEFOGLALÁS 85
8. SUMMARY 86
9. IRODALOMJEGYZÉK 87
10. A JELÖLT PUBLIKÁCIÓINAK JEGYZÉKE 102
10.1. Az értekezés részét képző publikációk 102
10.2. Az értekezés részét nem képző, egyéb publikációk 102
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 104

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ECAP = Equal Channel Angular Processing

FGF = Fibroblast Growth Factor

GAG = Glycosaminoglycan

HA = Hidroxi-apatit

IKA = Intenzív Képlékeny Alakítás

ISQ = Implant Stability Quotient

NH = Nanohydrxiapatite coating

PDGF = Platelet-derived growth factor

PTV = Periotest Value

SA = Sandblasted Acidetched

SD = Standard Deviation

SEM = Szkenning Elektronmikroszkóp

SLA = Sandbasted Large-grit Acid etched

mod SLA = modified Sandblasted Large-grit Acid etched

SM = Sztereomikroszkóp

Ti = Hagyományos szemcseméretű titán alapanyag

TGF-ß = Transforming growth factor beta

TPS = Titan Plasma Spray

UFSZ = Ultra-finomszemcsés Grade 2-es titán alapanyag

1. BEVEZETÉS

Az anyag fogalmának meghatározására nehéz lenne egy általános definíciót megadni, hiszen az emberi civilizáció fejlődésének az egyik állandó alapkérdése. A kérdésre való válasz keresése nagyban hozzájárult, mind a humán mind pedig a természettudományok eredményeihez. “Anyagnak tekintjük mindazokat a fizikai mivoltukban megfogható természetes vagy mesterségesen előállított dolgokat, amelyek a természeti folyamatokban keletkeznek és átalakulnak, illetve amelyeket az emberi tevékenység létrehoz, felhasznál, átalakít.” [1]

A természetes fogak pótlása során mind a természetes, mind a mesterségesen előállított anyagokat felhasználjuk. A 2010-es tanulmányok szerint a világ lakosságának 2,4%-a rendelkezik valamilyen típusú foghiánnyal. Ez a szám a 90-es években leírt adatokhoz képest 45%-os javulást mutat. [2] A jelentős fejlődés hátterében nagy valószínűséggel a fogápolási és fogorvoslátogatási szokások rendszeressé válása, a tudatos életmód állhat. Habár a foghiányok száma a föld populációja esetében csökken, ezzel együtt a mégis kialakuló foghiányok pótlására való igény jelentősen megnőtt. [3] Nem csak a foghiányok száma, hanem a fogpótlások típusa is nagy változáson ment keresztül. A fogászati implantológia és csontpótló eljárások megjelenésével, fejlődésével elmondhatjuk, hogy napjainkban amennyiben lehetőség van rá, a fogpótlások elhorgonyzására, megtámasztására gyakran használunk fogászati implantátumokat. Az implantológia területe folyamatosan fejlődő tudományág, melynek fejlődése a mai napig töretlen, és az elmúlt évtizedekben a kutatási területek fókusza újabb és újabb területeket érint. Kezdetben a 60-as 70-es években az implantátumok formájának, alapanyagának fejlődésével a stabil csontintegráció elérése volt a cél. A sikerességet követően a felületmódosítási eljárások és műtéti technika fejlődésének célja a minél gyorsabb csont-implantátum kapcsolat kialakulása volt. Manapság a felgyorsult világunkban az implantológiai alapkutatások: az implantátumok formája, anyaga, felületkezelési eljárásai, műtéti technikák arra törekszenek, hogy az implantátumokon rögzülő fogpótlások minél hamarabb elkészülhessenek, a foghiány ne befolyásolja a páciens életét.

Ennek tekintetében a jelen dolgozat tárgya két olyan alapkutatással foglalkozó vizsgálat bemutatása, mely lehetővé teszi a gyógyulási idő rövidülését és a fogpótlások mihamarabbi elkészültét, az implantátum alapanyag és a felületmódosítási eljárás változtatásával.

1.1 A fogászati implantátum

A hiányzó fogak pótlására való törekvések a régmúltba nyúlnak vissza, nagyjából az orvostudomány megjelenésével egy idősek. A szájüregbe helyezett anyagokkal kapcsolatban a legfontosabb követelmény a biokompatibilitás megléte, amely az anyagok azon tulajdonsága, mely biztosítja a fiziológiás kapcsolatot az anyag és a környező szövetek között. A másik fontos szempont az anyagválasztásnál, az anyag mechanikai tulajdonságai, amelyek lehetővé teszik a rágóerő állcsontokra való átvitelét. A fogászati implantáció során felhasznált alapanyagoknak biológiailag stabilnak kell lenniük, így hosszú távon formaállók és ellenállók lesznek a szöveti reakciókkal szemben. Ezeket figyelembe véve fogászati implantátum készítésére a legalkalmasabb anyagok a fémek csoportja. Általánosságban elmondható viszont, hogy a fémek felületéről atomok, molekulák válhatnak le a szervezetben, így idegentest reakciót kiváltva toxikusak lehetnek. Éppen ezért a fémeknek csak egy bizonyos csoportját, amelynek felületén az oxigén hatására stabil oxidréteg alakul ki, használhatjuk erre a célra. [4]
A fogászati implantációval az orvostudomány az 1900-as évek elején kezdett el komolyabban foglalkozni. 1929-ben Vitalliumból készült subperiostealis implantátumokat ültettek be a csonthártya alá. A fémlemez az állcsont formáját követte, ez a rész került be a periosteum alá. A lemezből protetikai fejek álltak ki, amelyek a szájüregbe nyúltak és a fogpótlás viselését szolgálták. Az első elterjedt implantációs rendszert *Dahl* dolgozta ki 1943-ban. A konstrukció hosszú távon több szempontból is sikertelennek bizonyult, mivel a fémlemez rögzülése a periosteum alatt nem volt stabil, ami gyulladás kialakulásához, ezzel az implantátum elvesztéséhez vezetett. [5][6][7]

Ezt követően enossealis implantátumokat kezdtek alkalmazni, amelyek már a csontban rögzültek. *Linkow* 1963-ban kifejlesztette az eleinte használatban lévő titánból készült penge formájú implantátumokat. A penge implantátumok körül kötőszöveti rostok

alakultak ki a csontban, mely rostok nem csak rögzítették az implantátumot, hanem képesek voltak a rágóerő elnyelésére is. Ennek ellenére a hosszú távú sikeresség megoszló volt. Az esetek többségében a kötőszövet felszaporodása az implantátumok elvesztéséhez vezetett, viszont bizonyos esetekben stabil kapcsolat alakult ki a csontszövet és a penge implantátumok között. [8][9][10]

Az első csavarimplantátumokat 1965-ben a svéd származású *Brånemark* helyezte be, majd 13 évvel később az implantátumok hosszútávú sikerességét publikálta. [11] Ennek hatására a kutatások fókusza a csavarimplantátumokra irányult és a későbbiekben a gyökér formájú csavarimplantátumok terjedtek el a gyakorlatban.

Az 1960-as, -70-es évektől a fogászati implantológia fejlődését jelentősen meghatározta *Brånemark* és *Schroeder* munkássága. Kutatócsoportjaik segítségével meghatározták az osszeointegráció fogalmát, illetve az csavar implantátumok formájának, alapanyagának és felületkezelésének szerepét írták le a hosszútávú sikeresség érdekében. [12]

A hazai implantológia történetében említésre méltó *Balogh Károly, Skalud Ferenc*, *Varga János* és *Kovács Dénes* munkássága.

1.1.1 Osszeointegráció és befolyásoló tényezői

Az implantátumok csontban való ideális rögzülésére véletlenszerűen derült fény. A svéd származású *Per-Ingvar Brånemark* professzor a csontszövet mikrocirculációját vizsgálta a sebgyógyulás különböző zavarainak tisztázása céljából. Ennek megfigyelésére kísérleti állatok csontjába fémcellákat ültettek be, amelyekben kisméretű optikai eszköz volt a keringési és celluláris változások tanulmányozására. Abban az esetben, mikor a fém cella titánból készült, az szinte eltávolíthatatlanul rögzült a csonthoz. Ezt a rögzülési mechanizmus *Brånemark* osszeointegrációnak nevezte el. Leírása szerint ez egy szövettani diagnózis, amely az implantátum és a csontszövet direkt, kötőszöveti réteg nélküli kapcsolatát jelenti fénymikroszkópos szinten. [13]

A későbbi kutatásokat követően ma már azt mondhatjuk, hogy az osszeointegráció nem

egy leíró jellegű diagnózis, mert jelentős biomechanikai vonatkozásai is vannak. Mivel a csontsejtek a titánmolekulákkal kapcsolatba lépnek, az egész implantátum felszínén képesek a rágóerőt (nyomó-, húzó-, nyíróerő) a környező csontszövetre közvetíteni. Amennyiben a terhelés optimális a csontszövet a folyamatos megújulási folyamatai miatt az implantátum körül átépül, így biztosított lesz a hosszú távú sikeresség. [14][15][16]

A csontintegráció kialakulását az alábbi tényezők befolyásolják:

- az implantátum anyaga
- az implantátum formája
- az implantátum felületi tulajdonságai
- az implantátum behelyezésének sebészi technikája
- a terhelési viszonyok a gyógyulási idő alatt

1.1.2 Biokompatibilitás

Bioanyagoknak nevezzük a biológiai rendszerekkel való kölcsönhatás érdekében, orvosi célból alkalmazott élettelen anyagokat, melyekkel helyettesítjük, vagy kiegészítjük az emberi test hiányzó szöveteit. A fogak helyettesítésére alkalmazott implantátumok egy speciális területet foglalnak magukba, mivel egy időben érintkeznek a szájüreggel, a nyálkahártyával és az alatta lévő csontszövettel. Ezáltal kapcsolatot kialakítva a külvilág és a nyálkahártya, mint barrier alatt lévő mélyebb szövetek között. A biokompatibilitás az anyagnak azt a tulajdonságát jelöli, amely biztosítja az implantátum és a környező szövetek közötti fiziológiai kapcsolatot. A biokompatibilitás az implantáció sikerességének egyik alappillére. [17] Ezzel együtt említendő fogalom a biomechanikai funkcióképesség is, amely azokat a formaalakíthatósági és szilárdsági tulajdonságokat jelenti, amelyek lehetővé teszik a rágóerő átvitelét a fogpótláson keresztül implantátumra és a környező lágy- és keményszövetekre, azok károsodása nélkül. A biokompatibilitás és a biomechanikai funkcióképesség között ellentmondás van, a biokompatibilitás növekedésével a mechanikai tulajdonságok romlanak, és fordítva. A fogászati

implantológiában alkalmazott bioanyagokkal szemben támasztott követelmények a korrózióállósság, a mechanikai szilárdság, a csontszövetekhez hasonló rugalmassági együttható, a sterilizálhatóság és jó röntgensugaras láthatóság. [18]

A korróziónak nevezzük az anyag károsodását kémiai, elektrokémiai folyamatok által. Emberi szövetek közé helyezve a korrodáló anyag felszínéből molekulák válnak le, amelyeket a szervezet antigénként kezel és különböző típusú szöveti reakciókkal válaszol. A kezdeti reakció a helyi védekezési folyamat, amely a phagocytosis útján megy végbe. A helyi phagocyta kapacitás kimerülése után, a fémmolekulák a vér- és nyirokerek útján tovább jutva, a nyirokcsomókban, a lépben és a csontvelőben raktározódhatnak el ezáltal általános szervezeti reakciót, metallózist okozva. A bioanyagok közé sorolt fémeknél, ötvözeteknél az anyag felületén stabil oxidréteg keletkezik, ami meggátolja a további fémionok leválását. [18][19][20]

A fém implantátumok biokompatibilitásáért a felületükön kialakuló stabil oxidréteg a felelős. Az oxidréteg a titán és az oxigénmolekulán kívül más anyagok molekuláit is tartalmazhatja, így eltérhet az implantátumot összességében alkotó kémiai anyag összetételétől. A felületen kialakuló szennyeződés hatására a felületet alkotó felszíni réteg legkülső atomrétegének szerkezetében történik változás. Az anyag és az okozott szöveti reakció szerint az implantátumok anyagai biokompatibilitásuk alapján három csoportba sorolhatók: biotoleráns, bioinert és bioaktív anyagok.

Biotoleráns anyagok

A biotoleráns anyagok élő szövetben való alkalmazása során különböző vastagságú kötőszöveti réteg veszi körül az anyagot. Ezen tulajdonságuknál fogva fogászati implantátumok készítésére nem alkalmasak. Történelmi jelentősége van viszont a Vitallium nevű Co-Cr-Mo tartalmú ötvözetnek, melyet az 1930-as években használtak implantátum készítésére is. Ez az anyag széles körben elterjed volt subperiostealis implantátumok készítésére, ezzel ellentétben enossealis implantátumok gyártására alig alkalmazták. A biotoleráns anyagok csoportjába tartozik a rozsdamentes acél, a vitallium és a műanyagok. [6][7][21]

Bioinert anyagok

A bioinert anyagok felületén stabil oxidréteg alakul ki, ami korrózióállóságot eredményez. Ez az oxidréteg az élő szövetek között csak minimálisan válik le, ezáltal nincs toxikus hatása. A fogászati implantátumok alapanyagának legnagyobb hányada ebbe a csoportba tartozik: titán, tantál, alumínium-oxid kerámia, cirkónium-oxid, szénvegyületek. Ezen anyagok implantológiai felhasználását mechanikai tulajdonságaik határozzák meg. A titán ma az implantológiában a legáltalánosabban használt bioinert fém. [22][23]

Bioaktív anyagok

A bioaktív anyagok jelentősége, hogy képes a csontszövettel direkt mechanikai és kémiai kapcsolatot kialakítani, pozitív szöveti reakciót kiváltva. Ezen tulajdonságuknál fogva leggyakrabban csontpótló anyagok formájában alkalmazzák őket. Alacsony mechanikai szilárdságuk miatt implantátumok készítésére önmagukban nem alkalmasak, így a csontpótló műtéti beavatkozások során való alkalmazás mellett a felületi morfológiáját kialakító eljárások kivitelezésében kapnak szerepet. Kémiai összetételükben nagyban hasonlítanak az emberi csontszövet anorganikus összetételéhez és feltételezzük, hogy ennek a ténynek a következménye az implantátum felületén lévő bioaktaív anyag-réteg bizonyos fokú degradációja az implantátum és csontszövet határzónájában. Éppen ezért az implantátumoknak a felülkezelési eljárásokban való alkalmazásuk mai napig folyamatos kutatási téma. Bioaktív anyagok: hidroxi-apatit, trikalcium-foszfát, bioüveg. [24][25][26][27]

1.2 A fogászati implantátum anyaga

1.2.1 A titán és ötvözetei

A titán a periódusos rendszer színesfémek csoportjába tartozó, 22-es rendszámú eleme. 1790-ben került először felfedezésre egy angol szerzetes, William Gregor által. A titán nagyon gyakori elem (a kilencedik leggyakoribb), a földkéreg 0,63 %-át adja. Az, hogy régen kevéssé ismerték, annak tulajdonítható, hogy a tiszta fémet igen nehéz volt előállítani, illetve előfordulása meglehetősen elszórt. Két legfontosabb ásványa az ilmenit

($FeTiO_3$) és a rutil (TiO_2). Az ötvözetlen titánnak szilárd fázisban két allotróp módosulata ismert: alfa és béta-titán, 882°C felett, nagy nyomáson újabb allotróp módosulatok jelennek meg.

Szennyezett formában először 1825-ben *Berzelius* állította elő, majd 1910-ben sikerült nagy tisztaságú formában előállítania *Matthew Hunter*-nek a Rensselaer Polytechnic Institute-ban. Előállítása során nehézségek lépnek fel a magas hőmérsékleten kialakuló különböző anyagokhoz történő erős affinitása miatt. Manapság felhasználási területe miatt a legfontosabb színesfémek közé sorolhatjuk. [28][29]

A biológiai felhasználásra leginkább a 0.1% alatti vastartalommal rendelkező tiszta titán alkalmas. A mechanikai tulajdonságok javítására azonban kifejlesztették a különböző típusú ötvözeteit is. A titán ötvözőit két csoportra oszthatjuk. Az egyik csoportba tartoznak azok az anyagok, amelyek az alfa-fázis stabilitását segítik elő: Al, O, C és N. A másik csoportban vannak az úgynevezett bétaképzők, amelyek hatása lehet izomorf (pl: Mo, V Nb), eutektoidos (pl: Mn, Fe, Cr, Cu) és semleges (pl: Zn, Sn). [28][30]

A fogászati implantátumok alapanyagával szemben támasztott legfontosabb követelmények a biokompatibilitás, biomechanikai funkcióképesség és a biológiai stabilitás. A folyamatos anyagtani és biológiai kutatások eredményeként ezeknek a feltételeknek leginkább megfelelő fémet a tiszta titánt és annak egyes ötvözeteit alkalmazzák a fogászati implantátumok gyártására. [31][32] A tiszta titán módosulatokra jellemző, hogy a szájüregben ható erőkkel szemben megfelelőek mechanikai tulajdonságaik, viszont kopásállóságuk és mechanikai ellenállóságuk alacsonyabb a titánötvözethez képest. [33][34][35] A tiszta titánnak négy csoportját (Grade1-4) különíthetjük el attól függően, hogy mennyi a bennük található szennyezőtartatlom (oxigén és vas). Minél inkább nő az ún. szennyező anyagok mennyisége, annál inkább javul a titán mechanikai tulajdonságainak értékei, viszont ez bizonyos esetekben a biokompatibilitás csökkenése árán érhető csak el. [34][28] A titán felszínén létrejövő stabil oxid réteg biztosítja, hogy a fém ne váltsa ki a metallózis jelenséget az emberi szervezetben az implantátum beültetését követően. A tiszta titán esetén a felületi oxidréteg stabilitását befolyásolja a benne lévő szennyezők aránya. A Grade 5 titán ötvözetben ($TiAl_6V_4$) lévő 6 tömeg%-os alumínium és 4 tömeg%-os vanádium javítja a mechanikai tulajdonságokat, de kezdetben alkalmazása kapcsán felmerültek aggályok a korrózióállóságát és az ion kibocsátását illetően. *De Morais* és mtsai orthodonciai

miniimplantátumokon végzett vizsgálatukban arra a következtetésre jutottak, hogy az alapanyag által kibocsátott ionok mennyisége elenyésző, nem haladja meg a táplálékkal átlagosan felvett értéket sem, így nem bizonyítható az anyag toxicitása. Biztonsággal alkalmazható fogászati implantátum gyártásra. [36][37]

A Grade 1 fokozattól 4 felé haladva nő a szakítószilárdság, a folyáshatár, viszont a Young-modulus és a nyújthatóság csökken. A Grade 1 fokozatú titán relatív lágy és jobb vezetőképességű, míg a Grade 4-es fokozatú titánmódosulatnál figyelhető meg a legnagyobb szakítószilárdság és folyási ellenállás. [33]

A különböző titán módosulatok tulajdonságait a 1. táblázat foglalja össze.

1. Táblázat: *A titánmódosulatok fizikai tulajdonságainak összefoglalása Grade 1-5 fokozatig.*

Tulajdonság	Grade 1	Grade 2	Grade 4	Grade 5
Szakítószilárdság	440 MPa	490 MPa	590-735 MPa	860 MPa
Folyáshatár (p0.2)	282 MPa	320 MPa	470 MPa	795 MPa
Nyújthatóság (%)	24	20	15	10

A mechanikai tulajdonságoknál fogva az olyan esetekben mikor nagyfokú stressztűrésre van szükség a Grade 5 fokozatú titánötvözet használatos. Legyakrabban a Grade 1-4 titánt használják az implantátumok előállítására, a Grade 5 titán ötvözetet inkább a protetikai elemek gyártására. [38]

A magas biokompatibilitás és kedvező mechanikai tulajdonságok elérése céljából kifejlesztették a titán-cirkónium ötvözetet. Az anyagra a magas szakítószilárdság és emellett kiváló biokompatibilitás jellemző, ötvözi a két fém pozitív tulajdonságait. Különböző kutatások leírták, hogy a titán-cirkónium implantátum felületén hamarabb végbe mennek az osszeointegrációs folyamatok, illetve jobban ellenáll a rágóerőnek ezáltal keskenyebb implantátumok alkalmazása is lehetséges. [39][40][41]

Az anyagtudomány fejlődése során az elmúlt másfél évtizedben megjelent az ultrafinomszemcsés anyagok előállításának lehetősége. [42] Ezen anyagok tulajdonságai nagy mértékben különböznek a hagyományos szemcseméretttel rendelkező anyagokéhoz

képest. Éppen ezért sok más felhasználási terület mellett, felmerül a fogászati implantátumok gyártásánál való felhasználásuk is.

1.2.2 A hagyományos szemcseméretű titán fizikai és kémiai tulajdonságai

A titán ezüstös színű, szagtalan, szilárd halmazállapotú, nagy keménységű fém, mely közepes vezetőképességgel rendelkezik. Szobahőmérsékleten sűrű illeszkedésű hexagonális (close-packed hexagonal) kristályszerkezetű, az elemi cella hatszög alapú hasábjában a magasság-alapél aránya 1.587. [38]

Az ún. átmeneti fémekhez tartozik, ami azt jelenti, hogy köztes állapotot képvisel a nemes-, és nem nemes fémek között. A titánnak részlegesen, időszakosan, míg a nemes fémeknek állandóan, a nem nemes fémeknek pedig soha nincs betöltve az ún. d-héja. Ez az átmeneti állapot kölcsönöz a titánnak rendkívül jó felszíni adottságokat. A titán metallózisát az irodalomban több helyen leírták és klinikai megfigyelések alapján beszámoltak a regionális nyirokcsomókban előforduló titán partikulumokról, de betegséget okozó tényezőként, toxikus anyagként nem tudták kimutatni. A titán, mint allergén előfordulását a mai napig vizsgálják. Metaanalízises vizsgálatok során leírták, hogy a titán allergia előfordul nagyon alacsony esetszámban (0.6%) és ennek szerepe nem kizárt az implantáció sikertelensége esetén. Azokban az esetekben, ahol igazolt egyéb fémallergia szerepel az anamnézisben, javasolt a műtétet megelőzően célzott titán allergia vizsgálat is, illetve ezeknél a pácienseknél szorosabb klinikai és radiológiai követéses vizsgálata szükséges az implantációt követően. [43][44][45][46]

Az átmeneti fémek csoportjának, így a titánnak is a felületén kémiailag stabil oxidréteg jön létre. Ez okozza a titán kiváló kémiai és biológiai tulajdonságát. A jó mechanikai tulajdonságok és az alacsony fajsúly teszik lehetővé a gracilis, részletesen megmunkált enossealis fogászati implantátumok készítését. Előállítása még ma is a Kroll-eljárással történik, mely során a fémet érceiből három lépésben hozzák létre. Az érceket először fizikai módszerrel dúsítják (flotálással, elektrosztatikus szeparálással), azaz az értékes ásványokat elkülönítik a meddőtől. Ezt kémiai dúsítás követi, amelynek során piro- vagy hidrometallurgiai módszerekkel tiszta TiO_2-ot vagy $TiCl_4$-ot állítanak elő. Utolsó műveletként redukcióval vagy elektrolízissel nyerik ki a fém titánt. [28]

A titán főbb fizikai tulajdonságait az 2. Táblázat foglalja össze.

2. Táblázat: *A tiszta titán fizikai tulajdonságai.*

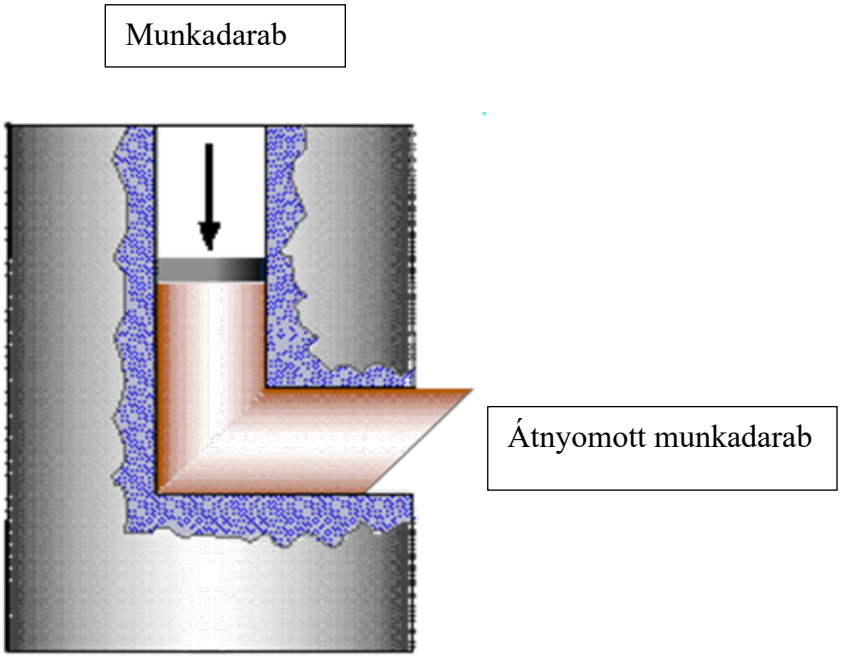
Titán fizikai tulajdonságai	
Sűrűség (g/cm3)	4.51
Olvadáspont (celsius)	1668
Young-modulus (GPa)	110
Hővezetési tényező (W/mK)	21.6
Hőtágulási tényező (10-6 1/K)	8.64
Fajhő (J/(kg K)	0.518
Fajlagos ellenállás	47.8

1.2.3 Ultra-finomszemcsés titán fizikai és kémiai tulajdonságai

Az ultra-finomszemcsés más néven nanokristályos anyagok az utóbbi évtizedben az anyagtudománnyal foglalkozó kutatók érdeklődésének előterébe kerültek. A nagyon kis szemcseméretttel rendelkező anyag összes tulajdonsága lényegesen megváltozik a hagyományos szemcseszerkezetűekhez képest és ezzel a mérnöki, orvosbiológiai alkalmazások új területei nyílnak meg.

A nanokristályos anyagok előállításának egyik módszere az intenzív képlékeny alakítás (IKA), amelynél alapvetően nyíró alakváltozások felhasználásával valósul meg az anyag szerkezetének transzformációja a kiinduló durvaszemcsés állapotból az alakítási folyamat előre haladásával ultra-finomszemcséjűvé. Az intenzív képlékeny alakítás egyik leggyakrabban alkalmazott módszere a könyöksajtolás (continuous equal channel angular processing: ECAP). Az eljárással több fém, így a titán szerkezete is átalakítható hagyományosból ultra-finomszemcseméretűvé. A folyamat során az anyag, egy olyan, egymásra merőleges csatornán kerül átnyomásra, amelyek metsződésénél a fémkristályok

a nyírási sík mentén tiszta nyíró igénybevétel hatására elcsúsznak, így a szemcsék nano nagyságrendűre finomodnak. [47][42] (1. ábra)



1. Ábra: *Könyöksajtolás sematikus ábrázolása.*

Az ultra-finomszemcsés titán kémiai összetételét tekintve megegyezik a hagyományos szemcseméretű tiszta titánmolekulákkal: sűrű illeszkedésű, hexagonális, bázikus kristály (close-packed hexagonal). Ezt a szerkezetet a titán alfa-fázisának nevezik. A homogén, tömöttrácsú felépítés lehetővé teszi, hogy az anyag felszíni struktúráját a különböző felületmódosítási eljárások átalakítsák, meggyorsítva ezáltal az osseointegrációs folyamatokat az élő szövetek közé helyezve. Ezzel szemben a titán ötvözetek kémia szerkezetüket tekintve – mivel a fématomok egymással nem keverhetők – heterogén összetételűek, az anyag belsejében járulékos testközpontú, négyzetes fázis fázisokkal. Ezt béta-fázisnak nevezzük. [48][49] Ebből kifolyólag romlik a titán ötvözetek biokompatibilitása a tiszta titánhoz képest, illetve a felületmódosítási eljárások kevésbé hatékonyak. [50]

Az ultra-finomszemcsés titán fizikai tulajdonságait meghatározva figyelembe kell venni, hogy a könyöksajtolás során a tiszta titán 20 μm szemcsemérete kb. 150 nm-es méterre csökken. [51] A szemcseméret nagysága szoros összefüggésben áll az anyag folyáshatárával, szakítószilárdságával és alakváltozási képességével. Az ultra-finomszemcseméretű titán szakítószilárdsága, illetve kifáradási és folyáshatára mintegy 2-3 szorosa a hagyományos szemcseszerkezetű titánhoz képest. [42][52]

1.2.4 Titán-oxidok és szerepük a biokompatibilitásban

A bioanyagok biokompatibilitását vizsgálva el kell különítenünk az anyag felszínének és tömbi részének jellemzését. Az implantátumokat élő szövetek közé helyezve, a szöveti sejtek csak az implantátum felületével érintkeznek az anyag belső „bulk" részével nem. Az implantátum és az őt körülvevő csontréteg sejtjei között kialakuló réteget interface-zónának nevezzük. Az interface-zónába esik az implantátum felületi rétege és a környező élő szövetek néhány nanométeres rétege. [18] A felületi réteggel szemben támasztott követelmények között szerepel, hogy kialakulása ne befolyásolja a tömbi anyag tulajdonságait, ellenálljon a kémiai, elektromos, mechanikus és termikus behatásoknak, időben állandó tulajdonsággal rendelkezzen és nagyfokú mechanikai és kémiai tisztaság jellemezze.

A tiszta titán a magas reaktivitású fémek közé tartozik, így könnyen reakcióba lép az alacsony atomszámú molekulákkal, mint például az oxigén. A titán felületén szobahőmérsékleten, levegővel érintkezve a légköri páratartalom hatására passzív, stabil felületi oxid-réteg alakul ki. A 1.5-10 nm vastagságú oxid-réteg főként titán-dioxidot TiO_2 (rutil) tartalmaz, de megtalálható benne TiO (anatas) és Ti_2O_3 (brookit) módosulat is. Azáltal, hogy megakadályozza az anyag korrózióját, a felületi, stabil oxid-réteg teszi a tiszta titánt kiválóan biokompatibilis anyaggá. [53] Egyes vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy a kezdeti felületi 5 nm vastagságú titán-oxid réteg idővel, spontán akár 200 nm-es vastagságúra is nőhet az szövetek között. [54][55] Feltételezhető, hogy a felületi oxid-réteg vastagsága javítja a titán biokompatibilitását, ezért egyes felületkezelési eljárások célja egyéb felületi tulajdonságok módosítása mellett, a kiindulási titán-oxid réteg vastagságának növelése (pl: anódos oxidáció). [56]

Különböző kutatások leírták, hogy a felületi titán-oxid réteg savmaratást és az implantátum folyadékban való tárolását követően spontán átrendeződik, ezáltal egy jól elhatárolható nanostruktúrájú réteget létrehozva a felszínen. [57] A jelenség hátterében a savazás során kialakuló felszíni titán-hidrid réteget feltételezik, mely gócpontkét viselkedik és a folyadékban való tárolás során a titán molekulák diffúzióját okozza. Létrehozva ezáltal a felületen nano-méteres tartományba eső titánszemcse kiemelkedéseket. [58]
A felületi oxid-réteg másik nagyon fontos szerepe az alapanyag korrozióálló tulajdonságának kialakítása mellett, hogy a vízmolekulák megkötésén keresztül kapcsolatot teremtsen az implantátum behelyezését követően a vérből odaérkező fehérjékkel és ezáltal lehetővé tegye az osseointegráció kialakulását.

1.1.5 A titán viselkedése biológiai közegben

A titán implantátumokat az élő szövetek közé helyezve meg kell említeni, hogy hogy alakulhat ki kapcsolat az élettelen fém és az élő csontszövet között. A kétoldalú kapcsolat során az implantátum befolyásolja a környezetét, illetve a környezet nagy mértékben hat az implantátumra. Ezek a kémiai és biológiai reakciók a már korábban említett interface-zónában zajlanak le. Ez élettelen és élő anyagok molekulái között potenciálkülönbség van, melyet elekrtokinetikus vagy zétapotenciálnak nevezünk. A zétapotenciált az implantátum felületén lévő molekulát töltése határozza meg. A molekulák töltésének segítségével jellemezhetjük az implantátum felületi energiáját. A felületi energia pedig befolyásolni fogja az anyag nedvesítési hajlamát. Az alacsony felületi energiával rendelkező anyagok felülete hidrofób (nedvesíthetősége alacsony), a magas felületi energiával rendelkező anyagok felülete hidrofil (nedvesíthetősége magas). [59][60] A hagyományos és ultra-finom szemcseméretű tiszta titán, illetve a titán ötvözetek felülete hidrofób.
A felület nedvesíthetősége meghatározza azt, hogy az anyag milyen mértékben fogja a folyadékot adszorbeálni. A fogászati implantátumok esetén a vér adszorpciója kifejezetten fontos a csontintegrációs folyamatok első fázisaiban. Az implantátumok behelyezését követően az interface-zónában a bioadhézió első lépéseként vízmolekulák kötődnek meg a felületi oxid-rétegen, negatív töltésűvé változtatva a felszínt ezáltal.

Ennek hatására a vérből pozitív töltésű kalcium-ionok kötődnek a felszínhez, melyek már közvetlen kapcsolatot tudnak kialakítani a csontban legnagyobb mennyiségben előforduló proteoglycanokkal, a glyucosaminoglycanokkal (GAG). [60] A GAG-ok felvételét a szérum fehérjék, azok közül is legnagyobb mennyibégben az albumin, adszorpciója követi. További biológiai folyamatok eredményeként fog kialakulni az implantátum és a csontszövet közötti stabil kapcsolat az osseointergáció, melyről részletesen az 1.5 fejezet számol be.

Mivel a bioadhézió első részvevői a nanométeres tartományba esnek, a felszíni spontán vagy mesterségesen kialakuló nanostruktúrájának kifejezetten nagy szerepe van a csontintegráció mihamarabbi kialakulásában. [57][48]

1.3 Az implantátum felületi tulajdonságai

Az implantátum felületének különböző tulajdonságai a csontintegráció sikerességének egyik alappillére. [14] Annak ellenére, hogy már számos felületkezelési eljárás ismeretes, az implantátumok ideális felülete és annak kialakítása a mai napig folyamatos kutatási téma az implantológiában. A téma aktualitását az adja, hogy az osszeointergációs folyamatok részletes megismerése során fény derül arra, hogy a kezdeti fázisban történő fehérjeadszorpció és osteoblast proliferáció határozza meg a folyamat minőségét és gyorsaságát. [61][62][63] Az implantátum behelyezését követő fehérje tapadásban és a mesenchymalis sejtek proliferációjában a felület egyes tulajdonságainak meghatározó szerepe van. [64] Az implantátumok felületét jellemezhetjük a felület tisztaságával, topográgiájával, kémiai, fizikai és mechanikai tulajdonságával.

A felületi topográfia tág fogalom, mely magába foglalja az implantátum felületének formáját, hullámzását és érdességét milliméteres, mikrométeres és nanométeres szinten. [65] A milliméteres felületi topográfia tulajdonképpen az implantátum formáját írja le. Ebbe a tartományba tartoznak a primer stabilitást kialakító tényezők, az implantátum alakja (csavar vagy gyökér forma), a csavarmentek lefutása, sűrűsége, alakja és kiemelkedése. Mai legjobb tudásunk szerint az ideális implantátum a gyökérformájú, önmetsző implantátum. Egyes kutatások eredményei felvetik annak lehetőségét, hogy az implantátum nyaki részen elhelyezkedő mikromenetek csökkentik a marginális

csontfelszívódást azáltal, hogy csökkentik a csontban keletkező feszültséget. [66] Ennek ellenére a mikromenetek pontos mérete és elhelyezkedése folyamatos kutatások alapja.

A mikrométeres topográfia magába foglalja az implantátum felületének hullámzását és érdességét. A felületi morfológia fogalma az érdesség háromdimenziós megjelenítését jelenti. Az implantátum felületének ez a tulajdonsága a legtöbb kutatás témája az 1980-es évektől napjainkig. Kezdetben kizárólag esztergált felületű implantátumokat alkalmaztak. A kezdeti sikerességet követően megfigyelhető volt, hogy az esztergált felszínű implantátumokkal csak abban az esetben lehet hosszútávú sikerességet elérni, ha megfelelő a csont minősége és mennyisége és magas primer stabilitás érhető el a műtét során. Azokban az esetekben, ahol kisebb csontsűrűség volt, az esztergált felszínű implantátumok körül nem alakult ki a megfelelő osszeointegráció. A probléma hátterében a felület érdességéből adódó alacsony csont implantátum kapcsolatot, bone-implant contact (BIC), vélték felfedezni. [67] Ezzel egy időben cél volt a csontintegráció kialakulási idejének lerövidítése is. A nagyobb BIC és az osszeointegráció fokozására irányuló vizsgálatok első lépése a felületi érdesség megváltoztatására volt. Az első felületkezelési eljárás a savazás volt majd ezt követte a duálsavazás, a homokfúvás, az oxidálás, a titán szemcsékkel történő érdesítés a lézeres felületkezelés és más egyéb technikák. A felületi érdesség jellemzésére több paraméter is használatos. Az egyik leggyakoribb a felületi kiemelkedések magasságkülönbgégeinek átlaga, kétdimenziós vizsgálatot követően (Ra érték). *Wenneberg* és *Albrektson* 2009-ben a felületi érdesség szempontjából négy csoportba osztották a lehetséges implantátum felületeket. Sima felszín: Ra <0.5 μm; enyhén érdes felszín: Ra 0.5-1.0 μm; közepesen érdes felszín: Ra 1-2 μm; érdes felszín: Ra > 2.0 μm. [68] *Wenneberg és mtsai* állatkísérletekben végzett hisztomorfometriai és mechanikai vizsgálatokkal leírták, hogy a közepesen érdes felszín esetén szignifikánsan nagyobb volt az osszeointergáció mértéke, mint sima vagy enyhén érdes felszín esetén. [69][70][71] Az esztergált felszínek Ra értékét az irodalomban széles intervallumban jelölik meg: 0.08-4.7 μm. [72][73]

A legújabb kutatások fókuszában az implantátum felületének nanostruktúrája áll, mely struktúra mérettartománya 1-100 nm között van. [74] A vizsgálatok alapja az a feltevés, hogy a nanaostruktúrájú felszínen az osszeointergáció első fázisában megjelenő fehérjék meg tudnak tapadni, elősegítve ezzel a folyamat felgyorsulását.[57] Egyes eredmények alátámasztják, hogy a nanoméretű bioanyagok önmagukban stimulálni képesek a humán

mesenchimális sejtek osteolbastokká történő differenciálódását. [75][76] Ezen kívül feltételezhető, hogy a nanostruktúra elősegíti a lágyszöveti sejtek tapadását az implantátum felületén ezáltal egy jobb és biztosabb gingivális zárást eredményezve. [48] A kutatások azt igazolják, hogy a nanostruktúra kialakulhat spontán vagy mesterségesen az implantátum felületén. [57][77] A nanoméretű szemcsék spontán kialakulását olyan implantátumok felszínén figyelték meg, melyek valamilyen savmaratási eljáráson estek át, majd ezt követően folyadékban tárolták őket. Ilyen esetben a felületi titán-oxid réteg átrendeződik és egy jól elkülöníthető nanostruktúrájú réteget alakít ki.[57] A mesterségesen létrehozott felszíni nanostruktúra kialakítására leggyakrabban hydroxi-apatitot vagy titán-dioxidot alkalmaznak.
Az implantátumok felületi morfológiájának vizsgálatára alkalmazhatók mechanikus és felületanalitikai módszerek, ezen belül kémiai analízisek (XPS, AES, SIMS) és fizikai paramétereket vizsgáló módszerek (CPM, SEM) is.

Az implantátum felület kémiai tulajdonságainak javítása céljából dolgozták ki a felület bioanyaggal történő bevonását. Az első törekvések az 1980-as években voltak, amikor is erre a célra hidroxi-apatitot (HA) és trikalcium-foszfátot alkalmaztak. Az alapvető feltételezés az volt, hogy a HA kémiai összetételét tekintve hasonló a csontszövethez, így a behelyezéskor egy azonnali kémiai kötődést tud kialakítani a csont és az implantátum felszíne között, elősegítve ezáltal a gyorsabb és stabilabb osszeointergációt. Viszont, az alkalmazott HA réteg vastagsága és gyenge felszínhez való tapadása miatt, már a behelyezéskor levált a felszínről és gyulladást, valamint csontfelszívódást eredményezett az implantátum körül. Emiatt hosszú ideig kiesett a felületmódosító eljárások kutatási fókuszából. [65] Napjainkban újból szerepet kap a felületi HA réteg egy sokkal vékonyabb, nanométeres vastagságban és nagyobb felületi kötődéssel, bár az ezzel kapcsolatos hosszútávú kutatások még folyamatban vannak. [78][79]

Az implantátum felületének fizikai tulajdonságai közül fontos jelentőségű a felület töltése és nedvesítési hajlama. Egy felület nedvesíthetősége alatt értjük azt, hogy a felület folyadékkal találkozva, milyen mértékben képes azt adszorbeálni. Mérésére a peremszögmérés alkalmas. A mérési technológia részletes leírását az anyag és módszer rész tartalmazza. Hidrofóbnak nevezzük azt a felszínt, melynek adszorpciós képessége

gyengébb, hidrofilnek, mely adszorpciós képessége magasabb. Az implantátum behelyezésénél a felszín hidrofillicitásának a vér adszorbeálásában van nagy szerepe. Az esztergált titán alapanyag felületének folyadékmegkötő képessége alacsony, a felülete hidrofób. Mivel a kezdeti osseointegrációs folyamatoknak a magasabb nedvességmegkötő tulajdonság kedvez, ezért a felület módosítási eljárások célja a felület morfológiájának megváltoztatása mellett a felület hidrofillé alakítása. [65]

Az implantátum anyagának és felületének mechanikai tulajdonságaival szemben támasztott legfontosabb követelmény, hogy mind a behelyezéskor, mind a terhelés során ellenálljon a rá ható erőknek.

Összeségében elmondhatjuk, hogy a különböző felületi tulajdonságok együttes jelenléte hatással lehet a csontintegrációs folyamatokra és a hosszútávú sikerességre. Mai tudásunk alapján az osszeointegráció szempontjából ideálisnak tekinthető fogászati implantátum felszíne nagy tisztasággal rendelkezik, közepesen érdes (Ra 1-2 μm), hidrofil és a felszíni struktúra nanomorfológiát is tartalmaz.

1.3.1 Az implantátum felületkezelési eljárásai

A felületkezelési eljárások alapulhatnak mechanikai megmunkáláson (homokfúvás, plazmaszórás), kémiai reakción (savazás, bioanyaggal történő bevonás) vagy fizikai reakcióval segítségével. Az anyagtranszporttól függően három csoportba sorolhatjuk őket: anyagfelhordással járó, anyageltávolítással járó, illetve anyagtranszport nélküli eljárások. Mivel a felületkezelési eljárások az 1980-as évek óta folyamatos kutatási alapot nyújtanak számos megmunkálási technológiát dolgoztak ki. Jelen dolgozatban kizárólag a leggyakrabban alkalmazott eljárásokra térek ki részletesen.

1.3.1.1 Esztergálás

Az esztergálás volt az első ún. felületmódosító eljárás. Tulajdonképpen ez nem egy külön folyamat, hiszen az esztergált felület az implantátum gyártása során keletkezik az esztergagép által. Az első humán fogászati implantátum nagy tisztaságú, esztergált

felületű, titán implantátum volt 1965-ben. A sikerességet követően ezt a típusú implantátumot elkezdték széles körben alkalmazni. Mivel ennek a felszínnek a tulajdonságait ismerjük tudományosan a legrégebb óta, ezért leggyakrabban az esztergált felszínt alkalmazzák referenciamintaként az összehasonlító kísérletekben. Az esztergált felszínről szóló irodalmi beszámolók, mindig erős, masszív csontképződést írnak le az implantátum körül, ami stabil implantátum-csontszövet kapcsolatot eredményez, marginális csontfelszívódás nélkül hosszú távon is. [80][81][82]
Az esztergált felszínen SEM felvételeken 5-8 µm távolságban, szabálytalan elrendeződésben, de párhuzamosan futó, 5 µm mélységű mikrobarázdák figyelhetők meg. A barázdák távolsága és mélysége egyenletes.
A felület a korábban leírt beosztás szerint a sima vagy enyhén érdes kategóriába esik, Ra = 0,836. [83] A felület hátránya, hogy az esztergálás következtében számos helyen szennyeződések, forgácsmaradványok figyelhetők meg. Az esztergált implantátumok javasolt gyógyulási ideje mandibulában 3 hónap, míg maxillában 6 hónap volt. [84]

1.3.1.2 Plazmaszórás

A régi, szinte már klasszikusnak számító esztergált felszínű implantátumok gyógyulási idejének csökkentése céljából indultak el a felületi morfológia kutatásai az érdes felszín felé. Az anyagfelhordással járó plazmaszórásos eljárás is ebbe a csoportba tartozik. Az eljárás lényege, hogy az implantátum felületén magas hőmérsékleten (15-20000 C°), megfelelő nyomáson bevonatot képeznek titán-hidrid por (TPS) segítségével. A titán por nagy sebességgel (3000m/s) a felszínnek csapódva egy 10-20 µm vastagságú titán-hidrid réteget hoz létre, melyet még egy 30-50 µm-es titán-oxid réteg is bevon. [43] A TPS felszín felületi érdessége Ra: 4-5 µm, ezáltal kifejezetten érdes felszínnek mondható. Az eljárás nehézsége, hogy a magas hőmérséklet az implantátum felületét nem érheti, hiszen a titán ezen a hőfokon megolvad, módosulnak fizikai és kémiai tulajdonságai.
A kezdeti megfigyelések alátámasztották, hogy a felszínen gyorsabbá váltak az osszeointergációs folyamatok [85], de ezzel egyidőben leírtak több olyan esetet is, ahol a marginális csontfelszívódás mértéke jóval nagyobb volt, mint a kevésbé érdes vagy az esztergált felszínű implantátumok esetén. [86] Ennek hátterében a hosszú távon szabaddá vált implantátum felületen a nagyfokú érdesség miatt kialakuló nagy plakk akkumulációt

tartották lehetségesnek. Hátrányaként említik ezen kívül, hogy a felszínről leváló titánrészecskék az implantátum körüli szövetekben metallózist okozhatnak, ennek a hátrányos hatását azonban eddig kimutatni még nem sikerült.

1.3.1.3 Savval maratás

A savazásos felületmódosítás során különböző savakat (HCl, H_3PO_4, HNO_3, HF), különböző koncentrációban és különböző hőmérsékleten alkalmaznak az érdesség megváltoztatására. A savazási folyamatok pontos leírása gyártási titok, csak utalásokat találunk az irodalomban. A legismertebb savazási technika az ún. duál savazás. Ebben az esetben három különböző savat alkalmaznak a felületen egymás után, ezáltal enyhén érdes felszít elérve (Ra:0.7 μm). [87]
A savmaratást követően SEM képeken kis nagyításon megfigyelhető a falevél formájú primer struktúra, míg nagy nagyításon láthatóvá válnak a felületen az 5-6 μm nagyságú, szabályosan elhelyezkedő kiemelkedések. A felület érdessége megfelel az elvárásoknak, Ra: 0.3-1.0 μm között van, közepesen érdes. [59] Az eljárás előnye az általa létrehozott felületi érdességen kívül, a felület nagyfokú tisztasága. A savazásos eljárás során eltávolíthatók az esztergálás során kialakuló sorják, szennyeződések.

1.3.1.4 Homokfúvás

A homokfúvás során az implantátum felületi morfológiáját anyagtranszport nélkül változtatják meg. A kívánt felületi érdességet általában alumínium-oxid por segítségével érik el, melyet az implantátum felületére nagy sebességgel ráfújva a becsapódó szemcsék egyenetlenségeket hoznak létre. *Wenneberg és mtsai* leírták, hogy a homokfúvott implantátumok felületi érdessége kétszer, háromszor is meghaladja az esztergált felület értékeit. [70] Az érdesítéshez használ alumínium-oxid szemcsék mérete 25-250 μm nagyságrend között változik. *Wenneberg és mtsai* egy másik vizsgálatban azt is leírták, hogy bár a felületi érdesség és az osszeointegráció között lineáris összefüggés van, a nagyon durva felszín esetén gyengébb lesz az implantátum csont kapcsolat. [88] Ebből kifolyólag a homokfúvásra a 25 μm nagyságú alumínium-oxid por a legalkalmasabb. Az eljárás hátránya, hogy az érdesítéshez használt por felületi szennyeződéseket idézhet elő,

ezért az implantátum savazása, tisztítása elengedhetetlen, általában kombinált eljárásként alkalmazzák.

1.3.1.5 Homokfúvás és savval maratás kombinált alkalmazása (SLA, modSLA)

Az egyik legismertebb és legtöbbet vizsgált felület kezelési eljárás a homokfúvás, savazás kombinált alkalmazása, melynek eredménye egy mikrostruktúrájú, közepesen érdes, hidrofób felszín. Alkalmazható tiszta titán (Grade1-4), titán ötvözet (Grade 5), cirkónium és titán-cirkónium implantátum alapanyag esetén egyaránt. Az irodalomban fellelhető, hogy a homokfúrás során közepes és nagy szemcseméretű alumínium-oxid használatos, a savmaratás során általában kétféle sav elegyét (HCl/H_2SO_4, HF/NHO_3) alkalmazzák különböző százalékban. [89] Az eljárás eredményeként egy hidrofób, nagy felületi tisztaságú morfológiai összetételét tekintve komplex felszínt kapunk: tartalmaz 20-100 μm-es krátereket, melyeket átfednek a 0.5-2 μm nagyságú lakúnák, tubulusok. [90] A felületi érdesség Ra: 2.93±0.46 μm, Sa: 1.79±0.2 μm (Sa: felületi kiemelkedések magasságkülönbségének átlaga 3D vizsgálatot követően). [73] Az SLA felszín az egyik legjobban dokumentált az irodalomban. Alkalmazásának kezdete óta hosszú távú sikerekről számolnak be a publikációk különböző csontminőség és különböző terhelési protokoll mellett. [91]

Annak ellenére, hogy az SLA felszín osteoconductív hatását számos publikáció alátámasztotta kémiai tulajdonságait nézve hidrofób, alacsony felületi energiával. [92] Ennek kiküszöbölésére és az osszeointegráció meggyorsítására fejlesztették ki a módosított SLA (modSLA) eljárást, melynek eredménye egy hirdofil, magas szabad, felületi energiával rendelkező felszín. Előállítása során a hagyományos SLA kezelést követően az implantátumok felületét nitrogén gőzös védelemben öblítik le, majd izotónikus NaCl oldatban tárolják egészen a felhasználás pillanatáig. [93] A módosított felszín vitathatatlan hidrofillicitása miatt, az implantátum behelyezéskor magasabb a vér adszorpciója, felgyorsítva ezáltal az osszeointegrációs folyamatokat. Viszont a csontintegrációra kifejtett pozitív hatás csak az első két hétben szignifikáns, ezt követően a stabilitás értékek egyformán változnak SLA és modSLA felszín esetén is. [94][95] *Pippenger és mtsai* leírták vizsgálataikban, hogy mind az SLA, mind a modSLA felületkezelési eljárás biztonsággal alkalmazható az ultra-finomszemcsés tiszta titán

alapanyag esetén is. Egyik eljárás sem módosítja az alapanyag tulajdonságait, sőt bizonyos fizikai tulajdonságokat javítanak a felületi rétegben. [48]

1.3.1.6 Lézeres felületkezelés

A lézeres felületkezelési eljárás a nemzetközi irodalomban nem terjed el széles körben. Hazánkban ennek ellenére több in vitro és in vivo vizsgálat is hosszútávú sikerességet írt le. [96][97][98][99] A lézeres felületkezelés során kétféle lézer sugár használatos. Az impulzus-lézer alkalmazása során a lézerfény hatására az implantátum felületén rövid idő alatt nagy teljesítménysűrűség alakul ki, magas felszíni hőmérséklet (5-6000ºC) okozva, mely 50-100 μm vastagságú, olvadt felületet hoz létre. A vákuumban történő kezelés miatt a felület legkülső rétegének hőmérséklete mégis alacsonyabb, ezáltal az okozva, hogy a mélyebb megolvadt réteg, mintegy lerobbantja a felső réteget, majd hirtelen megszilárdul. A lézeres felületkezelés SEM képeken tipikus körte formájú 30-60 μm mérettartományú krátereket tartalmaz. Ezen kívül megfigyelhetünk másodlagos és harmadlagos struktúrákat is melyek 10 μm-es mérettartományba tartoznak. [100]
A felületi morfológia módosítására használt másik típusú lézer, az excimer lézer. Ez az eljárás nem hőhatáson, hanem mechanikai behatások alapján működik. Az excimer lézersugár a beérkezés helyén erősen abszorbeálódik és az implantátumok felületén lévő elektronokat és molekulatöredékeket leszakítja a környezetéből.
A lézerrel kezelt implantátum felületére jellemző a nagyfokú felületi tisztaság, üregektől, zárványoktól mentes, túlélő bakteriális gócokat nem tartalmaz. Emellett felülete az osseointegráció szempontjából megfelelő érdességű. [101]

1.3.1.7 Bioaktív anyaggal történő bevonás

A bioaktív anyaggal történő bevonás során magas hőmérsékleten, plazmaszórásos eljárással a kálcium-foszfátok közé tartozó hydroxi-apatit (HA) kristályokat visznek fel 80-100 μm vastagságú rétegben a felszínre. [102] Ezt a módszert az 1980-as években vezették be, mikor is beszámoltak a felület nagyfokú érdességéről (Ra> 2.0 μm), bioaktív tulajdonságairól és osszeointergációt serkentő hatásairól korai követéses vizsgálatokban.

[103][104] Ennek ellenére a hosszú távú követéses vizsgálatok a legtöbb esetben sikertelenségeket regisztráltak: a HA réteg macrophag-indukált felszívódását, valamint a implantátum körüli marginális csont leépülését. [105][106] A jelenség hátterében a kezdetben előnynek hitt durva felületi érdességet és a vastag HA réteget vélték felfedezni. *Albrektsson* hipotézise szerint a minél durvább felszín és a vastag bevonati réteg nagyobb BIC kapcsolatot alakít kis az implantátum behelyezését követően. [107] Ez a hipotézis megdőlt azáltal, hogy az implantátumok műtéti protokollja során elért primer stabilitáshoz szükséges erők eltávolították a felszínhez gyengén kötődő (20-35 MPa) HA kristályokat, idegentest reakciót és gyulladásos folyamatokat beindítva ezáltal. [105]
Éppen ezért ezt a típusú felületkezelési eljárást nem is alkalmazták egészen az előző évtizedig, amikor is kifejlesztettek egy olyan technikát, ahol a HA kristályokat sokkal vékonyabb rétegben és erősebb kötődéssel juttatják a felszínre. Az eljárás során ún. vizes technikával kisebb mint 100 nm vastagságú rétegben viszik fel a HA kristályokat, melyek kb. 78 MPa erővel képesek a felszínhez kötődni. [108] Az új eljárás során egy közepesen durva felszín jön létre (Ra ± 1.3) és feltételezhetően a nanorétegű HA bevonat nem válik le a felszínről ezáltal ki tudja fejteni az osteoblastok proliferációjára kifejtett pozitív hatását, hamarabb kialakítva az osszeointegrációt. [79][109][110][111] Az új nano HA felszín hosszú távú követéses vizsgálatai még folyamatban vannak.

1.4 A sebészi technika

A fogászati implantációt a műtét utáni nyálkahártya gyógyulás és a gingivális zárás kialakulása szempontjából feloszthatjuk egy- és kétfázisú műtétre. Az egyfázisú műtét során az implantátum nyaki része a nyálkahártya magasságába, a 1-2 mmel csontszint fölé kerül. A műtétet követően ínyformázó csavart helyezünk be, az implantátum transzgingiválisan gyógyul. Az egyfázisú műtétet követően az implantátum marginális részénél a nyálkahártya gyógyulása és a gingivális zárás egy időben jön létre. [112]

A kétfázisú műtét során az implantátum a csont szintjébe kerül, majd a seb per primam zárását követően subgingiválisan gyógyul. Az nyálkahártya alatt zavartalan gyógyulási idő elteltével egy következő műtéti beavatkozás során végezzük el az implantátum felszabadítását, ahogy az ínyformázó csavar behelyezésével alakul ki a gingivális zárás. [113]

Az implantáció rövid távú sikerességének alapvető feltétele a műtét során kialakuló primer stabilitás, mely függ a környező csontszövet minőségétől, az atraumatikus implantátumágy preparálástól és az implantátum formájától. Az implantáció hosszútávú sikerességét a műtétet követő zavartalan gyógyulás során kialakuló szekunder stabilitás (melyre hatással van az implantátum felületi morfológiája) és a gingivális zárás határozza meg. Mindezeket figyelembe véve a megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat követően választhatjuk ki az adott esetben a megfelelő műtéti technikát (szabadkézi vagy navigált sebészet) és a behelyezett implantátum típusát. [114][115][116]

1.5 Implantációt követő osseointegráció élettani fázisai

Az enosseális fogászati implantátumok behelyezését követően az implantátum teljes felületét csontstruktúra veszi körül, lehetővé téve azt, hogy a gyógyulási folyamtok végén a teljes felületen kialakuljon az implantátum és csontszövet között az optimális kapcsolat, az osszeointegráció. Az implantátumágy kialakítása során az állcsontokon, fúrók segítségével sérülést okozunk a csontszövetben, melynek hatására beindul a gyógyulási folyamat a megfelelő sejtek bevonásával és azok egymás közti kommunikációjával citokineken, extracelluláris mátrix fehérjéken és hormonokon keresztül. A gyógyulási folyamatnak négy fázisát különíthetjük el. [61] A csontintegráció szakaszinak pontos vizsgálatai nagyrészt állatkísérleteken alapulnak.

<u>Exsudatív fázis (a véralvadás szakasza):</u>

A véralvadás szakaszát a csontszövet traumatizálása előzi meg az implantációs fúrók és maga az implantátum behelyezése által. A sebészi beavatkozás végén az implantátum és a csontszövet közötti teret a fúrás során keletkezett szövettörmelék és a koagulum tölti ki. A fúrás során a csontszövetből fehérjék és növekedési faktorok szabadulnak fel, a környező erek sérülése következtében pedig a véralvadási kaszkád eredményeként fibrinháló alakul ki. Az exudatív fázis időtartama perceket vagy akár órákat vehet igénybe, a műtéti időtartamtól függően. [117]

Az implantátum behelyezését követően az implantátum felszíne azonnal reakcióba lép a vízmolekulákkal és ionokkal, mely meg tudja változtatni az implantátum felületi

feszültségét. [62] Az ionok adszorpcióját a plazmafehérjék adszorpciója követi, melynek sorrendjét meghatározza a fehérjék tulajdonságai és vérben lévő koncentrációja. Kialakul az implantátum felületén a protein alapréteg. Elsőkét a legnagyobb koncentrációban lévő albumin fog a felületen megtapadni. Ezt követően az adszorbeált albumin egy részét az alacsonyabb koncentrációjú és nagyobb molekulájú virtonectin és fibronectin váltja fel. [63] A fehérjekötődés mértéke és stabilitása ezen kívül nagy részben függ az implantátum felületétől is. A hidrofil felszín esetén stabilabb fehérjekötődés figyelhető meg és klinikailag gyorsabb osseointegráció mutatható ki. [118][119] A fehérjekötődés hajlamát és minőségét a fehérjék méretéből kifolyólag a felszínin nanostruktúria is pozitívan befolyásolja. [57] Az implantátum felszínén megtapadt fehérjéken keresztül tudnak kapcsolódni a sejtek, melyek a következő gyógyulási fázis beindítani képesek.

Gyulladásos fázis

A gyulladásos szakasz során, mely a műtétet követő 10 perc és egy nap közti időtartamot jelent, az implantátum körül egy klasszikus idegen-test reakció alakul ki. A haemosztázis fázisában létrejövő kezdeti vazokonstrikciót a hiszatmin hatására vazodilatáció váltja fel ezáltal a terület hyperamiáját, oedémáját okozva. A trombocyták degranulációját követően növekedési faktorok (TGF-ß, PDGF, FGF) és bradykinin szabadul fel, mely növeli a kapillárisok permeabilitását, ezáltal biztosítva a fehérvérsejtek adott területre való jutását. A neutrofil granulocyták, lymphocyták jelenlétével megindul a phagocytosis eltávolítva az adott területről az elhalt sejttörmeléket, illetve az esetleg odakerült baktériumokat, majd a macrophagok angiogenetikus és fibrigentikus növekedési faktorokat bocsátanak az implantátum és csontszövet közötti térségbe, elősegítve ezzel az új kapillárishálózat kialakulását.[120][121]

Az angiogenezissel egyidőben az újonan kialakuló kapillárisokból megjelennek a fibroblast sejtek is, mellyel kezdetét veszi a proliferatív fázis.

Proliferatív fázis

A proliferatív fázis időtartama műtétet követő 2. és 14. nap közötti időszakra teendő. Kezdetével az implantátum és a csontszövet között új extracelluláris mátrix alakul ki, melyet granulációs szövetnek nevezünk. Az újabb ide vándorló macrophagok és granulocyták a koagulumot folyamatosan rezorbeálják, ezzel egy idővel pedig

megjelennek az osteoprogenitor sejtek. [122] Az erek által átszőtt fibrinvázból a kollagénrostok segítségével kialakul a kötőszövetes callus, mely a desmogen csontosodás feltétele. Az új csontszövet képződéséért felelős osteoblast sejtek differenciálódásuk közben közvetlenül az implantátum felületéhez tapadni nem tudnak, vagy a callusban lévő kötőszöveti sejtekhez vagy az implantátum felületén lévő fehérjékhez tapadnak. [123][59].

Az implantátum stabilitása ebben a fázisban a leggyengébb. A kezdeti primer stabilitás folyamatosan csökken és majd a szekunder stabilitás kialakulásával kezd el újból emelkedni. Éppen ezért fontos, hogy ebben az időszakban az implantátumok érő erők és mikromozgások minimálisak legyenek. [124]

Az implantátumot körülvevő térségben először a nem szabályos lefutású rostrendszerrel rendelkező retikuláris csontszövet alakul ki, majd ennek helyét az osteoclastok segítségével lamelláris csontszövet veszi át, mely folyamat átvezet a remodelling fázisába.

Remodelling fázis

A remodelling vagy másként teljes mineralizálódás szakasza 18-54 hétig, vagy akár több évig is tarthat, míg az implantátum körül lévő retikuláris csont teljes mértékben át nem alakul lamelláris csontszövetté. A folyamat fő szereplői az osteoblastok és osteoclastok. Működésük során az implantátum felületével párhuzamos lefutású, egyenletes elrendezésű hydroxyapatit-kristály lemezek alakulnak ki. Ez a nanoszintű elrendeződés fogja biztosítani a csontszövetnek azokat a mechanikai és biológiai tulajdonságait, melyekkel képesek az implantátumok számára a megfelelő stabilitást biztosítani és ezzel egyidőben a rágóerőt egyenletesen elnyelni. [125][126][127][128]

1.6 Implantátumok terhelhetőségének lehetséges időpontjai

Az első enosseális, csavar implantátumok behelyezését követően minden esetben az ajánlott gyógyulási és terhelési idő 3-6 hónap volt. Az implantátumok anyagának, felszínének fejlődésével, az osszeointegráció folyamatának pontos megismerésével a kutató orvosok fókuszába került a terhelés idejének módosítása is.

Az első terhelési protokollt a második, 2002-es Barcelonában tartott International Team for Implantology (ITI) kongresszus kongresszuson vitatták meg, majd az ajánlást nyilvánosságra hozták. *Apaprico és mtsai* munkássága alapján négy lehetséges terhelési időtartamot írtak le: azonnali, korai, konvencionális és késői terhelés.[129] Ezt az ajánlást a harmadik, 2003-as ITI kongresszus során *Cochran és mtsai* módosították az azonnali és korai terhelés időtartamát, valamint bevezették az azonnali fogpótlás fogalmát. [130] 2006-ban az Európai Osseointegrációs társaság (EAO) Zürichben tartott kongresszusán újból módosításokat javasolt a terhelési ajánlással kapcsolatban, melyet akkor el is fogadtak, de 2008-ban az ITI kongresszuson tudományos vita keretei között felülírták és visszatértek *Cochran* 2004-es elveihez egy kis módosítással. Azóta ez terhelési ajánlás tekinthető gold-standardnak az alap betegellátásban. Amellett, hogy változtattak az ajánlott terhelési időpontokon, javaslatot tettek a különböző zónákban lévő implantátumok terhelési időpontjára is.

ITI terhelési protokoll (2008) [131]

Azonnali fogpótlás: az implantátum behelyezését követő 48 órában elkészül az ideiglenes fogpótlás, de nincs okklúzióban, a rágóerők teljesen nem hatnak rá.

Azonnali terhelés: az implantátum behelyezését követő egy héten belül megtörténik a terhelés.

Korai terhelés: az implantátum behelyezését követő 1 hét és két hónap között történik meg a terhelés.

Késeltetett terhelés: az implantátum behelyezését követő 2 hónap után történik meg a terhelés.

Késői terhelés: már nem használatos külön fogalomként, egybeolvad a késleltetett terhelés fogalmával. Korábban az implantátum behelyezése után 3-6 hónappal történő terhelés értettük alatta.

A terhelés időpontjának megválasztása mindig esetfüggő és sok tényező befolyásolja. Meghatározza a páciens klinikai paraméterei, mint: okklúzió, csontminőség, csontmennyiség, foghiány típusa; illetve meghatározza az implantátum anyaga, formája, felületi morfológiája, a sebészi beavatkozás típusa. Az implantátum hosszú távú sikerességére a zavartalan gyógyulási folyamat minden esetben hatással van. Éppen ezért a terhelés időpontjának megválasztása pontos tervezést igényel.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám két fő vizsgálati csoportra osztható. Az anyagtani in vitro vizsgálataim célja a meleg kalibhengerléssel készült ultra-finomszemcsés titán alapanyag fizikai tulajdonságainak vizsgálata savval maratásos felületmódosítást követően, valamint a felületkezelési eljárás hatására kialakuló változások regisztrálása elektronmikroszkópos szinten. Az in vivo vizsgálataim célja a leggyakrabban használt homokfúvásos-savmaratásos, kombinált felületmódosítási eljárás és az újból egyre nagyobb szerepet betöltő bioaktív anyaggal történő bevonás osseointegrációra kifejtett hatásának tanulmányozása.

2.1 Ultra-finomszemcsés Grade 2 titán alapanyag fizikai tulajdonságainak összehasonlítása a hagyományos szemcseméretű Grade 2 titán alapanyaggal savval maratásos felületkezelést követően

Ebben a vizsgálatban a meleg kalibhengerléssel készült UFSZ titán fizikai tulajdonságait hasonlítottuk össze savmaratásos felületkezelést követően a leggyakrabban fogászati implantátum alapanyagként használt Grade2 titánötvözettel a tömegmérés, keménységmérés és karcteszt segítségével.
Az in vitro vizsgálatban arra keresetm a választ, hogy:

- Az UFSZ Grade 2-es titán fizikai tulajdonságai megegyeznek-e a hagyományos szemcseméretű Grade 2-es titán alapanyag fizikai tulajdonságaival és ezáltal alkalmazhatók-e fogászati implantátumok gyártására?
- Az UFSZ Grade 2 titán mechanikai tulajdonságai megengedik-e, hogy a jelenleg használatos implantátumoknál keskenyebb átmérőjű implantátumok készüljenek az alapanyagból, esetlegesen kiváltva ezáltal a csontpótló eljárásokat?

2.2 Ultra-finomszemcsés Grade 2 titán alapanyag felületi változásainak vizsgálata savval maratásos felületkezelést követően

A vizsgálat során az UFSZ Grade 2-es titán felületén történő különböző savval, különböző ideig tartó maratást követő változásokat tanulmányoztuk sztereomikroszkóp, scanning elektronmikroszkóp, konfokális mikroszkóp és peremszögmérés segítségével. Ebben az in vitro-vizsgálatban arra kerestem a választ, hogy:

- Milyen mértékben változik a felületi érdesség a savmaratásos eljárást követően?

2.3 A különböző felületmódosítási eljárások osseointegrációt befolyásoló hatásának mérése, a korai terhelhetőség vizsgálata: randomizált klinikai vizsgálat

A munkánk elsődleges célja három különböző típusú felületkezelési eljárás osseointegrációra kifejtett hatásának vizsgálata a behelyezett implantátumok primer és szekunder stabilitásának mérésén keresztül, egy randomizált klinikai vizsgálat keretei között.

Az in vivo vizsgálatban arra kerestem a választ, hogy:

- Az implantátumok beültetését követő hatodik hétre kialakul-e a terhelhetőség szempontjából megfelelő szekunder stabilitás?
- A van-e különbség az egyes felületkezelési eljárások hatására kialakult szekunder stabilitások értékeiben a csoportok között?

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1 In vitro vizsgálatok

Az in vitro vizsgálatok a Budapesti Műszaki Egyetem, Gépészmérnöki Kar, Anyagtudomány és Technológia Tanszék együttműködésével valósultak meg 2013-2015 között. A kutatás során az UFSZ Grade 2 és a Ti Grade 2, Ti Grade 5 titán alapanyag fizikai, mechanikai tulajdonságait tanulmányoztuk savmaratásos felületkezelést megelőzően és azt követően, illetve rögzítettük az anyagok felületén létrejövő változásokat elektronmikroszkópos szinten.

A vizsgálatokhoz mindegyik alapanyag előgyártmányából esztergálással korongokat munkáltuk ki. A korongok 12 mm átmérőjűek és 2 mm vastagok voltak, melyekből három csoportot hoztunk létre (Ti Grade 2, Ti Grade 5, UFSZ Grade 2). Az egyes csoportokban 40-40 korong volt. (2. ábra)

2. Ábra: *A vizsgálatokhoz felhasznált korongok makroszkópos képe. (saját képanyag)*

Az korongok megfelelő tisztítására korrózióálló acélházas víztartállyal rendelkező, előzetesen programozható időzítővel, változtatható periódusú rezgetési opcióval

rendelkező, fűthető közvetítő közeget biztosító, hőmérséklet szabályozóval ellátott tisztítóberendezést alkalmaztam. A kísérleti munka elvégzését megelőzően egyedi kialakítású mintatartót terveztem, amely alkalmas 15 darab korong együttes kezelésére. A mintatartó alapanyaga az alkalmazott savakkal szemben ellenálló. Ezt azért tartottam szükségesnek, mert a kémiai maratás közben az alkalmazott savakba esetlegesen beoldódó anyagrészek befolyásolhatják a kialakuló felület minőségét. A kezelt korongokat a mintatartó sugárirányára merőlegesen helyeztem el annak érdekében, hogy az ultrahangos tisztítóban kialakuló buborékok felületen bekövetkező megtapadását minimális mértékűre csökkenjen. (3. ábra)

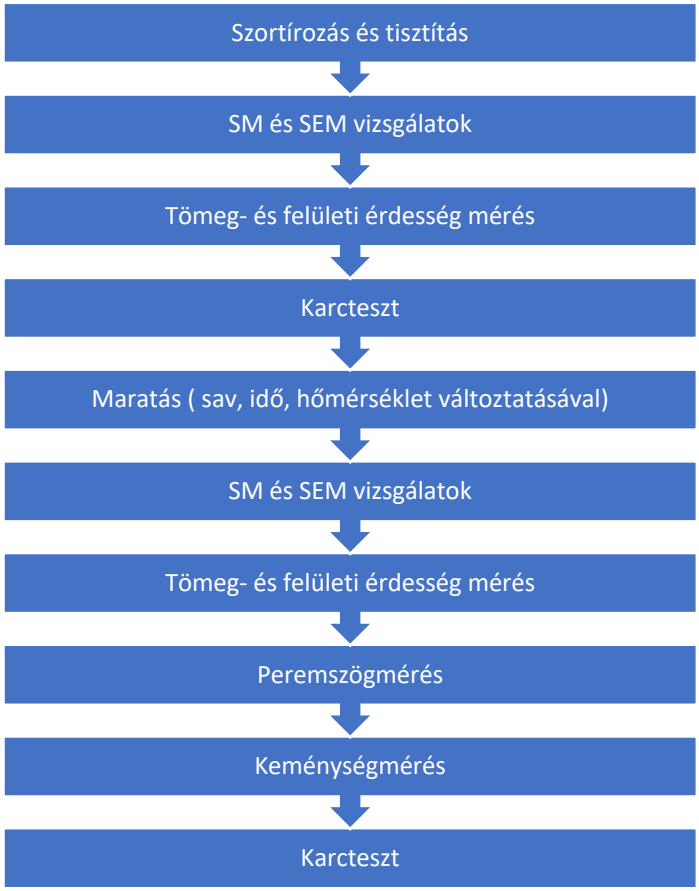
3. Ábra: *A vizsgálati minták rögzítéséhez alkalmazott befogó. (saját képanyag)*

A korongok felületkezelését megelőzően tömegmérést, karctesztet, sztereomikroszkópos (SM) és szkenning elektron mikroszkópos (SEM) vizsgálatokat végeztem. Ezt követően végeztem el a korongok felületkezelését savmaratásos eljárással. A maratás során keletkezett savak gőzeinek elszívását Labopur NF X 15-211 elszívófülke biztosította. A beépített aktív szénszűrő lehetővé teszi a gőzölgő alkotóelemek megkötését. Kísérleti munkámban 30%-os HCl és 85%-os H_3PO_4 savakat alkalmaztam különböző időtartamig. A vizsgálatokhoz alkalmazott Ti Grade 2, Grade 5 és UFSZ Grade 2 mintákat azonos paraméterekkel felületkezeltem. (3-Táblázat) A kísérleti paramétereket az alábbi táblázat tartalmazza.

3. Táblázat: *A vizsgálati során alkalmazott savmaratásos eljárás paraméterei.*

	30%-os HCl						85%-os H_3PO_4					
20°C	10 (s)	600 (s)	1800 (s)	3600 (s)	5400 (s)	7200 (s)	10 (s)	600 (s)	1800 (s)	3600 (s)	5400 (s)	7200 (s)
40°C	10 (s)	600 (s)	1800 (s)	3600 (s)	5400 (s)	7200 (s)	10 (s)	600 (s)	1800 (s)	3600 (s)	5400 (s)	7200 (s)
60°C	10 (s)	600 (s)	1800 (s)	3600 (s)	5400 (s)	7200 (s)	10 (s)	600 (s)	1800 (s)	3600 (s)	5400 (s)	7200 (s)

A savmaratásos felületkezelést követően tömeg-, keménység- és felületi érdesség mérést, karctesztet, SM, SEM, konfokális mikroszkópos vizsgálatokat és peremszög mérést végeztem. A vizsgálataim lépéseit az alábbi folyamatábra mutatja.



A vizsgálataimat két fő részre osztottam: mechanikai tulajdonságok, illetve felületkezelési eljárások hatásának vizsgálatára.

3.1.1 Az alapanyagok mechanikai tulajdonságainak vizsgálata

Az anyagok mechanikai tulajdonságait ún. roncsolásos vizsgálatok segítségével regisztráltuk. Az ehhez kiválasztott mintákból kétkomponensű műgyantába (Duracryl) ágyazott csiszolatok készítésére volt szükség.
A vizsgálatra kiválasztott mintákat ultrahangos tisztítóberendezésbe helyeztem. Absolute acetonban és etanolban minden egyes mintát 5-5 perc ideig tisztítottam. A mintákhoz mintatartót (szétszedhető) alkalmaztam, amelyek alkalmasak a minták beágyazásához. A kézi beágyazás során a minták elhelyezését követően feltöltöttem a kétkomponensű műgyantával az egyes mintatartókat, majd elhelyeztem a minták azonosítására alkalmas jelölőket. A műgyanta megszilárdulását (1 óra) 2 bar túlnyomáson működő berendezésben végeztem a megszilárdulás közben keletkező légbuborékok és zárványok elkerülése érdekében. Megszilárdulást követően a mintatartót eltávolítottam és a minták felületkezelését automata csiszoló-polírozó berendezésen végeztem el. A minták nedves csiszolásához SiC papírt alkalmaztam. Az alkalmazott csiszolópapírok: P120, P320, P600, P1200, P2400. Csiszolást követően a minták polírozásához 3 μm méretű gyémánt szemcséket tartalmazó szuszpenziót alkalmaztam. A végleges polírozást 0.01 μm méretű Al_2O_3 szemcséket tartalmazó szuszpenzióval végeztem.
A vizsgálatokhoz gépi mintabeágyazást is alkalmaztam annak érdekében, hogy a keménységmérés során a vizsgálófej a felületre merőlegesen nyomódjon be. Gépi mintabeágyazásnál biztosítható, hogy az elkészített minta magassága a teljes keresztmetszetben azonos legyen.

3.1.1.1 Tömegmérés

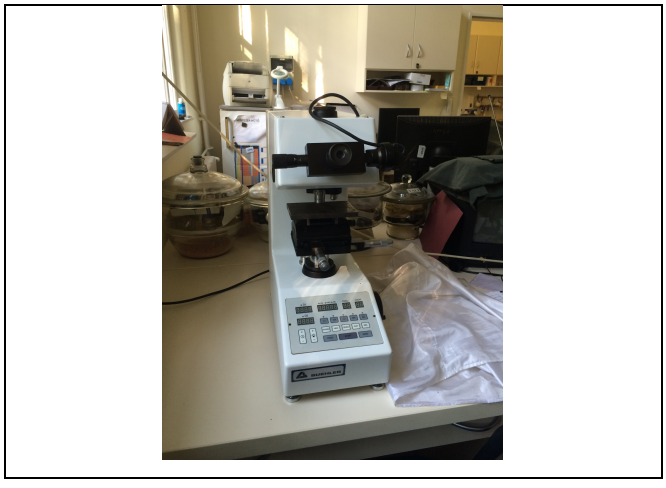
A tömegmérés során megfigyelhető, hogy az egyes alapanyagok a savval történő maratást követően mennyit veszítettek súlyukból. A korongok tömegét lemértem a felületkezelést

megelőzően és utána egyaránt Denver APX 200 típusú mérleg segítségével. A kapott eredményeket összevetettem.

3.1.1.2 Keménység és keménység eloszlásának mérése

A titán és ötvözetei a nagy keménységű fémek közé tartozik. A keménység mértékéből következtethetünk arra, hogy az anyagok milyen mértékben állnak ellen a felületekre ható nyomó-, húzó erők által kifejtett terhelésnek. Fontos meghatározni, hogy egy mintán belül milyen a keménység eloszlása. Amennyiben ez nem egységes a szájüregben rágás során kialakuló nyíró erők hatására a lágyabb területeken az anyag fáradása jöhet létre, mely törést okoz. A vizsgálat célja a már ismert Ti Grade 2 és Ti Grade 5 titánötvözet összehasonlítása volt UFSZ Grade 2 alapanyaggal a keménység és annak eloszlása szempontjából. A keménységmérést a savmaratásos felületkezelést követően végeztem el.

A mérésekhez Buehler 1105 (Gyártási szám: 624-MIT1105-00106) típusú Micro Vickers keménységmérő berendezést alkalmaztam. (4. ábra) A mérés során a gép egy 136°-os gyémántgúlát nyom előzetesen megválasztható erővel a vizsgálati minta felületébe. A mérési eredményének kiértékeléséhez lemértem a felületen készített lenyomat átlóit, és a kettő mérési eredmény átlagából a berendezés automatikusan kiszámítja a vizsgált anyag keménységértékét.

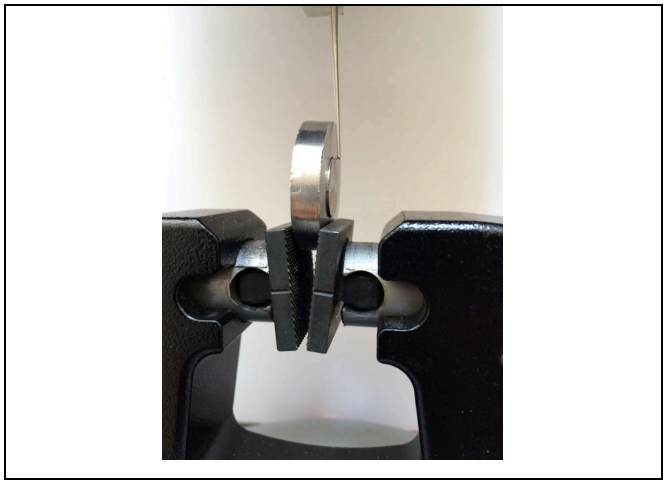


4. Ábra: *Buehler 1105 típusú Micro Vickers keménységmérő berendezés (saját képanyag)*

3.1.1.3 Karcteszt

A vizsgálatra kiválasztott korongokon karcvizsgálatot végeztem. A karcteszt célja az anyag felületek karcállóságának, ezáltal élettartamának jellemzése. Célspecifikus eszközt készítettem, amellyel biztosítható az egyes felületeken készített karcok azonos körülmények között történő kialakítása. A karctesztek elvégzéséhez INSTRON 5965-os típusú szakítógépet használtam (5kN-os teljesítmény) 2kN-os pneumatikus oldalirányú befogó pofa igénybevételével. (5.ábra) Minden mérésnél biztosítottam a karctű azonos mértékű előfeszítését, egyúttal regisztráltam a karc kialakítása közben fellépő erő-elmozdulás görbét. A kartesztet a vizsgálati korongokon elvégeztem a felületkezelést megelőzően és követően. Az egyes korongokon 5-5 karcot készítettem. A szakítógép által létrehozott karcokat megvizsgáltam sztereomikroszkóppal és pásztázó elektronmikroszkóppal, illetve rögzítettem az adatokat. A kiértékeléshez BlueHill 3 szoftvert (Materials Testing Software, Instron, Norwood, MA, USA) alkalmaztam. (6. ábra)

5. Ábra: *INSTRON 5965 típusú szakítógép (saját képanyag)*



6. Ábra: *Karcvizsgálathoz alkalmazott célspecifikus eszköz (saját képanyag)*

3.1.2. Az alapanyagok felületi változásainak vizsgálata különböző savakkal végzett felületmódosítást követően

A mechanikai tulajdonságok vizsgálata után a korongok felületén történő változásokat megvizsgáltam különböző nagyítású mikroszkópok segítségével. Ezen kívül regisztráltam a felületi érdességet, a peremszögmérés során megállapítottam a felületek nedvesség taszító, illetve vonzó tulajdonságát is.

3.1.2.1 Sztereo- és pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatok

Sztereomikroszkóp (SM)

A sztereomikroszkóp egy olyan fénymikroszkóp melynek segítségével az adott tárgyról térbeli, egyenes állású, oldalhelyes képet látunk. A legkisebb maximális SM-vel vizsgálható struktúra mérete 0.25 μm. A SM csak kisebb, legfeljebb 100-szoros nagyításra használható, mivel nagyobb nagyítás estén csökken a mélységélesség, így romlik a térbeli látás. A SM segítségével egy átfogó képet kapunk a felület makroszkópos változásairól, a felület tisztaságáról. A vizsgálataim során Olympus SZX16, Olympus, Tokyo, Japan típusú sztereomikroszkópot használtam. Mindhárom csoportban lévő korongokat megvizsgáltam a felületkezelést megelőző és követő állapotban is, két

különböző nagyításon (0.7x és 2x). A megfigyelt felületekről felvételeket készítettem és digitális úton rögzítettem.

Pásztázó elektronmikroszkóp (SEM)

A pásztázó elektronmikroszkóp más néven szkenning elektron mikroszkóp olyan elektronoptikai eszköz, amely a vizsgált tárgy felszínének meghatározott területét irányított vékony elektronnyalábbal pontos minta szerint végigpásztázza, az elektronsugár és a tárgy kölcsönhatásából származó jeleket erre alkalmas detektorokkal érzékeli és ezeket megfelelően feldolgozva, az elektronsugár mozgásával szinkronizálva képileg kijelzi. Mivel az elektronsugár és a tárgy kölcsönhatásaként számos, az anyag adott felületére jellemző típusú jel keletkezik, lehetővé válik a minta különböző tulajdonságainak képszerű megjelenítése, vagy a vizsgált anyag tulajdonságainak, a vizsgálati terület helyének – képileg is azonosítható – meghatározása. A SEM legáltalánosabban használt sajátossága az, hogy a vizsgált anyagok felszínének alaki tulajdonságairól nagy felbontású és nagyítású, ugyanakkor nagy mélységélességű képet tud alkotni. A SEM felbontóképessége 0.25 nm, mely ezerszerese a SM-nak. A leggyakrabban alkalmazott eszköz a felületek minőségi paramétereinek leírására, a felületkezelési eljárás felületre kifejtett hatásának jellemzésére.

A vizsgálataim során Philips xl 30 típusú pásztázó elektronmikroszkópot használtam. A korongokról mindhárom csoportban a felületkezelést megelőzően és azt követően 100x és 1000x nagyításon felvételeket készítettem SEM segítségével. A nagy nagyítású felvételeken látható, hogy az egyes kezelések hatására milyen morfológia-változás következett be.

3.1.2.2 Felületi érdesség vizsgálata felületi érdességmérő és konfokális mikroszkóp segítségével

Felületi érdességmérő

A minták kiindulási felületi érdességét a savmaratást megelőzően felületi érdességmérővel határoztam meg. A mérések eredményei összehasonlítási alapot nyújtanak az érdesség változásáról a felületkezelés folyamata után. A vizsgálatokat minden csoportban (Ti Grade 2, Ti Grade 5, UFSZ Grade 2) 5-5 korongon végeztem el,

Mitutoyo Surftest - 211 (Gyártási szám: 019654) nevű készülékkel. A műszer mérési beosztása: 0.01 μm, a mérési tartomány: 0.05-40 μm. A mérések során a felületi érdesség jellemzésére szolgáló értékek közül az irodaloban legelfogadottabb Ra értéket rögzítettem, mely a felületi elemek kiemelkedéseinek magasságkülönbségét adja meg. Minél nagyobb az Ra érték, annál nagyobb a felületi érdesség.

Konfokális mikroszkóp

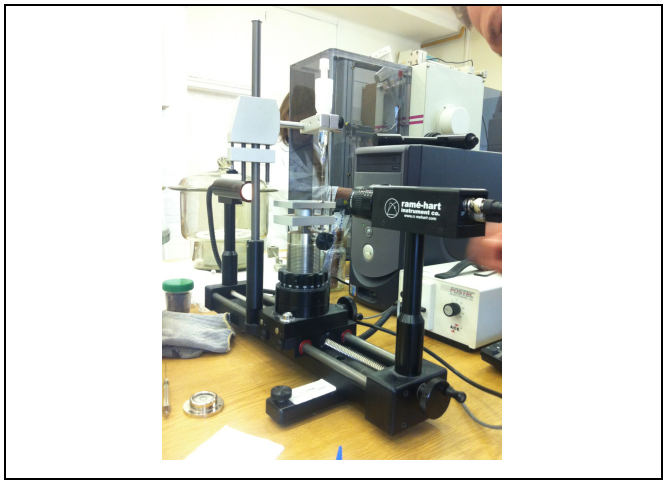
A konfokális pásztázó mikroszkóp egy olyan speciális fénymikroszkóp, amiben a tárgy képe az úgynevezett konfokális leképezés révén, valamint a tárgy mozgatásával pontról pontra készül. A tárgyat megvilágító lézer fényforrás sugara egy lyukdiafragmán át lép be a mikroszkópba, és az objektíven keresztül fókuszálva érkezik a tárgynak egy a kiválasztott síkban lévő egy pontjára. Erről a pontról visszaszóródott fénysugár leképezi a tárgypontot. A kiválasztott tárgy egy vékony szeletének a képe pásztázás közben pontról pontra alakul ki. Mind a pásztázás vezérlését, mind a leképezett pontok koordinátáinak és fényességadatainak a rendezett gyűjtését és tárolását számítógép végzi. A rögzített adatok közül az implantátum alapanyagok jellemzésére az Ra, Rq és Rz értékek alkalmasak.
Ra: az elemek kiemelkedéseinek magasságkülönbsége
Rq: a kezelt és nem kezelt felszín hányadosa
Rz: az elemek távolságának átlaga.
Wenneberg és mtsai szerint az ideálisnak mondható felszín értékei: Ra: 1-2 μm, Rq: 11.6 μm, Rz: 1.5. [59][132][83]

A konfokális mikroszkóp adatainak segítségével háromdimenziós képet nyerünk az adott anyag felületéről, ennek segítségével pedig meghatározható a felületi érdesség mértéke. Ebből kifolyólag a konfokális mikroszkóp nagy szerepet kap az implantátum alapanyagok felületi morfológiájának kutatásában, vizsgálatában.
Vizsgálatom során a felületkezelést követően Alicona Infinite Focus típusú konfokális mikroszkóppal mértem a korongok felületi érdességét. A műszer hozzáférési idejének limitációja miatt a méréseket csak az UFSZ Grade 2 alapanyagon végeztem el. A korongokon egységnyi vizsgálati hosszt jelöltem ki, egy korong esetében 5 mérést végeztem. A mérés során rögzítettem az Ra és Rz értékeket.

3.1.2.3 Peremszögmérés

A folyadék molekuláira az anyagok felületén lévő molekulák vonzóerőt fejthetnek ki. Ha ezeknek az erőknek a folyadék molekuláira kifejtett hatása egy szilárd felületen nem hanyagolható el, akkor a folyadék jobban, vagy kevésbé terül szét azon, nedvesíti, vagy kevésbé nedvesíti azt, attól függően, hogy a vonzó vagy taszító erők mekkorák. A nedvesítés mértékét a nedvesítési peremszöggel jellemezzük. Amennyiben a peremszög kisebb mint 90°, akkor az adott felület hidrofil (részlegesen nedvesíthető), ha nagyobb 90°-nál, akkor az adott felszín hidrofób (részleges nem nedvesíthető).

A peremszögmérést a Ramé-hart típusú berendezésen végeztem. (7. ábra) A korongok felületkezelését követően mértem az UFSZ Grade 2 minták nedvesítési peremszög értékét. A vizsgálatok a Budapesti Műszaki Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, Műanyag és Gumiipari Laboratórium együttműködésével történtek, így a műszer hozzáférési limitációja miatt a méréseket csak az UFSZ Grade 2 alapanyagon végeztem. A mérések eredményéből meghatároztam, hogy a felületkezelést követően kialakuló felület hidrofil vagy hidrofób tulajdonságokkal rendelkezik. Korongokon végzett méréseimet “nyugvó csepp” módszerrel készítettem. A méréshez desztillált vizet használtunk. A mérések végig 23°C-on és 50%-os páratartalom mellett, termométerrel szabályozva történt. Minden típusú mintán 5-5 mérést végeztem el.



7. Ábra: *Ramé-hart típusú peremszögmérő (saját képanyag)*

A vizsgálataim során gyűjtött adatok kiértékelése Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) instat+ 3.3 és Python 3.7.4 szoftverrel történt. A kiértékelés során a mérések átlagát, szórását és relatív szórását határoztam meg. A relatív szórás megadja, hogy az azonos mintán mért értékek azonosak (homogének), vagy mutatnak –e valamilyen heterogenitást (azaz nem elfogadható a szórásuk). Huzsvai L. besorolása szerint a 10-20%-os érték közepesen változékony adatokat, 20-30%-os érték erősen változékony adatokat jelöl. 30% felett szélsőségesen ingadozó adatokról beszélhetünk. Ebben az esetben az átlag nem lenne alkalmas az adatok jellemzésére, mert ez a nagy szórás nem elfogadható [133]

Két minta összehasonlítása esetén Mann-Whitney-Wilcoxon tesztet, három vagy több minta esetén Kruskal-Wallis próbát alkalmaztam. Mindkét esetben a szignifikancia szintet 0.05-nek határoztam meg.

Két változó kapcsolatának vizsgálata korreláció vizsgálattal történt. A korreláció arra a kérdésre ad választ, hogy van-e kapcsolat két vagy több mennyiségi változó között, és ha igen, az mennyire szoros. A determinációs együttható (R^2) a lineáris típusú korrelációs kapcsolat mérőszáma. Minél inkább közelít az érték 1-hez annál erősebb a kapcsolat. [134] (4. Táblázat)

4. Táblázat: *A korrelációs vizsgálat összefoglaló táblázata*

Kapcsolat a változók között	**Determinációs együttható**
Nagyon erős	1.00 to 0.81
Meglehetősen erős	0.81 to 0.49
Mérsékelt	0.49 to 0.25
Gyenge	0.25 to 0.09
Semmi	0.09 to 0.00

3.2 In vivo vizsgálatok különböző felületmódosítású implantátumok behelyezését követően

Az in vivo kutatások során egy randomizált vizsgálatot végeztünk a SE Arc, Állcsont, Szájsebészeti és Fogászati Klinika, járóbeteg osztályán. A kutatás célja három különböző fogászati implantátum felületkezelés típus hatásának vizsgálata a másodlagos stabilitásra, korai terhelés estén. A vizsgálatban jó általános állapotú 18 évnél idősebb, legalább egy foghiánnyal rendelkező, implantációs fogpótlásra váró páciensek vettek részt. A beavatkozásokat megelőzően a páciensek szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak a vizsgálat előnyeiről, hátrányairól, esetleges szövődményekről és ezt követően írásos beleegyezésüket adták. A kutatást az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte (engedélyszám: OGYÉI/55197/2019), a vizsgálatokat a Helsinki deklarációnak (2013) megfelelően végeztük.

A részvételi kritériumok az alábbiak voltak: részleges sorközi vagy sorvégi foghiánnyal rendelkező páciensek, ahol az anatómiai viszonyok megengedik az implantátumon elhorgonyzott fix fogpótlás készítését; jó páciens együttműködés; megfelelő vagy jó szájhigéne; befejeződött kemény- és lágyszövet gyógyulás az implantáció helyén; a fogeltávolítás és az implantáció között minimum két hónap maximum egy év telt el.

A kizáró kritériumok az alábbiak voltak: általános szájsebészeti kontraindikációk (pl: kezeletlen általános megbetegedések, fej-nyak régióban történt sugárterápia, kemoterápia, korábbi vagy jelenlegi biszfoszfonát vagy denosumab kezelés); befejezetlen gyógyulás az operálandó területen; nem megfelelő csontkínálat, csontpótlás szükségessége a műtéti területen; korábbi alveolus prezerváció vagy csontpótlás a műtéti területen; 5 mm-nél nagyobb parodontális tasak a szomszédos fogaknál; gyenge szájhigiénie; dohányzás, több mint 10 szál cigaretta/nap esetén.

A három különböző implantátum típusnak megfelelően három csoportot hoztunk létre. Az első csoportban alumínium-oxiddal homokfúvott és savmaratott, SA felszínű implantátumokat ültettünk be (alumina sandblasted and acid-etched, Osstem Implants, Seoul, South Korea). A második csoportban szintén kombinált, alumínium-oxiddal homokfúvott és savmaratott felületmódosításon átesett, SLA felszínű implantátumokat ültettünk be (sandblasted, large-grit and acid-etched, Straumann, Basilea, Swiss). Bár a

két csoportban a felületkezelési eljárás megegyezik, de mivel a gyártó cég más így az alumínium szemcsék mérete és a savak összetétele, százaléka különbözik. A harmadik csoportban pedig nano méretű hidoxi-apatit bioanyag bevonatú, NH implantátumokat helyeztünk be (bioabsorbable apatite nanocoating, Osstem Implants, Seoul, South Korea). Minden vizsgálati csoportban 20-20 páciens vett részt. A páciensek számítógép által randomizált rendszer segítségével oszlottak meg a különböző csoportok között.

Vizsgálati protokoll

A páciensek általános és fogászati anamnézisét az első ülés alkalmával rögzítettük. A szükséges fogorvosi beavatkozásokat az implantátumok beültetését megelőzően a páciensek kezelőorvosa végezte el. Így a műtét időpontjára a páciensek szanált szájüregi státusszal érkeztek. A csontkínálat felmérése céljából minden páciensről alacsony sugárterhelésű, háromdimenziós Cone Beam Computer Tomography (CBCT) felvétel készült. A műtéti beavatkozásokat két, jól képzett dento-alveoláris szájsebésszel együtt végeztem el (JFÁ, KGY, KK).

Az implantációt minden esetben lokális érzéstelenítésben (4 ml Ultracain Ds Forte), a szomszédos fogak intracerviculáris sulcusába kiterjesztett, közép-gerincéli metszésből végeztük el. Az implantátumágyat a gyártócégek által javasolt sebészi protokoll szerint alakítottuk ki. A behelyezett implantátumok méretét (hossz, átmérő) előzetesen az egyedi igényeknek megfelelően választottuk ki. Minden implantátumot kézi bevivővel, nyomatékkulcssal helyzetük be. Az *első csoportban* (SA csoport) SA felszínű (Osstem) implantátumokat helyeztünk be. A Grade 4 alapanyagból készült implantátumok felületkezelése során a homokfúvásra 250~500 μm szemcseméretű alumínium-oxid szemcséket használnak, majd ezt követően a felszínt mikormorfológiáját hidrogénklorid, kénsav és nitrogénsav elegyével alakítják ki. A felületi érdesség Ra értéke: 2.5~3.0 μm. A *második csoportban* (NH csoport) NA felszínű (Osstem) implantátumokat ültettünk be. Az NA felszín kialakítása során az alumínium-oxidos homokfúvást követően a felület 10 nanaométeres vastagságú, bioaktív hidroxi-apatit (HA) réteggel vonják be. A hidroxi-apatit réteg kötődési ereje 75MPa, az anyag felületi érdességének Ra értéke: 2.5~3.0 μm. A *harmadik csoportban* (SLA csoport) SLA felszínű (Straumann) implantátumokat helyeztünk be. Az SLA felület kialakítása során a Grade 4 alapanyagot nagy 250~500 μm

szemcseméretű anyaggal homokfújják, majd sósav és kénsav kombinációjával maratják. Az implantátumok felületi érdessége ~1.5 μm.

A behelyezést követően lemértük az implantátumok primer stabilitását Periotest, illetve rezonancia frekvencia analízis mérési eljárással. Az implantátumokba ínyformázó csavart helyeztünk be, majd a sebet egyszerű csomós öltésekkel zártuk. A műtéteket követően kontroll röntgenfelvételt készítettünk minden esetben. A varratokat két héttel a beavatkozást követően távolítottuk el. Hat héttel az implantátum behelyezést követően a gyógyulási folyamatokat röntgenfelvétellel kontrolláltuk, megmértük a szekunder stabilitást és megkezdődött a fogpótlás készítésének folyamata, mely három napot vett igénybe. Az implantátumokra csavaros rögzítésű, fix korona vagy hídpótlások készültek. Három hónappal a fogpótlások átadása után a pácienseket visszarendeltük kontroll vizsgálatok céljából. A kontroll vizsgálatok során klinikai és radiológiai vizsgálatok történtek. A kutatás lezárulását követően a pácienseket a szokásos implantációs, hosszú távú követés szerinti kontroll vizsgálatokra rendeljük vissza félévenként.

3.2.1 Primer és szekunder stabilitás mérése

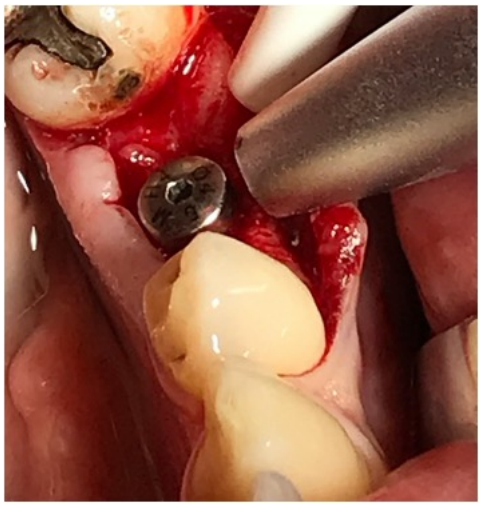
A kutatás elsődleges célja a különböző módosítású felületek osszeointergációra kifejtett hatásának vizsgálata volt. Ennek meghatározására az implantátumok stabilitásának műszeres vizsgálatát alkalmaztuk. Az implantátumok stabilitásából megállapítható az osseointergáció mértéke és az implantátum terhelhetősége. Jelen vizsgálatban az implantátumok korai, hat hetes terhelhetőségét vizsgáltuk. Annak érdekében, hogy meg tudjuk állapítani, hogy a behelyezést követő hatodik hétre kialakul-e a megfelelő szekunder stabilitás és az implantátumok terhelhetők-e, lemértük az implantátumok primer stabilitását közvetlenül a behelyezést követően, majd a szekunder stabilitást hat héttel a beültetést követően és a mért adatokat összehasonlítottam. A mérésekhez két különböző berendezést használtuk: Periotest, Osstell. Az adott implantátumok stabilitását minden esetben, mindkét műszerrel egymás után regisztráltuk.

Az adatok normál eloszlásának meghatározására Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztam. A primer és szekunder stabilitás adatai közötti szignifikanciát Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztek segítségével határoztam meg.

3.2.4 Periotest mérési eljárás

A Periotest (Medizintechnik Gulden, Modautal, Germany) mérési eljárás a természetes fogak és az implantátumok stabilitásának vizsgálatára alkalmas. A mérési folyamat során a készülék fejében lévő fémrudacska a vizsgálandó tárgynak ütközik, majd a visszaverődés paraméterei alapján egy periotest mérőszámot kapunk (PTV), mely a tárgy stabilitását jellemzi. A Periotest mérési tartománya +50 (legmagasabb mobilitás) és -8 (legalacsonyabb mobilitás) között van.

A vizsgálat során az implantátumok beültetését követően ínyformázó csavart helyeztünk be, majd buccális irányból Periotest mérést végeznünk. (8.ábra) Minden mérést háromszor végeztünk el, átlagot számoltunk és azt rögzítettük. *Bilhan és mtsai* 2015-ös tanulmányuk eredményeként lejegyezték, hogy a buccális irányból elvégzett Periotest eredmények jellemzik legmegfelelőbben az implantátumok stabilitását. Szintén ez a tanulmány írja le, hogy elegendő csak ebből az irányból mért stabilitás eredmény ahhoz, hogy valós értéket kapjunk. [135]



8. Ábra: *A behelyezett implantátum primer stabilitásának mérése az ínyformázó csavar betekerése után, Periotest segítségével (saját képanyag)*

3.2.5 Rezonancia frekvencia analízis (Osstell)

Az Ostell készülékkel rezonancia frekvencia analízis elvén mérhető az implantátumok stabilitása. A mérés első lépéseként egyedi, implantátum típustól függő transzdúcert kell

csavarral az implantátumba rögzíteni. Ezt követően a készülék mérőfejét a transzdúcerhez érintve, az piezoelekrtomos hatás elvén meghatározott frekvenciatartományban rezgést generál, majd a különböző frekvenciájú rezgések és az implantátum kölcsönhatása alapján mérőszámmal jelzi az implantátum stabilitását. A készülék mérőszáma Implant Stability Quotient (ISQ), mely tartománya 1-100 között van. A közepes és magas primer stabilitás értéke 50-70 ISQ között van, a terhelés szempontjából megfelelő ISQ érték 65 felett van.

Vizsgálatunk során az ISQ értékeket mértük közvetlenül a műtétet követően (9.ábra), majd hat héttel az implantátum behelyezését követően. Az értékeket buccális és orális oldalról is megmértük kétszer majd az értékeket átlagoltam és rögzítettem.

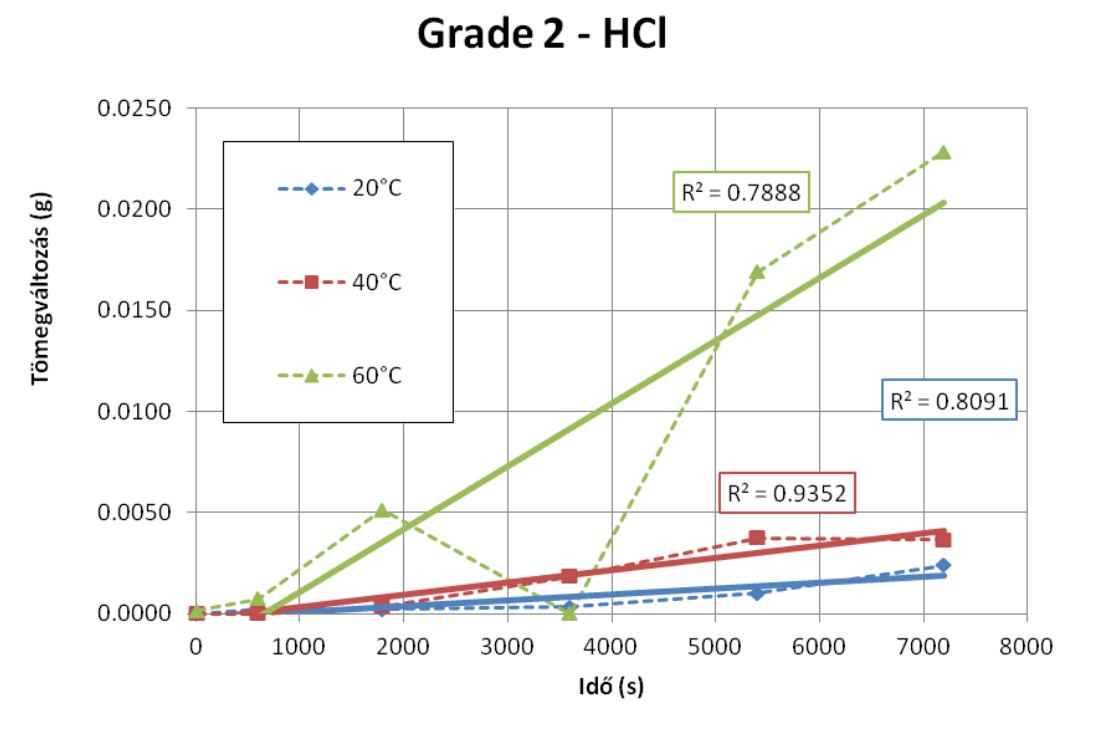
9. Ábra: *A behelyezett implantátum primer stabilitásának mérése Osstell segítségével, speciális transzdúceren keresztül (saját képanyag)*

4. EREDMÉNYEK

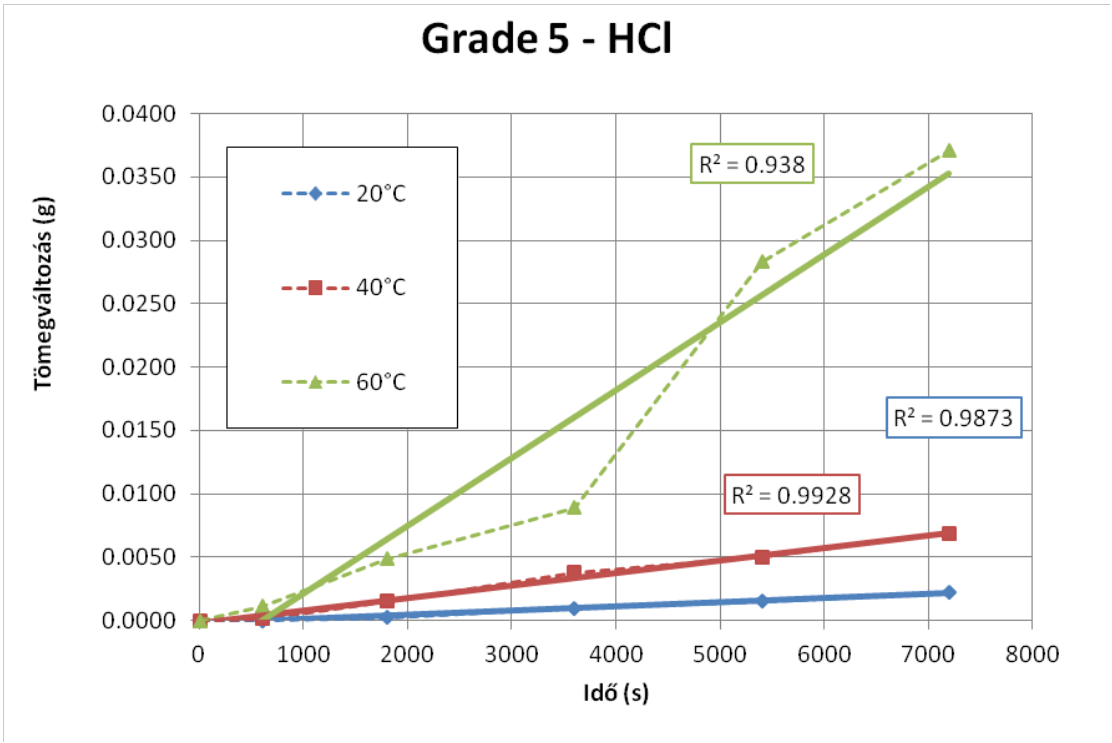
4.1 Mechanikai tulajdonságok vizsgálatának eredménye

4.1.1 Tömegmérés eredménye

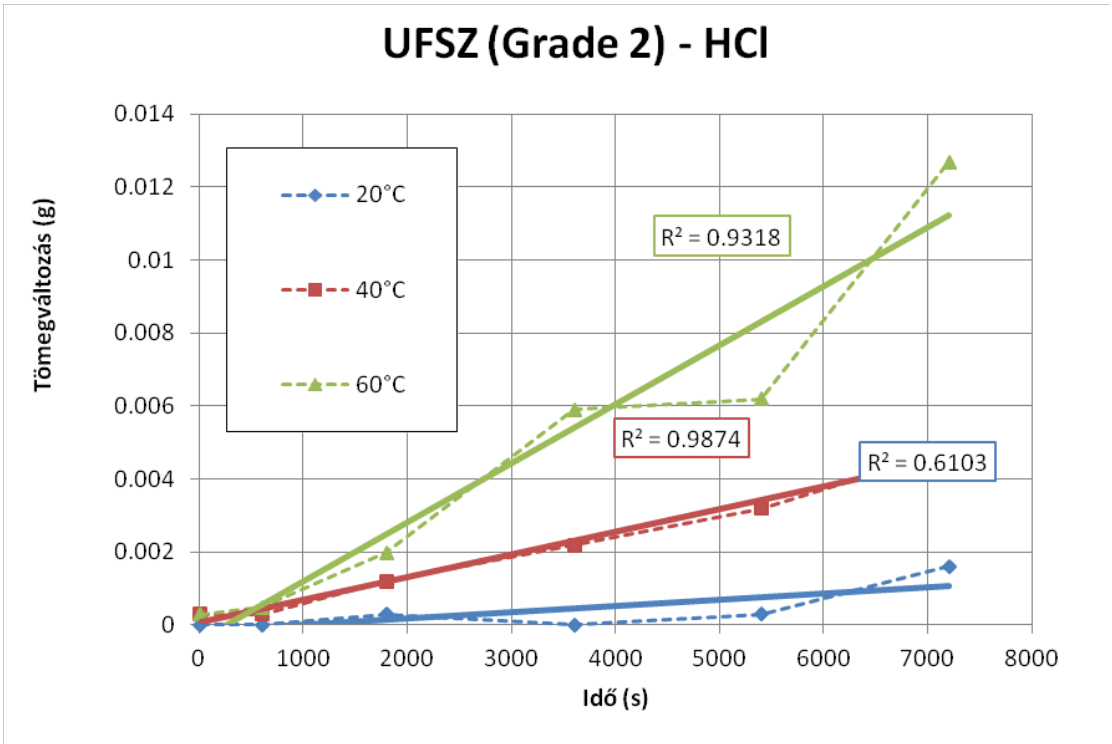
A korongok tömegét megmértem a felületkezelések előtt és után egyaránt mind a három csoportban. Az egyes csoportokban megfigyelhető tömegváltozásokat a különböző felületkezelések után az alábbi diagramok mutatják. Ahol egyértelmű mérési hiba volt (a felületkezelt korong tömege nagyobb volt, mint az esztergálté - egy esetben fordult elő), ott ezt az értéket a diagramon 0-val helyettesítettem. A felvett pontokra minden esetben egyenest lehet illeszteni (a hiba 8% alatt van).



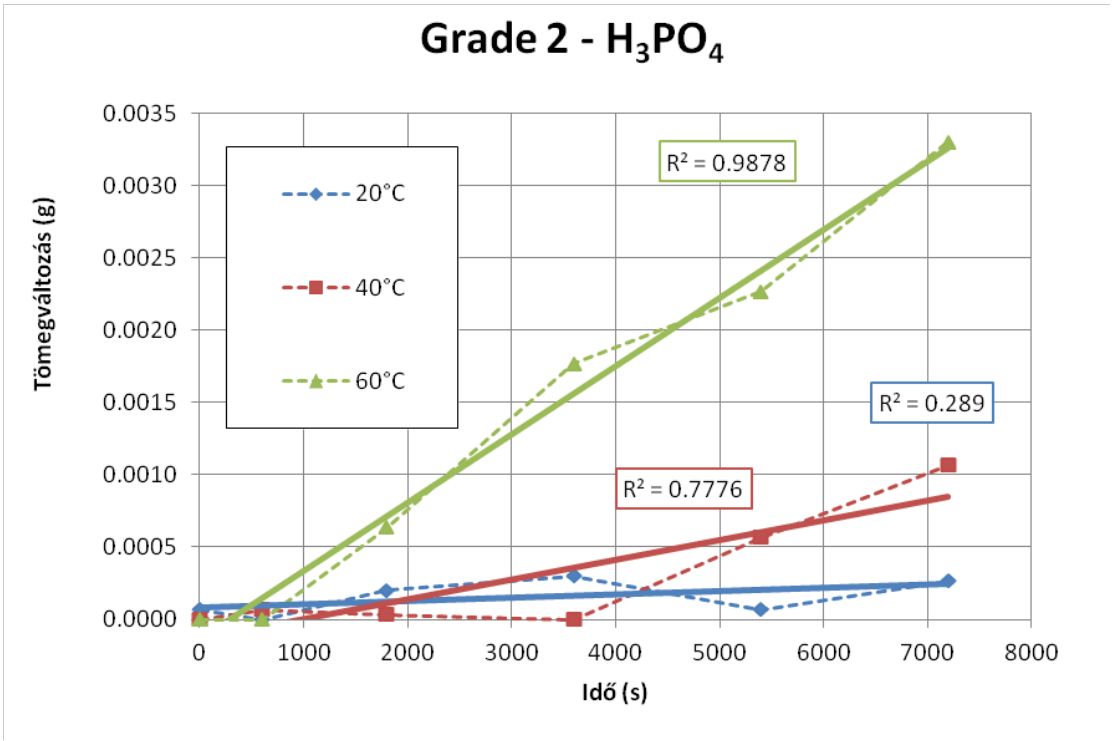
10. Ábra: *Ti Grade 2 korongok tömegváltozása HCl maratópác esetén, az idő és a hőmérséklet függvényében.*



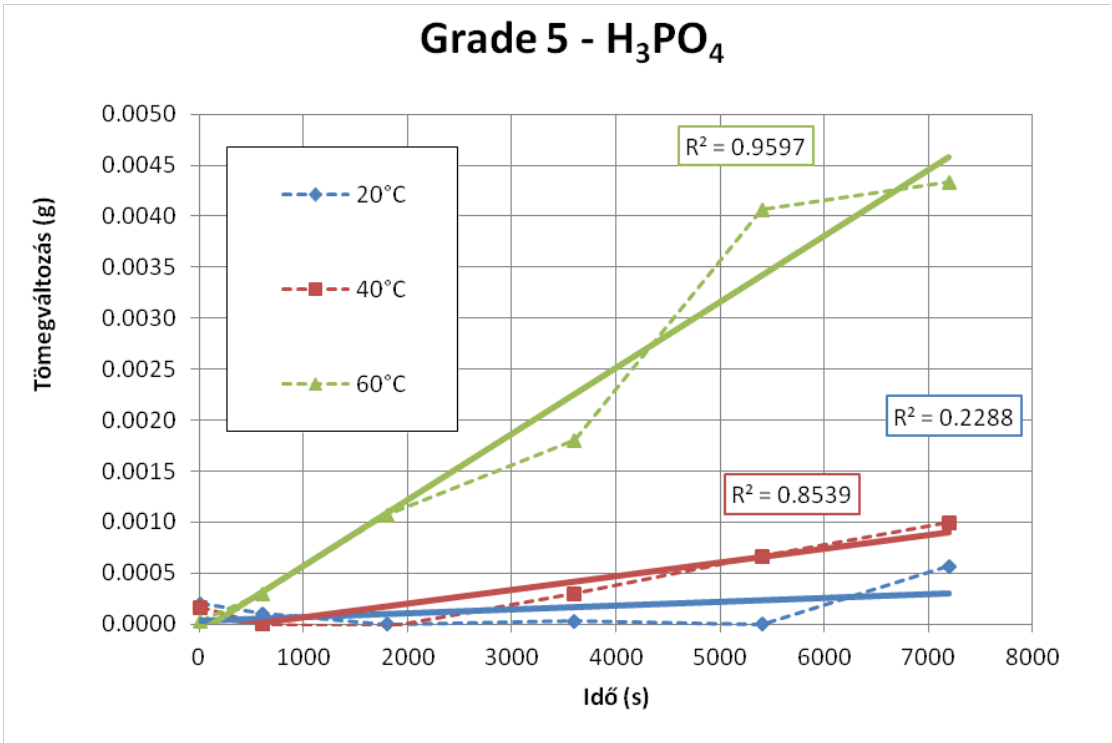
11. Ábra: *Ti Grade 5 korongok tömegváltozása HCl maratópác esetén, az idő és a hőmérséklet függvényében.*



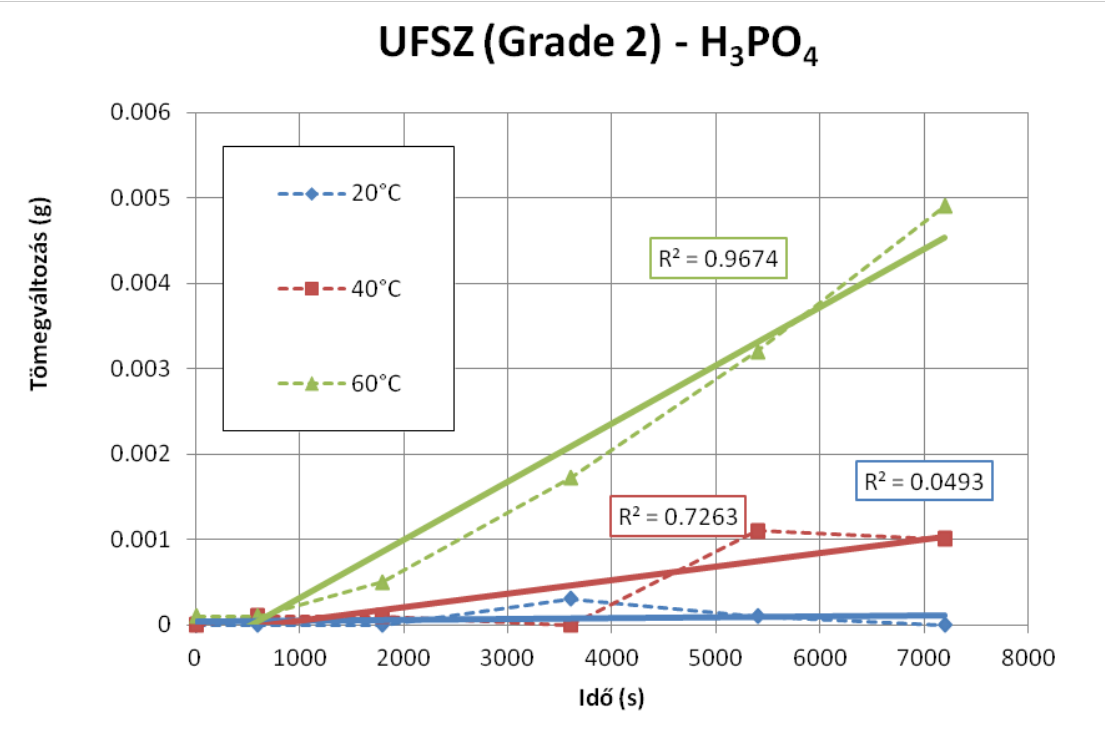
12. Ábra: *UFSZ Grade 2 korongok tömegváltozása HCl maratópác esetén, az idő és a hőmérséklet függvényében.*



13. Ábra: *Ti Grade 2 korongok tömegváltozása H_3PO_4 maratópác esetén, az idő és a hőmérséklet függvényében.*



14. Ábra: *Ti Grade 5 korongok tömegváltozása H_3PO_4 maratópác esetén, az idő és a hőmérséklet függvényében.*



15. Ábra: *UFSZ Grade 2 korongok tömegváltozása H_3PO_4 maratópác esetén, az idő és a hőmérséklet függvényében.*

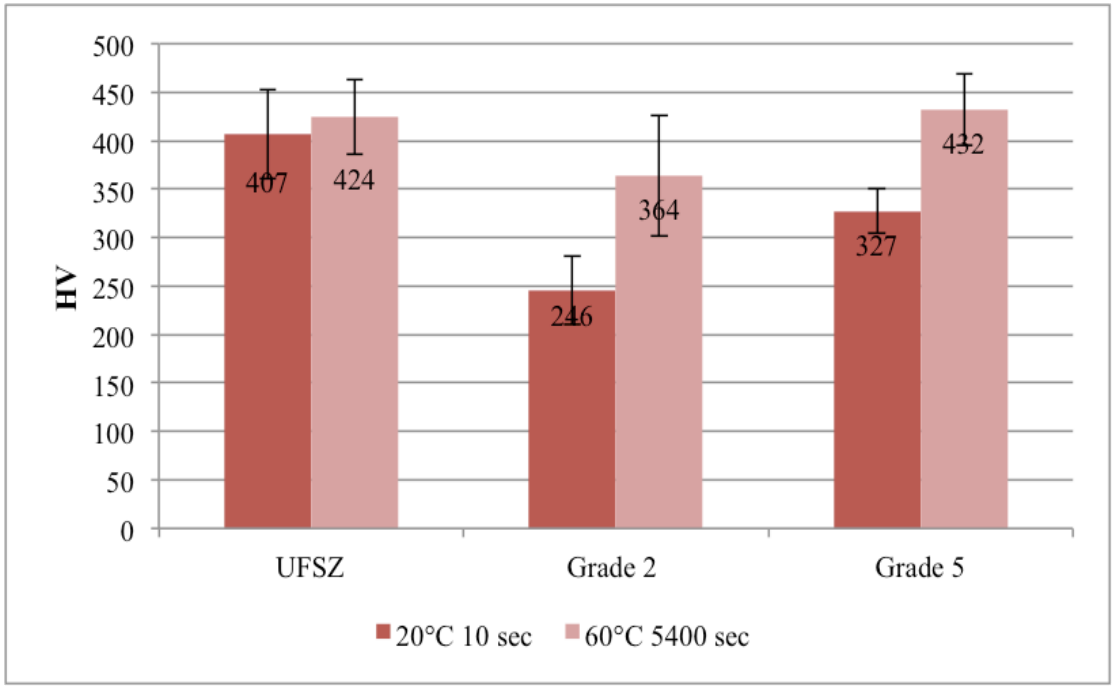
A hőmérséklet és az idő növekedése mindkét sav esetén, egyaránt jelentősen növelte az anyagfogyást. Az eredményekből leolvasható, hogy minden csoport esetén a 30%-os HCl sokkal hatékonyabb, mint a 85%-os H_3PO_4.

A 30%-os HCl sav alkalmazása során megfigyelhető, hogy a tömegcsökkenés mértéke UFSZ Grade 2 alapanyag esetén kisebb, mint a hagyományos szemcseméretű titán ötvözeteknél. A 85%-os H_3PO_4-vel történő savmaratás során az anyagcsökkenés egyforma a három alapanyagnál.

4.1.2 Keménység és keménység eloszlás mérésének eredményei

A keménységet, illetve annak eloszlását a korongok felületén a felületkezelést követően mértem le. Mind a három csoportban a HCl használatát követően magasabb keménységet mérhetünk mind a H_3PO_4 használata után. Mindkét sav alkalmazását követően

megfigyelhető, hogy az idő és a hőfok emelkedésével a keménység is nő. A mért értékek szignifikánsan különböznek a három anyagtípus esetében, mind a 20°C-os 10 másodperces (p=0.00), mind pedig a 60°C-os 5400 másodperces (p=0.00) kezelés esetén. A keménység növekedésének mértéke UFSZ Grade 2 esetén a legkisebb az idő és a hőfok növelésével (p=0.07), de nincs szignifikáns különbség. Ebben a csoportban rövid behatási idő és alacsonyabb hőfok esetén nagyobb keménység mérhető, mint Ti Grade 2 és Ti Grade 5 csoportokban. A Ti Grade 2 alapanyag keménysége minden esetben kisebb, mint a Ti Garde5 és UFSZ Garde 2 alapanyag keménysége. Ti Grade 5 és UFSZ Grade 2 keménysége közel azonos. Mindkét hagyományos szemcseméretű csoportban a savazási idő és a hőfok növelésével szignifikáns különbség figyelhető meg az értékek között. Ti Grade 2 (p=0.00), Ti Grade 5 (p=0.00). (7.diagram) A keménység eloszlása a korongok felületén minden csoportban egyenletes volt.

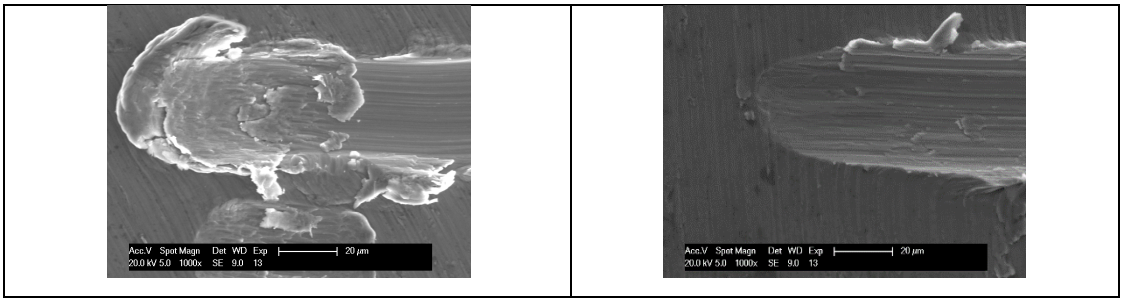


16. Ábra: *A három vizsgálati anyag keménységének változása HCl maratópác alkalmazása esetén 20℃ 10 sec és 60℃ 5400 sec behatási idő alatt.*

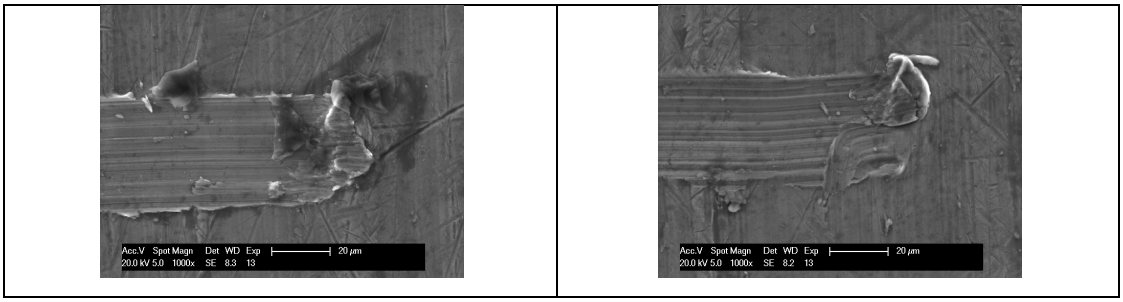
4.1.3 Karcteszt eredménye

A sztereomikroszkópos vizsgálatok nem mutattak különbséget az egyes csoportok között. Pásztázó elektronmikroszkóppal a Ti Grade 2 esztergált korongok felületén sekélyebb, egyenes szélű karcok figyelhetők meg. A karctű által eltávolított anyag elkenődött, nem pattogzott le. Ezzel szemben az esztergált Ti Grade 5 és UFSZ Grade 2 korongokon a karcok széle egyenetlenebb, az eltávolított anyag lepattogzott, a karc végén az anyag felhalmozódik nem pedig elkenődik. A karcok mélysége nagyobb. (10.ábra)

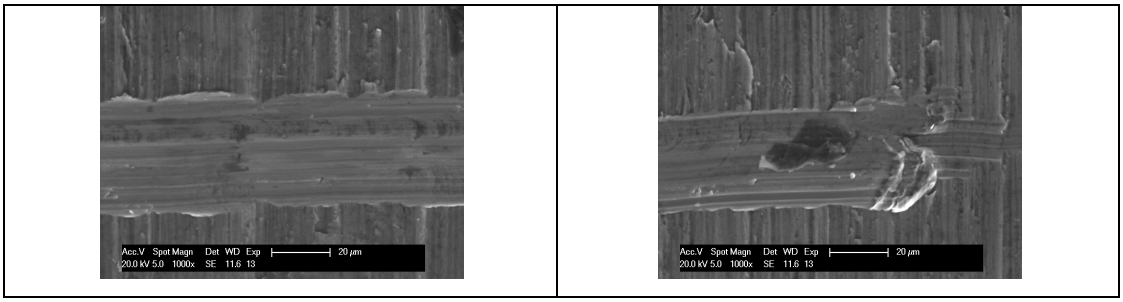
Ti Grade2 esztergált



Ti Grade 5 esztergált

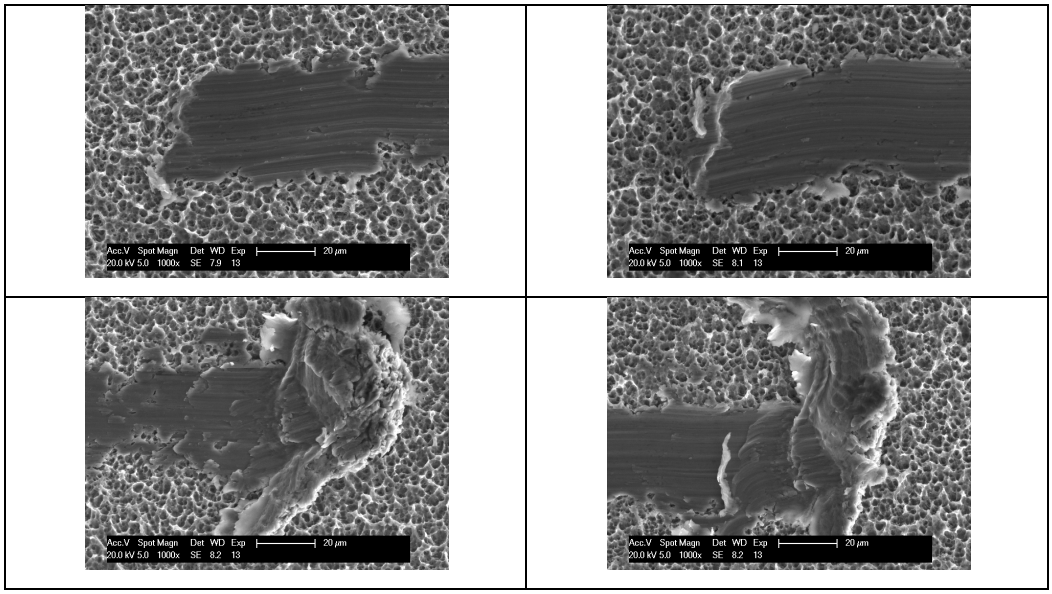


UFSZ Grade 2 esztergált



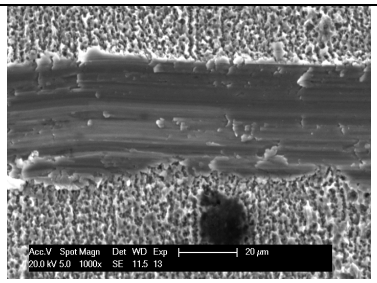
17. Ábra: *A karteszt vizsgálata során rögzített SEM felvételek mindhárom alapanyag esztergált felületén 1000x nagyításon. (saját képanyag)*

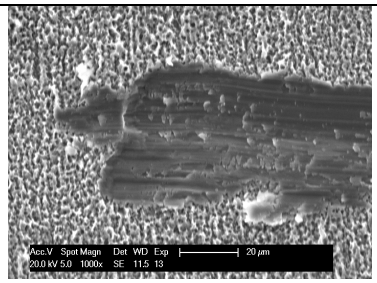
A felületkezelést követően a hagyományos szemcseméretű titán korongoknál megfigyelhető, hogy a karctű teljesen eltávolítja azt a réteget, amelyet a savmaratás érintett. A savak hatására kialakult lakúnák és tubulusok eltűnnek teljesen. (11.ábra)



18. Ábra: *Karcteszt vizsgálata során rögzített SEM felvételek Ti Grade 2 és 5 alapanyagokról, 1000x nagyításon, savmaratást követően. (saját képanyag)*

Ezzel szemben az UFSZ Grade 2 korongok esetén a karctű által eltávolított réteg alatt, ugyan kis számban, de megfigyelhetők a tubulusok és a lakúnák. (12.ábra)





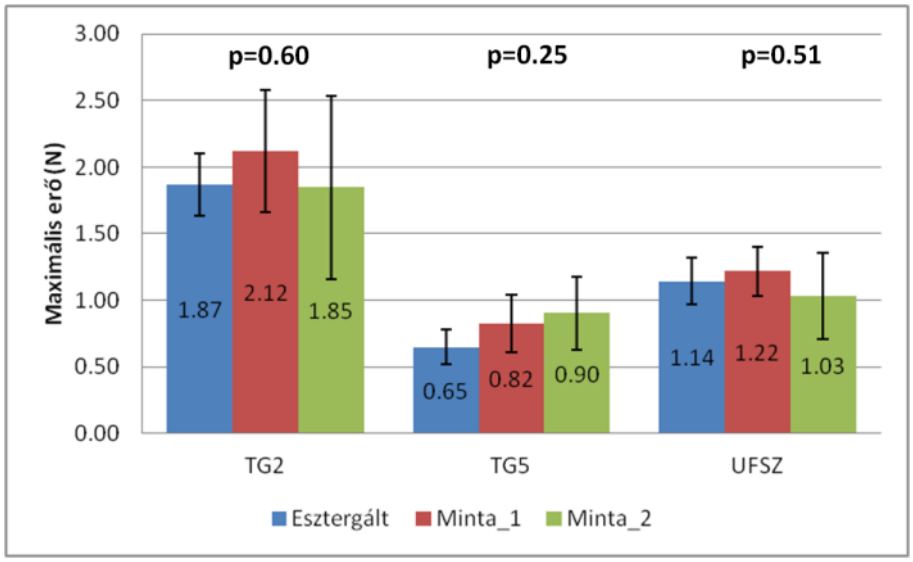
19. Ábra: *Karcteszt vizsgálata során rögzített SEM felvételek UFSZ Grade 2 alapanyagról 1000x nagyításon, savmaratást követően. (saját képanyag)*

A szakítógép által regisztrált erőértékek változását összehasonlítva a különböző alapanyagú korongokon létrehozott 5-5 karc esetén, nem kaptam szignifikáns különbséget. Az egyik mintánál (TG2_S16) nagyon nagy a szórás érték, így nagy a relatív hiba is. Ezt egy kiugró érték okozza, amelyet, ha kiveszünk, akkor a relatív hiba is visszaesik 37%-ra, így a mérési eredményem értékelhető. (5.táblázat)

5. Táblázat: *A szakítógép által regisztrált, mintánkénti 5-5 karchoz tartozó érték átlaga szórása és relatív szórása (variációs koefficiens).*

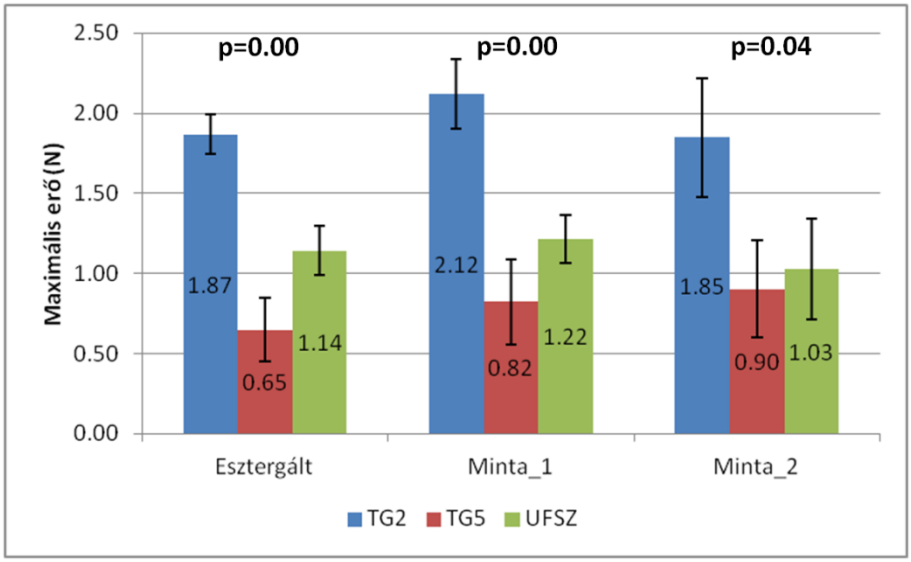
Minta	Átlag	Szórás	CV
TG2_esztergált	1.87	0.23	0.12
TG2_S9	2.12	0.46	0.22
TG2_S16	1.85	0.69	0.37
TG5_esztergált	0.65	0.13	0.20
TG5_S9	0.82	0.22	0.27
TG5_S16	0.90	0.27	0.30
UFSZ_esztergált	1.14	0.18	0.16
UFSZ_S27	1.22	0.18	0.15
UFSZ_S34	1.03	0.32	0.31

Az azonos alapanyagú minták esztergált felszínű, 30%-os HCl oldattal és 85%-os H_3PO_4 oldattal maratott korongjait egymással összehasonlítva, nincs szignifikáns különbség az eredmények között. (8.diagram).



20. Ábra: *A három vizsgált alapanyag karcteszt elmozdulási-erőértékeinek eloszlása esztergált felszín, HCl (minta 1) és H_3PO_4 (minta 2) maratópác alkalmazása esetén.*

A különböző alapanyagú mintákat egymással összehasonlítva szignifikáns eltérést láthatunk a minták maximális erőértékei között. A Ti Grade 2 mintákon minden esetben nagyobb erőértéket mértünk, mint a Ti Grade 5 és a UFSZ Grade 2 mintákon. UFSZ Grade 2 mintákon mért erőérték eredmények minhárom felszín esetén magasabbak, mint Ti Grade 5 korongok esetén. (9.diagram)

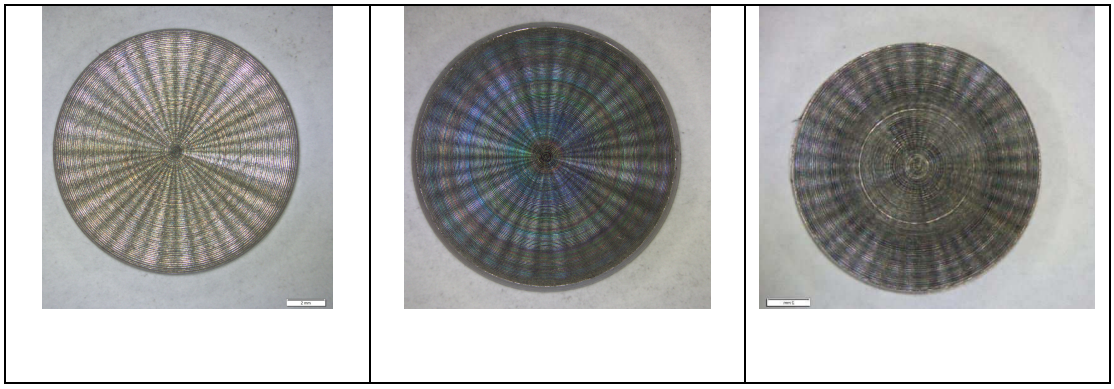


21. Ábra: *A három vizsgált alapanyag karcteszt elmozdulási-erőértékeinek eloszlása.*

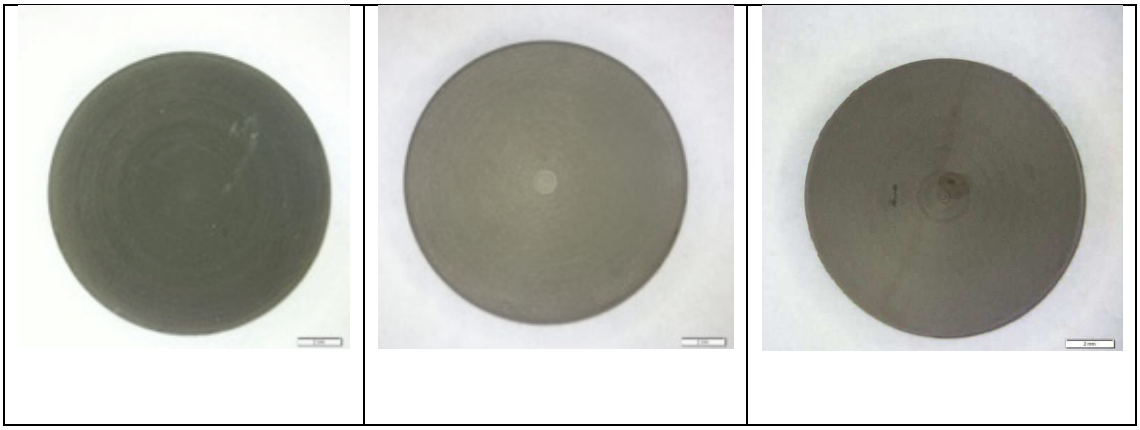
4.2 Felületmódosítás vizsgálatának eredményei

4.2.1 Sztereo- és pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatok eredménye

A kezdeti állapotban, az esztergálást követően a készített felvételeken megfigyelhetők az esztergagép munkájának szabályos nyomai a korongokon mind a három típusú titán alapanyagnál. Jól láthatók a képeken az esztergakés húzta barázdák, a letörésből eredő kis csonk a korong közepén, kisebb karcolások. Ezen a nagyításon a felszíni morfológia mindhárom csoport esetén azonos. (13.ábra) Savakkal történő maratás után a felszínről az esztergagép nyomai a barázdák eltűnnek, homogén felszín jelenik meg. A felületek mattá válnak. SM nagyítási szintjén a homogenitásban nincs különbség a savak alkalmazása és a behatási időtartam között. Mindhárom csoport estén azonos morfológiájú felszín jelenik meg. (14.ábra) A vizsgálat során megfigyeltem, hogy néhány korong esetében különös foltok jelentek meg a felületen, de sem a keménységértékek alakulásában, sem a felületi érdesség szempontjából nem mutattak különbséget a folton belüli és kívüli területek. (14.ábra)

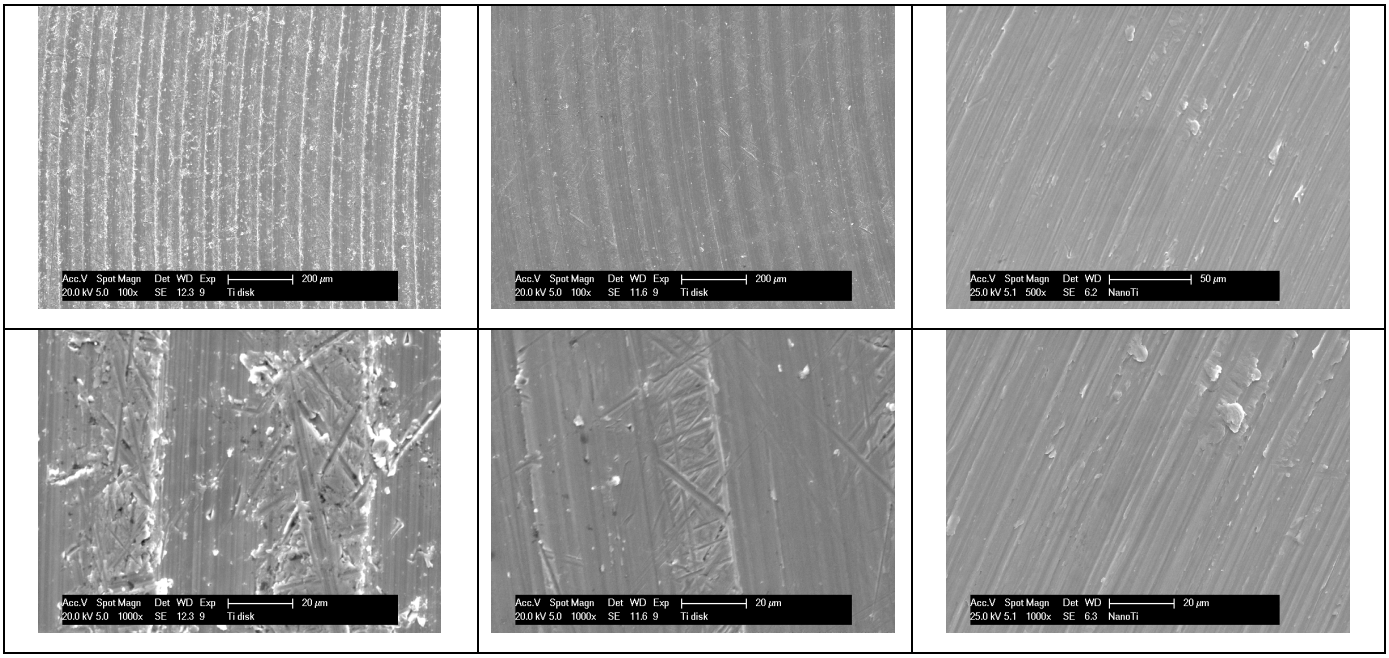


22. Ábra: *2x nagyítású SM felvételek a vizsgálati korongokról, esztergálást követően. Bal oldal: Ti Grade 2, középső: Ti Grade 5 és jobb oldal: UFSZ Grade 2. (saját képanyag)*



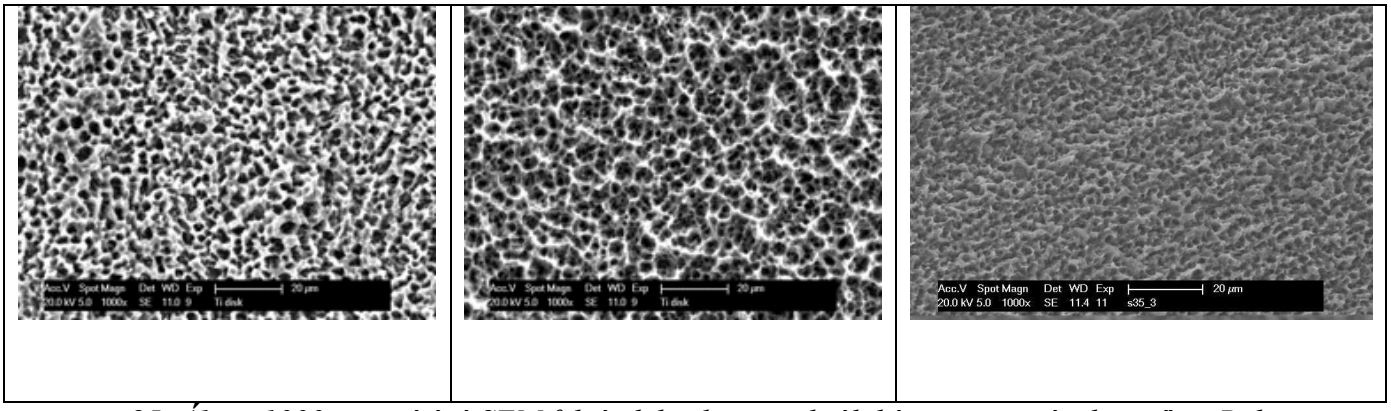
23. Ábra: *2x nagyítású SM felvételek a korongokról, kémiai maratást követően. Bal oldal: Ti Grade 2, középső: Ti Grade 5 és jobb oldal: UFSZ Grade 2; Oldat: 30% HCL; Idő: 3600 sec; Hőmérséklet: 60°C. UFSZ Grade 2 képén látható korongon megfigyelhető a fent említett jelenség. (saját képanyag)*

SEM által rögzített képeken a felületkezelést megelőzően körülbelül 50 µm távolságban párhuzamosan futó, enyhén szabálytalan lefutású barázdák figyelhetők meg. A Ti Grade 2 és Ti Grade 5 titán korongokon lévő barázdák lefutása és távolsága megegyezik. Az 1000x nagyításon készült felvételeken UFSZ Grade 2 esetén a barázdák közelebb futnak egymáshoz, lefutásuk szabályosabb, mint a hagyományos szemcseméretű titán ötvözetek esetén. Mivel az elektronmikroszkóp két dimenzióban jelenít meg a felszínt ezért a barázdák mélysége ezen a szinten nem mérhető. (15.ábra)



24. Ábra: *100x és 1000x nagyítású SEM felvételek a vizsgálati korongokról, esztergálást követően. Bal oldal: Ti Grade 2, középső: Ti Grade 5 és jobb oldal: UFSZ Grade 2. (saját képanyag)*

A felületkezelésen átesett korongokon megfigyelhető, hogy a barázdák eltűnnek és helyette tubulusok, lakúnák jelennek meg a felszínen. 1000x nagyításon Ti Grade 2 és Grade 5 korongok estén a lakúnák mérete megegyezik, 5 µm körül van. UFSZ Grade 2 esetén a lakúnák sűrűbben helyezkednek el és méretük kisebb 1-2 µm körül van. (16.ábra) A lakúnák sűrűsége a savak behatási idejével együtt növekszik. A két különböző típusú sav alkalmazása esetén nincs regisztrálható különbség a kialakult felszínek között.

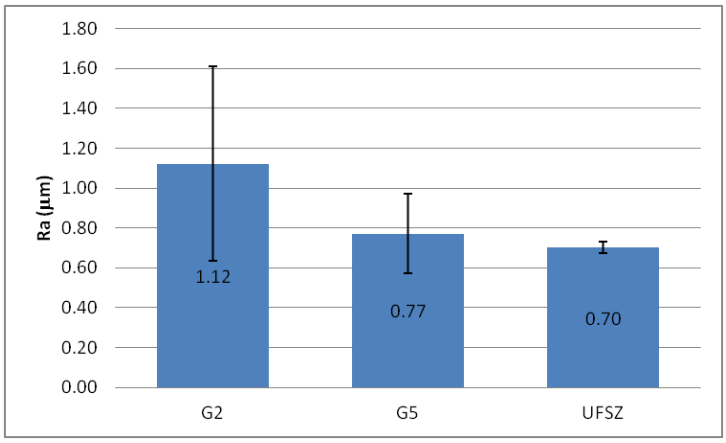


25. Ábra: *1000x nagyítású SEM felvételek a korongokról, kémiai maratást követően. Bal oldal: Ti Grade 2, középső: Ti Grade 5 és jobb oldal: UFSZ Grade 2. Alkalmazott maratópác: 30% HCL; Idő: 5400 sec; Hőmérséklet: 60°C. (saját képanyag)*

4.2.2 Felületi érdesség vizsgálatának eredménye felületi érdességmérő és konfokális mikroszkóp segítségével

Felületi érdességmérő

A felületkezelést megelőzően elmondhatjuk, hogy UFSZ Grade 2 alapanyag felületi érdessége megegyezik Ti Grade 5 alapanyagéval. Ti Grade 2 alapanyag kiindulási felületi érdessége mindkét másik alapanyagénál magasabb. Ennek ellenére nincs szignifikáns különbség a három alapanyag felületi érdességét illetően a csoportok között. (p=0.13) (10.diagram)



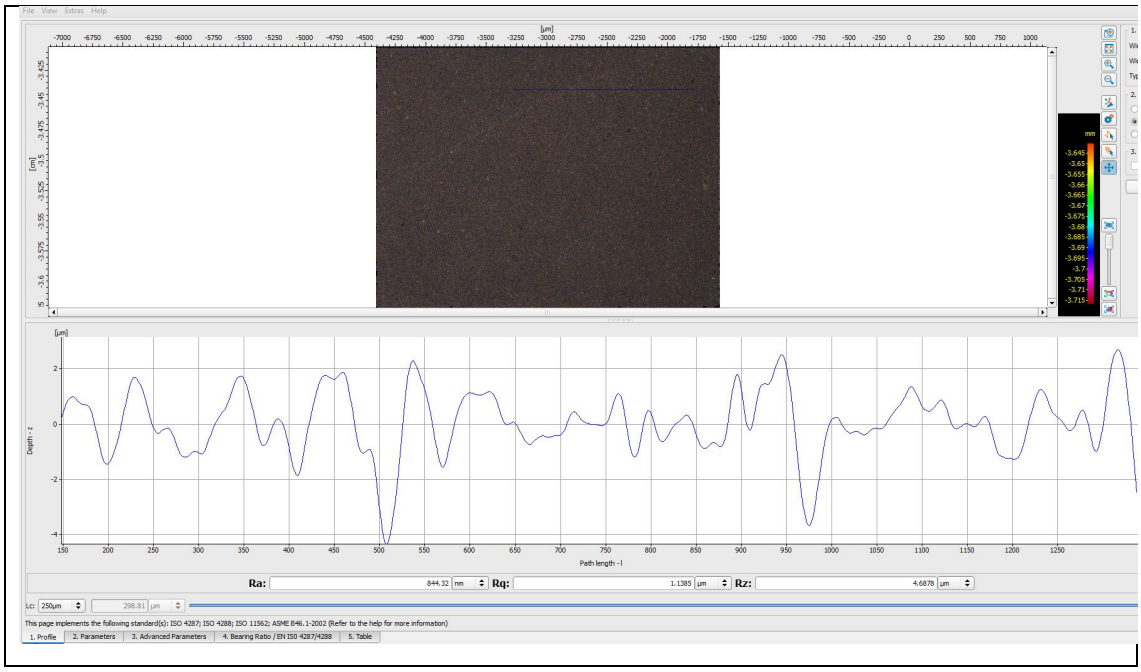
26. Ábra: *A három különböző alapanyag kiindulási felületi érdességének átlaga felületi érdességmérővel mérve.*

Konfokális mikroszkóp

1. Idő hatása a felületi érdességre

A 30%-os HCl alkalmazása esetén megfigyeltem, hogy

- 5, 10, 20, 45 perc savazás, 20 C° -on nem változtatta meg jelentősen a felületi érdességet, de a 120 perces kezelési idő már jelentős csökkenést eredményezett
- 5, 10, 20 perces behatási idő, 40 C° -on nem változtatta jelentősen a felületi érdességet, de a 45 perces kezelés már jelentős csökkenést eredményezett, amelyet a 120 perces időtartam jelentősen csökkentett (majdnem határérték: p=0,04)
- 10, 20, 45, 120 perces kezelés, 60 C°-on jelentős csökkenést eredményezett az 5 perces kezeléshez képest. (17.ábra)

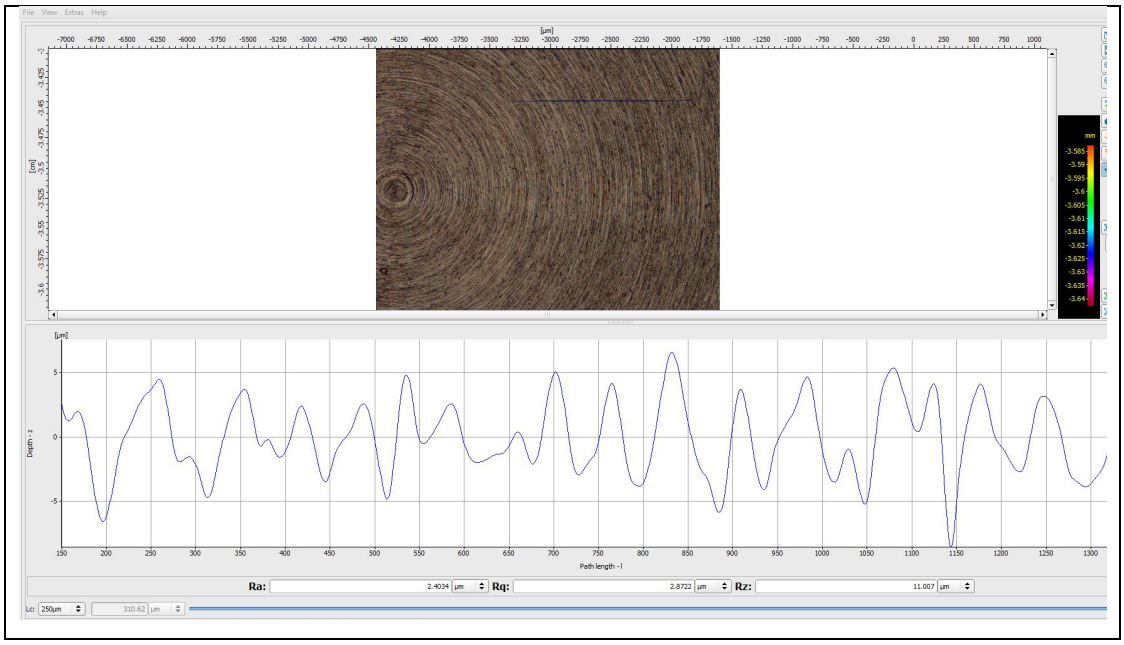


27. Ábra: *UFSZ Grade 2 korong konfokális mikoszkóp által rögzített képe 30%HCl/60°C/120min maratást követően. (saját képanyag)*

A 85%-os H_3PO_4 alkalmazása estén azt az eredményt kaptam, hogy:

- 5, 10, 20, 45, 120 perces savazás, 20 C° nem okozott jelentős változást

- 5, 10, 20, 45 perces behatási idő 40 C° -on a felületi érdesség csökkenését eredményezte, viszont 120 perc hatásidő alatt már jelentős növekedés történt
- 5, 10, 20, 45 perces behatási idő 60 C° -on a felületi érdesség csökkenését eredményezte, viszont szintén 120 perc hatásidő alatt már jelentős növekedés történt. (18.ábra)



28. Ábra: *UFSZ Grade 2 korong konfokális mikoszkóp által rögzített képe 85%-os H_3PO_4 /20°C/5min maratást követően. Az ábrán szereplő korong Ra értéke 2.40, Rz értéke 11.007. (saját képanyag)*

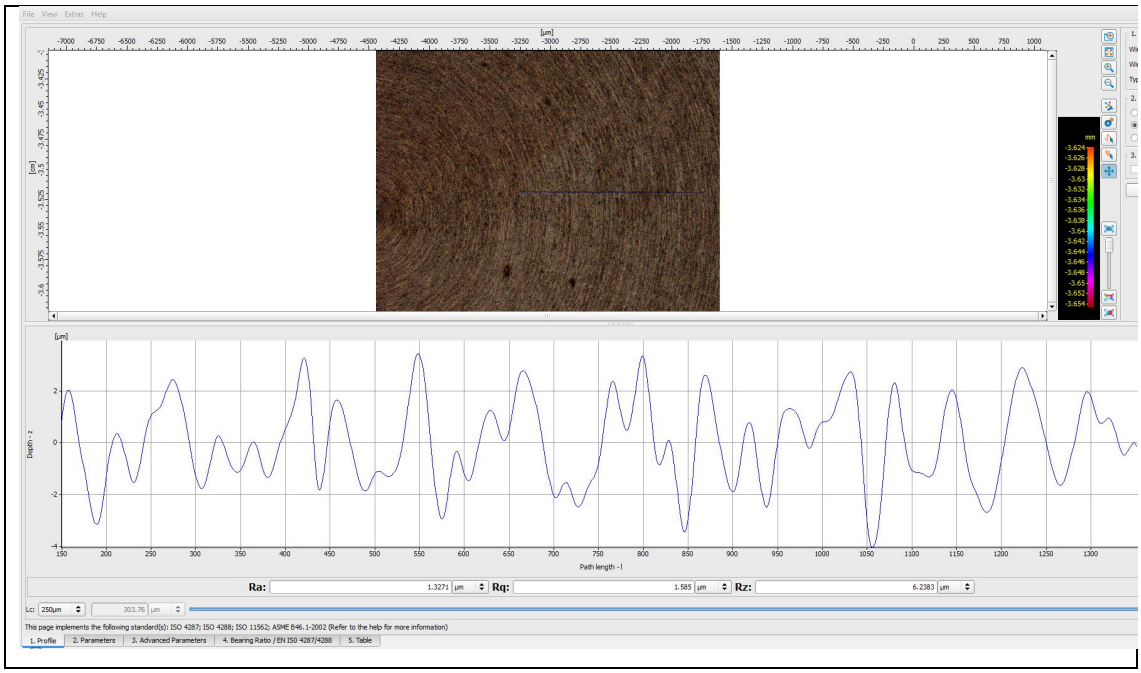
2. Hőmérséklet hatása a felületi érdességre

A 30%-os HCl alkalmazása estén az alábbi eredményeket kaptam:

- 20 C°-on a savazás hatására nem változott a felületi érdesség a kiindulási értékekhez képest és ezt nem befolyásolta a behatási idő
- 40 C°-on 5, 10, 20, behatási idő alatt már folyamatosan csökkenő Ra és Rz értékeket mértem, 45 és 120 perces behatási idő a csökkenést már nem fokozta
- 60 C°-on, minden behatási időtartamnál a felületi érdesség kisebb volt, mint 20 C°-on viszont nem mutatott további csökkenést 40 C° -hoz képest.

A 85%-os H_3PO_4 alkalmazása estén az alábbi eredményeket regisztráltam:

- 20 C°-on nem történt változás a felületi érdességben
- 40 C°-on csak 120 perc elteltével figyelhető meg a felületi érdesség csökkenése
- 60 C°-on szintén csak 120 perces behatási idő következtében csökken a felületi érdesség. (19.ábra)

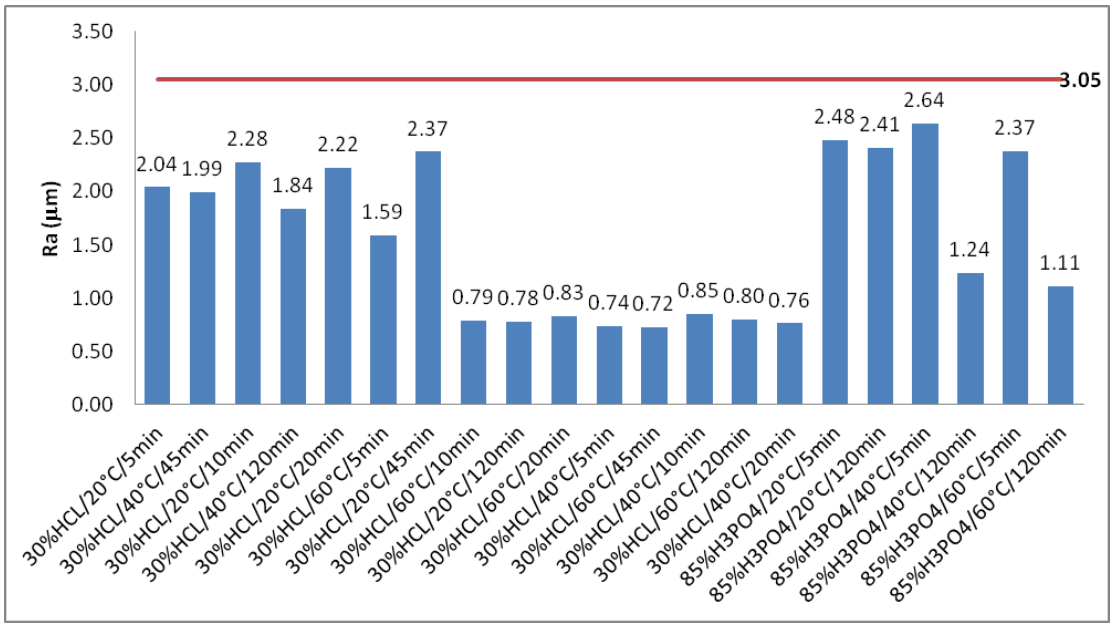


29. Ábra: *UFSZ Grade 2 korong konfokális mikoszkóp által rögzített képe 85%-os H_3PO_4 /60°C/120min maratást követően. Az ábrán szereplő korong Ra értéke 1,32, Rz értéke 6,28. (saját képanyag)*

3. Sav típusának hatása a felületi érdességre

A két különböző sav alkalmazása során minden esetben jelentős különbség figyelhető meg a regisztrált Ra és Rz értékek között. A mért értékek minden esetben csökkenést mutatnak, viszont a 30%-os HCl okozott kisebb felületi érdesség csökkenést a 85%-os H_3PO_4 szemben. Egy esetben 120 perces behatási idő alatt 40 C°-on regisztráltam csak a H_3PO_4 esetén nagyobb felületi érdességet.

A fenti mérési eredményeket összefoglalva megállapítható, hogy az UFSZ Grade 2 alapanyag kiindulási, átlagos, Ra=3.05 értékű felületi érdessége minden típusú savmaratásos felületkezelést követően csökkenést mutat. (11.diagram)



30. Ábra: *UFSZ Grade 2 alapanyag felületi érdességének változása savmaratást követően, Ra értékben megadva (HCl, H_3PO_4).*

4.2.3 Peremszögmérés eredménye

Az esztergált felszínű UFSZ Grade 2 titánkorong felszíne hidrofób volt, átlagos peremszög értéke: 119 C°.

Az idő hatása a peremszögértékre

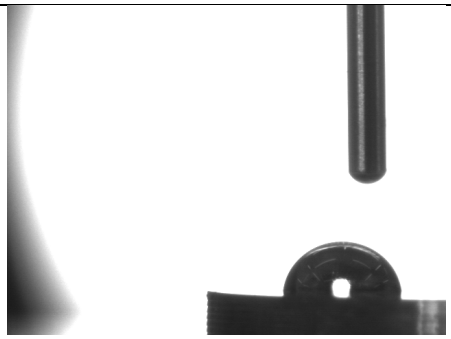
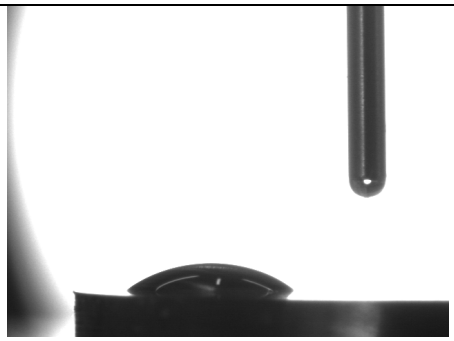
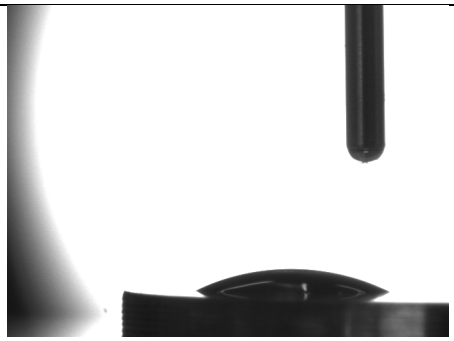
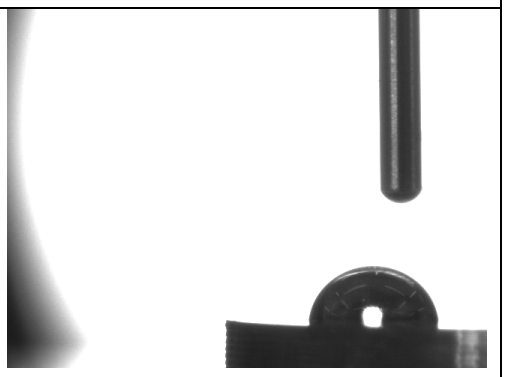
A méréseink során azt az eredményt kaptam, hogy sem a 30%-os HCl, sem a 85%-os H_3PO_4 alkalmazása esetén a behatásának időtartama nincs befolyással a peremszögértékekre. Az értékek teljesen random változnak az idő függvényében.

A hőmérséklet hatása a peremszögértékre

A 30%-os HCl sav maratás során a hőmérséklet emelése jelentősen befolyásolja a peremszög értékeket. Míg alacsony hőmérsékleten (20 Cº) magas peremszögértékek mellett hidrofób felszínt regisztráltam, addig magasabb hőmérsékleten (40 Cº, 60 Cº) és hosszú behatási időt követően csökken a peremszögérték, a felszín hidrofil lesz. A H_3PO_4 alkalmazása estén a hőmérséklet nincs hatással a felületi peremszögértékekre. Minden esetben a mért értékek 90º fölött voltak, hidrofób felszínt regisztráltam.

A sav típusának hatása a peremszögértékre

Méréseim során a 30%-os HCl használata során minden esetben kisebb volt a peremszögérték, mint a 85%-os H_3PO_4 esetében. Ez a különbség jelentős volt minden esetben, kivéve a 40 Cº-os, 120 perces beállítást. Ebben az esetben is kisebb volt a 30%-os HCl-vel maratott korong peremszögértéke, de nem jelentősen. H_3PO_4 esetén minden esetben hidrofób felszínt regisztráltam. HCl alkalmazása esetén megfigyelhető volt a hidrofil és hidrofób felszín is. (20.ábra)

Felületkezelés típusa	Képek
30%HCL/20°C/5min	
30%HCL/40°C/5min	
30%HCl/60°C120min	
85%H3PO4/60°C/120min	

31. Ábra: *A peremszögmérés során regisztrált, a különböző paraméterektől függően változó kontaktszögértékek felvételei. (saját képanyag)*

4.3 In vivo vizsgálati eredmények

Az in vivo vizsgálatok során az eredti 60 páciensből, hét páciens kizárásra került, mivel ismeretlen okból nem jelentek meg az előzetesen kiírt kontroll vizsgálatokon. Az SA csoportból négy az SLA csoportból három pácienst zártunk ki. Az NH csoportból nem kellet pácienst kizárnunk. A vizsgálat során így 75 implantátum került behelyezésre: 16 az SA csoportban, 39 az HN csoportban és 20 az SLA csoportban. Az implantátumokat 53 páciens (35 nő, átlag életkor 44 év; 18 férfi, átlag életkor 53 év) részére ültettük be font (6), premoláris (26) és moláris (43) fogaknak megfelelően. A résztvevők 10%-a volt enyhe dohányos, 10 szál cigaretta/ nap. A behelyezett implantátumok átmérőjének és hosszának eloszlását az egyes csoportokban a 6. táblázat mutatja.

6. Táblázat: *A behelyezett implantátumok pozíciójának, átmérőjének és hosszának eloszlását az egyes csoportokban.*

Az implantátumok eloszlása az egyes csoportokban				
	SA (n=16)	NH (n=39)	SLA (n=20)	P value
Felső állcsont	4	9	14	0.002
Alsó állcsont	12	30	6	
Front pozíció	2	2	2	0.73
Premoláris pozíció	6	12	8	
Moláris pozíció	8	25	10	
3.5/3.3 mm átmérő	6	17	10	0.49
4.0/4.1mm átmérő	8	20	10	
4.5 mm átmérő	2	1	0	
7 mm hossz	2	0	0	0.23
8.5/8 mm hossz	4	7	3	
10 mm hossz	6	25	17	
11.5 mm hossz	4	6	0	

Az implantátumok eloszlása a páciensek egyéni foghiányát és az adott csontkínálatot tükrözi. A behelyezett implantátumok pozíciója és mérete nem befolyásolja a vizsgálat eredeti célját, a primer és szekunder stabilitás összehasonlítását.
A megfelelő primer stabilitás ellenére (PTV=-4; ISQ=67), egy az NH csoportba tartozó implantátum a behelyezést követő negyedik héten spontán kiesett, valószínűleg a kedvezőtlen műtéti technika következtében. A többi csoportban nem volt sikertelenség. A különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (p=0.99).

4.3.1 Primer stabilitás mérésének eredménye különböző felületmódosítású implantátumok behelyezését követően

Az implantátumok primer stabilitását minden behelyezést követően megmértük Osstell és Periotest készülékkel. A mért ISQ és PTV értékeket a 7. táblázat tartalmazza.

***7. Táblázat**: Az implantátumok behelyezését követően mért primer stabilitás ISQ és PTV értékeinek eloszlása.*

A behelyezett implantátumok primer stabilitás értékei közvetlen a behelyezés után		
Primer stabilitás	PTV (mean ± SD)	ISQ (mean ± SD)
SLA	-4.75 (±0.967; median = -5)	65.95 (±9.897; median = 68.5)
SA	-5.23 (±1.166; median = -5)	55.69 (±15.782; median=48)
NH	-4.49 (±1.802; median= -5)	59.11 (±19.523; median=65)

PTV = Periotest Value; ISQ = Implant Stability Quotient; SD = standard deviation

A primer stabilitás minden csoport esetén kielégítő volt. Az egyes csoportok közötti különbségeket nem befolyásolja az implantátumok felületmódosítása.

4.3.2 Szekunder stabilitás mérésének eredménye különböző felületmódosítású implantátumok behelyezését követően

Hat héttel az implantátumok behelyezését követően megmértük a szekunder stabilitás értékeit az egyes csoportokban. (8.táblázat)

8. Táblázat: *Az implantátumok behelyezését követő 6. héten mért szekunder stabilitás ISQ és PTV értékeinek eloszlása.*

Szekunder stabilitás értékek hat héttel a behelyezést követően		
Szekunder stabilitás	PTV (mean ± SD)	ISQ (mean ± SD)
SLA	-5.35 (±0.745; median= -5)	67.85 (±9.906; median= 69.50)
SA	-5.38 (±0.957; median= -5)	63.44 (±16.789; median= 65)
NH	-5.10 (±1.410; median= -5)	64.10 (±19.793; median= 66)

PTV = Periotest Value; ISQ = Implant Stability Quotient; SD = standard deviation

A szekunder stabilitás értékei minden esetben megfelelőek volt a korai terhelés feltételeinek.

4.3.3 Primer és szekunder stabilitás méréséi eredményeinek összehasonlítása

A méréseket követően összehasonlítottam a primer és szekunder stabilitás értékeket minden egyes csoportban. Az ISQ értékek minden csoportban szignifikánsan magasabbak voltak hat héttel a beültetést követően. Ennek ellenére a PTV értékekben csak az SLA csoportban volt szignifikáns változás. Az NH és SA csoportokban

szignifikancia felé mutató változás figyelhető meg a PTV értékekben. A primer és szekunder értékek összehasonlítását a 9-11. táblázatok mutatják.

9. Táblázat: *Az SA csoportban mért primer és szekunder stabilitás PTV és ISQ értékek átlagának összehasonlítása.*

Az SA csoportban mért primer és szekunder stabilitás értékek összehasonlítása		
SA	PTV (mean ± SD)	ISQ (mean ± SD)
Primer stabilitás	-5.23 (±1.166; median=-5)	57.56 (±16.240; median=54,50)
Szekunder stabilitás	-5.38 (±0.957; median=-5)	63.44 (±16.789; median=65)
Különbség	1.13 (±2.13)	5.88 (±7.42)
P érték	0.408	0.009

10. Táblázat: *Az NH csoportban mért primer és szekunder stabilitás PTV és ISQ értékek átlagának összehasonlítása.*

Az NH csoportban mért primer és szekunder stabilitás értékek összehasonlítása		
NH	PTV (mean ± SD)	ISQ (mean ± SD)
Primer stabilitás	-4.59 (±1.802; median=-5)	58.08 (±19.526; median= 65)
Szekunder stabilitás	-5.10 (±1.410; median=-5)	64.10 (±19.793; median= 66)
Különbség	0.76 (±1.89)	6.03 (±17.93)
P érték	0.045	0.001

11. Táblázat: *Az SLA csoportban mért primer és szekunder stabilitás PTV és ISQ értékek átlagának összehasonlítása.*

Az SLA csoportban mért primer és szekunder stabilitás értékek összehasonlítása		
SLA	PTV (mean ± SD)	ISQ (mean ± SD)
Primer stabilitás	-4.75 (±0.967; median= -5)	65.95 (±9.897; median= 68.50)
Szekunder stabilitás	-5.35 (±0.745; median= -5)	67.85 (±9.906; median= 69.50)
Különbség	0.6 (±0.94)	1.9 (±3.96)
P érték	0.002	0.001

Ezt követően összehasonlítottam a három különböző csoportban a primer és szekunder stabilitás közti különbségeket, annak érdekében, hogy megnézzem a csoportok közti szignifikancia értéket is. A három különböző felületkezelésű implantátum között nem volt egyik mérési metodika során sem szignifikáns különbség. (12.táblázat)

12. Táblázat: *A primer és szekunder stabilitás PTV és ISQ értékei közti különbség összehasonlítása a három csoport esetén.*

A primer és szekunder stabilitás értékek közti különbség összehasonlítása a három csoport esetén						
	PTV (mean ± SD)			ISQ (mean ± SD)		
	SA	NH	SLA	SA	NH	SLA
Különbség	1.13 (±2.13)	0.76 (±1,89)	0.6 (±0.94)	5.88 (±7.42)	6.03 (±17.93)	1.9 (±3.96)
P érték	0.946			0.338		

Annak ellenére, hogy a primer és szekunder stabilitás értékek közti különbség magasabb volt az NH csoport estén az Osstellel történő mérések során, az SA csoportban pedig a Periotestel történő mérések során, a három csoport között nem volt szignifikáns különbség.

5. MEGBESZÉLÉS

A dolgozat célja, hogy egy új lehetséges implantátum alapanyag mechanikai tulajdonságait és a felületkezelés hatására kialakuló változásait tanulmányozza, valamint a különböző felületmódosítási eljárások osszeointergációra kifeltett hatását vizsgálja.
Ahogy azt már korábban leírtam fogászati implantátum gyártásra a hagyományos szemcseméretű, tiszta titán Grade1-4ig terjedő módosulatait, illetve a Grade 5 titán ötvözetet használják. **In vitro** vizsgálataim során egyrészről a hagyományos szemcseméretű tiszta titán Grade 2, a hagyományos szemcseméretű Grade 5 titán ötvözet és az ultra-finomszemcseméretű Grade 2 titán alapanyag kiindulási és felületkezelést követő fizikai tulajdonságainak változását figyeltem meg.
Számos publikáció lehető fel az irodalomban az adott témában. Az anyagtudományi alapkutatásokban a mérnöki és orvosbiológiai alkalmazások területén folyamatos vizsgálatokat végeznek a nanostruktúrájú anyagokkal mivel a kis szemcsemérettel rendelkező anyagok minden tulajdonsága jelentősen megváltozik az átalakítás során. [136][42][50][51][52][48][137]
Latysh és mtsai 2006-ban leírták, hogy a tiszta titán intenzív képlékeny alakítással nanostruktúrájúvá transzformálását követően kifáradási és szakítószilárdsága meghaladja a Grade 5, $TiAl_6V_4$ ötvözet hasonló tulajdonságait. [50][51] Ezáltal kiküszöbölhető a titán-alumínium-vanádium ötvözet kedvezőtlenebb biokompatibilitása, viszont kihasználható a jobb mechanikai tulajdonsága. Ez a felfedezés új lehetőségeket nyit meg a fogászati implantológia számára.
Az ultra-finomszemcsés alapanyag mechanikai tulajdonságaival kapcsolatos tényeket a jelen vizsgálat is alátámasztja.

A tömegméréssel a vizsgálatban résztvevő anyagok sűrűségére tudunk következtetni, amely érték arányosan változik az anyagok rugalmassági modulusával. A tömegmérések során azt figyeltem meg, hogy mindhárom anyag esetén a savmaratást követően tömegcsökkenés regisztrálható. Ez az érték a sósav alkalmazása során az időtartam növelésével jelentősebb volt. A hagyományos szemcseméretű anyagokkal szemben a UFSZ Grade 2 alapanyag esetén a tömegcsökkenés kisebb volt, de szignifikáns különbséget nem találtam. Ezáltal a nanostruktúrájú anyag rugalmassági modulusa

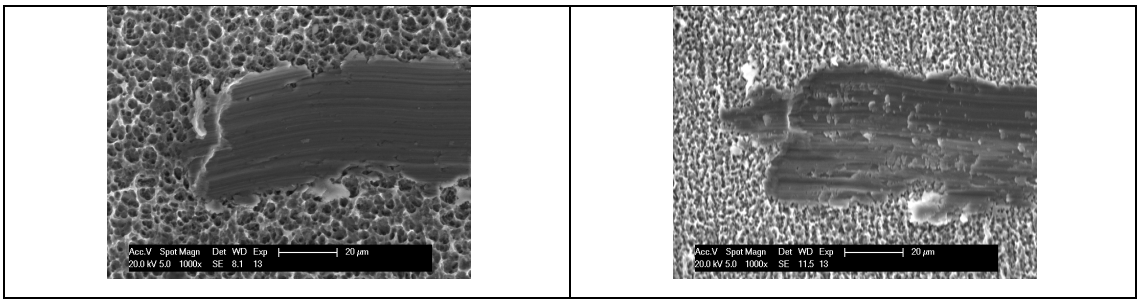
kevésbé változott, tehát valamivel lágyabb maradt a savazást követően, mint a többi alapanyag.

A keménységmérés kezdeti értékei a hagyományos szemcseméretű csoportok közül Grade 5 titánötvözet esetén magasabban voltak. Az UFSZ Grade 2 kezdeti keménysége magasabb, mint a hagyományos szemcseméretű Grade 2 tiszta titáné, valamint közel azonos Grade 5 titánötvözet keménységével. A mérési eredmények szintén alátámasztják az irodalomban korábban leírt megfigyeléseket. [50][137]
Savmaratásos felületkezelést során mindhárom alapanyagnál megfigyelhető a keménység növekedése. Az alkalmazott savak közül (HCl, H_3PO_4) a sósav bizonyult hatásosabbnak. A hagyományos szemcseméretű csoportokban a savazási idő és az alkalmazott hőfok növelésével szignifikánsan együtt nőtt a keménység is. Ezzel együtt megfigyelhető, hogy UFSZ Grade 2 alapanyag már alacsonyabb hőfokon és rövidebb savazási időtartam után is elérte azt a keménységet, amit Grade 5 csak maximális idő és hőfok esetén. Ez talán abból adódhat, hogy a kiindulási keménység eleve nagyobb és már nem képes akkor változásra. [48][138] A megfigyelés további vizsgálatok elvégzésének lehetőségét vonja maga után.

A karctesztes vizsgálatok célja az volt, hogy összehasonlítsam a különböző alapanyagok karcállóságát, amiből az anyag élettartamára tudunk következtetni. A fogászati implantátumok behelyezését követően talán az egyik legfontosabb cél mind a kezelőorvos mind a páciens számára a hosszútávú sikeresség elérése. Az implantáció sikerességét befolyásoló tényezők egyik alappillére az implantátum alapanyaga. [14][17][18] Az alapanyagnak sokféle tulajdonságát kell figyelembe venni, mivel a szájüregben speciális biológiai körülmények között kell működniük. Egy időben érintkeznek a szájüreggel ezáltal a külvilággal és a csontszövettel. [19] Emellett folyamatos nyíró- és húzóerőnek vannak kitéve nap, mint nap a rágás során. A napjainkban leggyakrabban használatos implantátum alapanyagok (Grade 4, 5) bizonyítottan hosszú távon megfelelnek ezeknek a feltételeknek, bizonyított a hosszú távú ellenállóképességük és ezzel együtt a sikeresség. A karcvizsgálatok során a szakítógép által kialakított karcokat SM és SEM alatt vizsgálva, az esztergált felszín esetén a képek

megegyeznek Grade 5 hagyományos szemcseméretű és a nanostruktúrájú Grade 2 alapanyagon.

A savmaratásos felületkezelést követően az implantátumok felületén megváltozik a felületi morfológia, tubulusok, lakúnák lesznek megfigyelhetők, melyek lehetővé teszik az osszeointegrációban szereplő résztvevő faktorok, sejtek könnyebb megtapadását, elősegítve ezzel az osseointegrációs folyamatokat. [139][140] Savmaratást követően minden nagyításon (SM, SEM) az figyelhető meg, hogy a hagyományos szemcseméretű alapanyagoknál a karctű teljesen eltávolította a módosított morfológiájú felületet. Ezzel szemben az nanostruktúrájú korongokon a karctesztet követően a mélyebb rétegben is kis számban, de fellelhetők még tubulusok és lakúnák. (21.ábra)



32. Ábra: *Hagyományos szemcseméretű Grade 5 és UFSZ Grade 2 SEM karteszt képe savmaratásos felületkezelést követően. (saját képanyag)*

A szakítógép által regisztrált erőértékek változását a csoportokon belül összehasonlítva az esztergált és kétféle savval felületkezelt korongok esetén nem kaptam szignifikáns különbséget. Ez arra enged következtetni, hogy egy adott anyagtípuson belül a savmaratás a felületi rétegben nem okoz jelentős keménységváltozást sem hagyományos szemcseméretű sem a nanostruktúrájú alapanyag esetén.

Abban az esetben, amikor a különböző alapanyagokat egymással hasonlítom össze savmaratás megelőzően és azt követően érdekes eredményt kaptam, mert a szakítógép a hagyományos szemcseméretű Grade 2 alapanyag esetén szignifikánsan magasabb értékeket regisztrált savmaratást megelőzően és azután, mint Ti Grade 5 és UFSZ Grade 2 esetén. Mivel a két korábbi vizsgálat (tömegmérés, keménységmérés) már korábban alátámasztotta, hogy a másik két alapanyag keményebb ezért a vizsgálatok megismétlése

javasolt. Felmerül az a kérdés is, hogy a karctű milyen mélységben távolítja el az anyagot a felületről. Előfordulhat, hogy hagyományos szemcseméretű Grade 2 alapanyag csak a felület egy vékonyabb rétegében keményebb csak a másik két alapanyagnál.

Az **in vitro** vizsgálataim másik célja az volt, hogy megvizsgáljam az UFSZ Grade 2 alapanyag savmaratásos felületkezelés hatására kialakuló felületi változásait. Mivel a korábbi vizsgálatokból kiderült, hogy alkalmas lehet implantátum alapanyagként így érdekes megfigyelni azt is, hogy milyen savmaratásos eljárás alakítja ki, vagy egyáltalán ez a típusú felületmódosítás kialakítja-e a nanostruktúrájú anyag felületén az osszeointegráció szempontjából ideális felszíni morfológiát.
Az implantátumok ideális felületének morfológiája és annak kialakítása a mai napig folyamatos kutatási téma az implantológiában. A felületkezelési eljárások törekvései arra irányulnak, hogy növeljék az implantátum-csont kapcsolatot és előidézzék a minél korábbi csontintegrációt. Azt már számos publikáció alátámasztja, hogy ehhez a felületi érdesség változtatása segít hozzá. [68] A kutatások eredményeként megállapított tény, hogy a közepesen érdes felszín esetén szignifikánsan nagyobb az osszeointergáció mértéke, mint sima vagy enyhén érdes felszín esetén. [69][70][71] Az ideálisnak mondható felületi érdesség Ra értéke 1.4 μm. [59][132]
A savmaratásos eljárás felületmódosító hatását a különböző alapanyagú korongokon makro- és mikroszkópos szinten vizsgálva a várt eredményt kaptuk. Néhány korong esetében különös foltok jelentek meg a felületen, de sem a keménységértékek alakulásában, sem a felületi érdesség szempontjából nem mutatnak különbséget a folton belüli és kívüli területek. A kutatás szempontjából csupán esztétikai hibaként regisztráltam. Magyarázatot egyelőre nem sikerült rá találni. Lehetséges okként szerepel: a korongok tisztításakor nem egyenletes száradás, visszamaradó nedvesség, a maratás során az ultrahangos tisztítóban áramlástani jelenség, a felületen megtapadó buborék, vagy okozhatja az is, hogy a csipesz, amivel a korongok berakása és kivétele történik, barázdált felületű, így a korong megfogásakor kisebb mennyiségű sav/aceton/etanol a csipesz és a korong között marad. Vizsgálni lehet továbbá a felületi korrózió mértékét, illetve a felületi titánréteg összetételét, mely talán még magyarázatot tudna adni a jelenségre. Ezen paraméterek részletesebb vizsgálása, kizárása és a foltok egyéb hatásának vizsgálata egy további tanulmányt vetít előre. SM képeken mind a

hagyományos szemcseméretű mind a nanostruktúrájú alapanyagon a maratás egy tiszta homogén, sorjamentes felszínt adott. SEM képeken mindhárom anyag esetén a felületen a korábbi barázdák helyett tubulusok, lakúnák figyelhetők meg. Ezek szerint az ultra-finomszemcsés alapanyag a savazást követően nem csak fizikai tulajdonságaiban követi a hagyományos szemcseszerkezetű anyagokat, hanem a felületi morfológiai alakulásában is. A hagyományos szemcseméretű anyagoknál a tubulusok mérete nagyobb 5 µm körüli, míg UFSZ Grade 2 alapanyag esetén kisebb 1-2 µm és sűrűbb elhelyezkedésűek. Ennek hátterében az alapanyag nanostruktúrája valószínűsíthető. A felületi morfológia legfrisseb kutatásai a felszíni nanostruktúra felé irányulnak. [141][142] A vizsgálatok alapja az a hipotézis, miszerint a nanostruktúrájú felszínen már az osszeointergáció első fázisában megjelenő fehérjék meg tudnak tapadni, elősegítve ezzel a folyamat felgyorsulását. [57] Egyes eredmények alátámasztják, hogy a nanoméretű bioanyagok önmagukban stimulálni képesek a humán mesenchimális sejtek osteoblastokká történő differenciálódását. [75][76] A kutatások azt igazolják, hogy a nanostruktúra kialakulhat spontán vagy mesterségesen az implantátum felületén. [57][77] Esetünkben az ultra-finom szemcsés szerkezet már az alapanyag esetén jelen van, a savazásos felületkezelés csak javít a megfelelő felületi érdességi tartomány eléréséhez. A vizsgálati korongok felületi érdességmérővel regisztrált értékei szerint az ultra-finomszemcsés alapanyag átlagos Ra értékei közel azonosak Ti Grade 5 titánötvözet felületén mért értékekkel. Ti Grade 2 hagyományos szemcseméretű alapanyag Ra értékei szignifikánsan meghaladják az előzőket. Mivel az esztergált felületű felszínek érdessége széles skálán mozoghat ezek a mérési adataink a korábbi feltevéseknek megfelelnek. [73]

A konfokális mikroszkóp segítségével mért felületi érdesség eredményei kétségeket ébreszthetnek az olvasóban, mivel a mérések során a Ra és Rz értékek szinte mindig csökkenő tendenciát mutatnak, azt támasztva alá ezzel, hogy a felületi érdesség csökken. Mivel ez a mérőműszer sokkal finomabb elállítású sokkal pontosabban mér, nem hasonlíthatjuk össze a savazás előtti kiindulási értékeket a felületi érdességmérő által regisztrált számokkal.

Az eredeti, esztergált felületen az esztergálás okozta barázdák, kiugrások formájában jelennek meg a felszínen, amelyek a savmaratást követően ellaposodnak. Ezért valóban a konfokális mikroszkóppal történő mérések során az érdesség csökkenése figyelhető meg. Mindemellett a regisztrált adatok az osszeointegráció szempontjából megfelelő érdességi

tartományba esnek. Az ultra-finomszemcsés alapanyag esetén a savazási idő növelése önmagában nem változtat a felületi érdességen csak a hőmérsékelt növelésével együtt csökkenti azt. A sósav, mint maratópác alkalmazása esetén minél jobban növelem a hőmérsékletet, annál kevesebb idő kell jelentős felületi érdesség csökkenés kialakulásához. Ez a megállapítás a H_3PO_4- re is igaz, de ott nagyon kell növelni az időt (120 perc). Összeségében elmondhatjuk, hogy HCl-vel magas hőmérsékleten, rövid idő alatt történő savazást követően a nanostruktúrájú, tiszta titán alapanyagunk felületi érdessége az osszeointegráció szempontjából megfelelő tartományba esik (átlag Ra=1.28). [59][132]

Az implantátumok felületét az érdességen kívül jellemezhetjük a folyadék adszorpciós képességével is. E tulajdonság meghatározására a leggyakrabban alkalmazott módszer a peremszögmérés. A csontintegráció kezdeti fázisában döntő szerepe van a fehérjekötődésnek, illetve a koagulum kialakulásának. Irodalmi adatok támasztják alá, hogy az implantátum felületi energiája, ezáltal felületi nedvességmegkötő képessége nagy befolyással van erre. [64] A hagyományos szemcseméretű titán módosulatok felülete hidrofil, magas felületi energiával társulva egészen addig míg az anyag szobahőmérsékleten, folyadékban van tárolva. Ahogy az implantátum felületén lévő TiO_2 réteg a levegőben lévő hydro-carbon és carbon molekulákkal reakcióba lép a felületi energia csökken és hidrofóbbá válik. [143] A kiindulási felületi hidrofillicitást megőrző kombinált, savmaratásos-homokfúvásos felületkezelési eljárás során, egy szuper-hidrofil felületet jön létre, mely a mai álláspont szerint az egyik legígéretesebb felszínnek bizonyult. Viszont a szuper-hidrofil felszínkedvező hatásai csak az osszeointegráció első fázisában használható ki. 6-8 héttől már nincs különbség a többi enyhén érdes felszínhez képest. [94]

A nanostruktúrájú alapanyagok megjelenésével felmerült a kérdés, hogy melyik lehet a legmegfelelőbb felszín az anyag számára?

A hagyományos szemcseméretű titán módosulatok felületi hidrofób tulajdonságát számos publikáció alátámasztotta már. [92] Vizsgálatunk során az ultra-finomszemcsés anyag peremszögmérése során azt az eredmény kaptuk, hogy az esztergált anyag felülete a savmaratást megelőzően hidrofób volt, mely eredmény megegyezik a hagyományos szemcseméretű titánmódosulatok tulajdonságával. Az alkalmazott maratópácok közül a

sósav bizonyult csak megfelelőnek ahhoz, hogy elérjük a kívánt hidrofil felszínt. Viszont ebben az esetben is csak akkor, ha magas hőfokon végeztük a maratást. Mivel az idő függvényében random értékeket kaptunk így a megfelelő időtartam kidolgozása további vizsgálatokat igényel.

In vivo vizsgálataim során három különböző felületkezelési eljárású implantátum osszeointergrációját figyeltük meg korai terhelés esetén. A felületkezelési eljárások kutatása napjainkban is folyamatosan zajlik, fókuszában pedig a csontintegráció elősegítését és meggyorsítását segítő implantátum felület kialakítása van. Az elmúlt évtizedekben számos ilyen eljárását dolgoztak ki, melyek rövid és hosszú távú sikerességéről, adott esetben sikertelenségéről számos adat fellelhető az irodalomban. Az általunk vizsgált két implantátum típus a savmaratásos, homokfúvásos kombinált felületkezelési eljárás által kialakított közepesen érdes felületi morfológiájú. Mivel a két implantátum típus más gyártótól származik, így a pontos eljárás egymástól különböző, így a felületi érdesség is különbözik egymástól. Ez a típusú felületi morfológiát megváltoztató eljárás talán az egyik legszélesebb körben elterjed. Az irodalomban mindenhol az osseointegrációra kifejtett pozitív hatását, illetve hosszútávú sikerességét írják le mind konvencionális mind korai terhelés esetén. [144][145] A harmadik típusú implantátum nano-méteres vastagságban felvitt hydroxi-apatit réteggel van ellátva, felületi morfológiáját tekintve közepesen durva (Ra 2.5-3 μm).
A vizsgálati eredmények az mutatták, hogy mindhárom implantátum típus esetén hat héttel a behelyezést követően szignifikáns emelkedés mérhető a stabilitás tekintetében. Az osszeointegrációs folyamatok részletes ismeretében elmondhatjuk, hogy az implantátum behelyezésekor mért primer stabilitás értéke a műtétet követő első két hétben csökkenő tendenciát mutat, majd negyedik-hatodik hétre eléri a kiindulási értéket és ezután kezd el növekedni. [93] Feltehetőleg a különböző módosított felszínek pozitív hatással vannak a gyógyulási folyamatokra már az első két hetében, ezáltal meggyorsítva azt. *Tallarico és mtsai* egy egészen friss randomizált vizsgálat során azt az eredményt kapták, hogy az általunk is alkalmazott NH felszín esetén a behelyezést követő második héten megfigyelhető volt a primer stabilitás értékének emelkedése. [109] Az általunk készített vizsgálat során a primer stabilitás értékének növekedése minden csoport esetén

szignifikáns volt, emellett az NH csoportban volt a legmagasabb, az SLA csoportban volt a legalacsonyabb.

A különböző vizsgálati csoportokban mért primer és szekunder stabilitás értékei közötti növekedést egymással összehasonlítva, nem hozott szignifikáns különbséget, habár az irodalmi adatok alapján azt vártuk volna, hogy a nanosrtuktúrájú hydroxi-apatit felület (NH) esetén, hat héttel a behelyezést követően magasabb a stabilitás értékének emelkedése, mint a homokfúvott, savmaratott (SA, SLA) csoportoknál. [109] *Huthayfa és mtsai* metaanalízises vizsgálatuk során 1,137 publikációt elemeztek, mely során azt az eredményt kapták, hogy a hidrofil felszínű implantátumok esetén nem volt szignifikánsan számottevő a stabilitás értékének növekvése a homokfúvott, savmaratott felszínhez képest. [95]

Alátámasztva ezt, az általunk végzett vizsgálat eredménye is az mutatja, hogy mind a három felületű implantátum biztonsággal alkalmazható korai terhelés esetén is, megfelelő primer stabilitás elérését követően. Azonban feltételezhető, hogy a felszíni nanostruktúra pozitív hatása a csontintegráció folyamatára csak az első két hétben gyorsítja meg a stabilitás értékének emelkedését, azt követően pedig szignifikánsan már nem hat rá.

Az egyes csoportokban mért primer stabilitás értékeit egymással összehasonlítva SLA csoportban kaptuk a legmagasabb eredményt. A primer stabilitás mértékét az implantátum alakja, a fúrási protokoll és a csontminőség befolyásolja, a felületi morfológia nem. Az eredmény hátterében az állhat, hogy a vizsgálat során az implantátumokat különböző minőségű csontba helyeztük be (D1-D3). Ennek ellenére elmondhatjuk, hogy gyengébb csontminőség esetén is, hat héttel a behelyezést követően mindhárom felületen kialakult a korai terhelés szempontjából megfelelő, biztonságos szekunder stabilitás.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1. Az in vitro vizsgálat új eredményein alapuló következtetések:

• Az ultra-finomszemcsés Grade 2-es titán alapanyag alkalmazható lehet fogászati implantátumok gyártására, mivel fizikai tulajdonságai közel azonos a hagyományos szemcseméretű, napjainkban is használatos titán alapanyagokéval.

• Az ultra-finomszemcsés, tiszta titán Grade 2 alapanyag emellett alkalmas lehet keskeny implantátumok gyártására, mivel keménysége mind esztergált, mind sósavval maratott formájában magasabb, mint a hagyományos szemcseméretű Grade 2 alapanyagé.

• A karctesztes vizsgálatokból azt a következtetést tudjuk levonni, hogy a nanostruktúrájú alapanyag élettartama nem marad el a hagyományos szemcseméretű alapanyagokhoz képest. Ezzel egy időben viszont a kapott eredmények fényében felmerül a kérdés, hogy a savmaratásos felületkezelés milyen mélységben módosítja az ultra-finomszemcsés anyag felületi morfológiáját.

• Az ultra-finomszemcsés alapanyag felületén a sósavas maratópác magas hőmérsékleten kialakította az osszeointegráció szempontjából ideálisnak vélt felületi érdességet és nanostruktúrát.

6.2 Az in vivo vizsgálat új eredményein alapuló következtetések:

• A dolgozat in vivo vizsgálatai során leírt eredményekből arra következtethetünk, hogy mind a homokfúvott, savmaratott felszínű, mind az új hidrofil, nano vastagságú hydroxi-apatittal bevont felszínű implantátumok körül a behelyezést követő hatodik héten kialakul a terhelés szempontjából megfelelő szekunder stabilitás.

• A vizsgálatunk során nem kaptunk szignifikáns különbséget az egyes felületkezelési eljárások, a behelyezést követő hatodik héten mért szekunder stabilitás értékeire kifejtett hatása között.

• Annak ellenére, hogy nem volt szignifikáns a különbség, a primer és szekunder stabilitás értékei között a legnagyobb különbség az NH csoportban volt mérhető.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az emberiség implantációs fogpótlására való igénye az utóbbi évtizedekben folyamatosan nő. A kereslet növekedésével a felhasználás is folyamatosan nő, a tendencia afelé mutat, hogy lehetőleg a foghiányt implantátumokon elhorgonyzott fogpótlással lássuk el. A fogászati implantológia anyagtani és felületi tulajdonságokat vizsgáló alapkutatása napjainkban is aktuális. A kutatások célja a gyógyulási idő lerövidítése és a minél hosszabb sikeresség elérése. Az anyagtudomány fejlődésével létrehozták a már évtizedek óta alkalmazott orvosi titán ultra-finomszemcsés változatát, javítva ezáltal az anyag mechanikai tulajdonságain megtartva viszont a kiváló biokompatibilitást. A dolgozat egyik célja megvizsgálni azt, hogy az ultra-finomszemcsés anyag alkalmas lehet-e fogászati implantátum készítésére. A mechanikai vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az ultra-finomszemcsés Grade 2 tiszta titán alapanyag minden mechanikai tulajdonságában megegyezik vagy jobbnak bizonyul a hagyományos szemcseszerkezetű tiszta titán és titán ötvözethez képest. Mindemellett az anyagon savmaratásos felületkezelést alkalmazva az anyag felületi érdessége és nedvesítési hajlama sem tér el a rég bevált hagyományos szemcseszerkezetű titánhoz képest. A kedvező mechanikai tulajdonságok alkalmassá tehetik az UFSZ anyagot normál és keskeny implantátumok, protetikai fejek vagy felépítményt rögzítő csavarok készítésére. A leírt eredmények alapján javasolt az ultra-finomszemcsés anyag in vivo vizsgálata is.

A dolgozat másik célja megvizsgálni a korai terhelhetőséget különböző felületű implantátumok esetén. A vizsgálat során a szintén újdonságnak számító hydroxi-apatittal, nano rétegben bevont implantátumok gyógyulása során változó stabilitás értékeket hasonlítottuk össze az évtizedek óta használatos homokfúvott, savmaratott felszínű implantátumok gyógyulásával. Az eredmények azt mutatják, hogy mindkét felületmódosítási eljárás egyformán pozitív hatással van a csontintegrációs folyamatokra és már hat héttel az implantátum behelyezését követően, az biztonsággal terhelhető.

8. SUMMARY

Summary Humanity's need for implant dentures has been growing steadily in recent decades. With the increase in demand, the use is also constantly increasing, the tendency is to provide the missing teeth with implanted prostheses on implants. Basic research in dental implantology examining material and surface properties is still relevant today. The aim of the research is to shorten the recovery time and achieve the longest possible success. With the development of materials science, an ultra-fine-grained version of medical titanium has been used for decades, thereby improving the mechanical properties of the material while retaining its excellent biocompatibility. One of the aims of this dissertation is to investigate whether ultra-fine-grained material may be suitable for the manufacture of dental implants. The results of the mechanical tests show that the ultra-fine-grained Grade 2 pure titanium raw material has the same or better properties in all mechanical properties compared to the conventional granular structure of pure titanium and titanium alloy. However, by applying an acid etching surface treatment to the material, the surface roughness and wetting tendency of the material do not differ from the long-established conventional granular titanium structure. Favorable mechanical properties may make the UFSZ material suitable for making normal and narrow implants, prosthetic heads, or screws securing the abutment. Based on the described results, it is also recommended to study the ultra-fine particulate matter in vivo. Another aim of the dissertation is to investigate the early load-bearing capacity of implants with different surfaces. In the study, we compared the varying stability values during the healing of nano-coated implants with hydroxyapatite, which is also a novelty. The results show that both surface modification procedures have an equally positive effect on bone integration processes and can be safely loaded as early as six weeks after implant placement.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Dobránszky J. Az anyagok sokfélesége. In: Dobránszky J (szerk.), Anyag- és technológiaismeret. DyTh Műszaki Tanácsadó Bt, Budapest, 2011: 3–11. 1st edition. Budapest: DyTh Műszaki Tanácsadó Bt.; 2011. p. 3–11.

2. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. (2014) Global Burden of Severe Tooth Loss. J Dent Res, 93: 20-28.

3. Thomason JM, Heydecke G, Feine JS, Ellis JS. (2007) How do patients perceive the benefit of reconstructive dentistry with regard to oral health-related quality of life and patient satisfaction? A systematic review. Clin Oral Implants Res 18: 168–88.

4. Block MS. (2018) Dental Implants: The Last 100 Years. J Oral Maxillofac Surg, 76: 11–26.

5. Dahl J. (1943) Om möjlighten ör inplantation I käken av metallskelett som bas eller retention ör fasta eller avtag- bara protester. Odontol Tidskr, 51:440–9.

6. Gupta R, Gupta N, Weber KK. Dental Implants. StatPearls Publishing, 2021.

7. Varga J. (1957) A subperiostealis implantátumokról. Fogorv Sz, 50: 130–41.

8. Pasqualini U, Pasqualini M. The blade implant. In: Pasqualini U PM (szerk.), Treatise of Implant Dentistry: The Italian Tribute to Modern Implantology. Ariesdue, Carimate, 2009.

9. Linkow LI. (1967) Prefabricated endo- sseoous implant prostheses. Dent Con- cepts, 10: 3-11.

10. Linkow LI. (1966) The radiographic role in endosseous implant interventions. Dent Con- cepts, 29: 304–11.

11. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Ohman A. (1977) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl, 16: 1–132.

12. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. (2017) Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. Periodontol 2000, 73: 7–21.

13. Davis D. (1995) Osseointegration in dentistry: An introduction. J Dent, 23: 132.

14. Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J. (1981) Osseointegrated Titanium Implants: Requirements for Ensuring a Long-Lasting, Direct Bone-to-Implant Anchorage in Man. Acta Orthop Scand, 52: 155–70.

15. Davies JE. (1998) Mechanisms of endosseous integration. Int J Prosthodont, 11: 391–401.

16. Albrektsson T. (1983) Direct bone anchorage of dental implants. J Prosthet Dent, 50: 255–61.

17. Williams D. Biocompatibility of clinical impant materials. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, 1981: 209-232.

18. Lemons J, Misch-Dietsh F. Boimaterials for dental implants. In: Misch CE (szerk.), Contemporary implant dentistry. Mosby Elsevier, St. Louis, 2008: 511–42.

19. Shah R, Penmetsa DSL, Thomas R, Mehta DS. (2016) Titanium Corrosion: Implications For Dental Implants. Eur J Prosthodont Restor Dent, 24: 171–80.

20. Chaturvedi T. (2009) An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). Indian J Dent Res, 20:91.

21. Gore D, Frazer RQ, Kovarik RE, Yepes JE. (2005) Vitallium®. J Long Term Eff Med Implants, 15: 673–86. doi:10.1615/JLongTermEffMedImplants.v15.i6.90.

22. Shahi S, Özcan M, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Al-Haj Husain N, Eftekhari A, Ahmadian E. (2019) A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility. Toxicol Mech Methods, 29: 368–77.

23. Cranin AN. (1985) Biomaterials: An interfacial approach. J Biomed Mater Res, 19: 611–2.

24. Ong JL, Chan DCN. (2017) A Review of Hydroxapatite and its use as a Coating in Dental Implants. Crit Rev Biomed Eng, 45: 411–51.

25. Kim H, Kim W, Ha K. Nano coating of hydroxyapatite crystals improves osseointegration of titanium fixtures with poor initial fixation. 22th Annual Scientific Meeting of the European Association of Osseointegration 2014, September Rome, Italy, 25.

26. Tallarico M, Baldini N, Martinolli M, Xhanari E, Kim Y-J, Cervino G, et al. (2019) Do the New Hydrophilic Surface Have Any Influence on Early Success Rate and Implant Stability during Osseointegration Period? Four-Month Preliminary Results from a Split-Mouth, Randomized Controlled Trial. Eur J Dent, 13: 95–101.

27. Lupi S, Rodriguez y Baena A, Cassinelli C, Iviglia G, Tallarico M, Morra M, Baena R. (2019) Covalently-Linked Hyaluronan versus Acid Etched Titanium Dental Implants: A Crossover RCT in Humans. Int J Mol Sci, 20: 763.

28. Dobránszyk J. A titán és ötvözetei. In: Dobránszky J (szerk.) Anyag és technológiaismeret. DyTh Műszaki Tanácsadó Bt, Budapest, 2011: 185-191.

29. Nyilasi J. Szervetlen kémia. In: Nyilasi J (szerk.), Szervetlen kémia. Gondolat Kiadó, Budapest, 1975: 175-176.

30. Dobránszky J. A fémes bioanyagok. In: Dobránszyk J (szerk.), Anyag- és technológiaismeret. DyTh Műszaki tanácsadó Bt, Budapest, 2011: 193–206.

31. Leventhal GS. (1951) Titanium, a metal for surgery. J Bone Joint Surg Am, 33: 473–4.

32. Beder OE, Eade G. (1956) An investigation of tissue tolerance to titanium metal implants in dogs. Surgery, 39: 470–3.

33. Zarb GA, Albrektsson T, Baker G, Eckert SE, Stanford C, Tarnow D, Wennerberg A. Materials, designs and surfaces. In: Osseointegration. Quintessence, Berlin, 2008: 51–7.

34. Niinomi M, Nakai M. (2011) Titanium-Based Biomaterials for Preventing Stress Shielding between Implant Devices and Bone. Int J Biomater, 2011:1–10.

35. Wilson J. Metallic biomaterials. In: Prk JB, Kim Y (szerk.), Fundamental Biomaterilas. Elsevier, Boca Raton, Florida, 2018: 1–37.

36. de Morais LS, Serra GG, Albuquerque Palermo EF, Andrade LR, Müller CA, Meyers MA, et al. (2009) Systemic levels of metallic ions released from orthodontic mini-implants. Am J Orthod Dentofac Orthop, 135: 522–9.

37. Dobránszky J. A mechanikai tulajdonságog. In: Dobránszyk J (szerk.) Anyag és technológiaismeret. DyTh Műszaki Tanácsadó Bt, Budapest, 2012: 37–49.

38. Lautenschlager EP, Monaghan P. (1993) Titanium and titanium alloys as dental materials. Int Dent J, 43: 245–53.

39. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M, Corsi E, Anello T. (2012) Titanium-zirconium alloy narrow-diameter implants (Straumann Roxolid ®) for the rehabilitation of horizontally deficient edentulous ridges: prospective study on 18 consecutive patients. Clin Oral Implants Res, 23: 1136–41.

40. Glied A, Mundiya J. (2021) Implant Material Sciences. Dent Clin North Am, 65: 81–8.

41. Schincaglia G, Kim Y, Piva R, Sobue T, Torreggiani E, Kalajzic I. (2017) Osteogenesis During Early Healing Around Titanium and Roxolid Implants: Evaluation of Bone Markers by Immunohistochemistry and RT-PCR Analysis in Miniature Pigs: A Pilot Study. Int J Oral Maxillofac Implants, 32: 42–51.

42. Krállics G, Fodor Á. Intenzín képlékeny alakítással előállított ultra-finomszemcsés anyagok. Anyagok Világa. 2004:5:1-8.

43. Rateitschak, KH, Wolf HF SH. Farbatlanten der Zanhmedizin ,Bd.10, Impantologie. Suttgart: Gerog Thieme Verlag; 1994.

44. Schliephake H, Neukam FW UR. (1989) Titanbelastung parenchymatöser Organe nach Insertion von Titanschraubenimplantaten. Zahnärztl Implant, 5: 180–4.

45. Siddiqi A, Payne AGT, De Silva RK, Duncan WJ. (2011) Titanium allergy: could it affect dental implant integration? Clin Oral Implants Res, 22: 673–80.

46. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasola C, Ruiz E, et al. (2008) Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. Clin Oral Implants Res, 19: 823–35.

47. Segal VM. (1995) Materials processing by simple shear. Mater Sci Eng A, 197: 157–64.

48. Pippenger BE, Rottmar M, Kopf BS, Stübinger S, Dalla Torre FH, Berner S, Maniura-Weber K. (2019) Surface modification of ultrafine-grained titanium: Influence on mechanical properties, cytocompatibility, and osseointegration potential. Clin Oral Implants Res, 30: 99–110.

49. Variola F, Yi J-H, Richert L, Wuest JD, Rosei F, Nanci A. (2008) Tailoring the surface properties of Ti6Al4V by controlled chemical oxidation. Biomaterials, 29: 1285–98.

50. Latysh V, Krallics G, Alexandrov I, Fodor A. (2006) Application of bulk nanostructured materials in medicine. Curr Appl Phys, 6: 262–6.

51. Valiev RZ, Semenova IP, Latysh V V., Rack H, Lowe TC, Petruzelka J, Dulhos L, Hrusak D. (2008) Nanostructured Titanium for Biomedical Applications. Adv Eng Mater, 10: 15–7.

52. Kulkarni M, Mazare A, Gongadze E, Perutkova Š, Kralj-Iglič V, Milošev I, Schmuki P, Iglic A, Mozetic M. (2015) Titanium nanostructures for biomedical applications. Nanotechnology, 26: 062002.

53. Kasemo B. (1983) Biocompatibility of titanium implants: Surface science aspects. J Prosthet Dent, 49: 832–7.

54. Tóth C, Szabó G, Kovács L, Vargha K, Barabás J, Németh Z. (2002) Titanium implants with oxidized surfaces: the background and long-term results. Smart Mater Struct, 11: 813–8.

55. Sundgren J-E, Bodö P, Lundström I.(1986) Auger electron spectroscopic studies of the interface between human tissue and implants of titanium and stainless steel. J Colloid Interface Sci, 110: 9–20.

56. Oh H-J, Lee J-H, Jeong Y, Kim Y-J, Chi C-S. (2005) Microstructural characterization of biomedical titanium oxide film fabricated by electrochemical method. Surf Coatings Technol, 198: 247–52.

57. Wennerberg A, Svanborg LM, Berner S, Andersson M. (2013) Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. Clin Oral Implants Res, 24: 203–9.

58. Szmukler-Moncler S, Bischof M, Nedir R, Ermrich M. (2010) Titanium hydride and hydrogen concentration in acid-etched commercially pure titanium and titanium alloy implants: a comparative analysis of five implant systems. Clin Oral Implants Res, 21: 944-50.

59. Divinyi T. Az implantátumok körüli kemény és lágy szövetek morfológiája, élettana. In: Divinyi T (szerk.), Orális Implantológia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007: 33-48.

60. Albrektsson T. (2008) Hard tissue implant interface. Aust Dent J, 53: 34–8.

61. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. (2012) Osseointegration - communication of cells. Clin Oral Implants Res, 23: 1127–35.

62. Lansdown ABG, Sampson B, Rowe A. (2001) Experimental observations in the rat on the influence of cadmium on skin wound repair. Int J Exp Pathol, 82: 35–41.

63. Vroman L. (1962) Effect of Adsorbed Proteins on the Wettability of Hydrophilic and Hydrophobic Solids. Nature, 196: 476–7.

64. Kopf BS, Ruch S, Berner S, Spencer ND, Maniura-Weber K. (2015) The role of

nanostructures and hydrophilicity in osseointegration: In-vitro protein-adsorption and blood-interaction studies. J Biomed Mater Res Part A, 103: 2661–72.

65. Albrektsson T, Jimbo R, Wennerberg A. Overview of surface microtopography, chemistry, physics, nano-roughness. In: Wennerberg A, Albrektsson T, Jimbo R (szerk.), Implant Surfaces and their Biological and Clinical Impact. Springer, Berlin Heidelberg, 2015: 7–12.

66. Lee D-W, Choi Y-S, Park K-H, Kim C-S, Moon I-S. (2007) Effect of microthread on the maintenance of marginal bone level: a 3-year prospective study. Clin Oral Implants Res, 18: 465–70.

67. Par-Olov Ö, HugoDe B. Novel surfaces for clinical usage: The use of dual acid etching, a historical review and current applications. In: Wennerberg A, Albrektsson T, Jimbo R (szerk.), Implant Surfaces and their Biological and Clinical Impact. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015: 77–91.

68. Wennerberg A, Albrektsson T. (2009) Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. Clin Oral Implants Res, 20: 172–84.

69. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B. (1995) An animal study of c.p. titanium screws with different surface topographies. J Mater Sci Mater Med, 6: 302–9.

70. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B, Krol JJ. (1995) A histomorghometric study of screw-shaped and removal torque titanium implants with three different surface topographies. Clin Oral Implants Res, 6: 24–30.

71. Wennerberg A, Ektessabi A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B. (1997) A 1-year follow-up of implants of differing surface roughness placed in rabbit bone. Int J Oral Maxillofac Implants, 12: 486–94.

72. Uitto V-J, Larjava H, Peltonen J, Brunette DM. (1992) Expression of Fibronectin and Integrins in Cultured Periodontal Ligament Epithelial Cells. J Dent Res, 71: 1203–11.

73. Wennerberg A, Albrektsson T. (2000) Suggested guidelines for the topographic

evaluation of implant surfaces. Int J Oral Maxillofac Implants, 15: 331–44.

74. Webster T, Ahn E. Nanostructured biomaterials for tissue engineering bone. In: Lee K, Kaplan D (szerk.), Tissue Engineering II. Spinger, Berlin, 2007: 275–308.

75. Dalby MJ, Gadegaard N, Tare R, Andar A, Riehle MO, Herzyk P, Wilkinson C, Oreffo R. (2007) The control of human mesenchymal cell differentiation using nanoscale symmetry and disorder. Nat Mater, 6: 997–1003.

76. Murphy WL, McDevitt TC, Engler AJ. (2014) Materials as stem cell regulators. Nat Mater, 13: 547–57.

77. Yang Z, Lisiecki I, Walls M, Pileni M-P. (2013) Nanocrystallinity and the Ordering of Nanoparticles in Two-Dimensional Superlattices: Controlled Formation of Either Core/Shell (Co/CoO) or Hollow CoO Nanocrystals. ACS Nano, 7: 1342–50.

78. Kim H-W, Koh Y-H, Li L-H, Lee S, Kim H-E. (2004) Hydroxyapatite coating on titanium substrate with titania buffer layer processed by sol–gel method. Biomaterials, 25: 2533–8.

79. Körmöczi K, Komlós G, Papócsi P, Horváth F, Joób-Fancsaly Á. (2021) The early loading of different surface-modified implants: a randomized clinical trial. BMC Oral Health, 21:207.

80. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. (1981) A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg, 10: 387–416.

81. Attard NJ, Zarb GA. (2004) Long-term treatment outcomes in edentulous patients with implant overdentures: the Toronto study. Int J Prosthodont, 17: 425–33.

82. Donati M, Ekestubbe A, Lindhe J, Wennström JL. (2018) Marginal bone loss at implants with different surface characteristics - A 20-year follow-up of a randomized controlled clinical trial. Clin Oral Implants Res, 29: 480–7.

83. Wennerberg A, Albrektsson T. (2010) On implant surfaces: a review of current

knowledge and opinions. Int J Oral Maxillofac Implants, 25: 63–74.

84. Jimbo R, Wennerberg A, Albrektsson T. Experimental and Clinical Knowledge of surface micro-topoggraphy. In: Wennerberg A, Albrektsson T, Jimbo R (szerk.), Implant Surfaces and their Biological and Clinical Impact. Springer, Berlin Heidelberg, 2015: 13–20.

85. Simmons CA, Valiquette N, Pilliar RM. (1999) Osseointegration of sintered porous-surfaced and plasma spray-coated implants: An animal model study of early postimplantation healing response and mechanical stability. J Biomed Mater Res, 47: 127–38.

86. Røynesdal AK, Ambjørnsen E, Støvne S, Haanaes HR. (1998) A comparative clinical study of three different endosseous implants in edentulous mandibles. Int J Oral Maxillofac Implants, 13: 500–5.

87. Sul Y-T, Byon E, Wennerberg A. (2008) Surface characteristics of electrochemically oxidized implants and acid-etched implants: surface chemistry, morphology, pore configurations, oxide thickness, crystal structure, and roughness. Int J Oral Maxillofac Implants, 23: 631–40.

88. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B. (1996) Bone tissue response to commercially pure titanium implants blasted with fine and coarse particles of aluminum oxide. Int J Oral Maxillofac Implants, 11: 38–45.

89. Buser D, Nydegger T, Hirt HP, Cochran DL, Nolte LP. (1998) Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. Int J Oral Maxillofac Implants, 13: 611–9.

90. Lossdörfer S, Schwartz Z, Wang L, Lohmann CH, Turner JD, Wieland M, Cohran D, Boyan B. (2004) Microrough implant surface topographies increase osteogenesis by reducing osteoclast formation and activity. J Biomed Mater Res Part A, 70: 361–9.

91. Buser D, Janner SFM, Wittneben J-G, Brägger U, Ramseier CA, Salvi GE. (2012) 10-Year Survival and Success Rates of 511 Titanium Implants with a Sandblasted and Acid-Etched Surface: A Retrospective Study in 303 Partially Edentulous Patients. Clin

Implant Dent Relat Res, 14: 839–51.

92. Rupp F, Scheideler L, Olshanska N, de Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J. (2006) Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces. J Biomed Mater Res Part A, 76: 323–34.

93. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann S. (2004) Enhanced Bone Apposition to a Chemically Modified SLA Titanium Surface. J Dent Res, 83: 529–33.

94. Wennerberg A, Albrektsson, Galli. (2011) Current knowledge about the hydrophilic and nanostructured SLActive surface. Clin Cosmet Investig Dent, 3: 59-67.

95. Almassri HNS, Ma Y, Dan Z, Ting Z, Cheng Y, Wu X. (2020) Implant stability and survival rates of a hydrophilic versus a conventional sandblasted, acid-etched implant surface. J Am Dent Assoc, 151: 444–53.

96. Karacs A, Joób-Fancsaly A, Divinyi T, Pető G, Kovách G. (2003) Morphological and animal study of titanium dental implant surface induced by blasting and high intensity pulsed Nd-glass laser. Mater Sci Eng C, 23: 431–5.

97. Joób-Fancsaly A, Divinyi T, Fazekas, Daroczi C, Karacs A, Pet G. (2002) Pulsed laser-induced micro-and nanosized morphology and composition of titanium dental implants. Smart Mater Struct, 11: 819–24.

98. Pető G, Karacs A, Pászti Z, Guczi L, Divinyi T, Joób-Fancsaly A. (2002) Surface treatment of screw shaped titanium dental implants by high intensity laser pulses. Appl Surf Sci, 186: 7–13.

99. Joób-Fancsaly Á, Karacs A, Pető G, Körmöczi K, Bogdán S, Huszár T. (2016) Effects of a Nano-structured Surface Layer on Titanium Implants for Osteoblast Proliferation Activity. Acta Polytech Hungarica, 13:7-25.

100. Gaggl A, Schultes G, Müller W., Kärcher H. (2000) Scanning electron microscopical analysis of laser-treated titanium implant surfaces—a comparative study. Biomaterials, 21: 1067–73.

101. Berardi D, Colagiovanni M, Scoccia A, Raffaelli L, Manicone PF, Perfetti G. (2008) Evaluation of a new laser surface implant: scanning electron microscopy/energy dispersive X-ray and X-ray photoelectron spectroscopy analyses. J Biol Regul Homeost Agents, 22: 161–7.

102. Morris HF, Ochi S. (1998) Hydroxyapatite-coated implants: A case for their use. J Oral Maxillofac Surg, 56: 1303–11.

103. Gottlander M, Albrektsson T, Carlsson L V. (1992) A histomorphometric study of unthreaded hydroxyapatite-coated and titanium-coated implants in rabbit bone. Int J Oral Maxillofac Implants, 7: 485–90.

104. Vercaigne S, Wolke JGC, Naert I, Jansen JA. (1998) Bone healing capacity of titanium plasma-sprayed and hydroxylapatite-coated oral implants. Clin Oral Implants Res, 9: 261–71.

105. Albrektsson T. (1998) Hydroxyapatite-coated implants: A case against their use. J Oral Maxillofac Surg, 56: 1312–26.

106. Gottlander M, Johansson CB, Albrektsson T. (1997) Short- and long-term animal studies with a plasma-sprayed calcium phosphate-coated implant. Clin Oral Implants Res, 8: 345–51.

107. Albrektsson T, Åstrand P, Becker W, Eriksson AR, Lekholm U, Malmquist J, Sennerby L. (1992) Histologic studies of failed dental implants: A retrieval analysis of four different oral implant designs. Clin Mater, 10: 225–32.

108. Surmenev RA, Surmeneva MA, Ivanova AA. (2014) Significance of calcium phosphate coatings for the enhancement of new bone osteogenesis – A review. Acta Biomater, 10: 557–79.

109. Tallarico M, Baldini N, Gatti F, Martinolli M, Xhanari E, Meloni SM, Gabrielle C, Immacolata L. (2021) Role of New Hydrophilic Surfaces on Early Success Rate and Implant Stability: 1-Year Post-loading Results of a Multicenter, Split-Mouth, Randomized Controlled Trial. Eur J Dent, 15: 001–7.

110. Silva MHP da, Soares GA, Elias CN, Lima JHC, Schechtman H, Gibson IR, Best S. (2000) Surface analysis of titanium dental implants with different topographies. Mater Res, 3: 61–7.

111. Maté Sánchez de Val JE, Calvo-Guirado JL, Gómez-Moreno G, Pérez-Albacete Martínez C, Mazón P, De Aza PN. (2016) Influence of hydroxyapatite granule size, porosity, and crystallinity on tissue reaction in vivo . Part A: synthesis, characterization of the materials, and SEM analysis. Clin Oral Implants Res, 27: 1331–8.

112. Engquist B, Åstrand P, Anzén B, Dahlgren S, Engquist E, Feldmann H, Karlsson U, Nord P, Sahlholm S, Srävrdstöm P. (2002) Simplified Methods of Implant Treatment in the Edentulous Lower Jaw. A Controlled Prospective Study. Part I: One-Stage versus Two-Stage Surgery. Clin Implant Dent Relat Res, 4: 93–103.

113. Engquist B, Astrand P, Anzen B, Dahlgren S, Engquist E, Feldmann H, Karlsson U, Nord P, Sahlholm S, Srävrsdtörm P. (2005) Simplified Methods of Implant Treatment in the Edentulous Lower Jaw: A 3-Year Follow-Up Report of a Controlled Prospective Study of One-Stage versus Two-Stage Surgery and Early Loading. Clin Implant Dent Relat Res, 7: 95–104.

114. Misch C. (1990) Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive bone loading. Int J Oral Implant, 6: 23–31.

115. Gheisari R, Eatemadi H, Alavian A. (2017) Comparison of the Marginal Bone Loss in One-stage versus Two-stage Implant Surgery. J Dent (Shiraz, Iran), 18: 272–6.

116. Cosola S, Marconcini S, Boccuzzi M, Menchini Fabris GB, Covani U, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. (2020) Radiological Outcomes of Bone-Level and Tissue-Level Dental Implants: Systematic Review. Int J Environ Res Public Health, 17: 6920.

117. Bosshardt DD, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Lang NP. (2011) The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man. Clin Oral Implants Res, 22: 357–64.

118. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. (2011)

Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. Clin Oral Implants Res, 22: 349–56.

119. Schwarz F, Wieland M, Schwartz Z, Zhao G, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Schedle A, Broggini M, Bornstein M, Buser D, Fergusson S, Becker J, Boyan B, Cohran D. (2009) Potential of chemically modified hydrophilic surface characteristics to support tissue integration of titanium dental implants. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater, 88: 544–57.

120. Parithimarkalaignan S, Padmanabhan T V. (2013) Osseointegration: An Update. J Indian Prosthodont Soc, 13: 2–6.

121. Perkins DJ, Kniss DA. (1999) Blockade of nitric oxide formation down-regulates cyclooxygenase-2 and decreases PGE 2 biosynthesis in macrophages. J Leukoc Biol, 65: 792–9.

122. Bosco MC, Puppo M, Blengio F, Fraone T, Cappello P, Giovarelli M, Varesio L. (2008) Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration. Immunobiology, 213: 733–49.

123. Wierzbicka-Patynowski I, Schwarzbauer JE. (2003) The ins and outs of fibronectin matrix assembly. J Cell Sci, 116: 3269–76.

124. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. (2003) De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. Clin Oral Implants Res, 14: 251–62.

125. Olszta MJ, Cheng X, Jee SS, Kumar R, Kim Y-Y, Kaufman MJ, Douglas E, Gower L. (2007) Bone structure and formation: A new perspective. Mater Sci Eng R Reports, 58: 77–116.

126. Takahashi N. (2011) Regulatory Mechanism of Osteoclastogenesis by RANKL and Wnt Signals. Front Biosci, 16: 21-30.

127. Boyce BF, Xing L. (2008) Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch Biochem Biophys, 473: 139–46.

128. Martin TJ, Gooi JH, Sims NA. (2009) Molecular Mechanisms in Coupling of Bone Formation to Resorption. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 19: 73–88.

129. Aparicio C, Rangert B, Sennerby L. (2003) Immediate/Early Loading of Dental Implants: a Report from the Sociedad Espanola de Implantes World Congress Consensus Meeting in Barcelona, Spain, 2002. Clin Implant Dent Relat Res, 5: 57–60.

130. Cochran DL, Morton D, Weber H-P. (2004) Consensus statements and recommended clinical procedures regarding loading protocols for endosseous dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants, 19: 109–13.

131. Weber HP, Morton D, Gallucci GO, Roccuzzo M, Cordaro L, Grütter L. (2008) Consensus statements and recommended clinical procedures regarding loading protocols. Int J of Oral and Maxillofacial Implants, 24: 180-183.

132. Albrektsson T, Wennerberg A. (2004) Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. Int J Prosthodont, 17: 536–43.

133. Huzsvai László. Statisztika Gazdaságelemzők részére Excel és R alkalmazások. Debrecen: Seneca Books; 2012.

134. Pearson korreláció. https://spssabc.hu/ketvaltozos-elemzes/korrelacio/.

135. Bilhan H, Cilingir A, Bural C, Bilmenoglu C, Sakar O, Geckili O. (2015) The Evaluation of the Reliability of Periotest for Implant Stability Measurements: An In Vitro Study. J Oral Implantol, 41: 90–5.

136. Krállics G, Gubicza J, Bezi Z, Barkai I. (2014) Manufacturing of ultrafine-grained titanium by caliber rolling in the laboratory and in industry. J Mater Process Technol, 214: 1307–15.

137. Semenova IP, Valiev RZ, Yakushina EB, Salimgareeva GH, Lowe TC. (2008) Strength and fatigue properties enhancement in ultrafine-grained Ti produced by severe plastic deformation. J Mater Sci, 43: 7354–9.

138. Fintová S, Kuběna I, Palán J, Mertová K, Duchek M, Hutař P, Pastorek F, Kunz L. (2020) Influence of sandblasting and acid etching on fatigue properties of ultra-fine grained Ti grade 4 for dental implants. J Mech Behav Biomed Mater, 111: 104016.

139. Lazzara RJ, Testori T, Trisi P, Porter SS, Weinstein RL. (1999) A human histologic analysis of osseotite and machined surfaces using implants with 2 opposing surfaces. Int J Periodontics Restorative Dent, 19: 117–29.

140. Grassi S, Piattelli A, Ferrari DS, Figueiredo LC, Feres M, Iezzi G, Shibli J. (2007) Histologic Evaluation of Human Bone Integration on Machined and Sandblasted Acid-etched Titanium Surfaces in Type IV Bone. J Oral Implantol, 33: 8–12.

141. Meirelles L, Currie F, Jacobsson M, Albrektsson T, Wennerberg A. (2008) The effect of chemical and nanotopographical modifications on the early stages of osseointegration. Int J Oral Maxillofac Implants, 23: 641–7.

142. Svanborg LM, Andersson M, Wennerberg A. (2010) Surface characterization of commercial oral implants on the nanometer level. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater, 92: 462-69.

143. Taborelli M, Jobin M, François P, Vaudaux P, Tonetti M, Szmukler-moncler S, Simpson J, Descoust P. (1997) Influence of surface treatments developed for oral implants on the physical and biological properties of titanium. (I) Surface characterization. Clin Oral Implants Res, 8: 208–16.

144. Gaggl A, Schultes G, Rainer H, Kärcher H. (2000) Histologische und histomorphometrische Ergebnisse der Implantation dentaler Implantate bei Früh- und Spätimplantation. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 4: 278–84.

145. Wennerberg A, Jimbo R, Albrektsson T. Experimental and clinical knowlegde of surface micro-topography. In: Implant Surfaces and their Biological and Clinical Impact. Springer, Berlin, Heidelberg; 2015: 13–20.

10. A JELÖLT PUBLIKÁCIÓINAK JEGYZÉKE

10.1. Az értekezés részét képző publikációk

Körmöczi K, Komlós G, Papócsi P, Horváth F, Joób-Fancsaly Á. The early loading of different surface-modified implants: a randomized clinical trial. BMC Oral Health. 2021;21:207. doi:10.1186/s12903-021-01498-z.
IF: 2,757

Joób-Fancsaly Á, Karacs A, Pető G, Körmöczi K, Bogdán S, Huszár T. Effects of nano-strucured surface layer on titanium implants for osteoblast proliferation activity. Acta Polytechnica Hungarica. 2016;13:7 pp 7-25.
IF:1,806

10.2. Az értekezés részét nem képző, egyéb publikációk

Kaposvári I, Körmöczi K, Csurgay K, Horváth F, Ashourioun AH, Buglyó A, Turai A, Joób-FancsalyÁ. Delayed-onset infections after lower third molar surgery: a Hungarian case-control study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021. doi:10.1016/j.oooo.2021.
IF: 2,589

Koppány F, Bérczy K, Körmöczi K, Németh Z. A fogászati implantátumok csontbeépülését befolyásoló „klasszikus" tényezők változásai az elmúlt évtizedekben. Orv Hetil. 2019;160:1455–63.
IF: 0,540

Kaposvári I, Körmöczi K, Horváth F, Buglyó A, Turai AR, Joób-Fancsaly Á. Az alsó bölcsességfogak műtéti eltávolítását követő késői posztoperatív gyulladás (delayed-onset infection) vizsgálata. Orv Hetil. 2018;159:1278–83.
IF: 0,540

Körmöczi K, Bogdán S, Joób-Fancsaly Á. Bölcsességfogak koronektómiája és annak szövődményei. Esetismertetés. Fogorv. Szle. 111:3 pp. 79-84. 6 p. (2018)

Kaposvári I, Körmöczi K, László ZB, Oberna F, Horváth F, Joób-Fancsaly Á. A preoperatív antibiotikus és antiszeptikus kezelés hatása a műtéti úton eltávolított alsó bölcsességfogak sebgyógyulására – prospektív randomizált vizsgálat. Orv Hetil. 2017;158:13–9.

IF:0,540

Joób-Fancsaly Á, Körmöczi K, Németh Zs, Bogdán S. Társszakmák szerepe a szájsebészeti beavatkozások során, avagy miért tartozik szorosan össze az arc-, állcsont-, szájsebészet és a dento-alveoláris szájsebészet. Magyar Fogorvos: A Magyar Orvosi Kamara Fogorvosi tagozatának lapja. 2015;24:4pp 190-194.

Komlós Gy, Körmöczi K, Miklya I, Joób-Fancsaly Á. A várandós nők gyógyszeres kezelésének irányelvei a fogorvosi gyakorlatban. Fogorv. Szle. 2013;106.1pp 39-44.

Sebők B, Kiss G, Szabó PJ, Rigler D, Molnár LM, Dobos G, Réti F, Szőcs H, Joób-Fancsaly Á, Körmöczi K, Szabó GY. Carbon/carbon implants in oral and maxillofacial surgery – Part 2. Orv Hetil. 2012;153:744–50.

IF:0,540

Körmöczi K, Kádár B, Joób-Fancsaly Á. Második nagyörlő replantációja sikertelen endodonciai kezelést követően. Esetismertetés. Fogorv. Szle. 2009;102:3 pp 111-115.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet és hálámat kifejezni témavezetőmnek, Dr. Joób-Fancsaly docens úrnak, aki a tudományos kutatás világába vezetett. Tanított, nevelt, támogatott és követelt. Példát mutatott, abban, hogy lehet a mostani felgyorsult világban, a felszaporodott tennivalók mellet is tudományos kutatással foglalkozni. Nélküle ez a munka nem született volna meg.

Köszönet illeti a Budapesti Műszaki Egyetem, Gépészmérnöki Kar, Anyagtudomány és Technológia Tanszék munkatársainak, Dr. Bognár Eszternek és Dr. Nagy Péternek az áldozatos és segítőkész munkáját, mellyel jelentősen hozzájárultak dolgozatom megírásához. Türelemmel segítettek a titán anyagtani tulajdonságainak a megértésében, a vizsgálatban használatos eszközök megismerésében és nem utolsó sorban a mérések elvégzésében.

Köszönöm Dr. Pelyhe Lizának, Dr. Csomó Krisztiánnak és Dr. Horváth Ferencnek a statisztikai kiértékelésben nyújtott segítségét.

Köszönöm a Parodontológiai Klinika munkatársainak Prof. Windisch Péternek és Dr. Molnár Bálintnak a tudományos gondolkodásban való együttműködését.

Köszönetemet szeretném kifejezni Lutter Ervinnek Klinikánk felkérését az in vivo vizsgálatban való együttműködésre és a lehetőséget, hogy a vizsgálat és eredményei a disszertációm részét képezzék.

Köszönöm kollégáimnak, a Szájsebészeti és Fogászati Klinika dolgozóinak az in vivo vizsgálatok megvalósításában, dokumentálásában nyújtott segítségét. Külön köszönöm Dr. Papócsi Petra dento-alveoláris sebészeti rezidensnek a páciensek és a behelyezett implantátumok adatainak rendszerezését.

Hálával tartozom régi és jelenlegi munkahelyi vezetőimnek Prof. Szabó Györgynek, Prof. Barabás Józsefnek és Dr. Németh Zsoltnak, hogy tudományos előmenetelemet segítették.

Végezetül ajánlom ezt a dolgozatot családom valamennyi tagjának, akik az elmúlt években szeretettel, megértéssel és biztatással segítették tudományos érdeklődésemet.