

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., 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., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Nagy Katalin, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Gyulai-Gaál Szabolcs, Ph.D. egyetemi docens

Budapest

2021

Bevezetés

A fogászati implantológia és csontpótló eljárások megjelenésével, fejlődésével elmondhatjuk, hogy napjainkban amennyiben lehetőség van rá, a fogpótlások elhorgonyzására, megtámasztására gyakran használunk fogászati implantátumokat. Manapság a felgyorsult világunkban az implantológiai alap kutatások: az implantátumok formája, anyaga, felületkezelési eljárásai, műtéti technikák arra törekcsenek, hogy az implantátumokon rögzülő fogpótlások minél hamarabb elkészülhessenek, a foghiány ne befolyásolja a páciens életét. Ennek tekintetében a jelen dolgozat tárgya két olyan alap kutatással foglalkozó vizsgálat bemutatása, mely lehetővé teszi a gyógyulási idő rövidülését és a fogpótlások mihamarabbi elkészültét, az implantátum alpanyag és a felületmódosítási eljárás változtatásával.

A fogászati implantátumok sikerességét a környező csontszövet és az implantátum felülete között létrejött csontintegráció határozza meg. A csontintegrációt befolyásoló tényezők:

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

A fogászati implantátumok alpanyagával szemben támasztott legfontosabb követelmények a biokompatibilitás, biomechanikai funkcióképesség és a biológiai stabilitás. A folyamatos anyagtani és biológiai kutatások eredményeként ezeknek a feltételeknek leginkább megfelelő fémek a tiszta titán és annak egyes ötvözeit alkalmazták a fogászati implantátumok gyártására. A tiszta titán módosulatokra jellemző, hogy a szájüregben ható erőkkel szemben megfelelőek mechanikai tulajdonságaik, viszont kopásállóságuk és mechanikai ellenállóságuk alacsonyabb a

titánötvözetek képest. Az anyagtudomány fejlődése során az elmúlt másfél évtizedben megjelent az ultrafinomszemcsés anyagok előállításának lehetősége. Ezen anyagok tulajdonságai nagymértékben különböznek a hagyományos szemcsemérettel rendelkező anyagokéhoz képest. A titán esetében a tiszta titán ultrafinomszemcsés módosulatáról elmondható, hogy ötvözi a hagyományos szemcseszerkezetű tiszta titán biokompatibilitását és a titánötvözetek kedvező mechanikai és fizikai tulajdonságait.

A csontintegráció sikerességét az implantátum alapanyagán kívül meghatározza annak felületi tulajdonsága is. Az implantátumok felületét jellemezhetjük a felület tisztaságával, topográfiájával, kémiai, fizikai és mechanikai tulajdonságával.

Az implantátumok ideális felületi morfológiáját kutató vizsgálatok talán a legszéleskörűbbek. A felületi érdességet létrehozó felületkezelési eljárások nagy fejlődésen mentek át. Anyagfelhordással, anyageltávolítással és anyagtranszport nélküli eljárások változtatják a fogászati implantátumok felületét a sima, közepesen érdes és durva érdesség tartomány között. A klinikai tapasztalatok és a legújabb kutatások alapján az ideálisnak tartott implantátum közepesen érdes, nano nagyságrendű struktúrát is tartalmazó, hidrofíl felszínnel rendelkezik.

Célkitűzések

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

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

- 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

- 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?

Módszerek

A disszertáció két fő vizsgálati csoportra osztható. Az anyagtani in vitro vizsgálatok célja a meleg kalibhengerréssel 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 vizsgálatok célja a leggyakrabban használt homokfűvásos-savmaratásos, kombinált felületmódosítási eljárás és az újból egyre nagyobb szerepet betöltő bioaktív anyaggal történő bevonás osseointegrációra kifejtett hatásának tanulmányozása.

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 40-40 darab, 12 mm átmérőjű korongot esztergáltunk. A korongok felületkezelését megelőzően tömegmérést, karctesztet, sztereomikroszkópos (SM) és szkennig elektron mikroszkópos (SEM) vizsgálatokat végeztünk. Ezt követően végeztük el a korongok felületkezelését savmaratásos eljárással az alábbi paraméterek mellett: 30%-os HCl és 85%-os H₃PO₄ savakkal való maratás különböző időtartamig.

A savmaratásos felületkezelést követően a korongokon tömeg-, keménység- és felületi érdesség mérést, karctesztet, SM, SEM, konfokális mikroszkópos vizsgálatokat és peremszög mérést végeztünk. Majd ezt követően az eredményeket összevetettük.

A vizsgálati során alkalmazott savmaratásos eljárás paraméterei.

	30%-os HCl						85%-os H ₃ PO 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)

In vivo vizsgálatok

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 60 páciens vett részt, az implantátumok pozícióját a páciensek egyedi státusza határozta meg. 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). A harmadik csoportban pedig nano méretű hidoxi-apatit bioanyag bevonatú, NH implantátumokat helyeztünk be (bioabsorbable apatite nanocoating, Osstem Implants, Seoul, South Korea).

A vizsgálat során az implantátumok behelyezését követően primer stabilitást, majd hat héttel később szekunder stabilitást mértünk Periotest, illetve rezonancia frekvencia analízis mérési eljárással. A regisztrál eredményeket összevetettük.

A behelyezett implantátumok típusának, pozíciójának, átmérőjének és hosszának eloszlása

	SA (n=16)	NH (n=39)	SLA (n=20)
Felső állcsont	4	9	14
Alsó állcsont	12	30	6
Front pozíció	2	2	2
Premoláris pozíció	6	12	8
Moláris pozíció	8	25	10
3.5/3.3 mm átmérő	6	17	10
4.0/4.1mm átmérő	8	20	10
4.5 mm átmérő	2	1	0
7 mm hossz	2	0	0
8.5/8 mm hossz	4	7	3
10 mm hossz	6	25	17
11.5 mm hossz	4	6	0

Eredmények

In vitro vizsgálati eredmények

A korongokon végzett felületkezelést megelőző és azt követő tömegmérés eredményeként megfigyelhető, hogy 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 H₃PO₄. 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 H₃PO₄-vel történő savmaratás során az anyagcsökkenés egyforma a három alapanyagnál.

A keménységet, illetve annak eloszlását a korongok felületén a felületkezelést követően mértük le. Mind a három csoportban a HCl használatát követően magasabb keménységet mérhetünk mind a H₃PO₄ 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 Grade 5 és UFSZ Grade 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). A keménység eloszlása a korongok felületén minden csoportban egyenletes volt.

In vivo vizsgálati eredmények

Az in vivo vizsgálat során behelyezett 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 primer stabilitás minden csoport esetén kielégítő volt. Az egyes csoportok közötti különbségeket nem befolyásolja az implantátumok felületmódosítása.

Hat héttel a behelyezést követően a szekunder stabilitás értékei minden esetben megfelelőek volt a korai terhelés feltételeinek.

A méréseket követően összehasonlítottuk a primer és szekunder stabilitás értékeket minden egyes csoportban. Az a rezonancia frekvencia analízis értékek (ISQ) minden csoportban szignifikánsan magasabbak voltak hat héttel a beültetést követően. Ennek ellenére a Periotest értékekben (PTV) csak az SLA csoportban volt szignifikáns változás. Az NH és SA csoportokban szignifikancia felé mutató változás figyelhető meg a PTV értékekben.

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

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 Periotesttel történő mérések során, a három csoport között nem volt szignifikáns különbség.

A primer és szekunder stabilitás PTV és ISQ értékei 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		

Következtetések

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 összeintegráció szempontjából ideálisnak vélt felületi érdességet és nanostruktúrát.

Az in vivo vizsgálat új eredményein alapuló következtetések:

- A dolgozat in vivo vizsgálatainak során leírt eredményekből arra következtethetünk, hogy mind a homokfűvott, savmaratott felszínű, mind az új hidrofíll, 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.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezéshez közvetlenül kapcsolódó saját 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.

IF: 2,757

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

IF:1,806

Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó saját publikációk

Kaposvári I, Körmöczi K, Csurgay K, Horváth F, Ashourion AH, Buglyó A, Turai A, Joób-Fancsaly Á. 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.oool.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 szövödményei. 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. Társszakkák szerepe a szájszészeti beavatkozások során, avagy miért tartozik szorosan össze az arc-, állcsont-, szájszészet és a dento-alveoláris szájszészet. 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 endodontiai kezelést követően. Esetismertetés. Fogorv. Szle. 2009;102:3 pp 111-115.