

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Lampé István

**Titánfelszínen kialakított ezüst nanorészecskék
tulajdonságainak vizsgálata**

DEBRECENI EGYETEM

FOGORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2026

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Titánfelszínen kialakított ezüst nanorészecskék
tulajdonságainak vizsgálata**

Lampé István

Témavezető: Prof.Dr. Hegedűs Csaba



DEBRECENI EGYETEM

FOGORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2026

1. Tartalom

1.	Tartalom	3
2.	Rövidítések jegyzéke.....	5
3.	Bevezetés.....	6
3.1.	Fogpótlás és fogászati implantológia története	6
3.2.	Osszeintegráció	9
3.3.	Az összeintegráció és az implantátum felszíne	12
4.	Irodalmi áttekintés.....	18
4.1.	Mukozitisz, periimplantitisz	18
4.1.1.	Prevenció és rizikótényezők	23
4.1.2.	Periimplant mukozitisz (Mukozitisz)	24
4.1.3.	Periimplantitisz.....	25
4.1.4.	Periimplantáris mukozitisz kezelése mechanikai módszerekkel	27
4.1.5.	Periimplantáris mukozitisz eszközös kezelését kiegészítő terápiás módszerek	27
4.1.6.	Periimplantitisz nem sebészi kezelését kiegészítő eljárások	28
4.1.7.	A periimplantitisz sebészi kezelését kiegészítő kémiai módszerek.....	29
4.1.8.	Periimplantitisz sebészi kezelését kiegészítő fizikai, mechanikai módszerek.....	30
4.1.9.	Periimplantitisz kezelése és csontpótlás	31
4.1.10.	Periimplantitisz sebészi kezelése csontpótlás és membránnal alkalmazásával	32
4.2.	Az ezüst antibakteriális hatása.....	34
4.3.	Célkitűzés	37
5.	Anyag és módszer	38
5.1.	Mintakészítés.....	38
5.2.	Másodlagos-semleges részecske tömegspektrometria (secondary neutral mass spectrometry, SNMS).....	41
5.3.	Profilométer.....	41
5.4.	Pásztázó elektronmikroszkóp (Scanning Electron Microscope, SEM)	41
5.5.	Energiadiszperzív röntgenspektrométer (Energy Dispersive X-ray Spectrometry, EDS)....	42
5.6.	Antimikrobiális hatékonyság vizsgálata.....	42
5.7.	Sejtek életképességének vizsgálata	43
5.8.	A felületek hidrofilicitásának mérése/Kontaktszög mérés	44
5.9.	Lenyomatanyagok zsugorodásának vizsgálata.....	44
6.	Eredmények.....	46
6.1.	Felszíni konfiguráció vizsgálata	46

6.2.	Antibakteriális hatás vizsgálata	50
6.3.	A felszín vizes nedvesíthetőségének vizsgálata	53
6.4.	Sejtek életképességének vizsgálata	55
6.5.	Lenyomatanyagok zsugorodásának vizsgálata	58
7.	Megbeszélés	60
7.1.	Az értekezés tézisei, új eredmények, megállapítások	64
8.	Összefoglalás	65
9.	Summary	66
10.	Irodalomjegyzék	67
10.1.	Hivatkozott irodalmak jegyzéke	67
10.2.	Saját közlemények	78
11.	Tárgyszavak/Keywords	81
12.	Köszönetnyilvánítás	82
13.	Függelék	83

2. Rövidítések jegyzéke

ADA: American Dental Association

Ag-Np: ezüst nanorészecske

BMP: Bone Morphogenic Protein

CFU: Colony forming units/kolóniaformáló egység

CHX: Klórhexidin

DPSC: Dental Pulp Stem Cells

EDS: Energy Dispersive X-ray Spectrometry

EDTA: Etilén-Diamin-Tetra-Acetát

FGF: Fibroblast Growth Factor

IGF: Insulinlike Growth Factor

PEEK: Polyetheretherketon

PVD: Physical Vapor Deposition

RGD: arginine-glicin-aszpartát sav

SDD: Silicon Drift Sensor

SEM: Scanning Electron Microscope/ pásztázó elektronmikroszkóp

SNMS: Secunder Neutral Mass Spectrometry

SNP: Silver NanoParticle

TGF beta: Transformin Growth Factor beta

Ti: titán

TiO₂: titan-dioxid

TNF: Tumor Necrosis Factor

3. Bevezetés

3.1. Fogpótlás és fogászati implantológia története

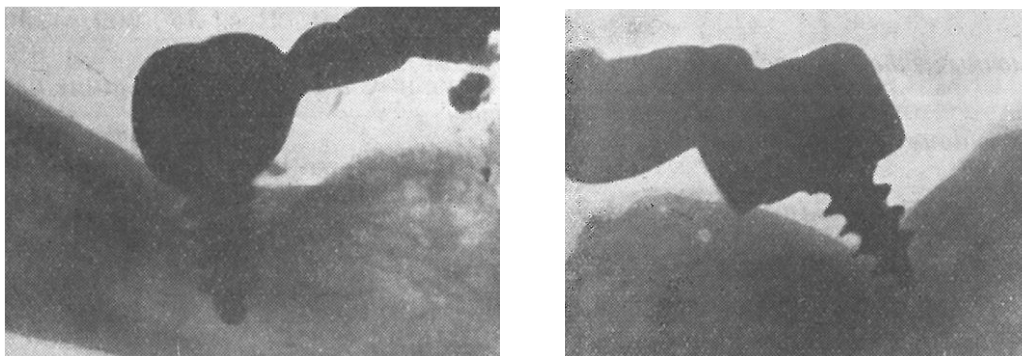
Az elvesztett fogak pótlásának igénye egyidős az emberi civilizációval, ezek a kezdetleges pótlások azonban nem ténylegesen pótolták a fogakat, a megmaradt fogazatot, fogatlan állcsontgerincet használták a pótfogak tartására, a szerepet átvették ezek a szájképletek. A mai gyakorlatban alkalmazott fogpótlások jelentős hányada ma is ezt az elvet követi. Az igazi fogpótlás lehetőségét az elvesztett fogak helyére, a csontállományba helyezett és a terhelést a csontnak közvetlenül átadó pótfog készítése jelentené. Erre való próbálkozás sem teljesen újkeletű. A XVIII. században elterjedt volt az autolog és homolog fogak behelyezése a fogak fogmedrébe, olyannyira, hogy egyes szegényeknek fogaik eladása pénzkeresetet jelentett. A napjainkban használatoshoz igazán hasonló fogászati implantátum alkalmazásáról Jourdan és Maggiolo számolt be 1807-ben, vasból készült implantátumot helyeztek az állcsontba, ami körül azonban rövid idő alatt gyulladás alakult ki (Divinyi, 1998).

Jourdan és Maggiolo 1809-ben aranyból készült implantátumokat próbáltak beültetni, azonban ez is kiterjedt gyulladásos folyamatot eredményezett. A fogak ilyen pótlására szolgáló beavatkozások sokféle anyagot próbáltak ki, azonban jelentős áttörést a króm-kobalt ötvözet Vitallium jelentett ezen a téren. A Strock testvérek az 1930-as években tanulmányozták ezen biokompatibilis anyagból készült enosszeális implantátumokat fogpótlás céljából történő beültetés után emberi és kutya csontban. Szövetteni vizsgálatokat is végeztek. A fogászati implantátumok fejlődésének következő lépcsője a szubperioszteális implantátumok alkalmazása volt, melyet az 1940-es években a svéd Dahl fejlesztett ki. A Vitalliumból készített háló először Amerikában majd világszerte népszerű és alkalmazott lett egészen az 1980-as évek elejéig. Mivel kiderült, hogy sikertelenség esetén jelentős csontvesztést okoznak, népszerűségük csökkent. (Divinyi, 1998), (Celeste, 2014).

Következő jelentős lépés a penge típusú implantátumok bevezetése volt, Leonard Linkow dolgozta ki a módszert 1963-ban. A penge típusú implantátumok rendkívül népszerűek voltak és széles körben használták őket az 1980-as évekig (Celeste, 2014), (Tamal, 2015).

Az 1930-as években, Debrecenben a fogászati rendeléssel is rendelkező Sebészeti Klinikán is folytattak vizsgálatokat fogakat pótló implantátumokkal kapcsolatban. A beszámolók és leírások szerint Hütl Tivadar professzor klinikáján 1934 évben több rozsdamentes acélcsavart

helyeztek be az alsó állcsontba, hogy biztosan álló hídpillért képezzenek fogpótlások készítésének céljával. A leírás szerint 1959-ben jelentkezett fogorvosánál az egyik ilyen implantátummal rendelkező beteg. A 37 és 46 fogak helyére ültetett csavar alakú implantátumok közül az egyik még ekkor is biztosan rögzült a csontban, míg a másik mellett mély csonttasakot diagnosztizáltak (Kelentey, Lukács, Redl, & Hegedűs, 2018). Az implantátumokkal kapcsolatos debreceni munkáról Linkow professzor egy Szentendrén 1992-ben tartott tanfolyamon is megemlékezett (személyes kommunikáció) (1. ábra).



1. ábra: A Debreceni Sebészeti Klinikán az 1930-as években behelyezett fogászati implantátumok (Kelentey, Lukács, Redl, & Hegedűs, 2018) (A szerzők engedélyével.)

A mai modern implantológia kezdetét az osseointegráció jelenségének felfedezéséhez köthetjük. 1951-ben Leventhal tapasztalta, hogy patkány combcsontba helyezett titán (Ti) csavarok erősen rögzültek 6-16 héttel beültetésük után. A jelenséggel kapcsolatban ezután Branemark végzett jelentős kísérletsorozatot. Ő mikrocirkulációs vizsgálataihoz használt beültetett titán kamrák esetében figyelte meg ezt az erős rögzülést. A megfigyelésen elindulva később kutya állcsontokba helyezett titán csavarokat, melyek 16 hét után olyan erősen rögzültek, hogy a bemutató céllal ezen implantátumra felfüggesztett 25 kg-os kutya súlyát is meg tudta tartani. 1969-ben közzétették munkájuk eredményét, melyben igazolták, hogy lehetséges fénymikroszkópos szinten vizsgálva közvetlen csont-titán kapcsolatot létrehozni. 1985-ben vezették be az osseointegráció fogalmát, mint egy direkt strukturális és funkcionális kapcsolat élő csont és teherviselő implantátum felszíne között (Tamal, 2015).

1970-es években az ADA úgy nyilatkozott az osseális implantátumokról, mint egy bevezetés fázisában lévő beavatkozás, és nem ajánlotta a mindennapi rutin részévé tenni. Még 1986-ban is csak egy implantátum típus, a Biotes (Nobelpharma, Gothenburg, Sweden) volt

elfogadott az ADA által. A kutatások alapján azonban felgyorsult a fogászati enosszeális implantátumok alkalmazása, ma már számtalan implantációs rendszer létezik (Tamal, 2015).

Branemark 1978-ban számolt be első esetéről, egy kongenitális alsó állcsont deformitással és foghiánnyal rendelkező betegről, akinek az állcsontjába négy darab titán implantátumot helyezett be. Az implantátumok a jól dokumentált nyomon követés szerint 6 hónap után integrálódtak és az ezt követő negyven év során a helyükön maradtak (Celeste, 2014), betege, Gösta Larsson 2006-ban úgy hunyt el, hogy az implantátumok még jól funkcionáltak. Második betege, Sven Johansson 1967-ben kapott implantátumokat és 90 éves korában a 48 évvel korábban behelyezett implantátumok a helyükön voltak. Jelenleg őt tartják a leghosszabb ideig implantátumos fogpótlással rendelkező betegnek (<https://www.dentalcommunity.com.au/news/two-men-who-made-history-together/881dae48-ec1c-3b1a-b690-54d0b475fd75>).

Ma már a fogászati titán implantátumok széles körben elterjedtek, számos klinikai helyzetben alkalmazhatóak, szakmailag modern, optimális megoldásnak minősülnek. (2. és 3. ábra).



2. ábra: titán fogászati implantátumok alkalmazhatóak maradék fogak mellett rögzített pótlások elhorgonyzására (Saját ábra.)



3. ábra: titán fogászati implantátumok ugyancsak használhatóak részlegesen vagy akár teljesen fogatlan állcsontok esetében részleges vagy teljes kivehető fogpótlás rögzítésére, de alkalmazhatóak komplex protetikai rehabilitációs esetekben (pl. szájüregi daganatos műtétek után) is. (Saját ábra.)

3.2. Osszeintegráció

Branemark véletlenszerűen tapasztalta kísérletei során a titán mikrocirkulációs kamrák erős kötődését a csontfelszínhez. Ezen megfigyelésből kiindulva végzett kísérletei összegzéseként írta le ezt a kötődést 1969-ben, mint fénymikroszkópos szinten közvetlen implantátum-csont kapcsolatot és nevezte összeintegrációnak. Később más kutatók javasolták az összeintegrációt úgy megfogalmazni, mint egy olyan folyamat, ahol alloplastikus anyag merev rögzülése és ennek rögzülésnek fennmaradása figyelhető meg csont funkcionális terhelése mellett (Zarb & Albrektsson, 1991).

Az összeintegráció egy összetett folyamat, kaszkádszerűen egymásra épülő fiziológias mechanizmusok eredménye, hasonlatos a csonttörés gyógyulásához, mely koagulációs és proinflammatorikus, antiinflammatorikus és angioneikus, reparatív és remodelling fázisokból áll. A koagulum és hematoma, majd fibrin hálózat képződése kezdetleges mátrixot képez, melyhez sejtek tudnak tapadni, illetve mechanikai szignálokat is közvetít. A területben hipoxia, anaerob energiatermelő folyamatok, pH eltolódás jön létre, melyek segítik a progenitor sejtek és specifikus transzkripciós faktorok aktiválódását. A területben lévő immunsejtek megőrzik aktivitásukat és a gyógyulási folyamatban szükséges egyéb sejteknek kemotaktikus ingereket nyújtó citokineket termelnek. A közelben lévő csontvelői őssejtek, perioszteális őssejtek, valamint az izomzat mezenhímális progenitor sejtjei aktiválódnak és részt vesznek a csont

gyógyulásában. Fontos szerepet játszanak a CD31 felszíni marker pozitív sejtek, melyek a sérülés felé vándorolnak, és nagy számban fordulnak elő a hematómában (Schidt-Bleek, et al., 2014). A gyógyulásban szerepet játszó újonnan azonosított sejt az IL-17A-t termelő T sejt. Az IL-17A felgyorsítja a csontképződést a progenitor sejtek stimulálásával (Ono, et al., 2016). A kezdeti szakaszban kialakuló hematóma fontos szerepet játszik a gyógyulási folyamat elindításában, egy elsődleges mátrix kialakításában, melybe sejtek ágyazódnak. A mátrix formálásában különösen fontos szerepet játszanak a neutrofil sejtek (Bastian, Koenderman, Alblas, Leenen, & Blokhuis, 2016). A megváltozott környezeti tényezők mellett is megőrzik funkciójukat a pro-inflammatorikus M1 makrofágok és a citokineket is termelő effektor T sejtek, melyek fontos szerepet játszanak ebben a fázisban a terület fertőző ágensek elleni védelmében. Ezek a pro-inflammatorikus szignalizációs folyamatok fontosak a sejtek területbe vonzásában, az anti-inflammatorikus fázisba való átmenet pontos időzítésében, M2 típusú makrofágok és a reparatív T sejtek megjelenésében (Schundt, et al., 2021). A csontsérülés pillanatában elindulnak a szabályozó sejt szignalizációs folyamatok, citokinek termelődnek. A vérlemezék degranulációja során termelődő citokinek további gyulladásos sejteket, limfocitákat, makrofágokat eozinofil és neutrofil sejteket vonzanak a területbe, melyek további, a csontgyógyulást segítő szignalizációs molekulákat termelnek. A termelődő citokinek tekinthetők a gyógyulási folyamat karmesterének (Bahney, et al., 2019). A TNF nevű citokin jól ismert a csontgyógyulás folyamatában. Már a legkezdetibb fázisban jelen van, a csontgyógyulás folyamatában változó szerepekkel rendelkezik. Hatással van számos sejtfeleségre, a csontgyógyulás folyamatára (Gerstenfeld, et al., 2001). Az érképződés röviddel az anti-inflammatorikus fázis kezdete után elindul, eredményeként a terület érhalózata újjáépül. A folyamatot befolyásolja a lokális mechanikai, sejtes és extracelluláris környezet. Immunsejtek által termelt molekulák hatására az endotélsejtek képesek a mikrovaszkuláris hálózat helyreállítására (Grosso, et al., 2017).

A csontsérülés területének gyógyulásában, a csontképzés folyamatában alapvető szerepe van a fibrinhálózat kialakulásának, stabil megtapadásának. Osszeintegráció esetén ez a fibrinhálózat az implantátum felszínén tapad meg, ez képezi a folyamat kiindulópontját. Ezt a megtapadást alapvetően meghatározza az implantátum felszíni tulajdonságai, érdessége, vizes nedvesíthetősége.

Branemark és munkatársai nem csak az osszeintegráció jelenségét írták le, de egy összetett kezelési protokollt dolgoztak ki az implantátum behelyezésére. Ez a protokoll kitért az implantátum ágy preparálási technikájára, a fűrők és a hűtés használatára, a megfelelő

behelyezési technikára és a terhelésre, hogy minimalizálja a csontszövet károsodását. A protokoll eredményeként a csontszövet regenerációja jöhet létre, nem pedig kötőszövetes átépülése az implantációs területben. A behelyezett implantátum közvetlenül a műtét után a csont és az implantátumfelszín közötti mechanikai kapcsolat, súrlódás segítségével rögzül, ezt nevezzük az implantátum elsődleges stabilitásának. Az oszeointegráció folyamata során az idővel az elsődleges stabilitás csökken, míg a csont remodellálódása következtében kialakul az implantátum-csont kapcsolat, mely biztosítja az implantátum másodlagos stabilitását. Biomechanikai értelemben az oszeointegráció ez a másodlagos stabilitás, ami egy strukturális és funkcionális kapcsolat az újonnan képződött csont és az implantátum felszíne között (Albrektsson & Jakobsson, Bone-metal interface in osseointegration, 1987). A remodelláció végére optimális esetben az implantátum felszínének 60-70%-a kerül direkt kapcsolatba a csonttal (Schwartz, Nasazky, & Boyan, 2005). Ha a remodelláció finoman összehangolt folyamatát bármi megzavarja akár az oszeointegráció kialakulása, akár fenntartása során, ez az érték lecsökken, az implantátum elvesztése jöhet létre.

Albrektsson és munkatársai szerint az oszeointegráció sikerében több egymással kapcsolatban álló kulcsfontosságú tényező meghatározó (Albrektsson, Zarb, Worthington, & Eriksson, 1986):

1. A csont állapota az implantáció területében: kellő mennyiségű, minőségű, egészséges csont állomány.
2. A megfelelően használt sebészi technika és felszerelés: az implantátumhoz kidolgozott sebészi protokoll betartása
3. A megfelelő terhelést biztosító protetikai tervezés: a pótlás tervezésére, anyagválasztásra, fogak érintkezésére és ápolásra kidolgozott protokollok betartása
4. Biokompatibilis anyagok használata: az implantátum anyaga ne váltson ki a szervezetben az implantátum oszeointegrációját hátráltató reakciót. Manapság a fogászati implantátumok szinte kivétel nélkül titán alapúak, azonban cirkónium oxid alapú implantátumok szintén teljesítik ezt a feltételt.
5. Az implantátum makrostruktúrája: a leggyakoribb a kúpos, csavarmenetes implantátum.
6. Az implantátum mikrostruktúrája

Az oszeointegráció négy fázisból áll: hemosztatikus, inflammatórikus, proliferatív és remodelling fázisok. A hemosztatikus fázis legelső lépése egy víz alapú oldat réteg kialakulása, mely az oszeointegráció folyamatához nélkülözhetetlen anorganikus és organikus összetevőket tartalmaz (Ma, Ge, Zhang, & Lin, 2016). Számos közlemény számol be fokozott

osszeintegrációról természetes csontban hidrofíl implantátumfelszín esetében (Chambrone, Shibli, Mercurio, Cardoso, & Preshaw, 2015), (Hinkle, Rimmer, Morgan, & Zeman, 2014), (Lang, et al., 2011). Pinotti és munkatársai fokozott összeintegrációról számoltak be hidrofíl felszínnel rendelkező titán implantátumok esetében amikor azokat demineralizált bovin csonttal és bifázisos hidroxipatit/béta-trikalcium foszfáttal augmentált területbe ültették (Pinotti, deOliveira, Aroni, Marcantonio, & Marcantonio, 2018). Kimutatták, hogy hidrofíl felszínen egy csepp víz alapú oldat vagy vér könnyedén szétterül, nedvesíti azt.

Osszeintegráció során a csontgyógyuláshoz nagyon hasonló folyamatok játszódnak le.

A gyulladásos fázisban makrofágok és neutrofil leukociták árasztják el az implantáció területét, eltávolítják a baktériumokat és elhalt sejteket.

A proliferatív fázisban az összeintegrációhoz elengedhetetlen angiogenezis zajlik, kialakulnak a csontosodási magok. A remodellációs fázisban a csontszövet terhelésnek megfelelő átstrukturálódása történik (Ma, Ge, Zhang, & Lin, 2016).

A remodelláció során oszteoklast tevékenység eredményeképpen az implantátum körüli csontállomány fokozatosan leépül és új csonttal helyettesítődik. Ez az átépülés adja meg az alapját, hogy a csont mindig megújuljon és egészséges és megfelelően flexibilis csontállomány vegye körül az implantátumot. A teljes mineralizálódás 18-54 hét alatt alakul ki az implantátum körül.

3.3. Az összeintegráció és az implantátum felszíne

Az összeintegráció csak néhány bioinert vagy bioaktív anyag esetében alakul ki. A titán ideális biokompatibilis anyagnak tekinthető a felszínén spontán és nagyon gyorsan kialakuló stabil oxidrétegnek köszönhetően. Ez a felszínt borító oxidréteg megakadályozza, hogy bármiféle reakcióba lépjen környezetével, valamint korróziós folyamatok alakuljanak ki (Vishnu, et al., 2019).

Az korai titán implantátumok felszínét nem kezelték, azok felszínét a spontán kialakuló oxidréteg borította. Az implantátumokat fém megmunkálási folyamatokkal állították elő, felszínén elektronmikroszkópos vizsgálatokkal ezeknek a megmunkálási eljárásoknak a nyoma volt észlelhető, ezek képezték a felszíni egyenetlenséget. Az ilyen implantátumok esetében az összeintegráció ideje 3-6 hónap (Wennerberg & Albrektsson, Effects of titanium surface

topography on bone integration: A systematic review, 2009). Az oszeintegráció kialakulására alapvető hatással van az implantátumfelszín. Az 1980-as évektől kezdték módosítani, felületkezelné az implantátumok felszínét. A felület érdesítésével növelhető az implantátum csonttal érintkező felületének nagysága, az implantátum stabilitása, az oszeintegrációs kötődés ereje. A módosítások másik célja az oszeintegráció kialakulási idejének lerövidítése. A felszíni tulajdonságokat befolyásoló egyéb tényező lehet a felszín nedvesíthetősége, textúrája, kémiai összetétele, töltése, a felület biológiai aktivitása.

Altankov és munkatársai kimutatták, hogy a felszín hidrofilitásának mértéke és a felszíni sejtproliferáció összefüggést mutat (Altankov, Grinnel, & Groth, 1996).

A felület vizes nedvesíthetősége, hidrofilitása fontos tulajdonsága az anyagnak, értéke a kontaktszög értékével adható meg. A titán esetében ez a kontaktszög 70-90 fok közé esik, amely inkább hidrofil tulajdonságot jelez. A felületi érdesség hatással van a nedvesíthetőségre, növelésével titán esetében ez akár 150 fokot is elérhet, ami már a hidrofób kategóriába tartozik. Kutatások kimutatták, hogy egyes fehérjék, mint pl. a fibronectin hatékonyabban tapad a hidrofil felszínhez mint a hidrofóbhoz, ami elősegíti az oszteoblasztok kitapadását és differenciálódását (Wilson, Clegg, Leavesley, & Percy, 2005), (Gittens , et al., 2014). Az úgynevezett szuper-hidrofil felszínek esetében (kontaktszög közelít a 0 fokhoz) egyes mezenhimális őssejtek oszteogén differenciálódásához szükséges gének expressziója magasabb, mint hidrofil felszínen (Olivares-Navarrete, et al., 2010), (Wall, Donos, Carlqvist, Jones , & Brett, 2009). Hasonló eredményeket mutattak ki az implantátum körüli lágyszövetek esetében is, szuper hidrofil felszín esetében gyorsabb lágyszöveti zárás alakult ki az implantátum körül (Gittens , et al., 2014).

Webb és munkatársai foszfát puffer kontaktszögét vizsgálták módosított üveg felületeken változó ph mellett, az találták, hogy a hidrofil felszínek szignifikánsan segítették a sejtek kitapadását és terjedését. A sejtek kitapadását befolyásolja a nedvesíthetőség és a felszín töltése, hidrofil és közepesen hidrofil felszínek segítették a sejtek kitapadását (Webb, Hlady, & Tresco, 1998).

Az implantátum felszínének érdesítése hatással van az oszeintegráció folyamatára és az implantátum biomechanikai rögzülésére (Wennenberg, Hallgren, Johansson, & Danielli, 1998). Az érdesített felszínek elősegítik az oszteoblastikus sejtek differenciálódását és kitapadását (Smeets, et al., 2016). Implantátum behelyezése után először a vér ionos alkotórészei, majd nagyobb molekulák és peptidjei kölcsönhatásba lépnek az implantátum felszínével, melynek

eredményeképpen plazma fehérjék, fibrin adszorbeálódik az érintkező implantátumfelszínen. Ezen a fibrinrétegen keresztül vándorolnak a csontképző sejtek és az egyéb mátrix proteinek az implantátum felszínéig. Az implantátum felszínének tulajdonságai biztosítják ennek a fibrinrétegnek a stabil kötődését az implantátum felszínéhez, mely kritikus az osseointegráció kialakulása szempontjából. A felszín érdességének leggyakrabban használt jellemzője a lineáris vagy profil átlagos érdesség (R_a) és a területi érdesség (S_a). Érdes ($S_a > 2 \mu m$) és közepesen érdes ($S_a < 2 < 1 \mu m$) felszínek támogatják egyes kutatások szerint a leginkább az osseointegráció folyamatát felszíni tulajdonságaikkal és az érdesség miatt megnövekedett felszínnel, mely nagyobb felszínen teszi lehetővé a fibrin kitapadását (Davies, 2003). Mások a közepes ($S_a 1-2 \mu m$) érdesség esetén jobb osseointegrációt találtak mint érdes ($S_a > 2 \mu m$) felszín esetében (Takeshita, Kuroki, Yamasaki, & Suetsugu, 1995).

Az implantátum felszínének érdesítésére több technikai megoldás létezik, melyek lehetnek anyag elvételével vagy hozzáadásával járó technológiák. Anyag elvételével járó technológiák például a felszín savazása, szemcseszórása vagy a lézerabláció.

Savazásra sósavat, kénsavat, folyssavat, salétromsavat lehet használni. A savak használata S_a 0.5-2 mikrométeres érdességet alakítanak ki a felszínen, növelve ezzel az osseointegrációban szerepet játszó felszínt. A savazott felszín segíti az osseointegráció folyamatát (Wong, Eulenberger, Schenk, & Hunziker, 1995). Albrektsson és Wennerberg az S_a 1-2 mikrométer közötti mértékű érdességet találta optimálisnak az osseointegráció kialakulására (Albrektsson & Wennerberg, Oral Implant surfaces: part 1: Review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them, 2004). Tömény sósav és kénsav $100^\circ C$ fölötti keveréke (dual acid-etch) elősegíti a gyors és tartós osseointegráció kialakulását (Cho & Park, 2003). Az így kialakult speciális felszín elősegíti a fibrinháló megtapadását és így segíti az osseogenikus sejtek kitapadását, a felszínhez tapadt csont képződését (Trisi, Lazzara, Rao, & Rebaudi, 2002). Másik lehetőség folyssav alkalmazása. Az így kezelt felszín a kontroll csoporthoz képes jobban segítette az oszteoblasztos differenciálódást (Cooper, Takabe, Guo, Abron, & Holmen, 2006).

Részecskeszórás szintén anyag elvételét eredményezi a felszínen, melyhez használható alumíniumoxid, titánoxid, hidroxipatit. A nagy nyomású levegővel a felszínnek ütköztetett részecskék méretének változtatásával különböző felszíni érdesség érhető el. A szemcseszórás felszínek jobb osseointegrációt mutattak, mint a kezeletlen titán (Wennerberg, The role of surface roughness for implant incorporation in bone, 1999). Alumíniumoxid alkalmazása esetén a részecskék beékelődhetnek a felszínbe, az így kialakult heterogén felszíni anyagösszetétel

negatívan befolyásolja az összeintegráció folyamatát (Aparicio, Gil, Fonseca, Barbosa, & Planell, 2003). 25 mikrométeres titánoxid szemcse alkalmazásával 1-2 mikrométeres érdességű felszín állítható elő. Az így kialakított felszínen a csonttal kontaktusban lévő implantátumfelszín jelentősen nagyobb volt mint a csak mechanikailag megmunkált felszín esetében (Ivanoff, Hallgren, Widmark, Sennerby, & Wennenberg, 2001). A felszívódó, biokompatibilis tulajdonságokkal rendelkező anyagokkal, mint például hidroxipatit, béta-trikalcium foszfát vagy bifázisos kalcium foszfát, való szemcseszórás azzal az előnnyel is jár a felület érdesítése mellett, hogy az esetlegesen szennyeződésként a felületen maradó szóróanyag a biokompatibilis és felszívódó, valamint mivel alapanyagát képezi a csontnak szerepet játszanak az új csont képzésében (Le Guéhennec, Soueidan, Layrolle, & Amouriq, 2007).

A lézeres abláció során a lézer felszíni elpárolgást és kráterképződést idéz elő az implantátum felszínén. Az így kialakított érdes felszín a tanulmányok szerint segíti az oszteoblasztok kitapadását, az összeintegráció kialakulását (Anil, Anand, Alghamdi, & Jansen, 2011).

Az anyag hozzáadásával járó eljárások célja ugyanaz, érdesíteni az implantátum felszínét. Ilyen eljárás titánnal vagy hidroxipatittal történő plazmaszórás. A folyamat során az anyagot egy plazmasugárba injektálják, magas hőmérsékleten az anyagot a felszínre lövellik, mely ott megtapad. Az így elért felszíni érdesség átlaga Ra 7 mikrométer, mely jelentős felszíni növekedést eredményez. Tanulmányok azt mutatták, hogy a hidroxipatittal plazmaszórt felszínek stimulálták a csontnövekedést (Clark, Rodrogez, Sumner, Hussain, & Mao, 2005). Az ilyen felszínek esetében sikerteleségeket is megfigyeltek, melynek hátterében a hidroxipatit réteg delamimálódása áll, és az implantátum elvesztéséhez vezethet (Lee, Rouhfar, & Beirne, 2000). Anodizációs oxidáció során elektrolitikus folyamat révén a felszíni eredeti titánoxid réteg kontrolláltan vastagabbá válik, illetve felszíni érdesség alakul ki. Kutatások kimutatták, hogy a vastagabb oxidréteggel rendelkező titán implantátum felszínén nagyobb a csonttal érintkező felszín aránya, mint a vékonyabb oxidréteg esetében (Choi, et al., 2006).

Az implantátum felszínének érdesítése hátrányokkal is járhat. Az optimálisnál durvábban felérdesített felszín segíti a baktériumok kolonizációját, lepedék megtapadását az implantátum felszínén. Ez megnehezíti a beteg számára az implantátummal kapcsolatos mindennapi higiénés beavatkozásokat, a baktériumok elszaporodása implantátum körüli gyulladás, mukozitiszhez, periimplantitiszhez vezethet. Ez az oka, hogy az optimálisnál nagyobb érdességet kialakító plazma szórással módszereket ma már nem javasolják implantátumok felszíni kezelésére (Johnson, 1992). Az érdesítéssel járó kedvező biológiai hatások és a

hátrányos plakk és baktérium akkumuláció közötti egyensúly megtalálása fontos az implantátumok hosszútávú túlélése szempontjából.

Az implantátum felszínére biokémiai technikák alkalmazásával biológiailag aktív molekulák, proteinek, növekedési faktorok vagy más molekulák rögzíthetők, melyek segíthetik az osseointegráció kialakulását. Ilyen molekula lehet az arginin-glicin-aszpartát sav (RGD), a bone morphogenic protein 2 és 7 (BMP), insulin-like growth factor (IGF), transformin growth factor-beta (TGFbeta), fibroblast growth factor (FGF) (Kim, Jang, Kim, Knowles, & Ku, 2008), (Avila, Misch, Galindo-Moreno, & Wang, 2009).

Az implantátum felszíni tulajdonságai, makro- és mikrostruktúrája, felszínének vizes nedvesíthetősége hatással vannak különböző molekulák, fehérjék, sejtek felszíni kitapadására és aktivitására (Schliephake, et al., 2005). Az extracelluláris matrix strukturális tulajdonságai nanoméretű tartományba esnek, az ugyanezen a skálán mérhető implantátumfelszíni tulajdonságok befolyásolhatják fehérjék kitapadását és így az osseointegráció folyamatát. (Yeo, 2014). Az implantátumfelszíni csontsejt migráció és csontképződés folyamata összefüggésbe hozható azzal, hogy az implantátumfelszíni topográfiája hasonlatos azzal a természetes csontfelszíni egyenetlenséggel, ami az oszteoklasztok tevékenysége révén alakul ki. Ezek a felszíni egyenetlenségek indítják be az oszteoblasztok tevékenységét, a csontképződést. (Mendonca, Mendonca, Aragajo, & Cooper, 2008).

Az osseointegráció hemosztázis fázisában, az implantátum behelyezése után röviddel egy vizes alapú réteg majd extracelluláris mátrix fehérjék tapadnak a felszínhez. Ezen fehérjék közül néhány, mint a vitronektin és fibronektin a következő gyulladásos fázis irányába mutat. A kialakult fibrinogén mátrix további trombocita aggregációt indukál, mely tovább fokozza az inflammatorikus ágensek, vazoaktív anyagok és kemokinek felszabadulását (Wilson, Clegg, Leavesley, & Percy, 2005), (Terheyden, Lang, Bierbaum, & Stadlinger, 2012). Az implantátum felszínére kitapadt neutrofil sejtek citokineket, kollagenázt termelnek a bekerült baktériumok eltávolítására (Terheyden, Lang, Bierbaum, & Stadlinger, 2012). Másik fontos sejtfeleség a folyamatban a makrofág, mely eltakarítja az elhalt szöveteket, fibroblaszt növekedési faktort, angiogén növekedési faktort szekretál (Witte & Barbul, 2002) A szorosan tapadó oszteoblaszt prekursor sejtek érett oszteoblasztokká alakulnak és elindul a csontképződés folyamata. A remodelláció fázisában az oszteoblasztok és oszteoklasztok tevékenysége révén kialakul az implantátumot rögzítő csont struktúra.

A mai modern fogorvoslásban a titán összeintegrált fogászati implantátumok használata az elveszett fogak pótlására egyre nagyobb teret nyer, rutinszerűen alkalmazott eljárás. Ahogy az 1990-es évektől kezdődően a behelyezett fogászati implantátumok száma rohamosan emelkedik, egyre inkább látható, hogy számos komplikáció, szövödmény veszélyezteti a beültetett implantátumok hosszú távú túlélését. Gyulladásos folyamatok, melyek az implantátumkörüli lágy és kemény szöveteket érintik krónikus formában az implantátum és így az egész pótlás elvesztését eredményezhetik. Számos egyéb gyógyászati eszközzel ellentétben, melyeket a szervezetbe ültetve szövetek vesznek körül, a fogászati implantátumok transzgingis módon helyezkednek el, mintegy potenciális kaput biztosítva a baktériumok inváziójának. Ez egy állandóan fennálló fenyegetés a fogászati implantátumok körüli gyulladások, mukozitisz és periimplantitisz kialakulására. (Derks & Tomasi, 2015). Lindhe és Meyle 2008-ban a „The European Workshop of Periodontology” találkozáján mutatta be kutatócsoportjának eredményeit, mely szerint számos fogászati implantátummal rendelkező beteg esetében lehet az implantátum körüli gyulladás valamelyik formáját megtalálni. Eredményeik szerint több mint 50% volt a mukozitisz incidenciája, míg periimplantitisz esetében ez az érték 28% és 56% közötti variációt mutatott (Lindhe, Meyle, & working group D of the EWOP (2008), 2008).

Ez a magas előfordulási arány áll a témaválasztás hátterében. A bakteriális fertőzések megelőzésével jelentősen csökkenthető lehet az implantátumok körüli gyulladások kialakulása. Ebben fontos szerepet kaphat olyan implantátumfelszín kialakítása, mely önmaga antibakteriális tulajdonságokkal rendelkezik. Több munka is foglalkozik antibiotikumok implantátum felszínére való rögzítésével, vagy olyan irányított szövetépítési (tissue engineering) technológia alkalmazásával mely során antibiotikum szabadul fel, azonban ezek általában rövid ideig, terápiás időtartamig, maximum az összeintegráció kialakulásáig, a trajektoriális rendszer felszívódásáig hatékonyak (Lan, et al., 2013), (Chen, et al., 2020). Számos kérdést vet fel, de érdekes megoldás a problémára a porózus felszínnel és belső újra tölthető csatornával rendelkező implantátum, melyet Park és munkatársai (Park, Cho, Lee, & Hwang, 2014), valamint Chmielewska és munkatársai írtak le (<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/069056104/publication/WO2021091406A1?q=pn%3DWO2021091406A1>).

Az implantátum megnyitása után a mukózális kapu tartósabb antibakteriális tulajdonságokkal való ellátása játszhat szerepet a hosszú távú megelőzésben. A fenti pontok fontossága és megoldási lehetősége indokolja a munka témaválasztását.

4. Irodalmi áttekintés

4.1. Mukozitisz, periimplantitisz

A gyulladás kialakulásának hátterében számos tényező állhat, mint a rosszul megtervezett restauráció, a rossz szájhigiénia, tisztítás céljából nem hozzáférhető felszínnek vagy a behelyezés során elkövetett sebészi hibák. Több általános betegség vagy gyógyszerek szedése is fokozhatja az implantátum körüli gyulladás kialakulásának veszélyét. A „European Association of Dental Implantologists” tizedik, 2015-ös európai konszenzus konferenciájának kölni iránymutatása szerint, az implantátum körüli gyulladásokat három csoportba lehet osztályozni (Neugebauer, Nickenig, Zöller, & Rothamel, 2015):

1; Mukozitisz: a gyulladás kezdeti formája, mely visszafordítható és a mukóza gyulladásának tüneteit mutatja.

2; Periimplantitisz: egy jóval előre haladottabb folyamat, mely csontvesztéssel jár.

3; Retrográd periimplantitisz: olyan esetek állnak a háttérben, mint nem kezelt, vagy gyógyult periapikális folyamat, vagy a sebészi beültetés közben túlhevített, megégetett csontállomány.

A gyulladásos folyamatok ilyen magas statisztikai előfordulása számos sebészi és nem sebészi kezelési mód kialakításához vezetett. A gyulladás kezelése során a rizikótényezőket meg kell szüntetni és a baktériumokat el kell távolítani, valamint vissza kell állítani korábbi egészséges viszonyokat. A kezelés során antibiotikumok és egyéb antibakteriális anyagok, csont augmentáció és egyéb sebészi technikák alkalmazására kerül sor. Mint minden egyéb betegség esetében itt is a prevenció a legfontosabb, hogy meg tudjuk előzni a patológiai folyamatok kialakulását.

A periimplantátris gyulladások kialakulása esetében több rizikótényezővel vagy környezeti faktorról kell számolni (Smeets, et al., 2014):

Dohányzás, melyet tovább erősít IL-1 genotípus polimorfizmus

Parodontitisz az anamnézisben

Rossz szájhigiénia

Egyes általános betegségek (pl. Diabétesz mellitus)

Iatrogén tényezők

Fesztes mukóza hiánya

Implantátum korábbi elvesztése az anamnézisben

A fentieken túl a következő additív tényezők járulhatnak hozzá az implantátumok elvesztéséhez:

Az implantátum túlterhelése

Technikai vagy technológiai hibák

Rossz csontminőség

Csontanyagcsere betegségek

A technikai, technológiai hibák között kiemelendő a pontos, dimenzióstabil lenyomat elkészítése. A pontatlan lenyomat széli zárási hibákat, az implantátumok környezetének, implantátumok közötti dimenzióknak hibás rögzítését, nem pontosan, feszüléssel illeszkedő pótlásokat eredményezhet. Frost a csontban ébredő feszültség csontállományban leírható változása alapján négy kategóriát írt le, melyek a csont leépülés és újraképződés egymáshoz viszonyított arányaiban különböznek, és különböző hisztológiai formával jellemezhetőek. A mechanikai terhelés hatására kialakuló hosszváltozás jellemzésére a mikro-strain-t használta, 1000 mikro-strain 0.1 százaléknyi hosszváltozást jelez. Inaktivitásban 0-50 mikro-strain-nyi minimális feszültség ébred a csontban, mely inaktivitás csontfelszívódást eredményez. Az 50-1500 mikro-strain közötti adaptációs zónában a csontleépülés és újraképződés egyensúlyban van, a csontállomány a terhelés irányának megfelelően remodellálódik, a csontállomány mennyisége nem változik. A 1500-3000 mikro-strain közötti zónában mérsékelt túlterhelés éri a csontot, melynek következtében a csont teherbírása, denzitása csökken, összességében a csont gyengébbé válik. A remodellálódás ideje meghosszabbodik, és bár ezzel a terhelésnek megfelelő újraépülés lehetséges, az ebben a periódusban csontot érő egyéb okkluzális túlterhelés már patológiás csontfelszívódást eredményezhet. 3000 mikro-strain felett patológiás csontfelszívódás, kötőszövetes átépülés alakul ki (Frost, Mechanical adaptation. Frost's mechanostat theory., 1989), (Frost, Bone's Mechanostat: A 2003 update, 2003).

A lenyomatanyagok zsugorodása jól ismert a fogorvosok és fogtechnikusok körében is. A zsugorodás részben termikus eredetű, mert a 32-34 fokos szájüregi környezetben készült

lenyomat szobahőmérsékletre kerül, és a további feldolgozása ezen a hőmérsékleten történik. A térfogatváltozás másik összetevője a polimerizációs kötési folyamat sajátossága (Wilson H. J., 1988).

A zsugorodás mértéke jelentősen befolyásolhatja a készülő pótlások illeszkedési pontosságát, különösen a pontos, feszülésmentes illeszkedést megkövetelő esetekben (Nissan, Laufer, Brosh, & Assif, 2000), mint az implantátumokra épülő fogpótlások. A lenyomatok dimenzionális pontossága különlegesen fontos a passzív illeszkedésű implantációs pótlások esetében (Herbst, Nel, Driessen, & Becker, 2000).

Az addíciós kötés mechanizmusú szilikonok esetében nem keletkezik melléktermék, az A-szilikonok zsugorodása 0.15-0.2 % körüli értéket mutat irodalmi adatok szerint (Craig, 1993), (Wilson H. J., 1988), míg a poliéterek 0.2 % zsugorodási értéket mutatnak 24 óra alatt (Craig, 1993).

A lenyomatanyagok keverése történhet kézzel, lenyomatpisztolyban, vagy géppel. A pisztolyos kiszerelés esetében egyszerűbb az anyag használata, tisztább a munkafázis, kevesebb a veszendőbe menő anyag. Ezen előnyök mellett nem kevésbé jelentős az a tény, hogy a keverési arányok pontosabbak, mint kézi keverés esetében. A pisztoly segítségével pontosan a kívánt helyre juttatható a levegőzárványt nem tartalmazó lenyomatanyag.

A periimplantitisz egy zömmel anaerob baktériumokat tartalmazó biofilm által kiváltott gyulladásos immunreakció (Charalampakis, Leonhardt, Rabe, & Dahlen, 2012). A parodontális gyulladásához hasonlóan itt is kimutathatók a különböző parodontopatogén kórokozók, azonban megjelennek olyan kórokozók is, melyek nem tipikus alkotói a parodontális patogén flórának, ilyen a *Staphylococcus aureus*, mely nagy affinitással rendelkezik a titánfelszínhez (Salvi, Füst, Lang, & Persson, 2008). Zitzmann megfigyelése szerint az anamnézisükben parodontitisszel rendelkező betegek esetében a periimplantitisz incidenciája hatszor magasabb, mint azoknál, akik korábban nem szenvedtek a betegségben. A korábban a parodontitisz miatt eltávolított fogak megbetegedésében szerepet játszó *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* és *Porphyromonas gingivalis* röviddel az extractiót követően ismét kimutatható a szájjüreg nyálkahártyáján (Zitzmann, Walter, & Berglundh, Atiologie, diagnostik und therapie der periimplantitis - eine übersicht, 2006).

Az implantátum körüli gyulladások kezelésében nagy szerepet játszik a baktériumok elleni hatékony kezelés akár fertőtlenítő oldatok, szájöblítők, akár helyi vagy általánosan alkalmazott antibiotikumok formájában. A folyamat kialakulásának prevencióját szolgálja a megfelelő

szájhigiénia, a tisztítható pótlásfelszínek, a szabályoknak megfelelően elvégzett beavatkozások, az implantátumfelszín érdességének megfelelő kialakítása és még számos tényező (Suzuki & Suzuki, 2021). Ugyancsak a megelőzést segítheti az implantátum felszínének antibakteriális tulajdonsággal való ellátása. Az ilyen antibakteriális implantátumfelszín folyamatosan „készenlétben áll” hogy megelőzze a mukóza és az implantátum felszíne közötti potenciális kapun behatoló baktériumok invázióját.

Az implantátumok használata az elmúlt időszakban rengeteget fejlődött, bizonyítékokon alapuló, hatalmas dokumentációval rendelkező módszer lett a fogpótlásban. A felhalmozott tudományos anyag, a biológia folyamatok, biomechanika és a parodontális regeneráció jobb megértése a korábban alkalmazott technikák módosítását, kialakított paradigmát eltörlését eredményezte és eredményezheti a jövőben a folyamatos kutatás, anyagfejlesztés és klinikai tapasztalatgyűjtés következtében. Az egyik legfontosabb és leginkább megváltozott terület az implantátumok karbantartása, ápolása, a higiénés eljárások területe. A folyamatos technikai fejlődés és kutatás új anyagokat, javított, módosított implantátum konfigurációt és felszínt, valamint új higiénés protokollokat eredményezett. Mindehhez fontos a biológiai zárás szerkezetének, szerepének, a terület diagnosztikus fontosságának ismerete. Az implantátum nyaki területének struktúrája, szöveti szerkezete jelentősen különbözik a fogak parodontális szerkezetétől, így a diagnosztikus módszerek alkalmazása, a következtetések levonása is különbözik. Ugyanígy a tisztításához használt módszerek, eszközök kiegészítést igényelnek a hagyományos fogápoláshoz képest. A bakteriális plakk felismerése, detektálása kritikus lehet az implantátum sikeressége szempontjából (Suzuki & Suzuki, 2021). A kezelőorvos fontos feladata, hogy egyénre szabott higiénés stratégiát dolgozzon ki pacienseinek, elfogadtassa betegével a higiénés beavatkozások fontosságát (Amerio, et al., 2020). A higiénés beavatkozások az implantáció egyes fázisaiban különbözőek, de egyaránt fontosak. A betegnek tisztában kell lennie a beavatkozás céljával és eredményességét fel kell tudnia mérni. A kezelőorvos részéről fontos szempont a beteg manuális és mentális képességeinek mérlegelése a higiénés stratégia kidolgozásakor.

Az egészséges periimplantáris szövetek jelenléte feltétele az implantátum sikerességének, fontos tényezője az implantátum körüli gyulladásos folyamatok megelőzésének, az általános orális egészségnek.

A világon a behelyezett dentális implantátumok száma ugrásszerűen folyamatosan nő, 2022-ben a globális implantátum eladás értéke elérte a 4.5 milliárd dollárt, ebből az európai

részesedés 1.7 milliárd dollár volt. A jövőben a növekedés túlsúlya valószínűleg a távol keleti országokban jelentkezik, a globális érték 2030-ra elérheti a 7 milliárd dollárt (Dental Implants Market Size, Share, and Trends 2024 to 2034). A behelyezett implantátumok számának jelentős növekedése magával hozta a periimplantáris patológiás folyamatok előfordulásának növekedését is. A periimplantáris mukozitisz egy visszafordítható gyulladásos reakció az implantátum körüli lágy szövetekben csontvesztés nélkül. A periimplantitisz egy olyan gyulladásos folyamat, mely implantátum körüli csontvesztést eredményez. A periimplantáris mukozitist patogén ágensek okozzák, prevalenciája körülbelül 30% az implantátumok és 47% a betegek tekintetében (Lee, Huang, Zhu, & Weltman, 2017). Bár periimplantitisz esetében is megtalálható a patogén bakteriális tényező, fontos kiváltó tényező lehet a biomechanikailag rosszul megtervezett implantátum túlterhelése. Az így kialakult állapotot súlyosbítja a bakteriális faktor és egyéb tényezők, mint a rossz szájhigiéné, maradék ragasztó cement, alkohol fogyasztás, dohányzás, diabétesz (Monje, et al., 2016). A periimplantitisz prevalenciája 28-56% betegek és 12-43% implantátumok tekintetében (Mir-Mari, Mir-Orfila, Figueiredo, Valmaseda-Castellón, & Gay-Escoda, 2012).

Az orális biofilm egy poliszaharid mátrix alapú tapadós massa, mely baktériumokból és nyálból származik. Többek között az implantátumok felszínére is rátapadhat és végső esetben tasak képződést, csontvesztést eredményezhet. Egyes szerzők szerint a biofilm az egyik legfőbb oka lehet az implantátum sikertelenségének (Di Giulio, et al., 2015). A „7th European Workshop on Periodontology” megállapítása alapján a periimplantáris gyulladásos folyamatokat mindig plakk okozza (Lang & Berlundh, Working group 4 of seventh european workshop on periodontology. Periimplant diseases:where are we now, 2011). A biofilm szerepét sokat tanulmányozták és körülbelül 65%-ban találták felelősnek a periimplantáris betegségek kialakulásában (Renvert, Roos-Jansaker, & Claffey, Non-surgical treatment of periimplant mucositis and peri-implantitis: a literature review, 2008). A fentieknek megfelelően a legfontosabb tényező a periimplantáris gyulladásos folyamatok megelőzésében a bakteriális kolonizáció csökkentése az implantátumok, felépítmények felszínén. Ugyanakkor a pótlások egyes tulajdonságai elősegítik a plakk kialakulását (DeAvila, Avila-Campos, Vergani, Spolodoro, & de Assis Mollo jr, 2016).

4.1.1. Prevenció és rizikótényezők

Prevenció, rizikó tényezők elemzése implantáció előtt és gyulladásmentes periimplantáris szövetek esetében egy meta-analízis tükrében (Carra, Blanc-Sylvestre, Courtet, & Bouchard, 2023)

Bár a periimplantáris gyulladások biofilm, bakteriális eredetűek, számos egyéb rizikó tényező hozzájárulhat kialakulásához mint a dohányzás, diabétesz, parodontitisz, szuportív parodontális ellátás mellőzése, keratinizált mukóza hiánya, de genetikai tényezők, stressz, táplálkozási szokások is additív módon fokozhatják a gyulladás kialakulásának kockázatát. Ennek megfelelően már az implantátumok behelyezése előtt ismertté válhatnak a kockázati tényezők, melyek felmérése és értékelése fontos az egyénre szabott higiénés protokollok kialakításában és így csökkentve a gyulladásos folyamat kialakulásának esélyét. Irodalmi adatok szerint szignifikánsan kisebb, mintegy hatoda az esélye periimplantitisz és marginális csontvesztés kialakulásának kontrollált diabéteszben, összehasonlítva az elhanyagolt esetekkel. Az irodalom a HbA1c érték monitorozását javasolja az implantáció prognóziának megítélésére. Az implantátumok valószínűsíthető élettartama 99% kontrollált, míg 95.6% elhanyagolt diabétesz esetében. Van olyan tanulmány, mely szerint az implantátum sikertelenségének esélye kb. nyolcszorosa kontrollálatlan diabétesz esetében. Az adatok a diabétesz mint rizikó tényező és a vércukor szint megfelelő kontrollálásának fontosságát reprezentálják az implantáció tervezésénél és a gyulladásos elváltozás megelőzésénél.

Dohányzás tekintetében ennyire egyértelmű irodalmi adatokat nem mutatott be a tanulmány, egy közlemény szerint dohányosok esetében a dohányzást 6-10 éve abbahagyók esetében szignifikánsan kisebb eséllyel alakult ki periimplantitisz mint aktív dohányosok esetében (Costa, et al., 2022). A faktor fontosságára világít rá az az adat, hogy a tanulmányban 48 rendelőből 20 az implantációból kizáró tényezőnek tekinti a paciens dohányzását.

A megelőzés szempontjából fontos a rendszeres kontroll elvégzése. Adatok azt mutatják, hogy a szuportív parodontális gondozást rendszeresen igénybe vevők esetében szignifikánsan kisebb, a periimplantáris gyulladások előfordulásának esélye (Carra, Blanc-Sylvestre, Courtet, & Bouchard, 2023). Rendszeres periimplantáris gondozást igénybe vevőknek kb. negyed annyi esélye van a periimplantitisz kialakulására, mint a gondozást rendszertelenül látogatóknak. Az implantáció sikertelenségének esélye a gondozást rendszertelenül látogatók esetében több mint három és félszeres (Frisch, Vach, & Ratka-Krueger, 2020), (Roman-Torres, et al., 2019). Mély parodontális tasakokkal rendelkezők esetében szignifikánsan gyakoribb a periimplantitisz

kialakulása. Az adatok a rendszeres parodontális gondozás fontosságára, ill. ennek tudatosítására a betegek körében hívják fel a figyelmet.

A keratinizált feszes mukóza megléte az implantátum körül régóta vita tárgyát képezi. Az analízis adatai szerint szignifikánsan alacsonyabb lágyszöveti gyulladásos indexek voltak mérhetőek amennyiben az implantátumot feszes mukóza vette körül, a feszes mukóza hozzájárul a periimplantáris gyulladásos folyamatok megelőzéséhez valószínűleg az ellenállóbb biológiai zárás kialakításával (Carra, Blanc-Sylvestre, Courtet, & Bouchard, 2023).

4.1.2. Periimplant mukozitisz (Mukozitisz)

A periimplantáris gyulladásos folyamat kezdeti, visszafordítható, az implantátum körüli lágyszöveteket érintő formája, mely biofilm eredetű (Lang & Berlundh, Working group 4 of seventh european workshop on periodontology. Periimplant diseases: where are we now, 2011). Klinikai és szövettani megjelenése hasonlatos a fogak körüli gingivitiszéhez (Pontoriero, et al., 1994). Az összefüggést a plakk felrakódás és a periimplantáris mukozitisz között több egyéb tanulmány is igazolta (Zitzmann, Berglund, Marinello, & Lindhe, 2001), (Salvi, et al., 2011). Diagnosztizálása és kezelése mindenképpen szükséges, elhanyagolása esetén a folyamat a periimplantáris gyulladások csontvesztéssel járó, eredményesen jóval nehezebben kezelhető formájába, periimplantitiszbe mehet át (Costa, et al., 2012). A fogak és implantátumok körüli gyulladásos, akár tünetmentes folyamatokból a baktériumok egyéb implantátumok felszínére is ráterjedhetnek ott is gyulladásos folyamatokat, periimplantáris mukozitist, periimplantitist gerjesztve. Előidézője elsősorban a bakteriális plakk, mely rossz szájhigiéne vagy higiénés szempontból rosszul megtervezett pótlás következménye. Okozati tényezőként szerepelhet még rosszul illeszkedő pótlás vagy ragasztócement maradvány is. Újabban jelent meg közlemény arról, hogy a sérült, oxidréteggel nem borított titán implantátumfelszín IV-es típusú hiperszenzitivitási reakciók provokálhat, ami hozzájárulhat periimplantáris mukozitisz kialakulásához (Sennerby & Lekholm, 1993).

A folyamat megelőzése fontos, melyhez hozzá tartozik a beteg rizikófaktorainak felmérése, mérlegelése már az implantáció tervezésekor. A prevenció része a rizikótényezőkön alapuló pótlás tisztítási stratégia, egyénre szabott orális higiénés eljárások kidolgozása és megtanítása, elfogadtatása a pótlás viselőjével. Fontos rizikótényező a korábbi rossz szájhigiéne vagy parodontális betegség az anamnézisben, dohányzás, diabétesz mellitus, okklúziós eltérések. A

beteg rendszeres professzionális szájhyi  n  s ellenőrzése és szükség szerinti kezelése elengedhetetlen (Carra, Blanc-Sylvestre, Courtet, & Bouchard, 2023).

A már kialakult periimplantáris mukozitisz egyszerűen és eredményesen kezelhető, ehhez azonban szükséges a korai felismerés. Ennek része a beteg felvilágosítása a lehetséges tünetekről és teendőkről tünet esetén, illetve a rendszeres, egyénre szabott per  dusonk  nt végzett kontrollvizsgálat. A kezelés a hozzáférhető implantátumfelszín és a pótlás professzionális mechanikai megtiszt  t  s  n alapul. Antiszeptikus oldatok kiegészítő használat fokozza a terápia eredményességét (Trejo, et al., 2006), (Renvert, Roos-Jansaker, & Claffey, Non-surgical treatment of periimplant mucositis and peri-implantitis: a literature review, 2008). A mechanikai tisztítás történhet manuális kürett eszközökkel, ultrahangos depur  torral, azonban fontos, hogy az eszköz mechanikailag ne károsítsa az implantátum és a pótlás felszínét. Erre a célra titán bevonatú, sz  n  sz  las, PEEK, teflon eszközök és depur  l   hegyek, valamint titán kefe használható. A klinikai terápia részeként számos antiszeptikus oldat, klórhexidin (CHX), cetilpiridin, nátrium-hipoklorit, hidrogénperoxid, citromsav használható. A beteggel tudatosítani kell, hogy a hatékony és eredményes otthoni sz  jhyi  n  s teve  kenys  g alapvető a gy  ulladások megelőzésében, Ennek eszközei a fogkefe (lehet elektromos is), fogselyem, irrig  torok, interdentális kefe. Otthoni használatra a szokásos antiszeptikus szájöblítők alkalmazhatóak (Suzuki & Bronstein, 2021).

4.1.3. Periimplantitisz

A periimplantáris gy  ulladásos folyamatok súlyosabb, csontvesztéssel járó formája, mely esetenként az implantátum elvesztését eredményezheti. A periimplantitist Gram-negatív anaerob k  rokoz  k  kal hozzák összefüggésbe, melyek nagy hasonlatosságot mutatnak a súlyos parodontitiszben kimutatható baktériumokkal (Renvert, Roos-Jansaker, Lindahl, Renvert, & Persson, 2007). B  r a biofilm szerepe egyértelmű az implantátum körüli gy  ulladásos folyamatok elindításában, sokszor a folyamatot elindító tényező a rosszul megtervezett pótlás, az implantátum túlterhelése is lehet. Túlterhelés hatására a csontszél felszívódik, mély tasak alakul ki ahol csökken az oxigén koncentrac  i  ja. Ez kedvezhet az anaerob parodontopatog  n kórokozók elszaporodásának, mely gy  llad  st, további csontpusztul  st eredményez. Az egyéb jelen lévő etiológiai faktorok fokozhatják a gy  llad  s megindulásának valószínűségét. A folyamat klinikai tünetei hasonlóak a mukozitisz klinikai tüneteihez, azonban periimplantitisz esetén kráterszerű csontfelszívódás észlelhető az érintett implantátum körül. Egyéb tünetek a

duzzanat, váladékképződés, hiperémia, mély tasakok képződése. A betegséget súlyosbító egyéb tényező lehet a túlterhelés mellett a rossz szájhigiénia mely önmagában is kiváltó tényező, rosszul megtervezett pótlás, fennálló vagy korábbi parodontitiszes folyamat, alkoholfogyasztás, dohányzás, diabétesz (Suzuki & Suzuki, 2021). Kialakulása megelőzhető egy személyre szabott szigorú higiénés programmal, rendszeres klinikai ellenőrzésekkel (Monje, et al., 2016). Több közlemény kimutatta, hogy azoknál a betegeknél akiknél korábban parodontitisz volt diagnosztizálható, nagyobb valószínűséggel alakul ki periimplantitiszes komplikáció, mint parodontálisan korábban egészséges egyéneknél (Karoussis, et al., 2003). Rinke tanulmányában kimutatta, hogy dohányosok esetében jóval nagyobb a periimplantitisz kialakulásának esélye. Tovább növeli az elváltozás kialakulásának esélyét, ha a dohányos betegnek krónikus parodontális gyulladásos betegsége is van (Rinke, Ohl, Zielholz, Lange, & Eickholz, 2011). A dohányzás végtermékei növelik a citokinek és a reaktív oxigén gyökök szintjét a szervezetben. Az intenzív dohányzás kimutatottan fokozott alveoláris csontvesztéshez vezet (Atieh, Alsabeeha, Faggion, & Duncan, 2013). Dohányosok esetében az implantátum körüli szulkuszfolyadékban emelkedett szintű proinflammatorikus markerek jelenlétét mutaták ki (AlQahtani, Alayad, Alshihri, Correra, & Akram, 2018). A diabétesz és parodontális betegségek közötti összefüggés jól ismert, implantátumok esetében a prognózis jónak mondható, ha a beteg HbA_{1c} értéke 7% alatti (Venza, et al., 2010).

Csakúgy mint mukozitisz esetében, periimplantitisz esetében is legfontosabb a megelőzés személyre szabott otthoni higiénés programmal, rendszeres professzionális ellenőrzésekkel és szükség szerinti kezelésekkkel. Direkt összefüggés mutatható ki a rossz szájhigiéné és az implantátum körüli csontvesztés között (Lindquist, Carlsson, & Jemt, 1997). Ugyancsak fontos a megelőzésben az implantátumok pozíciójának és a pótlásnak a gondos tervezése, cementmaradványok elkerülése. A kezelés célja a folyamat megállítása, lehetőség szerint a kialakult csontdefektus területében új csontállomány képzése. A feladat nehézségét a krátterszerű defektus kitakarítása, az implantátum felszínének dekontaminálása, gyulladásos ágensektől, baktériumoktól, toxinoktól való megtisztítása jelenti. Ezek a kezelések lehetnek sebészi és nem sebészi beavatkozások. Éppen ezért a nem sebészi beavatkozások sikere nehezen megjósolható. A nem sebészi dekontaminálásra használhatóak kézi és ultrahangos depurátorok, air-abrazív technika, titán kefe, hasonlóan a mukozitisz terápiájában alkalmazottakhoz. Újabb lehetőségek nyíltak meg különböző lézer protokollok alkalmazásával (Suzuki & Suzuki, 2021). A kezelés során lokálisan elsősorban tetracyclin, minocyclin alkalmazható, általánosan amoxicillin és metronidazol az első választandó kombináció. Bár a

nem sebészi megközelítés is eredményes lehet, sokszor a kezelés a defektus sebészi megközelítését igényli. A sebészi feltárás lehetővé teszi a korábban említett dekontamináló metódusok effektívebb használatát, valamint kémiai dekontaminálásra is teret enged. A sebészi megközelítés ugyancsak lehetővé teszi a kitakarított és dekontaminált területen regeneratív technikák alkalmazását (Donos, et al., 2023).

4.1.4. Periimplantáris mukozitisz kezelése mechanikai módszerekkel

Verket és munkatársai (Verket, Koldslund, Bunes, Lie, & Romandini, 2023) irodalmi áttekintést végeztek a periimplantáris mukozitisz mechanikai kezelési módszerei körében. Analizálták és összehasonlították az egyes módszerek hatásosságát. Arra a megállapításra jutottak, hogy megfelelő professzionális higiénés utasítások nélkül nem bizonyulnak hatékonynak a módszerek. Az összehasonlított egyes módszerek, kürett, ultrahangos depurátorok, lézer, forgó eszközök, szemcseszórás esetében a másikat felülmúló hatékonyságot nem találtak. Arra sem találtak bizonyítékot, hogy az ismételt kezelések növelnék annak hatékonyságát. A kezelések hatékonysága az általuk vizsgált adatok szerint 30.9% és 34.5% közötti értéket mutatott. Az első kezelések után 20.9%-28.6% vérzési index redukció volt mérhető, míg a megismételt kezelés után csak minimális, 1.9%-6.3% javulás volt. Ugyanakkor felhívják a figyelmet, hogy az ismételt kezelések az elért eredmény fenntartását segítik. Ugyancsak nem találtak bizonyítékot arra, hogy az egyes mechanikai módszereket kiegészítő air-abrazív kezelés, vagy vizsgált irodalomban szereplő dióda lézerek additív alkalmazása javított volna az egyes kezelések hatékonyságán. Megjegyzik ugyanakkor, hogy a lézer alkalmazásának tekintetében az irodalom eléggé ellentmondásos.

4.1.5. Periimplantáris mukozitisz eszközös kezelését kiegészítő terápiás módszerek

Periimplantáris mukozitisz eszközös kezelését kiegészítő terápiás módszerek hatásosságát dolgozták fel áttekintő közleményükben a szerzők (Gennai, et al., 2023). A mukozitisz kezelésében elsődleges szerepet játszik a gyulladt terület professzionális mechanikai megtisztítása, a biofilm és plakk eltávolítása. Az irodalmi adatok áttekintésével arra a kérdésre keresték a választ, hogy kézi vagy ultrahangos depurátoros felszíni tisztítás, kezelés mellett kiegészítésként alkalmazott beavatkozások mennyire hatékonyak. Ezek a kiegészítő beavatkozások probiotikum vagy antibiotikum szisztémás, antiszeptikumok otthoni lokális

alkalmazása volt. A mukozitisz hatékony kezelése fontos, irodalmi adatok azt mutatják, hogy az implantátum körüli szövetek gyulladása súlyosabb és hosszabb ideig tart mint a parodontális szövetek gyulladása. A mukozitisz sikertelen kezelése esetén a folyamat súlyosbodhat, periimplantitisz alakulhat ki az implantátum elvesztését eredményezve. Az irodalomból nyert adatok feldolgozása azt mutatta, hogy a kiegészítő eljárásokat alkalmazó tesztcsoport összességében szignifikánsan, 16%-al nagyobb vérzési index csökkenést mutatott, mint a kontrollcsoport. Az egyes módszerek közül a legeredményesebb az antiszeptikumok csoportja volt 22.72%-os hatékonysággal, probiotikum esetében 12.11%, míg antibiotikum esetében 5.79% volt ez az érték 3 hónapos követési periódusban. Összességében a plakk index érték a tesztcsoportban 15.89%-al volt jobb a kontrollcsoporténál, itt is leghatékonyabb az antiszeptikumok csoportja volt 21.27%-al. Antibiotikumok esetében 14.74%, probiotikum esetében 14.2% érték adódott, mindhárom eljárás esetében szignifikáns volt a különbség a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. Hat hónapos követés után a tesztcsoport összességében vérzési index tekintetében 11.14%-al, plakk index tekintetében 6.39%-al volt szignifikánsan hatékonyabb a kontrollcsoportnál. Az egyes beavatkozások tekintetében azonban csak az antibiotikum csoport mutatott szignifikánsan jobb eredményt a kontrollcsoportéhoz képest. A gyulladás gyógyulásával kapcsolatos eredmények összehasonlítására az adatbázis nem volt alkalmas. Az eredmények összességében azt mutatják, hogy a probiotikumok és antiszeptikumok pozitív hatással vannak a periimplantáris gyulladási paraméterekre 3 hónapos követési periódusban, azonban 6 hónapos követés végére az értékek már nem szignifikánsak. Hasonlóan a probiotikumhoz és antiszeptikumokhoz az antibiotikum csoport is szignifikáns javulást okozott a vérzési és plakk paraméterekben 3 hónapos követési periódusban a kontrollcsoportéhoz képest, azonban ez a szignifikáns különbség a 6 hónapos követési periódusban is megmaradt. Az analízis konklúziója, hogy szignifikáns klinikai javulás érhető el a kontrollcsoportéhoz képest ha a mechanikai tisztítást a tanulmányban vizsgált beavatkozásokkal egészítjük ki.

4.1.6. Periimplantitisz nem sebészi kezelését kiegészítő eljárások

Egy másik irodalmi áttekintés periimplantitisz nem sebészi kezelése esetében vizsgálta a kiegészítő eljárások hatékonyságát (Linares, et al., 2023)

A periimplantáris gyulladások kezelése nehéz feladat, nem találhatóak egyértelmű kezelési standardok, protokollok a beavatkozásokra. A mukozitisz nem sebészi kezelése sikeres lehet,

de periimplantitisz esetében a nem sebészi kezelés az esetek az esetek jelentős részében nem jár sikerrel, főleg az előrehaladott vagy bonyolult konfigurációjú defektusok esetében. Egyes tanulmányok biztató eredményeket mutattak antibiotikumok szisztémás vagy helyi alkalmazása és probiotikumok esetében, azonban több közlemény ellentmondásos eredményeket közölt, hasonlóan más faktorok, pl. szájöblítők, antimikrobiális fogkrémek, stb. esetéhez. Az irodalmi áttekintés szerzőinek célja az volt, hogy megvizsgálják irodalmi áttekintés alapján milyen hatékonyságúak lehetnek a periimplantitisz nem sebészi kezelését kiegészítő egyéb beavatkozások. A nem sebészi beavatkozás szupra- és subgingivális mechanikai tisztítás volt, megfelelő orális higiénés utasításokkal kiegészítve. A beavatkozások ultrahangos vagy kézi depurátorokkal, kürettekkel történtek. A beavatkozások célja, hogy javítsák a klinikai állapotot és megelőzzék a további kezeléseket. Az eredmények összességében azt mutatták, hogy szisztémás antibiotikumok használata javítja a nem sebészi terápia klinikai eredményeit, különösen mélyebb kiindulási tasakmélység esetében. Ugyanakkor probiotikumok használata nem hozott klinikai javulást ha a nem sebészi kezelés kiegészítéseként alkalmazták. Szisztémás antibiotikum esetében a szondázási mélység egyértelmű javulást mutatott 6 hónapos és 12 hónapos utánkövetés esetében is. Az eredmények különösen a 6 mm-nél mélyebb szondázási mélység esetében mutatkoztak. Az alkalmazott antibiotikum metronidazol, vagy metronidazol és amoxicillin kombinációja voltak. Marginális csontszél esetében a tanulmány két következtetést vont le: a marginális csontszél megtartható, sőt javítható nem sebészi kezeléssel; a kiegészítő kezelések tovább javíthatják a csontszél regenerációját 6 és 12 hónapos utánkövetés alapján. Ezek különösen megfigyelhetőek voltak antibiotikumok szisztémás alkalmazása esetében. Antibiotikumok helyi alkalmazásának célja az általános kezelés mellékhatásainak, az antibiotikumrezisztencia kialakulásának megelőzése. CHX, minociklin, valamint metronidazol+amoxicillin kombináció helyi alkalmazása mutatott némely javulást a klinikai paraméterekben, de ezek minimális jelentőséggel bírtak. Ugyanakkor a tanulmány nem talált bizonyítékot a kiegészítő probiotikum használat hatékonyságára. Ugyancsak nem találtak bizonyítékot a mindennapi szájhigiénés procedúrák kiegészítő hatékonyságára sem.

4.1.7. A periimplantitisz sebészi kezelését kiegészítő kémiai módszerek

A periimplantitisz nem-sebészi kezelése az esetek nagyobb részében nem eléggé hatékony, valószínűleg azért, mert nem teszi lehetővé a felrakódások teljes eltávolítást. A sebészi megközelítés ezt megkönnyíti. Kiegészítésként a sebészi kezelés mellé számos szerző javasolja

kiegészítésként kémiai ágensek használatát a hatékonyabb dekontaminálás érdekében. Ilyen anyagok lehetnek a CHX, citrom- vagy foszforsav, hidrogénperoxid, tetraciklin, minociklin. Az irodalomban azonban az elváltozás kezelésére egyértelmű standard nem található. Ugyancsak kevés a bizonyíték a sebészi kezelést kiegészítő kémiai dekontamináció hatékonyságáról. Wilensky és munkatársai erre a hatékonyságra kívántak választ keresni számos közlemény analízisével (Wilensky, Shapira, Limones, & Martin, 2023). Az összegyűjtött adatok a fotodinámiás kezelés, CHX és lokális antibiotikum használatával kapcsolatban voltak alkalmasak következtetés levonására. Az eredmények azt mutatták, hogy helyi antibiotikum használata eredményes lehet a szondázási mélység redukciójában 12 hónapos utánkövetés esetében, azonban rámutattak, hogy az adatok kicsiny bizonyossággal támogatták a következtetést. Az adatok összességében azt mutatták, hogy az implantátumfelszín kémiai kezelésének nincs hatása a marginális csontszélre. Implantátum elvesztése és a betegség gyógyulása tekintetében a kémiai dekontaminációs eljárások nem mutattak hatékonyságok fiziológiás sóoldat használatával szemben. Ezek alapján nem lehet levonni azt a következtetést, hogy a sebészi periimplantitisz kezelés fontos része lenne a kémiai dekontamináció. A szerzők végkövetkeztetése az adatok analízise után az, hogy sebészi periimplantitisz kezelés esetén fotodinámiás kezelés, CHX vagy lokális antibiotikumok alkalmazása kiegészítésként az implantátum felszínének dekontaminálására nem eredményesebb, mint a sebészi kezelés önmagában. Nem találtak bizonyítékot arra, hogy a kémiai felszín dekontamináció javítja a sebészi kezelés klinikai eredményességét. Nagyon hasonló következtetésre jutott Teughels és munkacsoportja az általuk elvégzett irodalmi analízis során (Teughels, et al., 2023). Munkájuk konklúziója, hogy a szisztémásan vagy helyileg alkalmazott antimikrobiális szerek nem mutatnak releváns klinikai hasznót a szondázási mélység csökkenése, a gennyképződés, a vérzési index, a marginális csontszél, a gyógyulás vagy az implantátum elvesztése tekintetében. Hozzáteszik, hogy véleményük szerint nincs kellő bizonyíték arra, hogy kiegészítő kezelésként alkalmazott helyi vagy szisztémás antimikrobiális szerek javítanák a sebészi periimplantitisz kezelés klinikai eredményeit.

4.1.8. Periimplantitisz sebészi kezelését kiegészítő fizikai, mechanikai módszerek

Ramanauskaite és munkatársai arra a kérdésre keresték irodalmi analízis alapján a választ, hogy kiegészítő foto, mechanikai vagy fizikai módszerek javítják-e a sebészi periimplantitisz kezelés hatékonyságát (Ramanauskaite, Schwarz, Cafferata, & Sahrman, 2023). A periimplantitisz az

implantátum körüli szövetek bakteriális eredetű gyulladása, mely végső esetben az implantátum elvesztését is okozhatja. A fentiekből következik, hogy kezelésében kritikus fontosságú a bakteriális biofilm és egyéb felrakódások eltávolítása. Az adatok szerint a nem sebészi kezelés, valószínűleg az érintett területhez való korlátozott hozzáférés miatt, az esetek nagyobbik részében hatástalan, a direkt hozzáférést nyújtó sebészi kezelés sokkal hatékonyabb. A sebészi kezelés során alkalmazható kiegészítő dekontaminációs beavatkozások nagyon sokfélék lehetnek, kémiai és mechanikai eljárásokat foglalnak magukba. Az irodalom nem egységes, nem található egyértelmű ajánlás vagy protokoll a kezelésre, illetve nem egyértelmű a kiegészítő kémiai és mechanikai eljárások szükségessége. Az szerzők az irodalmi analízis során arra a kérdésre keresték a választ, hogy a kiegészítő mechanikai, fizikai dekontamináció milyen hatékonyságú a periimplantitisz sebészi kezelésében. Mivel a beavatkozások számtalan variációban létezhetnek és nincs egyértelmű protokoll a kezelésre nehéz az adatok egyértelmű értékelése. Az analízis során leginkább a glicin vagy eritritol porral történő szórás, a titán kefe alkalmazása és a Er:YAG lézer alkalmazásával kapcsolatban találtak adatokat. Az adatok elemzése után arra a konklúzióra jutottak, hogy az Er:YAG lézer vagy glicin vagy eritritol porral történő szórás nem tud jobb eredményeket mutatni a gyulladós tünetek javulása terén, mint a standard, küret eszközökkel végzett sebészi kezelés önállóan. Ugyanakkor titán kefe alkalmazása során javulást találtak a gyulladós tünetekben, így ennek használata lehet javasolt a sebészi kezelés kiegészítéseként.

4.1.9. Periimplantitisz kezelése és csontpótlás

A periimplantitisz gyógyítása során sokan rekonstrukciós eljárásokkal kiegészítve kísérelik meg az elveszett csont pótlását. Donos és munkatársai által végzett meta-analízis során arra a kérdésre keresték a választ, hogy van-e bizonyíték arra, hogy egy 12 hónapos utánvizsgálati periódusban a rekonstruktív csontpótlásos technikák eredményesebbek lennének a nem rekonstruktív sebészi technikákkal szemben tasakmélység, vérzési index és szuppuráció tekintetében (Donos, et al., 2023). A direkt hozzáférést nem biztosító technikák csak limitált dekontaminálási lehetőséget biztosítanak az érintett felszín korlátozott hozzáférhetősége miatt ezért gyakran van szükség a sebészi technikák alkalmazására. Rekonstruktív beavatkozás periimplantitisz esetében akkor indikált, ha a csontos defektus legalább 3 mm mély, három vagy négy fallal rendelkezik és megfelelő keratinizált nyálkahártya is rendelkezésre áll. Van közlemény, mely a rekonstrukciós beavatkozásokat eredményesebbnek találta a reszekatív

sebészi eljárásoknál. A szerzők munkájának célja az volt, hogy a legújabb eredmények tükrében vizsgálják a kérdést. A rekonstrukciós beavatkozások hosszú távú eredményességét is vizsgálták. A vizsgált irodalomban a dekontaminációs eljárások a következő formában fordultak elő, ultrahangos és kézi műszerek, titánium küret és kefe, EDTA-s és fiziológiás sók öblítés, helyi vagy általános antibiotikum alkalmazás, és ezek különböző kombinációja. A rekonstrukciós beavatkozások is sokrétűek voltak, amelogenin, bovine csontpótló membránnal és nélküle, béta-trikalcium foszfát doxycyclinnel. A kezelések egy része fedett gyógyulást biztosított a defektus részére. A periimplantitisz gyógyulása tekintetében az analízis nem talált különbséget a rekonstruktív és reszekatív beavatkozások eredményességében. A szerzők a következő konklúzióval zárják analízisüket:

Mind a rekonstruktív, mind a reszekatív módszerek szignifikánsan javítják a klinikai paramétereket 12 hónapos utánvizsgálat során. A rekonstruktív módszerek esetében radiológiai javulás is észlelhető volt. Klinikai paraméterek tekintetében a rekonstruktív beavatkozások nem bizonyultak szignifikánsan eredményesebbnek a reszekatív eljárásokhoz képest. A rekonstruktív beavatkozásoknál alkalmazott anyagok esetében sem sikerült különbséget tenni az egyes anyagok gyógyulást segítő hatékonysága között. A beavatkozás típusától és az alkalmazott anyagoktól függetlenül a periimplantitisz gyógyítása nehéz, hosszú távon valószínű a betegség kiújulása. Membránok használata esetében növekedhet a komplikációk kockázata.

4.1.10. Periimplantitisz sebészi kezelése csontpótlás és membránnal alkalmazásával

Felszívódó membránok hatékonyságát Regidor vizsgálta munkájában, ahol membrán alkalmazása illetve membrán használata nélküli rekonstruktív periimplantitisz sebészi kezelését hasonlította össze (Regidor, et al., 2023). Negyven eset feldolgozásának eredménye azt mutatta, hogy membrán alkalmazása nem javítja a klinikai és radiológiai állapotot a membrán nélküli kezelésekhöz hasonlóan. Sőt hosszabb műtéti időt és több műtét utáni szövődményt észlelt a 12 hónapos utánkövetés során. Hasonló eredményt talált Roos-Jansaker (Roos-Jansker, Persson, Lindahl, & Renvert, 2014) egy korábbi öt éves utánkövetéses vizsgálatában, itt sem találtak szignifikáns különbséget a membrán használatával, illetve nélküle végzett műtéti beavatkozások során, mellyel a periimplantitist kezelték.

A parodontológiai műtétetek és implantátumok behelyezése során alkalmazott irányított szövet regenerációs technikák eredményei alapján sokan bizakodóan gondolnak ezek alkalmazására a

periimplantitisz kezelésében is. Azonban az irodalmi analízisek nem támasztják alá a regeneratív technikák várt, szignifikáns jobb eredményeit. Az adatokból az a következtetés vonható le, hogy a periimplantitisz kezelése nehéz, bonyolult, az egyes különböző kezelések és anyagok alkalmazásának eredményessége egyelőre nem látható előre megfelelő bizonyossággal. Ezt támasztja alá a szerzők szerint a FDI World Dental Federation legutóbbi konszenzus jelentése, mely szerint nincs bizonyíték, mely alátámasztaná egyes anyagok, termékek, membránok hosszútávú klinikai előnyét. Az egyes rekonstruktív megoldások megválasztása empirikus, a kezelő orvos döntése (Khoury, et al., 2019).

A fentiekből következik, hogy mivel nincs egyértelműen meghatározható hatékony kezelés különösen fontos a megelőzés. A megelőzést szolgálja a pótlás megfelelő tervezése, az implantátumok túlterhelésének megelőzése, megfelelően tisztítható pótlás felszínek kialakítása, protokollnak megfelelően elvégzett sebészi munka az implantátumok csontba helyezésénél. Különösen fontos a beteg rendszeres szájhigiénés kontrollja, instruálása, motiválása, a biofilm és a felrakódások hatékony eltávolítása, az időben felismert elváltozás és megkezdett kezelés.

4.2. Az ezüst antibakteriális hatása

Az ezüst antibakteriális hatása több mint ezer éve ismert. A tulajdonsága miatt egyre szélesebb körben használják közegészségügyi területen és egyéni baktérium ellenes kezelések során. Bár az ezüst baktérium ellenes hatásának pontos mechanizmusa még pontosan nem ismert, a kutatók véleménye megegyezik arról, hogy több támadás ponttal rendelkezik. Az ezüstionok akadályozzák a baktériumfal és membrán normál funkcióját. Az ezüstionok kötődnek a kénhez és így blokkolni képesek olyan fehérjék és enzimek működését, melyek ként tartalmaznak. Az ezüstionok kötődnek a DNS-hez és így blokkolni képesek a replikációs folyamatokat (Noronha, et al., 2017). Zeng és munkatársai kimutatták, hogy *Streptococcus mutans* esetében a glukan kötőprotein B, *Porphyrromonas gingivalis* esetében a fimbria protein A, míg *Candida albicans* esetében az agglutinin szerű 4-es szekvencia gén expressziója szignifikánsan csökkent ezüst nanorészecskét tartalmazó felületen, megerősítve ezzel az antibakteriális hatást (Zheng, Li, X, & Sun, 2012). A glükankötő protein B fontos szerepet játszik a baktériumfal felépítésében, míg a fimbria protein a *Porphyrromonas gingivalis* esetében és az agglutinin szerű 4-es szekvencia a *Candida albicans* esetében kulcs szerepet játszik a baktérium felszíni adhéziójában. Ezeknek a géneknek a csökkent expressziója antibakteriális hatást eredményez.

Klueh és munkatársai számos mechanizmus lehetőségét írja le az ezüstionok antibakteriális hatásának hátterében (Klueh, Wagner, Kelly, Johnson, & Bryers, 2000):

- reakció szulfhidril csoportokat tartalmazó enzimekkel a sejtfa területén
- membránon keresztüli energia és elektrolittranszport folyamatok megzavarása
- citokróm oxidáz és NADH-szukeinát-dehidrogenáz blokkolása, megzavarva ezzel a sejt-légzési folyamatokat
- kötődés a bakteriális DNS-el, denaturálódást okozva a purin és pirimidin részegységek közötti kötés megzavarásával

Zare és Shabani a következő jelenségeket írta le, melyek a baktérium elhalásához vezethetnek (Zare & Shabani, 2016):

- ezüstionok felvételével megszakad az ATP termelés és a DNS duplikáció
- az ezüstionok megzavarják a bakteriális enzimek működését, a baktérium fehérje szintézisét
- a sejtmembrán direkt károsodása az ezüst peptidoglikán fallal és a sejtmembránnal való reakciójának következtében

Akhavan és Ghaderi kimutatta, hogy az éles ezüst nanorészecskékkel való direkt kontaktus mechanikai sérülést és felszakadást tud okozni a baktériumfalban és membránban (Akhavan & Ghaderi, 2010).

Wang és munkatársai kimutatták, hogy a titánfelszínen lévő ezüst nanorészecske antibakteriális hatással rendelkezik a titán és az ezüst nanorészecske között a mikrogalván hatás alapján kialakuló elektronáramlás és az intracellulárisan kialakuló reaktív oxigéngyökök miatt (Wang, et al., 2017). Prakash és munkatársai kimutatták, hogy ezüst és TiO_2 tartalmú nanokompozit réteg szinergiás antibakteriális hatással rendelkezik, és ez a hatás erősebb mint az ezüst és a TiO_2 antibakteriális hatása külön-külön (Prakash, et al., 2016). Liu és munkatársai szerint ennek a szinergiás hatásnak a mechanizmusa a TiO_2 által segített ezüstion kibocsátás és megemelkedett felületi energia (Liu, et al., 2018). Mao leírta a baktériumfal és intracelluláris struktúrák károsodását ezüst- és cinkionoknak a bakteriális sejtbe történő penetrációjának következményeként (Mao, et al., 2017). Jin és munkatársai (Jin, et al., 2018), valamint Mao és munkatársai (Mao, et al., 2017) azt is kimutatták, hogy az ezüstionok nagy mennyiségű leukocita, neutrofil képzéssel stimulálják az immunrendszert.

Nanorészecske formában az ezüst szignifikánsan nagyobb felülettel rendelkezik, ami hozzájárul a sokkal hatékonyabb antibakteriális hatáshoz. Ugyanakkor az ezüst nanorészecskék túl kicsik ahhoz, hogy az immunrendszer felismerje és eliminálja azokat, toxikus és gyulladásos reakciók potenciális okozói lehetnek (Choi & Wang, 2011). Számos tanulmány mutatott rá, hogy az ezüst nanorészecskék mérgezőek számos sejt vonalra (Chaloupka, Malam, & Seifalian, 2010). Shi és munkatársai kimutatták, hogy az ezüst nanorészecskék sérülést és funkció zavart okozhatnak humán endoteliális sejtekben, növelve az ateroszklerózis kockázatát (Shi, et al., 2014). Inkielewicz-Stepniak szerint humán gingivális fibroblasztok esetében az ezüst nanorészecskék fokozott sejtmembrán és mitokondrium eredetű sejtkárosodást okoztak (Inkielewicz-Stepniak, Santos-Martinez, Medina, & Radomski, 2014). Kang és munkatársai kimutatták, hogy az intracelluláris ezüst nanorészecske a sejt elhalálását eredményezheti reaktív oxigéngyökök, DNS roncsolás vagy mitokondriális funkció megzavarásával (Kang, Jung, & Lym, 2012). Számos közlemény utal rá, hogy az ezüst nanorészecskék apoptozist tudnak okozni reaktív oxigéngyökök képzése révén (Foldbjerg, Dand, & Autrup, 2011). Számos munka (Shi, et al., 2014), (Pacurari, et al., 2008), (Rahman, et al., 2009), (Doudi & Setorki, 2014) kimutatta, hogy nanorészecskék, köztük az ezüst nanorészecskék a keringésbe kerülve patológiás folyamatokat indíthatnak el, mint ateroszklerózis, DNS-, ideg- és májkárosodás. Ebből következik, hogy ezüst nanorészecskék csak olyan módon használhatóak bakteriális

fertőzés megelőzésére, ha a keringésbe nem tudnak bejutni. Számos közlemény leírja, hogy az ezüst nanorészecskékkel bevont felszín szignifikánsan tudja növelni az implantátumfelszín antibakteriális hatását (Wang, et al., 2017), (Joya, Liu, Joya, & Wang, 2012). Ez az antibakteriális tulajdonság jelentősen segíthetné a transzmukozálisan elhelyezkedő implantátum melletti mukozális kapuban bejutó bakteriális fertőzés, mukozitisz, periimplantitisz megelőzését (Kangwansupamonkon, Lauruengtana, Surassmo, & Ruktanonchai, 2009). Az ezüst nanorészecskékkel borított titánfelszínről a felszínnel korreláló mennyiségben kerülnek a környezetbe az antibakteriális ezüstionok. Ezt az antibakteriális hatást egy korábbi közleményünkben is igazoltuk. Az ezüst hasonló mechanizmusok, támadáspontok miatt toxikus mind a baktériumokra, mind a humán sejtekre, azonban az eukariota sejtek esetében nagyobb dózisa van szükség ugyanazon toxikus hatás elérésére. Ez egy terápiás ablakot biztosít az ezüst antibakteriális hatásának kihasználására humán szövetek között (Alt, et al., 2004). A felszínen lévő nanorészecskék átmérőjének változtatásával szabályozni lehet a teljes ezüstfelületet, ezen keresztül a felületről felszabaduló ezüstion mennyiségét.

4.3. Célkitűzés

Munkánk célja, hogy vizsgáljuk egy új módszerrel, ionimplantációs technikával előállított ezüst nanorészecskékkel borított titánfelszín fizikai és biológiai tulajdonságait:

1. a felszín rendelkezik-e az ezüst nanorészecskéknek köszönhetően antibakteriális hatással
2. a nanorészecskék mérete hogyan befolyásolja a felszín fizikai tulajdonságait
3. a felszínnek van-e negatív hatása humán pulpális összejtek életképességére

Munkánk null hipotézise, hogy előállítható olyan ezüst nanorészecskékkel borított titánfelszín, mely antibakteriális hatással rendelkezik, ugyanakkor a pulpális összejtek életképességre nincs negatív hatással.

Méréseinkkel vizsgáltuk az implantátumokra épülő fogpótlások készítésekor alacsony zsugorodási értékük miatt leggyakrabban használatos addíciósszilikon és poliéter típusú lenyomatanyagok zsugorodási értékét és annak időbeli lefolyását, a keverési technika esetleges befolyását a dimenzió változásának mértékére.

5. Anyag és módszer

Munkánkat egy új, eddig még nem használt technológiával előállított ezüst nanorészecskékkel borított titánfelszínen végeztük. Az ionimplantációs technológia lehetővé teszi a részecskék geometriai paramétereinek kontrollálását különböző paraméterek függvényében, így a felporlasztott elsődleges réteg vastagsága, az implantációs paraméterek, az idő és a hőkezelés függvényében, mint ahogyan azt korábban aranyrészecskék előállítása esetében leírták (Csarnovics, et al., 2016).

5.1. Mintakészítés

Minták készítéséhez 10x10 mm-es Grade 2-es titán lapocskákat használtunk (99.6 at%, Grade 2, Spemet Co., Taipei, Taiwan). A mintákat mechanikusan políroztuk #2000 finomságig Struers LaboPol-35 polírozó géppel, Struers LaboForce-Mi eszközzel (Struers Dánia), majd 3 µm szemcseméretű polírozóval, hogy tükörfényes felületet hozzunk létre. A mintákat 3x10 percig szobahőmérsékleten acetonnal tisztítottuk ultrahangos fürdőben, minden tisztítást desztilláltvízes öblítés követett. A mintákat levegőn szárítottuk. Az első kísérletsorozatban az így készített titán lemezeket használtuk, egy részük felületén ezüst nanorészecskéket képeztünk.

Ezüst nanorészecskékkel borított titánfelszín előállítása

A vizsgálandó felszín előállítása négy lépcsős technológiai folyamat alkalmazásával történik:

1. Első hőkezelés
2. Ezüstionimplantáció elektron ciklotron rezonanciás ionforrás segítségével
3. Ezüst porlasztott réteg felvitele
4. Második hőkezelés

Első hőkezelés

A természetes titánfelszíni oxidréteg vastagságának növelése céljából első lépésként öt perces hőkezelésben részesült a titánfelszín 550 °C alkalmazásával normál atmoszférikus környezetben.

Ezüstion implantálás

A 14,3 GHz-s elektron ciklotron rezonanciás ionforrás (ECRIS) számos gáz állapotú (H, He, CO, CH₄, N, O, Ne, Ar, Kr és Xe), valamint szilárd halmazállapotú (C, Ca, Fe, Ni, Zn, Ag és Au) anyag esetén képes töltött ionsugarat létre hozni. A jelen munkához a sugár ezüstionok létrehozására lett optimalizálva. Az ezüst egy hagyományos fűtőszálas kemencében került elpárologtatásra (Pantrechnik, France). A hőforrás a befecskendező felülettől 4 cm-re lett elhelyezve és 170 mg tiszta ezüsttel lett megtöltve. Az optimális működési hőmérséklet 850 és 950 C° között volt, védőgázként oxigén szolgált. Az ionsugár a plazmából 2kV alkalmazásával lett kivonva. Az ionsugár formája körkörös volt, 50mm-es átmérővel. A titánfelületek 1.5×10^{16} ion/cm² ezüst dózissal lettek implantálva.

Ezüst porlasztott réteg felvitele (Physical Vapor Deposition, PVD)

Ezüst implantálás után 7-8nm vastagságú ezüstréteget porlasztottunk Bio-Rad E5000C (QuorumTech, Austin, Texas, USA) készülékkel a minta felszínére magnetron katódporlasztásos technika segítségével. A védőgáz Ar volt, a porlasztás 6mA áram segítségével 12 másodpercig tartott, így a lerakódási sebesség 0.6 nm/s volt szobahőmérsékleten.

Második hőkezelés

A mintákat 550 C°-on 15 percig hőkezeltük Ar/H környezetben, hogy létre hozzuk az ezüst nanorészecskéket.

Az első mérés sorozatot az így előkészített ezüst nanorészecskéket tartalmazó titánfelületeken végeztük. Mértük a felület fizikai tulajdonságait, vizsgáltuk a felület antibakteriális hatását és sejtek életképességére való hatását.

Az antibakteriális hatás hatékonyságát a rendelkezésre álló ezüstfelszín határozza meg. A kezelt titánfelszínen történt mérések lehetővé tették egy geometriai modell létrehozását is, mely szerint az effektív antibakteriális ezüstfelszín függ a felporlasztott réteg vastagságától, a felporlasztott felület nagyságától és a kialakult részecske sugarától. A kialakuló részecske mérete a technológiai körülményektől függ, így a felporlasztott réteg vastagságától, a hőkezelési hőmérséklettől, az alkalmazott időtől, azonos hőmérséklet és idő alkalmazásával a felporlasztott ezüstréteg vastagságától. A különböző méretű részecskékkel borított felszín

biológiai hatásának elemzése céljából méréseket végeztünk különböző méretű részecskékkel borított felszínen, a biológiailag optimális konfiguráció elérése érdekében.

Különböző méretű ezüst nanorészecskékkel borított titánfelszín létrehozása

Az összehasonlító vizsgálatokhoz 15 mm átmérőjű (2-es tisztaságú, 99.6at%) titánlapokat használtunk, melyeket #1200 szemcseméretű szintig políroztunk Struers LaboPol 35 polírozó készülékkel, Struers LaboForce –Mi eszközzel (Struers, Koppenhága, Dánia), majd kémiai polírozást alkalmaztunk, hogy tükörszerű felületet nyerjünk. A mintákat kétszer 10 percig ultrahangos fürdőben tisztítottuk, majd desztillált vízzel öblítettük, szobahőmérsékleten szárítottuk. A nanorészecskék létrehozására a korábban leírt technológiát alkalmaztuk:

1. Első hőkezelés
2. Ezüst porlasztás a titánfelszínre
3. Második hőkezelés

Első hőkezelés során 5 perces 550C°-os hőmérsékleten a felszíni rutil réteg vastagsága alkalmassá teszi a felszínt összefüggő ezüstréteg létrehozására, majd a nanorészecskék kialakítására.

Ezüst porlasztás során különböző vastagságú ezüstréteget képeztünk a minta felszínén, a rétegek 3nm, 5nm, 8nm és 15nm vastagok voltak. A porlasztást Bio-Rad E5000C (QuorumTech, Austin, Texas, USA) katódporlasztásos készülék használatával végeztük tiszta ezüst és Ar védőgáz alkalmazásával. A katódporlasztás 0.8 nm/s sebességgel, 6mA áramerősség mellett történt, a rétegvastagságot az alkalmazott idő növelésével tudtuk növelni.

Második hőkezelés során növekvő hőmérsékleteket (300C°, 400C°, 500C°, 600C°) alkalmaztunk egy perces ideig. 600 C° alkalmazásakor mindegyik vastagságú felszínen az egy perces hőkezelés után különálló nanorészecskék alakultak ki, az összehasonlító vizsgálatokhoz az így hőkezelt (600C°, 1 perc) mintákat használtuk. Vizsgáltuk a felszín morfológiáját, a felszíni kontaktszög változását és a sejtek életképességét a felszíneken.

5.2. Másodlagos-semleges részecske tömegspektrometria (secondary neutral mass spectrometry, SNMS)

Az SNMS egy speciális, posztionizációs technikát alkalmazó vékony réteg analízáló módszer, mely során a minta semleges atomjait egy plazmasugár segítségével porlasztják és detektálják ionozáció után. A módszer alkalmas a minta kémiai összetételének vizsgálatára.

A felszíni TiO₂ réteg vastagságának mérése

A mérésre másodlagos-semlegesrészecske tömegspektrométert (secondary neutral mass spectrometry, SNMS) használtunk. A mérést egy INA-X típusú, (SPEC GmbH, Berlin) rendszerrel végeztük (Vad, Csík, & Langer, 2009). A minta 2 mm átmérőjű részét porlasztottuk a plazmasugárral Ta maszk alkalmazásával. A porlasztási időt konvertáltuk réteg vastagságra a porlasztási kráterek profilométerrel történt kalibrálása után.

A felületre porlasztott ezüstréteg vastagságának mérése

A felületre felporlasztott ezüstréteg vastagságát szintén SNMS módszer alkalmazásával végeztük a fentebb leírt módon.

5.3. Profilométer

A felszíni egyenetlenséget Ambios XP-1 (Ambios Technology, USA) típusú profilométerrel mértük lineáris módban. A vizsgálatú helyzetétől függő vertikális elmozdulása lapján lehet nanoskálán mérni a felszíni egyenetlenséget. A vizsgálatú terhelése 1 mg volt.

5.4. Pásztázó elektronmikroszkóp (Scanning Electron Microscope, SEM)

A pásztázó elektronmikroszkóp fókuszált elektronsugárral pásztázza a vizsgált felületet, az így kiváltott jelek feldolgozása révén kapunk információt a minta topográfiai és összetételi tulajdonságairól. Az így feldolgozott jelek révén nagy mélységű képek alkothatók a minta felületéről. A nanorészecskék kialakulásának igazolására és a felszíni struktúra vizsgálatára, valamint a felszínen kitapadt dentális őssejtek (Dental Pulp Stem Cells, DPSC) jelenlétének igazolására Hitachi S4300-CFE (Japán) pásztázó elektronmikroszkópot használtunk.

Ugyancsak így vizsgáltuk a mikrobiológiai vizsgálat során ultrahangos kezelésben részesült minták felszínét, a nanorészecske struktúra esetleges változását keresve. A felszíni nanostruktúrát Vision Assistant 2011 (National Instruments) számítógépes program segítségével értékeltük. A sejtek vizsgálatához a mintát 2 órás 2%-os glutáraldehydes majd 1 órás 1%-os OsO_4 -os oldatban fixáltuk, majd etanol sorban (10%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90% és 100%, mindegyikben 15 perc), majd kritikus ponton szárítottuk CO_2 -ben. A minták felszínét arany réteggel vontuk be. A gyorsító feszültség 10kV volt. A különböző méretű ezüst nanorészecskéket tartalmazó felületek morfológiai összehasonlítására, a rajtuk kitapadt dentális őssejtek összehasonlító vizsgálatára JSM-IT500HR (JEOL, Tokyo, Japan) pásztázó elektronmikroszkópot használtunk, amely fel volt szerelve egy energiadisperzív röntgenspektrométerrel (Energy Dispersive X-ray Spectrometry, EDS). A sejttes elemeket tartalmazó minták előkészítése a fentebb részletezett módon történt.

5.5. Energiadisperzív röntgenspektrométer (Energy Dispersive X-ray Spectrometry, EDS)

A minta felszín összetételének vizsgálatára a SEM-be épített energiadisperzív röntgenspektrométert használtunk (Bruker XFlash 6, Germany). A módszer a minta elemi vizsgálatára, az atomokhoz tartozó egyedi elektromágneses emisszió detektálására szolgál. A 15kV gyorsító feszültséggel gerjesztett karakterisztikus röntgen sugárzás detektálását szilícium detektor végezte (Silicon Drift Detector, SDD).

5.6. Antimikrobiális hatékonyság vizsgálata

Az 60 nm-es ezüst nanorészecskéket tartalmazó minták antibakteriális hatékonyságát nanorészecskét nem tartalmazó natív titánfelszín és üvegfelszín antibakteriális hatásával hasonlítottuk össze. Az antibakteriális aktivitás vizsgálatát minden minta esetében Wang (Wang, et al., 2017) szerint végeztük Gram-pozitív *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) törzs használatával. A baktérium oldat előkészítése kétszeri éjszakai Columbia véres agaron történt tenyésztéssel történt 37°C -on. 0.5 McFarland denzitású baktérium oldat készült BHI közegben (Brain heart infusion broth), majd 1×10^6 CFU (Colony forming units)/mL baktérium koncentrációjú oldat készült. A vizsgálatokat az ISO22196:2007(E) (ISO22196:2007(E), 2007) protokoll figyelembe vételével végeztük. Az 1cm^2 -es mintákat mikroszkóp tárgylemezre

helyeztük egy Petri-csészében, 50uL (0.05 mL/cm²) baktérium szuszpenziót pipettáztunk rájuk, majd steril boroszilikát üveg fedőlemezzel borítottuk figyelve arra, hogy a szuszpenzió ne csorogjon ki a széleknél. A Petri-csészéket sötétben 37C°-on inkubáltuk. 8 órás inkubáció után a fedőlemezt tartalmazó mintákat 1 mL BHI közegbe helyeztük és a baktériumokat 5 perces erőteljes vortex-elés majd 3 perces ultrahangos kezelés révén leválasztottuk a minták felszínéről. Az így kapott baktérium szuszpenziót BHI közegben tovább hígítottuk Herigstad (Herigstad, Hamilton, & Heersink, 2001) által leírt kolóniaformáló egység (CFU) számoláshoz. 50 uL-t minden szuszpenzióból 5db 10uL-es, egyenletesen elosztott csepp formában Mueller-Hinton agarra oltottunk. A Petri-csészéket a cseppek megszáradása után megfordítottuk és egy éjszakán át 37C°-on inkubáltuk. A lemezeken található kolóniaformáló egységek számát rögzítettük. Az inkubálást teljes sötétben végeztük, hogy megelőzzük a titánfelszínen a fotokatalitikus hatás kialakulását. A baktérium leválasztás hatékonyságát olyan kontrollmintákhoz hasonlítottuk, melyekről a baktériumokat a mintára helyezés után azonnal, inkubáció nélkül távolítottunk el (nulla időpontos kontroll). Minden tesztet duplikálva, háromszor megismételve végeztünk el. Az antibakteriális hatást a következő képlet alapján számoltuk ki:

anibakterilási hatékonyság = $(1 - (\text{CFU}[\text{kísérletiminta}] / \text{CFU}[\text{kontrollminta}])) \times 100$ (Wang, et al., 2017)

Az antibakteriális hatékonyság vizsgálatára használt eszközöket standard autoklávos sterilizálás után alkalmaztuk. A titán és az ezüst nanorészecskékkel borított titánfelszínek antibakteriális hatékonyságát a kontroll üvegfelszínhez egymintás Student t-próbával, míg a két felszín összehasonlító hatékonyságát független t-próbával elemeztük. Az átlagokhoz tartozó hiba határokat szintén meghatároztuk. Az alkalmazott módszer esetében (mint általában biológiai minták esetében ahol kis számú minta állítható elő) feltételeznünk kell az antibakteriális hatékonyság adatainak normális eloszlását (ez csak nagy számú mintával lenne bizonyítható).

5.7. Sejtek életképességének vizsgálata

A minták felszínén a sejtek életképességének vizsgálatát pulpális őssejtekkel (DPSC), Alamar Blue teszt (Thermo Scientific Waltham, MA, USA) használatával végeztük. A minták felszínére oltott sejteket 14 napig tenyésztettük DMEM F12 (Gibco, Waltham, MA, USA)

közegben, melyhez 10% fötalis marhaszérumot (Gibco), 1% Glutarmax-ot (Gibco) és 1% Antibiotic-Antimycotic-ot (Gibco) adtunk. A közeget hetente három alkalommal frissítettük. Az Alamar Blue tesztet a gyártó előírásainak megfelelően végeztük: minden minta tenyészet közegét 10%-os Alamar Blue oldatra cseréltük, majd két órás 37 °C-os párasított 5% CO₂ közegben való

inkubálás után mértük a minták (100uL) fluoreszcenciáját Hidex Sense (Turku, Finnország) készülékkel 544nm excitáció és 595 nm emisszió mellett.

5.8. A felületek hidrofilitásának mérése/Kontaktszög mérés

Az különböző méretű ezüst nanorészecskékkel borított felületek vizes nedvesíthetőségének mérését kontaktszög méréssel, ülő csepp technika alkalmazásával, DSA 30 Drop Shape Analyser (Krüss GmbH, Hamburg, Németország) készülékkel végeztük szobahőmérsékleten. Automata rendszerrel (0.5mm tűátmérő) 2uL-es vízcseppeket helyeztünk a felületekre. A kontaktszöget a rendszer automatikusan kalkulálta a csepp alakjának és a Young-Laplace képlet alapján számított szögérték összevetésével. Az átlag kontaktszög érték 10 mérés eredménye alapján lett kiszámolva. A statisztikai elemzéshez Student t-próbát alkalmaztunk ($p < 0.05$).

5.9. Lenyomatanyagok zsugorodásának vizsgálata

Vizsgálatainkban „Permadyne Garant 2:1 type 3” (ESPE; USA) poliéter, valamint „Provil Novo medium type 2” (Hareus-Kulzer; Germany) és „President low viscosity type 3” (Coltene;Switzerland) addíciósszilikon lenyomatanyagokat pisztollyal és hagyományos módon kézzel kevertük meg. A méréseket az ADA 19. számú specifikációs előírásának megfelelően végeztük (American Dental association, 1997). Elkészítettük a szabványban leírt fém próbatestet. A fém próbatestet a felszínére rétegzett lenyomatanyaggal a 32 fokos vízzel telt termosztátba helyeztük, majd a lenyomatanyagra tiszta üveglapot helyeztünk, melyre az egyenletes és konstans nyomás biztosítása céljából egy kb. 1 kg-os fémdarabot tettünk. A lenyomatokat a gyártó által előírt kötési időnél 3 perccel tovább hagytuk polimerizálódni a vízfürdőben. A kész lenyomatokat a próbatestről torzulásmentesen eltávolítottuk, leöblítettük, majd egyenletes sima, talkummal leszórt felszínre helyeztük és szobahőmérsékleten tároltuk.

Csak azokat a lenyomat mintákat használtuk a mérésekben, melyeken a fém próbatesten lévő marási barázdák pontosan mintázódtak.

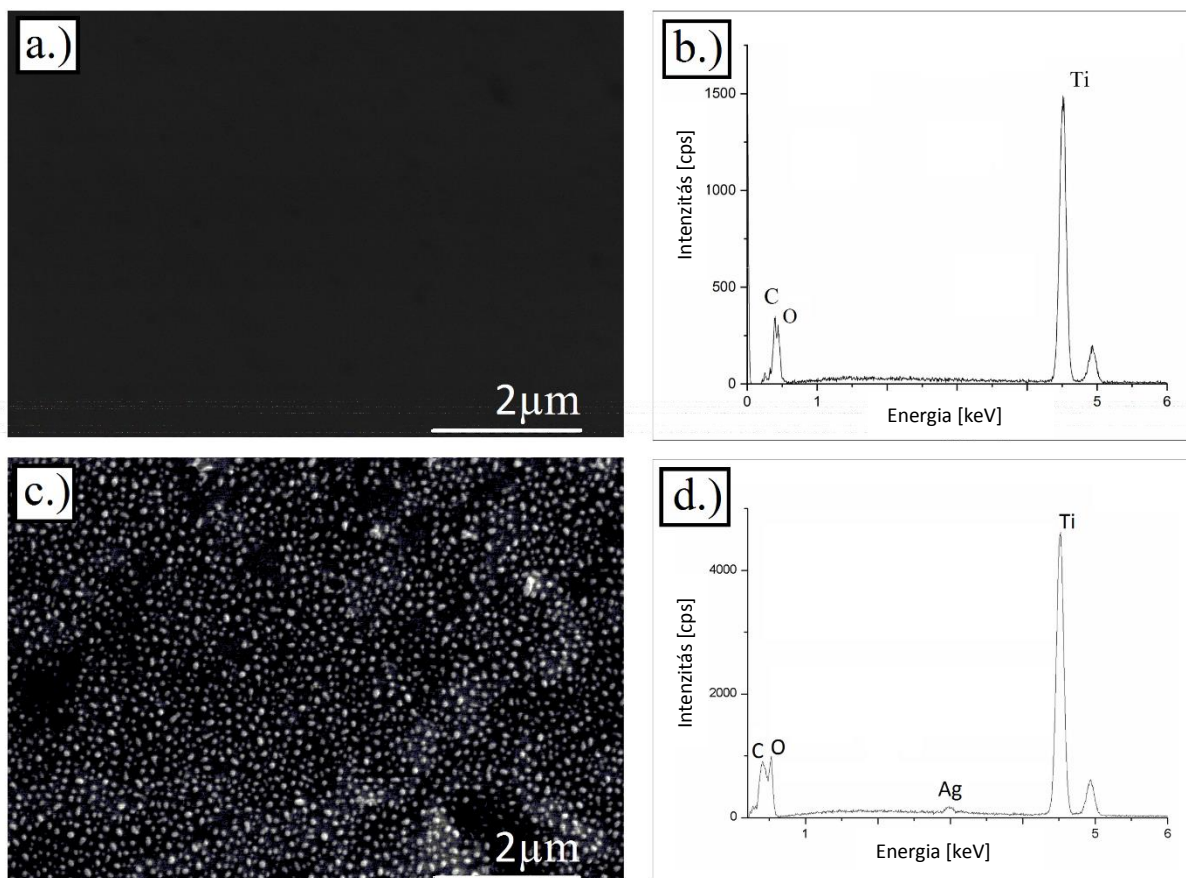
A szabványban meghatározott zsugorodási értékek kiszámításához a lenyomatanyag megkötése után 24 órával Abbe-féle komparátorral mértük a lenyomatanyag mintákat. A mérések során a próbatesten egymástól 25 mm-re lévő párhuzamos vonalak ugyanazon pontjait használtuk, mértük a lenyomatanyagokon lemintázódott vonalak távolságát, majd összehasonlítottuk a fém próbatesten lévő azonos helyen mért távolságértékkel. A kettő különbségéből következtettünk a zsugorodás mértékére. A 24 órai mérések mellett kiegészítő méréseket végeztünk az anyag megkötése után 30 perccel és 72 órával, hogy a zsugorodás időbeli lefolyására is következtetni tudjunk.

Mind a kézi, mind pedig a gépi keverésű anyagból 10-10 mintát készítettünk, minden mintát 10 alkalommal mértünk minden időpontban. A méréseket ugyanazon személy végezte. A keverési technikák összehasonlításához kétmintás T-próbát, míg az időbeli változás értékelésére Friedman tesztet alkalmaztunk ($p < 0.05$).

6. Eredmények

6.1. Felszíni konfiguráció vizsgálata

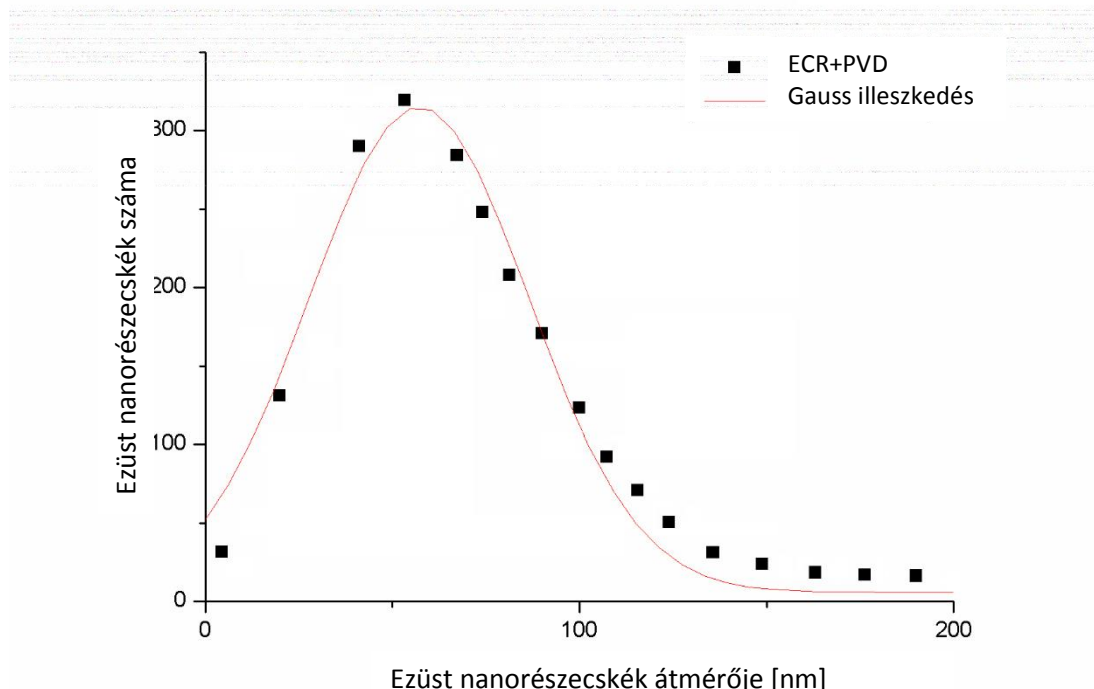
Hitachi S4300 CFE (Tokio, Japán) pásztázó elektronmikroszkóp képei egyértelműen bizonyítják, hogy a felszín kezelése után nanorészecskék képződtek a felületen. Ennek következtében a felszíni morfológia jelentősen megváltozott, mint ahogyan az 4. ábrán látható.



4. ábra: a felszínek SEM képe és EDS spektruma a Ti felszín ionimplantáció, ezüst porlasztás és hőkezelés előtt (a. és b. képek), és után (c. és d. képek)

A kezelés következtében a minták felszíni érdessége a kezdeti 8nm-es átlagértékről 62nm-re nőtt. A pásztázó elektronmikroszkópba épített EDS felszíni analitikai vizsgálat kimutatta, hogy a felszínen kialakult struktúrák ezüst nanorészecskék (4. ábra d része).

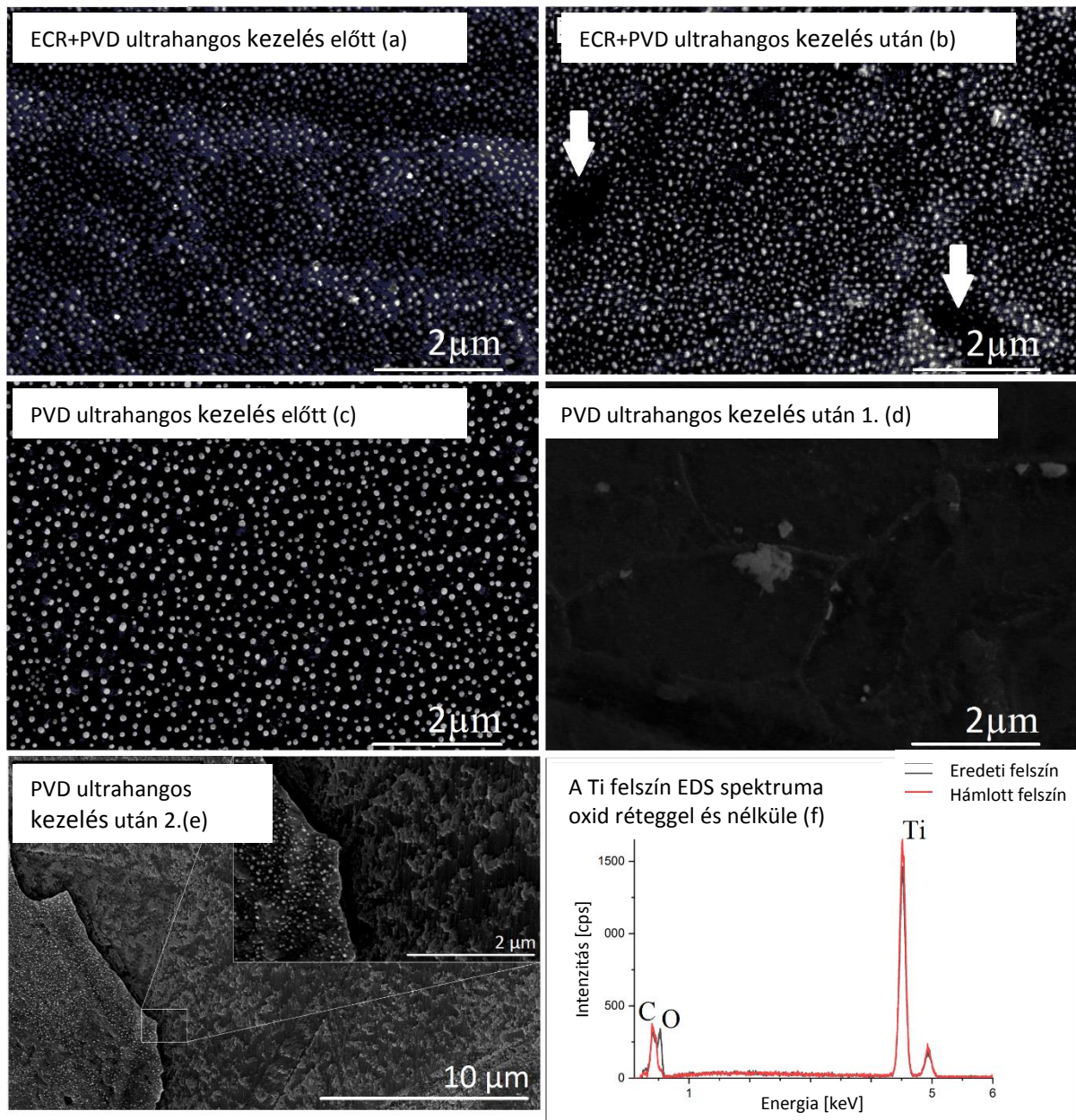
A SEM képek további analízise, „Vision Assistance” (National Instruments) program csomaggal kimutatta, hogy a részecskék a felszín 25 %-t borították be. A részecskék átmérője Gauss eloszlást mutat (5. ábra), a medián 58 nm, 25nm-es deviációval.



5. ábra: a felszíni nanorészecskék átmérője Gauss eloszlást mutat, a csúcs 58 nm-nél észlelhető.

Az ezüst nanorészecskék stabilitását a Ti felszínen azoknak a mintáknak a segítségével vizsgáltuk, melyeket az antibakteriális hatás mérésére használtunk. Ezeket a mintákat a vizsgálat során erőteljes vortex-elésnek majd 3 perces ultrahangos kezelésnek tettük ki. Az antibakteriális mérések után a mintákat SEM-el megvizsgáltuk és a képeket összevetettük olyan mintákkal, ahol az ezüst nanorészecskék képzése során ionimplantációt nem alkalmaztunk. A 6. ábrán egyértelműen látszik, hogy azon a felszínen ahol ionimplantálás nem történt a kezelések leválasztották a nanorészecskéket a felszínről (6. ábra c és d kép). További SEM vizsgálatok kimutatták, hogy az ezüst nanorészecskék leválásának hátterében a felszíni oxidréteg lehámlása állt. A 6. ábra e képen a szabad felszín (hámlás utáni terület) és a még nanorészecskékkal borított felszín határvonala látható. EDS spektrum vizsgálat kimutatta, hogy a két felszín oxigén tartalma jelentősen különbözik az oxidréteg leválásának következtében (6. ábra f kép). A nanorészecskék kitöltési faktora a kezdeti 25%-ról közel 1 ezrelékre esett, mint

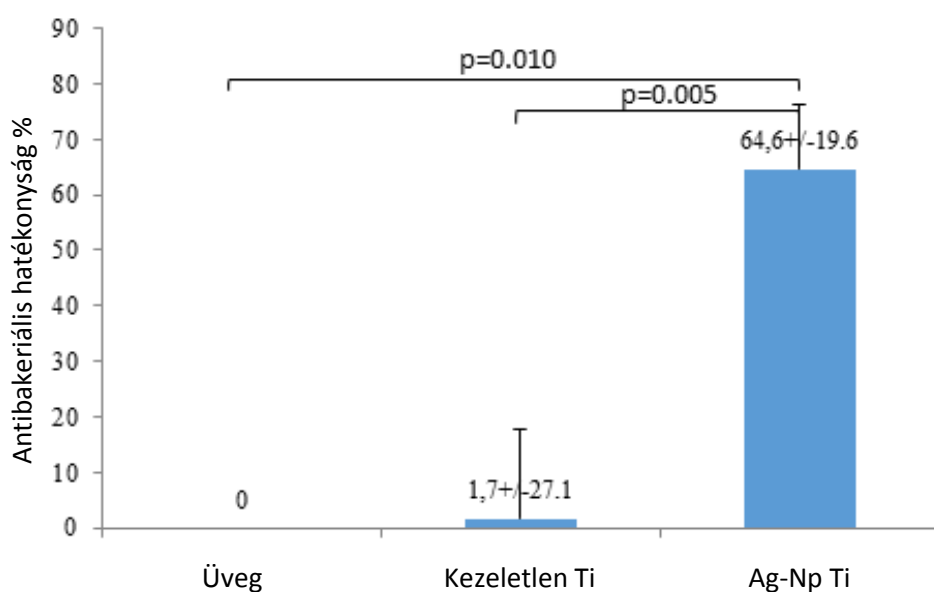
ahogyan az a 6. ábra b és d képének összehasonlításán is kitűnik. Az ultrahangos kezeléssel igazolni lehetett az ionimplantációs kezelés eredményeként kialakult magas fizikai stabilitását az ezüst nanorészecskéknek a Ti felszínen (6. ábra a és b kép). Ugyanakkor a 6. ábra b képen hasonló hámlások figyelhetők meg (nyíllal jelölt területek) a felszínen, azonban ezek sokkal kisebb területek, mint az implantálás nélküli mintákon. Egy lehetséges magyarázat, hogy az implantált ezüstionok rögzítik a felszínt. Ugyanakkor meg kell említeni, hogy az ultrahangos kezelés a normális szöveti viszonyoknál jóval erőteljesebb fizikai irritációt jelent.



6. ábra: az ultrahangos kezelés hatásának összehasonlítása ionimplantálással és nélküle képzett nanorészecskék esetében. (b és d): a kezelés hatására a nanorészecskék leváltak az implantálás nélküli felszínről; (a és b): implantálás alkalmazásakor minimális a változás; e: a nanorészecskék leválásának oka a felszíni oxidréteg lehámlása; b: ez a hámlás az implantált mintán is megfigyelhető, azonban jóval kisebb területen; f: az oxidréteg leválását igazolja a lehámlott és nem lehámlott felületek oxigén tartalmának különbsége

6.2. Antibakteriális hatás vizsgálata

A preparált felszínek antibakteriális hatását *Staphylococcus aureus* törzzsel vizsgáltuk, mely egy általánosan előforduló Gram-pozitív baktérium. Miután a baktériumokat a mintákon 8 órán keresztül inkubáltuk a baktériumokat összegyűjtöttük és újra leoltottuk kolónia számláláshoz, Herigstad módszere szerint.



7. ábra: az oszlopok a kezeletlen Ti, valamint az ezüst nanorészecskékkel borított Ag-Np Ti minták antibakteriális hatékonyságát reprezentálják a kontroll üvegfelszínhez viszonyítva.

A 7. ábrán a minták antibakteriális hatékonysága látható. A Ti minta gyakorlatilag nem mutatott hatékonyságban különbséget a kontroll üvegfelülethez képest. Az ezüst nanorészecskéket tartalmazó felszín egyértelműen nagyobb baktérium szaporodásgátló hatással rendelkezik. Méréseink szerint az antibakteriális hatás reprodukálható és szignifikánsan különbözik a kontroll üveg és a hatástalan Ti felszín hatékonyságától. Az ezüst nanorészecskéket tartalmazó minták antibakteriális hatékonysága 64,6% volt, 19,6% hibahatárral (konfidencia szint 90%), a standard hiba 6,7% volt. A hatékonyság statisztikailag szignifikánsan különbözött mind a kontroll üvegfelszín ($p=0.010$), mind a kezeletlen titánfelszín ($p=0.005$) értékeitől.

Mivel az ezüst antibakteriális hatása jól ismert, valószínűsíthető, hogy minél nagyobb ezüstfelszínnel érintkeznek a baktériumok, annál hatékonyabb az antibakteriális hatás. A rögzült ezüst nanorészecskék esetében az antibakteriális hatást a felszínről lediffundáló ezüstionok hozzák létre. Az ezüst nanorészecskék hatása a növekvő antibakteriális felszínnel magyarázható. Az optimális geometriai eloszlás megvizsgálására elméleti geometriai modell számításokat végeztünk. Ez a modell feltételezi, hogy a nanorészecskék félgömb alakúak és azonos átmérőjűek. A geometriai modellszámítás eredménye a következő lett:

$$A_{\text{eff}} = 3adA_h/r_0$$

ahol

A_{eff} : az effektív antibakteriális felszín;

a : egy a folyamat során kialakult veszteséget jelző együttható;

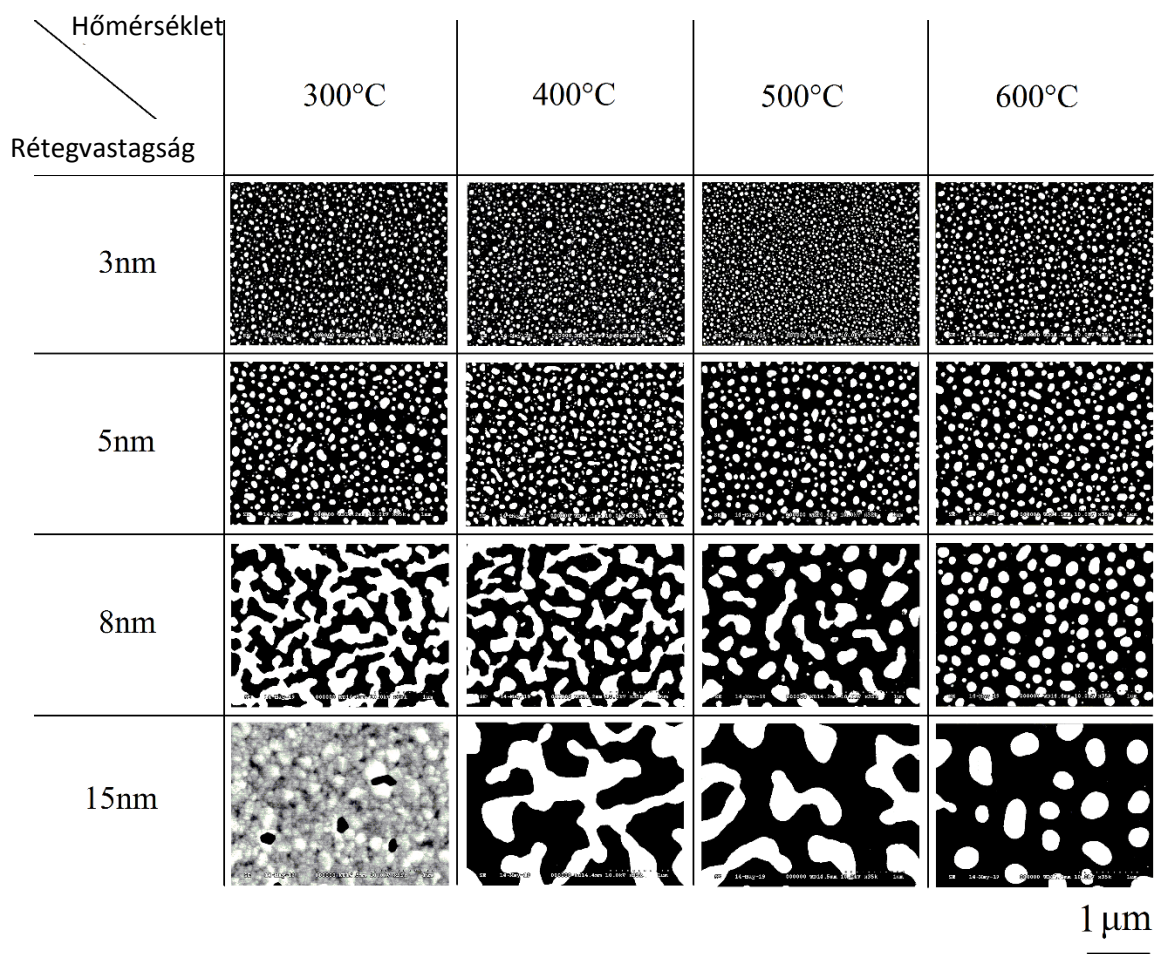
d : a felporlasztott ezüstréteg vastagsága;

A_h : az ezüstréteggel borított felszín nagysága

r_0 : a létrehozott részecskék sugara

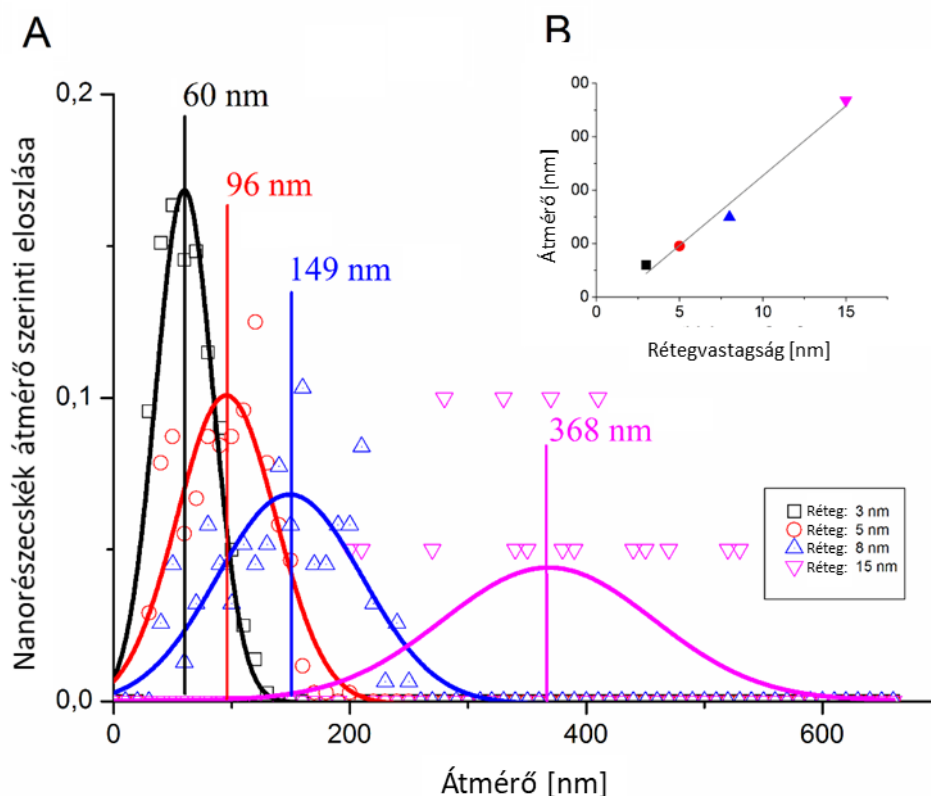
azaz, az effektív antibakteriális ezüstfelszín függ a felporlasztott ezüstréteg vastagságától, a kezelt felület nagyságától és a létrejött részecske sugarától.

Jól ismert tény, hogy egy adott vastagságú felporlasztott rétegből kialakuló részecske sugara függ a hőkezelési hőmérséklettől és a hőkezelés idejétől, a részecske mérete és a hőkezelési hőmérséklet arányos egymással. Minél nagyobb mennyiségű a felporlasztott anyag, annál nagyobbak a létrejövő részecskék. A fentiek alapján látható, hogy kontrolláltan különböző méretű ezüst nanorészecskékkel borított felszínek hozhatók létre. További fizikai és biológiai tulajdonságok vizsgálatára különböző nagyságú részecskékkel borított felszíneket hoztunk létre a korábban leírt technológia alkalmazásával. A felszínre rendre 3 nm, 5 nm, 8 nm és 15 nm vastagságú ezüstöt porlasztottunk fel. A vizsgálatok azt mutatták, hogy 600°C-on már egy perces hőkezelési idő is elég volt arra, hogy minden felszínen egymástól elkülönülő részecskék jöjjenek létre.



8. ábra: SEM képek a különböző felporlasztott vastagságú felületek hőkezelése során kialakult nanorészecskékről. 600 C°-on már egy perces hőkezelés hatására is minden felszínen különálló részecskék alakultak ki, mely az ábra jobb oldali oszlopában látható.

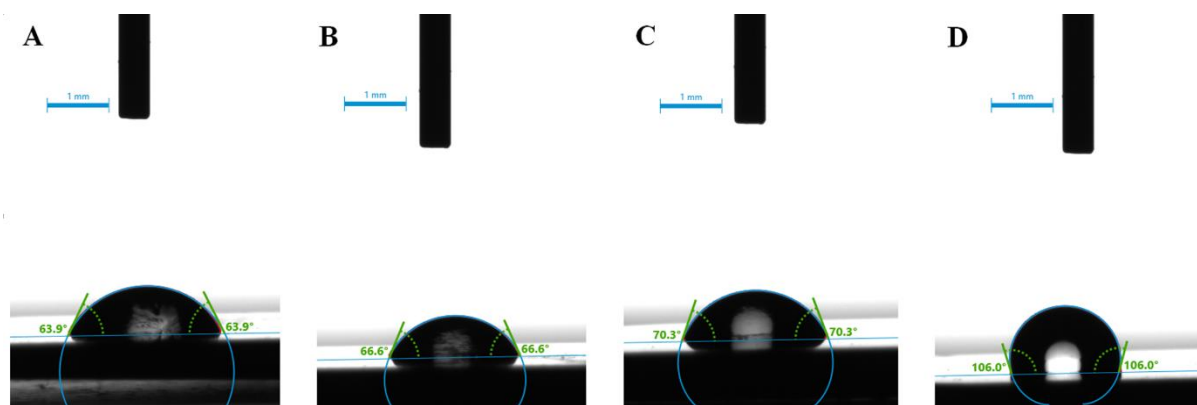
A 8. ábrán a Ti felszínen kialakított ezüst nanorészecskék méret szerinti eloszlása látható a felporlasztott ezüstréteg vastagságának függvényében. Lineáris összefüggés figyelhető meg a részecskék átlagos átmérője és a felporlasztott réteg vastagsága között (9. ábra B része). A kialakult részecskék átlagos átmérője rendre 60nm, 96 nm, 149 nm és 368 nm volt.



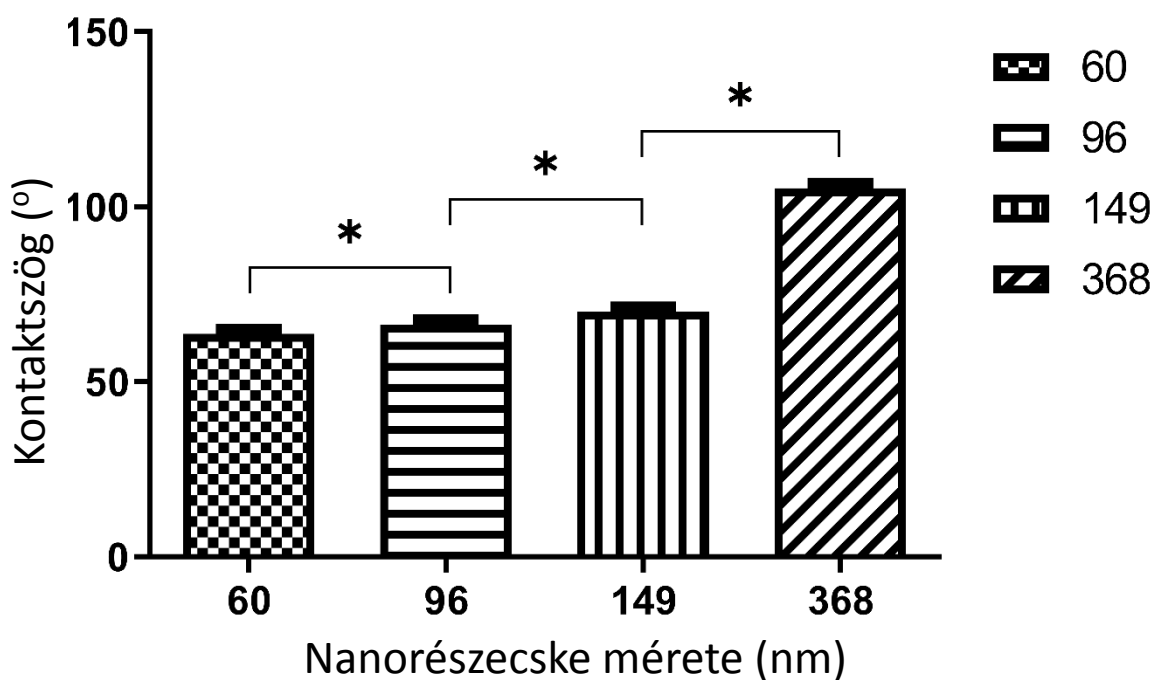
9. ábra: az egyes felporlasztott rétegekhez tartozó ezüst nanorészecske méreteket ábrázolja a diagramm. A részecskék Gauss eloszlást mutatnak. Az átlagos részecskeméret és a felporlasztott réteg vastagsága között lineáris az összefüggés a 600C^o-on történt hőkezelés után. A részecskék átlagos mérete rendre 60nm, 96nm, 149 nm és 368 nm.

6.3. A felszín vizes nedvesíthetőségének vizsgálata

A különböző méretű nanorészecskékkal borított felszíneken mért kontaktszög átlag értékei láthatóak a 10. és 11. ábrákon. A vízzel mért kontaktszög értékek $63.675^{\circ} \pm 0.608^{\circ}$, $66.275^{\circ} \pm 0.826^{\circ}$, $70.010^{\circ} \pm 0.667^{\circ}$ és $105.263^{\circ} \pm 0.823^{\circ}$ volt rendre a 60nm-es, 96 nm-es, 149nm-es és 368nm-es részecskékkal borított felszíneken.



10. ábra: vízzel történt kontaktszög mérés reprezentatív ábrái 60nm (A), 96nm (B), 149nm (C) és 368nm átlagos méretű ezüst nanorészecskékkel borított Ti felszínek esetében.



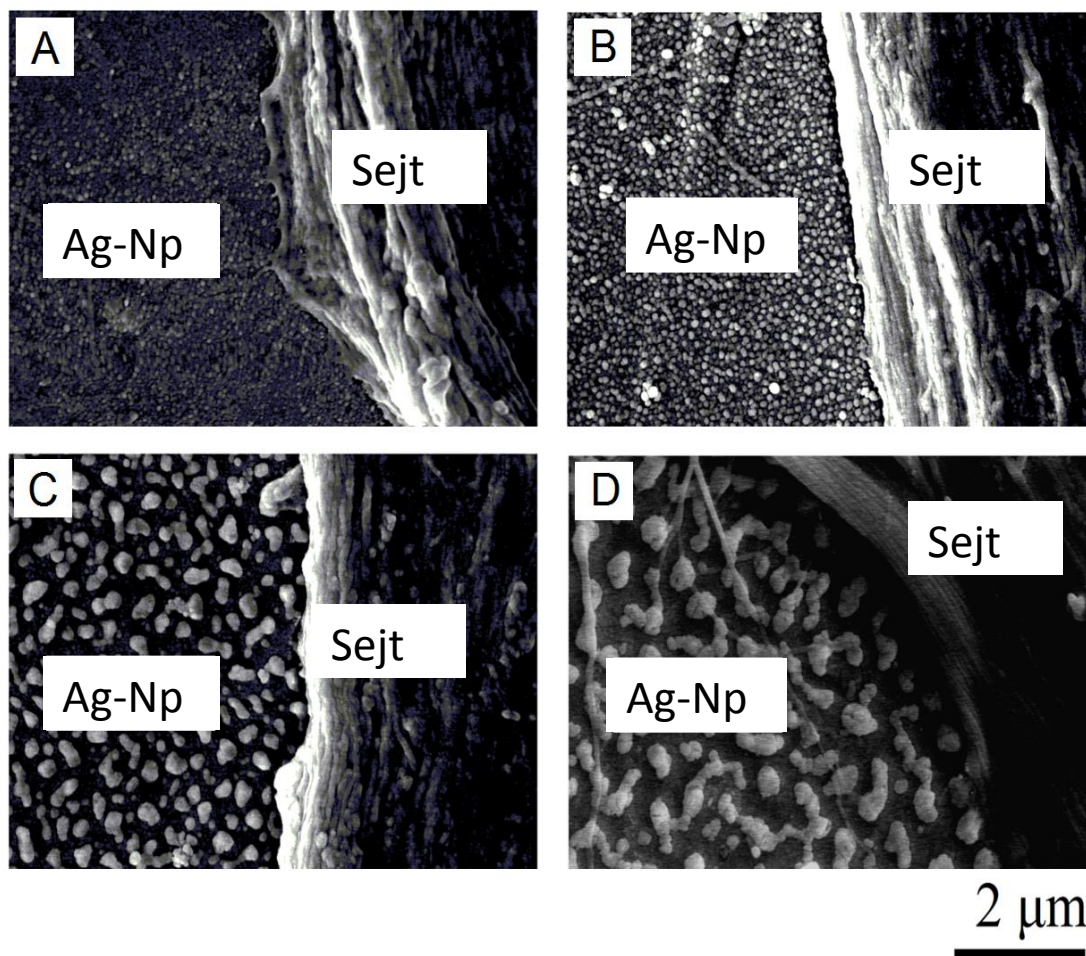
11. ábra: a vízzel mért kontaktszög átlagos értékei a négy különböző méretű ezüst nanorészecske esetében. (* $p < 0.01$)

A 60 nm-es, 96 nm-es és 149nm-es részecskék esetében mért kontaktszög érték 90° alatti, ami azt mutatja, hogy a víz nedvesítő folyadékként viselkedik a vizsgált felszínen, és ezzel hozzájárul az ezüst nanorészecskékkel módosított Ti felszín hidrofíl tulajdonságához. A 368 nm-es részecskékkel borított felszínen az átlag kontaktszög meghaladta a határértéket, ebben

az esetben a víz csökkent nedvesítő tulajdonsággal bír a nagyobb ezüst részecskékkel borított felszínen. A statisztikai analízis kimutatta, hogy az átlag értékek szignifikánsan különböztek ($p < 0.01$) a növekvő méretű részecskék esetében.

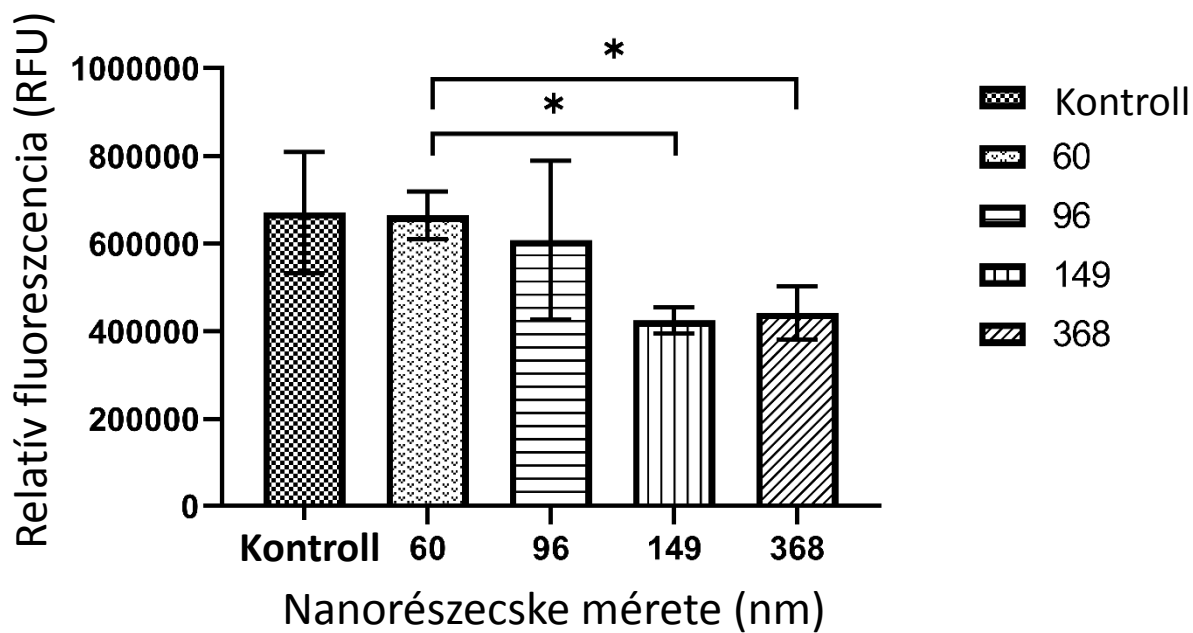
6.4. Sejtek életképességének vizsgálata

A különböző méretű ezüst nanorészecskékkel borított felszínek sejtek életképességére gyakorolt hatását Alamar Blue teszttel mértük. A teszt során a rendszerben lévő életképes sejtek fluoreszcens festéket vesznek fel, a fluoreszcencia mértéke arányos az élő sejtek számával. A különböző méretű részecskékkel borított mintákból 6-6-ot, összesen 24-et készítettünk, kontrollként összesen nyolc kezeletlen polírozott felszínű titán mintát használtunk. SEM vizsgálatok alapján minden felszínen ki tudtuk mutatni tenyésztett dentális pulpa eredetű őssejtek jelenlétét.



12. ábra: sejtek jelenléte SEM felvételeken a különböző átlagos szemcseméretű nanorészecskékkel borított mintákon.: A:60nm; B:96nm; C:149 nm; D:368 nm

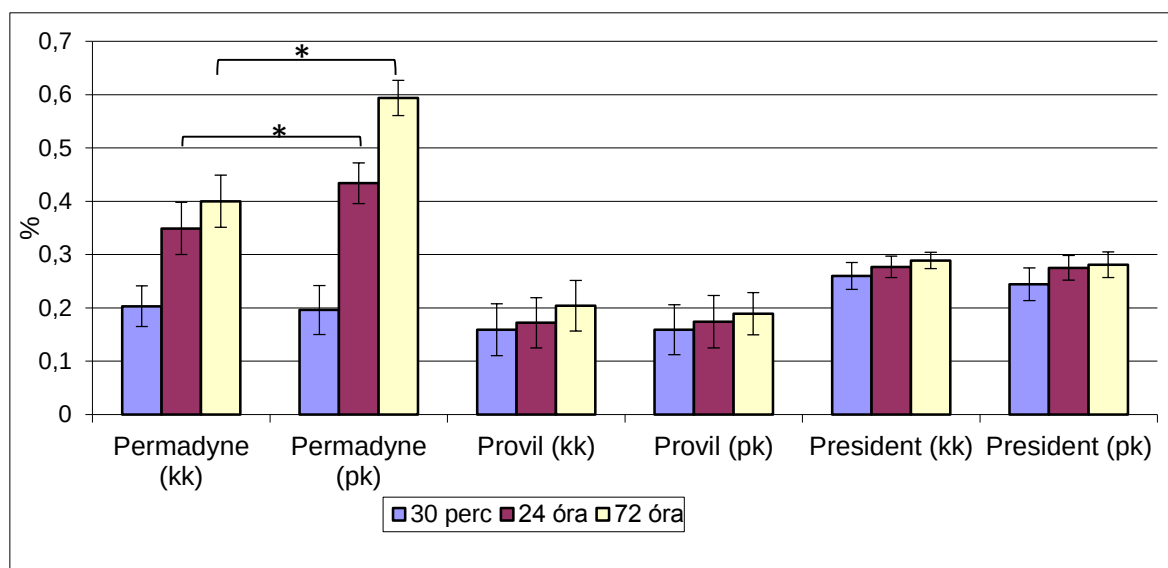
14 napos tenyésztés után az átlagos 60 nm és 96 nm méretű részecskékkel borított felszíneken a sejtek a kontrollmintához hasonló életképességi értékeket adtak. Ugyanakkor a 149 nm és 368 nm átlagos méretű részecskékkel borított felszínek esetében a fluoreszcencia érték redukciója volt megfigyelhető a 60nm-es részecskékkel borított felszínhez képest, ugyancsak az életképesség csökkenése volt megfigyelhető, ha az értékeket a 96 nm-es felszínhez értékéhez viszonyítottuk.



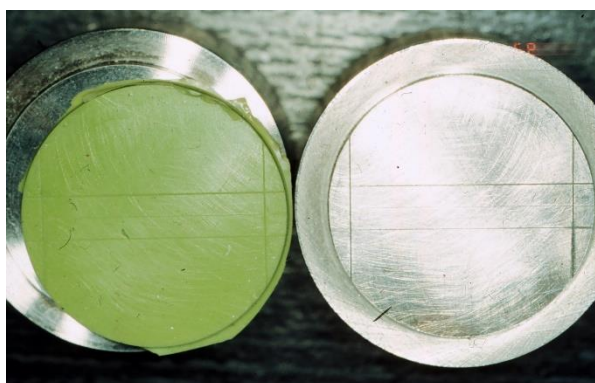
13. ábra: a felszíni ezüst nanorészecskék átmérőjének hatása a dentális eredetű pulpális őssejtek életképességére. A sejteket a naorészecskékkel borított felszínre oltottuk és 14 napig tenyésztettük. Az életképességet Alamar Blue tesztel vizsgáltuk. Az értékek átlagot jelölnek, a hibasávok a standard deviációt reprezentálják (n=3). A statisztikailag szignifikáns különbséget csillaggal jelöltük (*p<0.01).

6.5. Lenyomatanyagok zsugorodásának vizsgálata

A vizsgált lenyomatanyagok százalékos zsugorodási értékeit a különböző vizsgált időpontokban 14. ábra mutatja. A méréshez használt ADA előírás szerint készült próbatest a 15. ábrán látható.



14. ábra: a vizsgált lenyomatanyagok százalékos zsugorodási értékei (* $p < 0.05$); (kk:kézi keverés; pk:pisztolyos keverés)



15. ábra: Az ADA előírás szerint elkészített próbatest és egy elkészült minta. Az egymástól 25 mm-re lévő párhuzamos vonalak azonos pontjain mértük a távolságokat és ezek alapján kalkuláltuk a változásokat.

A statisztikai elemzés nem talált különbséget a keverési technika tekintetében az addíciósszilikon lenyomatanyag esetében a különböző vizsgálati időpontokban. Ugyanakkor

szignifikáns különbséget találtunk mind a pisztolyos, mind a kézi keverés esetében, mikor a 30 perces, 24 órás és 72 órás időpontok értékeit hasonlítottuk össze. A zsugorodási érték szignifikánsan nőtt az eltelt idő függvényében.

Poliéter típusú lenyomatanyag esetében a 30 perces értéknél nem találtunk szignifikáns különbséget a keverési technika vonatkozásában, viszont 24 óra és 72 órás időpontokban a pisztolyos keverés szignifikánsan nagyobb zsugorodási értéket mutatott. A statisztikai elemzés mind a kézi keverés, mind a pisztolyos keverés esetében – hasonlóan az addíciósszilikon lenyomatanyaghoz – a zsugorodás szignifikáns növekedését mutatta a különböző mérési időpontokban.

7. Megbeszélés

Osszeintegrált fogászati implantátumok használata a modern fogpótlásban rutinszerű eljárássá vált napjainkra. Ahogyan a behelyezett implantátumok száma erőteljesen emelkedett az elmúlt évek során számos lehetséges komplikációról jelent meg irodalmi beszámoló, mely akár a korábban behelyezett implantátum elvesztéséhez is vezethet. Lindhe és Meyle (Lindhe, Meyle, & working group D of the EWOP (2008), 2008) munkacsoportja által 2008-ban bemutatott adatok alapján számos fogászati implantátummal rendelkező beteg implantátuma körül gyulladásos folyamat mutatható ki. Implantátum körüli mukozitisz a betegek több mint 50%-ban fordult elő, míg a súlyosabb, csontvesztéssel is járó periimplantitist 28% és 56% közötti gyakorisággal találtak. Az okok között több tényező is szerepet játszhat, rosszul tervezett vagy kivitelezett pótlás, túlterhelés, sebészi hibák vagy higiénés problémák. Szisztémás betegségek és gyógyszeresedés is fokozhatja a kialakulásra való hajlamot. A „European Association of Dental Implantologists” iránymutatása szerint (Neugebauer, Nickenig, Zöller, & Rothamel, 2015) a periimplantáris gyulladások három csoportba sorolhatók.

A kezelés soktényezős, az egészséges állapot helyreállítására kell irányulnia, mely sokszor nem valósítható meg. A kezelés végeztével gyakran csökkent csontállomány rögzíti az implantátumot. Ez is alátámasztja a megelőzés fontosságát, melynek egyik segítő tényezője lehetne egy antibakteriális tulajdonsággal rendelkező implantátumfelszín.

Lenyomatanyag zsugorodás méréseink eredménye alapján az implantátumokra épülő fogpótlások készítése során legjobbnak tartott poliéter és addícioszilikon lenyomatanyagok zsugorodási értéke 0.15 százalék és 0.6 százalék közötti értéket mutatott anyagtípustól és gyártmánytól, valamint a keveréstől eltelt időtől függően. Még a legkisebb érték esetén is a dimenzióváltozás olyan következményekkel járhat, hogy az elkészített fémalapú pótlás behelyezése esetén a csontban ébredő feszültség eléri a mérsékelten túlterhelt kategória értékét. Az így meggyengült csont területében egyéb járulékos tényező megjelenése (okkluzális túlterhelés, bakteriális fertőzés) periimplantáris gyulladás kialakulását eredményezheti. Ha a zsugorodás meghaladja a 0.3 százalékot a kialakuló feszültség csontfelszívódást, kötőszövetes átépülést eredményezhet (Frost, Mechanical adaptation. Frost's mechanostat theory., 1989). A pótlások készítése során fontos a megfelelő lenyomatanyag és lenyomatvételi technika alkalmazása (megfelelő dimenzióstabilitású lenyomatanyag, nyitott kanalas lenyomatvétel a lenyomati csontok sínezésével). Ezzel minimalizálható a pótlás behelyezése után a csontban

ébredő feszültség, mely önmagában is csontfelszívódást eredményezhet, de az alacsonyabb értékek is a csont meggyengítésével hozzájárulhatnak a periimplantáris gyulladásos folyamatok kialakulásához.

Bár az ezüst anibakteriális, a fertőzések megelőzését, gyógyítását segítő tulajdonságát évezredek óta ismerjük és számos támadáspontját feltárták, (Noronha, et al., 2017), (Zheng, Li, X, & Sun, 2012), (Klueh, Wagner, Kelly, Johnson, & Bryers, 2000), (Zare & Shabani, 2016), (Akhavan & Ghaderi, 2010), (Wang, et al., 2017), (Prakash, et al., 2016), (Liu, et al., 2018), (Mao, et al., 2017), a hatás pontos és részletes hátterének feltárása további kutatásokat igényel.

Az antibakteriális hatás mellett kimutatták, hogy az ezüstionok stimulálják az immunrendszert a leukociták és neutrofil sejtek számának jelentős növelésével, ami a szervezet védekezését erősíti a bakteriális fertőzések ellen (Jin, et al., 2018), (Mao, et al., 2017).

Az ezüst nanorészecske hatékony antibakteriális hatása a szignifikánsan megnövekedett aktív felszínez köthető. A szervezet nem képes eliminálni a nanorészecskéket, számos közlemény számol be patológiás folyamatok kialakulásáról több szerv és szövet esetében ha a keringésbe kerülnek (Shi, et al., 2014), (Inkielewicz-Stepniak, Santos-Martinez, Medina, & Radomski, 2014), (Kang, Jung, & Lym, 2012). Található közlemény arra vonatkozóan is, hogy az ezüst nanorészecskék apoptózist okoznak reaktív oxigén gyökök képzésén keresztül (Foldbjerg, Dand, & Autrup, 2011).

Munkánkban kimutattuk, hogy a leírt új módszerrel előállított ezüst nanorészecskéket tartalmazó titánfelület az irodalmi adatokkal egyezően erőteljes antibakteriális hatással rendelkezik. A nanorészecskék biztonságosan rögzülnek a felszínen, nem kerülhetnek a keringésbe.

Az oszoeintegráció kezdeti szakaszában egy organikus és anorganikus összetevőket tartalmazó vizes alapú réteg kitapadása az implantátum felszínére elengedhetetlen (Ma, Ge, Zhang, & Lin, 2016). A hidrofil felszínen a víz alapú oldatok könnyedén szétterjednek. Többen igazoltak hatékonyabb oszoeintegrációt, amennyiben az implantátum felszíne hidrofil tulajdonságokkal rendelkezik akár természetes csont (Chambrone, Shibli, Mercurio, Cardoso, & Preshaw, 2015), (Hinkle, Rimmer, Morgan, & Zeman, 2014), (Lang, et al., 2011), akár augmentált területbe való implantálás esetén (Pinotti, deOliveira, Aroni, Marcantonio, & Marcantonio, 2018).

Az implantátum behelyezése után a vér alkotórészei kölcsönhatásba lépnek a felszínnel, a felszín tulajdonságai, nedvesíthetősége, érdessége, textúrája hatással van a folyamatra. Az

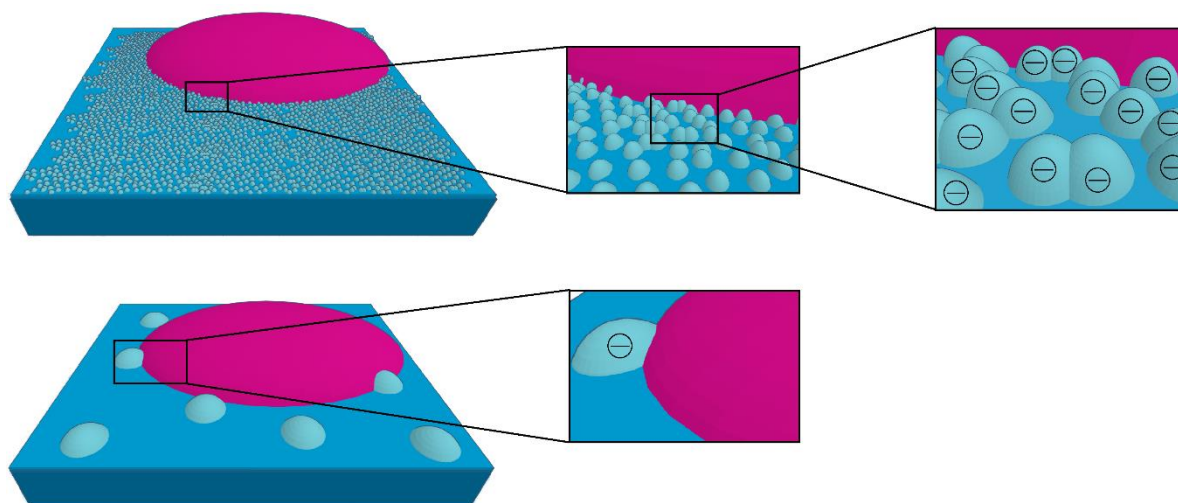
irodalomi adatok azt támasztják alá, hogy az érdességgel megnövelt implantátumfelszín kedvez az osseointegráció folyamatának, bár az érdesség mértékében különböznek a vélemények (Davies, 2003), (Takeshita, Kuroki, Yamasaki, & Suetsugu, 1995).

A felszín nedvesíthetősége a kontaktszög értékével jellemezhető, a mérés eredményét a felszíni tulajdonságok, mint a kémiai összetétel, a felszíni topográfia, kémiai kölcsönhatások, a felszíni egyenetlenségek által csapdába esett levegő buborékok befolyásolhatják. Az általunk vizsgált felszín kémiai heterogénnek tekinthető, az ezüst-titán arány a hőkezelés hatására változott. Méréseinkben a polírozott titánfelszínen a kontaktszög értéke 83° volt, mely lecsökkent 63.6° -ra a 60 nm-es ezüst nanorészecskéket tartalmazó felszínen. A vizes kontaktszög értéke egészen 105° -ig emelkedett, ahogyan az ezüst nanorészecskék mérete 368 nm-re nőtt. A változás magyarázata a vízzel kapcsolatba lépő aktuális felszín ezüst/titán arányának változása lehet. A felszíni struktúrából adódóan kisebb ezüst nanorészecske méret mellett több részecske található az azonos méretű teszt felszínen, ez járulhatott hozzá, hogy a kontaktszög értéke lecsökkent az eredeti polírozott felszínhez képest. Ahogy az ezüst nanorészecske méretek növekedtek, (kevesebb részecske az adott teszt felszínen) a felszíni ezüst/titán arány csökkent a kontaktszög a magasabb értékek felé tolódott. Méréseink alapján az általunk létrehozott felszíneken az ezüst nanorészecske méretének növekedése a felszíni vizes nedvesíthetőség csökkenését eredményezte.

A különböző méretű ezüst nanorészecskéket tartalmazó felszínek vizsgálata azt mutatta, hogy szignifikánsan nagyobb számban találtuk élő sejteket a 60 nm és 96 nm átmérőjű részecskékkel borított felszíneken. A magasabb kontaktszög érték a nagyobb részecskéket tartalmazó felületeken a nedvesíthetőség csökkenését jelentette, ami a sejtek kitapadását jelentősen befolyásolhatja (Gittens, et al., 2014), (Milleret, et al., 2019). Azt feltételezzük, hogy a 149 nm és 368 nm átmérőjű részecskéket tartalmazó felszínen mért sejtszám csökkenés ennek a jelenségnek tudható be. Eredményeink azt mutatják, hogy az ezüst nanorészecskék mérete szignifikáns hatással van a sejtek kitapadására, ami kulcsfontosságú a sikeres dentális implantációhoz.

A vizsgált tulajdonságok fontosak az implantátum felszínére felviendő optimális nanorészecske méret megállapításához. Van azonban egyéb lényeges tényező, mely szintén fontossá teszi az optimális nanorészecske méret megtalálását, ez pedig a gazdaságosság. A kereskedelmi mennyiségben legyártott implantátumok esetében fontos figyelembe venni azt az ezüst mennyiséget, mely felhasználásra kerül. Fontos, hogy minél kisebb ezüst mennyiséggel tudjuk elérni az optimális antibakteriális hatást. Eredményeink azt mutatják, hogy a 60 nm átmérőjű

ezüst nanorészecskékkel borított titánfelszínnek jó antibakteriális hatása van, jó a biokompatibilitása, hidrofil és kevesebb ezüstöt tartalmaz. Ez a konfiguráció a felszínen alkalmas lehet hosszútávú alkalmazásra a dentális implantáció terén. Eredményeink azt is megmutatták, hogy nagyobb részecske méretek esetében csökken a biokompatibilitás és a sejtek életképessége, a nagyobb méret negatív hatással van a felszíni nedvesíthetőségre. Young szerint a minden egyes ezüst nanorészecske körül kialakuló hidratációs réteg felelős a felszínre deponált sejtek csökkent életképességéért (Yang, Guo, Yao, Mei, & Tang, 2019). Ezüst nanorészecskék képzése a titánon olyan nedvesíthető felszínt képez, melynek növekvő hidrofilitása a nanorészecskék méret csökkenésének következménye. A hidrofilitás növekedése nagyban függ a felszíni érdességtől (Cai & Bhushan, 2008), az ezüstös lefedettségtől, a felszín kialakítási folyamattól, valamint az egységek mellett a felszínre tapadt levegő buborékoktól (Gittens, et al., 2014). Másik eredménye Gittens (Gittens, et al., 2014) és Cai (Cai & Bhushan, 2008) cikkeinek annak bemutatása, hogy a felszínre deponált ezüst nanorészecskék negatív töltéssel rendelkeznek (16. ábra). Többszörös negatív töltésű érintkezés pozitív hatással van a nedvesíthetőségre.



16. ábra: Vázlatos ábrája a 60 nm-es részecskékkel (felső sor) és 368 nm-es részecskékkel (alsó sor) borított felszínnek. A sejtek a negatív töltésű nanorészecskékkel érintkeznek.

Eredményeink alapján meghatározható az az ezüst mennyiség és eljárás, mellyel olyan méretű ezüst nanorészecskéket tudunk a titánfelszínre rögzíteni, melyek optimális fizikai kondíciókat tudnak teremteni a felszínen.

7.1. Az értekezés tézisei, új eredmények, megállapítások

Munkánkban megmutattuk, hogy a módszerrel kialakított titánfelszín antibakteriális hatású, a részecskék stabilan rögzülnek a felszínen. A részecskék méretét kontrollálni tudtuk az alkalmazott módszerrel. Azt is megmutattuk, hogy a részecske méret csökkentésével növekedett a felszín nedvesíthetősége. Ezzel hozható összefüggésbe, hogy a részecske méret csökkentésével javult a sejtek felszíni életképessége.

- A kialakított 60nm-es ezüst nanorészecskét tartalmazó titánfelszínnek antibakteriális hatása van.
- A kialakított 60 nm-es ezüst nanorészecskét tartalmazó felszínen a nanoszemcsék stabilak, így nem kerülnek be a szövetek közötti folyadékba és a keringésbe.
- A kialakított 60 nm-es ezüst nanorészecskét tartalmazó felszín hidrofíli, mely tulajdonság előny biológiai rendszerekben való alkalmazáshoz.
- A kialakított 60 nm-es ezüst nanorészecskét tartalmazó felszín nem befolyásolja szignifikánsan a sejtek életképességét.
- A kialakított 60 nm-es ezüst nanorészecskét tartalmazó felszín kialakításához kell a legkevesebb ezüstöt felhasználni
- A pótlások készítéskor használt lenyomatanyagok az eltelt időtől, típustól és gyártmánytól függő mértékű folyamatos zsugorodást mutatnak

A kialakított 60 nm-es ezüst nanorészecskét tartalmazó felszín alkalmas tényező lehet a periimplantáris gyulladások megelőzésében. A pótlások készítése során fontos a megfelelő lenyomatanyag és lenyomatvételi technika alkalmazása, mellyel minimalizálható a pótlás behelyezése után a csontban ébredő feszültség.

8. Összefoglalás

Fogászati implantátumok alkalmazása elvesztett fogak pótlására a mindennapi gyakorlat részévé vált. A növekvő számban behelyezett implantátumok és az alkalmazás idejének növekedésével irodalmi adatok alapján nyilvánvalóvá vált, hogy az esetek jelentős részében gyulladásos folyamatok alakulnak ki a behelyezett fogászati implantátumok környezetében. Elősegítő tényező lehet erre az implantátumok transzmukózális elhelyezkedése, egy lehetséges kapu a fertőzések mélybe jutására. Az elváltozás kezelése nehéz klinikai folyamat, eredményessége nehezen jósolható meg. A folyamat kialakulásának a megelőzése elsődleges szerepet kap, ennek a megelőzésnek lehet része a bakteriális háttérű gyulladásos folyamatok esetében a transzgingivális területen antibakteriális tulajdonságokkal rendelkező implantátumfelszín.

Munkánkban ezüst nanorészecskékkel borított 2-es tisztaságú titán (grade II) felületeket vizsgáltunk. Kimutattuk, hogy az így kialakított felszín antibakteriális hatással rendelkezik. Vizsgáltuk a felület vizes nedvesíthetőségét és pulpális őssejtek életképességére való hatását különböző méretű nanorészecskék esetében, a felületen mért kontaktszög szignifikánsan növekedett a részecske méretének növelésével, a legnagyobb méretű részecske esetében a felület hidrofóbbá vált. A felületen a részecske méretének növelésével az alkalmazott Alamar Blue teszttel csökkenő életképességet mértünk, azonban ez a csökkenés véleményünk szerint a csökkenő hidrofilitás miatt csökkenő felszíni sejtadhézió következménye. A különböző részecske méretű felszíneken ugyanis SEM vizsgálattal ki tudtuk mutatni a felszínre tapadó sejteket. Vizsgálataink során azt is megállapítottuk, hogy az ezüst nanorészecskék biztosan rögzülnek a titán felszínéhez, ezzel megelőzhető a részecskék keringésbe jutása és ezüst által kiváltott patológias folyamatok kialakulása.

Az általunk elvégzett vizsgálatok alapján a kisebb - kb. 60 nm - méretű nanorészecskék alkalmazása a titán fogászati implantátumok felszínén szélesítheti az implantátum körüli bakteriális eredetű gyulladásos folyamatok megelőzésének tárházát, mely a klinikumban is felhasználást nyerhet.

A pótlások készítése során fontos a megfelelő lenyomatanyag és lenyomatvételi technika alkalmazása, mellyel minimalizálható a pótlás behelyezése után a csontban ébredő feszültség.

9. Summary

Use of dental implants has become everyday practice to restore lost dentition. As time has passed and the number of placed implants significantly increased it has become evident, that in significant number of cases periimplant inflammatory pathology developed. Predisposing factor is the transgingival position of the implant creating a preformed pathway for pathologic agents to pass to the underlying tissues. Treatment of such pathology is difficult, the result cannot be predicted. Prevention comes to first site, antibacterial implant surface at the cervical region may be a part of such preventive measures.

The presented experiments measured features of grade II titanium surface samples covered by silver nanoparticles. Antibacterial effect of such surfaces was presented. Hydrophilicity of the surface and effect on cell viability were also examined on titanium surfaces covered by nanoparticles of different size. Increased nanoparticle size significantly correlated with increased water contact angles, when biggest particle size was applied the surface has become even hydrophobic. Alamar Blue test proved decreased cell viability as particle size increased, but this may be the result of decreased cell adhesion to the surface due to decreased hydrophilicity: SEM figures proved attachment of the cultured dental pulpal stem cells on all surfaces with different particle size. The experiments also showed that the silver nanoparticles are secured on the titanium surface which prevents them getting into the circulation and causing pathology.

The experiments carried out showed that the application of smaller sized (around 60 nm in diameter) silver nanoparticles on the surface of titanium dental implants may contribute to the prevention of bacteria based periimplant inflammatory processes and may have clinical relevance.

When making restorations, it is important to use the appropriate impression material and impression-taking technique to minimize the tension in the bone after the restoration is placed.

10. Irodalomjegyzék

10.1. Hivatkozott irodalmak jegyzéke

- Akhavan, O., & Ghaderi, E. (2010). Toxicity of graphene and graphene oxyde nanowalls against bacteria. *ACS Nano*, 4, 5731-5736. doi:10.1021/nn101390x.
- Albrektsson, T., & Jakobsson, M. (1987). Bone-metal interface in osseointegration. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 5, 597-607. doi:10.1016/0022-3913(87)90344-1
- 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. *International Journal of Prosthodontics*, 17(5), 536-543.
- Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., & Eriksson, A. R. (1986). The long term efficacy of currently used dental implants: review and proposed criteria of success. *International Journal of Oral and Maxillifacial Implants*, 1(1), 11-25.
- AlQahtani, M. A., Alayad, A. S., Alshihri, A., Corraera, F. O., & Akram, Z. (2018). Clinical peri-implant parameters and inflammatory cytokine profile among smokers of cigarette, e-cigarette and waterpipe. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20, 1016. doi:10.1111/cid.12664
- Alt, V., Bechert, T., Steinrucke, P., Wagener, M., Seidel, P., Dingedein, E., . . . Schnetter, R. (2004). An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity on nanoparticulate silver bone cement. *Biomaterials*, 18, 4383-4391. doi:10.1016/j.biomaterials.2003.10.078
- Altankov, G., Grinnel, F., & Groth, T. J. (1996). Studies on the biocompatibility of materials: Fibroblast reorganization of substratum-bound fibronectin on surfaces varying wettability. *Journal of Biomedical Materials Research*, 30(3), 385-391. doi:10.1002/(SICI)1097-4636(199603)30:3<385::AID-JBM13>3.0.CO;2-J
- American Dental association. (1997). Revised American Dental Association specification No.19 for non-aqueous, elastometric dental impression materials. *Journal of American Dental Association*, 94, 733-741. doi:10.14219/jada.archive.1977.0334
- Amerio, E., Malnas, G., Petrova, D., Giner Tarrida, L., Nart, J., & Monje, A. (2020). Compliance with supportive periodontal/peri-implant therapy: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 47, 81. doi:10.1111/jcpe.13204
- Anil, S., Anand, P. S., Alghamdi, H., & Jansen, J. A. (2011). Dental Implant surface enhancement and osseointegration. In I. Turkyilmaz, & I. Turkyilmaz (Ed.), *Implant Dentistry: A rapidly evolving practice*. InTech. doi:10.13140/2.1.2991.2644
- Aparicio, C., Gil, F. J., Fonseca, C., Barbosa, M., & Planell, J. A. (2003). Corrosion behavior of commercially pure titanium shot blasted with different materials and size of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials*, 24, 263-273. doi:10.1016/S0142-9612(02)00314-9
- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Faggion, C. M., & Duncan, W. J. (2013). The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 84, 1586. doi:10.1902/jop.2012.120592

- Avila, G., Misch, K., Galindo-Moreno, P., & Wang, H. L. (2009). Implant surface treatment using biomimetic agents. *Implant Dentistry*, 18(1), 17-26. doi:10.1097/ID.0b013e318192cb7d.
- Bahney, C. S., Zondervan, R. L., Allison, P., Teologis, A., Ashley, J. W., Ahn, J., . . . Hankenson, K. D. (2019). Cellular Biology of Fracture Healing. *Journal of Orthopaedic Research*, 37, 35-50. doi:10.1002/jor.24170
- Bastian, O. W., Koenderman, L., Alblas, J., Leenen, L., & Blokhuis, T. J. (2016). Neutrophils contribute to fracture healing by synthesising fibronectin extracellular matrix rapidly after injury. *Clinical Immunology*, 164, 78-84. doi:10.1016/j.clim.2016.02.001
- Cai, S., & Bhushan, B. (2008). Meniscus and viscous forces during separation of hydrophilic and hydrophobic smooth/rough surfaces with symmetric and asymmetric contact angles. *Philosophical Transactions of the Royal Society*(366), 1627-1647. doi:10.1098/rsta.2007.2176
- Carra, M. C., Blanc-Sylvestre, N., Courtet, A., & Bouchard, P. (2023). Primordial and primary prevention of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50 (Suppl 26), 77-112. doi:10.1111/jcpe.13790
- Celeste, M. A. (2014). A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments. *The Open Dentistry Journal*, 8, 50-55. doi:10.2174/1874210601408010050
- Chaloupka, K., Malam, Y., & Seifalian, A. M. (2010). Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends in Biotechnology*, 28, 580-588. doi:10.1016/j.tibtech.2010.07.006
- Chambrone, L., Shibli, J. A., Mercurio, C. E., Cardoso, B., & Preshaw, P. E. (2015). Efficacy of standard (SLA) and modified sandblasted and acid-etched (SLActive) dental implants in promoting immediate and/or early loading protocols. A systematic review of prospective studies. *Clinical Oral Implants Research*, 26(4), 359-370. doi:10.1111/clr.12347.
- Charalampakis, G., Leonhardt, A., Rabe, P., & Dahlen, G. (2012). Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: a retrospective multicentre study. *Clinical Oral Implants Research*, 23(9), 1045-1054. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02258.x.
- Chen, H., Yang, H., Weir, M. D., Schneider, A., Ren, K., Homayounfar, N., . . . Xu, H. K. (2020). An antibacterial and injectable calcium phosphate scaffold delivering periodontal ligament stem cells for bone tissue engineering. *Royal Society of Chemistry*, 10, 40157-40170. doi:10.1039/D0RA06873J
- Cho, S. A., & Park, K. T. (2003). The removal torque of titanium screw inserted in rabbit tibia treated by dual acid etching. *Biomaterials*, 24, 3611-3617. doi:10.1016/S0142-9612(03)00218-7
- Choi, J., & Wang, N. S. (2011). Nanoparticles in biomedical applications and their safety concerns. In R. Fazel, & R. Fazel-Rezaei (Ed.), *Biomedical engineering - from Theory to Application*. InTechOpen. doi:10.5772/18452
- Choi, W., Heo, S. J., Koak, J. Y., Kim, S. K., Lim, Y. J., & Lee, L. B. (2006). Biological responses of anodized titanium implants under different current voltages. *Journal of Oral Rehabilitation*, 33(12), 889-897. doi:10.1111/j.1365-2842.2006.01669.x
- Clark, P. A., Rodriguez, A., Sumner, D. R., Hussain, M. A., & Mao, J. J. (2005). Biomechanics and mechanotransduction in cells and tissues modulation of bone ingrowth of rabbit femur

- titanium implants by in vivo axial micromechanical loading. *Journal of Applied Physiology*, 98(5), 1922-1929. doi:10.1152/japplphysiol.01080.2004.
- Cooper, L. F., Takabe, J., Guo, J., Abron, A., & Holmen, A. (2006). Fluoride modification effects on osteoblast behaviour and bone formation at TiO₂ grit-blasted c.p. titanium endosseous implants. *Biomaterials*, 27, 926-936. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.07.009
- Costa, F. O., Lages, E. J., Cortelli, S. C., Cortelli, J. R., Mattos-Pereira, G. H., Lima, R. P., & Cota, L. O. (2022). Association between cumulative smoking exposure, span since smoking cessation, and peri-implantitis: A cross sectional study. *Clinical Oral Investigations*, 26, 4835. doi:10.1007/s00784-022-04451-8
- Costa, F. O., Takenaka-Martinez, S., Cota, L. O., Ferreira, s. d., Silva, G. L., & Costa, J. E. (2012). Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: 5-year follow up. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(2), 173-181. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x
- Craeg, R. G. (1993). *Restorative dental materials*. St.Luis: Mosby.
- Csarnovics, I., Hajdu, P., Biri, S., Hegedűs, C., Kökényesi, S., Rácz, R., & Csík, A. (2016). Preliminary studies of the creation of gold nanoparticles on titanium surface towards biomedical applications. *Vacuum*, 128, 55-58. doi:10.1016/j.vacuum.2016.01.013
- Davies, J. E. (2003). Understanding peri-implant endosseous healing. *Journal of Dental Education*, 67(8), 932-949. doi:10.1002/j.0022-0337.2003.67.8.tb03681.x
- DeAvila, E. D., Avila-Campos, M. J., Vergani, C. E., Spolodoro, D. P., & de Assis Mollo jr, F. (2016). Structural and quantitative analysis of a mature anaerobic biofilm on different implant abutment surfaces. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 115(4), 428-436. doi:10.1016/j.prosdent.2015.09.016
- (n.d.). *Dental Implants Market Size, Share, and Trends 2024 to 2034*. <https://www.precedenceresearch.com/dental-implants-market>. Retrieved 2024
- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(supl16), 158-171. doi:10.1111/jcpe.12334
- Di Giulio, M., Traini, T., Sinjari, B., Nostro, A., Caputi, S., & Cellini, L. (2015). Porphyromonas gingivalis biofilm formation in different titanium surfaces, an invitro study. *Clinical Oral Implants Research*, 27(7), 918-925. doi:10.1111/clr.12659
- Divinyi, T. (1998). *Fogászati Implantológia p.14*. Budapest: Springer Hungária.
- Donos, N., Calciolari, E., Ghuman, M., Baccini, M., Sousa, V., & Nibali, L. (2023). The efficacy of bone reconstructive therapies in the management of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50 (Suppl 26), 285-316. doi:10.1111/jcpe.13775
- Doudi, M., & Setorki, M. (2014). Acute effect of nanosilver to function and tissue liver of rat after intraperitoneal injection. *Journal of Biological Sciences*, 14(3), 213-219. doi:10.3923/jbs.2014.213.219
- Foldbjerg, R., Dand, D. A., & Autrup, H. (2011). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer line, A549. *Archiv Toxicologica*, 85(7), 743-750. doi:10.1007/s00204-010-0545-5.

- Frisch, E., Vach, K., & Ratka-Krueger, P. (2020). Impact of supprtive implant therapy on peri-implant diseases: A retrospective 7-year study. *Journal of Clinical Periodontology*, 47, 101. doi:10.1111/jcpe.13206
- Frost, H. M. (1989). Mechanical adaptation. Frost's mechanostat theory. In R. B. Martin, & D. B. Burr (Eds.), *Structure, Function, and Adaptation of Compact Bone*. New York: Raven Press.
- Frost, H. M. (2003). Bone's Mechanostat: A 2003 update. *The Anatomical Record*, 275A (2), 1081-1101. doi:10.1002/ar.a.10119
- Gennai, S., Bollain, J., Ambrosio, N., Marruganti, C., Graziani, F., & Figuero, E. (2023). Efficacy of adjunctive measures in peri-implant mucositis: A systematic and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50 (Suppl 26), 161-187. doi:10.1111/jcpe13791
- Gerstenfeld, L. C., Cho, T. J., Kon, T., Aizawa, T., Cruceta, J., & Einhorn, T. A. (2001). Impaired intramembranous bone formation during bone repair in the absence of tumor necrosis factor-alpha signaling. *Cells Tissues and Organs*, 169(3), 285-294. doi:10.1159/000047893
- Gittens, R. A., Scheideler, L., Rupp, F., Hyzy, S. L., Geis-Gerstorfer, Schwartz, Z., & Boyan, B. D. (2014). A review on the wettability of dental implant surfaces II: biological and clinical aspects. *Acta Biomaterials*, 10(7), 2907-2918. doi:10.1016/j.actbio.2014.03.032.
- Grosso, A., Burger, G. M., Lunfer, A., Schafer, D. J., Banfi, A., & Maggio, N. (2017). It Takes Two to Tango: Coupling of Angiogenesis and Osteogenesis for Bone Regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 5, 68. doi:10.3389/fbioe.2017.00068
- Herbst, D., Nel, J. C., Driessen, C. H., & Becker, P. J. (2000). Evaluation of impression accuracy for osseointegrated implant supported superstructures. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 83, 555-561. doi:10.1016/S0022-3913(00)70014-X
- Herigstad, B., Hamilton, M., & Heersink, J. (2001). How to optimize the drop plate method for enumerating bacteria. *Journal Microbiological Methods*, 44(2), 121-129. doi:10.1016/S0167-7012(00)00241-4
- Hinkle, M. R., Rimmer, S. R., Morgan, M. H., & Zeman, P. (2014). Loading of titanium implants with hydrophylic endosteal surface 3 weeks after insertion: Clinical and radiological outcome of a 12-month prospective clinical trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(8), 1495-1502. doi:10.1016/j.joms.2014.04.016
- <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/069056104/publication/WO2021091406A1?q=pn%3DWO2021091406A1>. (dátum nélk.).
- (n.d.). <https://www.dentalcommunity.com.au/news/two-men-who-made-history-together/881dae48-ec1c-3b1a-b690-54d0b475fd75>. Retrieved Letöltve 2002.12.01.
- Inkielewicz-Stepniak, I., Santos-Martinez, M. J., Medina, C., & Radomski, M. W. (2014). Pharmacological and toxicological effects of co-exposure of human gingival fibroblasts to silver nanoparticles and sodium fluoride. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 1677-1687. doi:10.2147/IJN.S59172.
- ISO22196:2007(E). (2007). Measurement of antibacterial activity on plastics and other non-porous surfaces.

- Ivanoff, C. J., Hallgren, C., Widmark, G., Sennerby, L., & Wennenberg, A. (2001). Histologic evaluation of the bone integration of TiO₂ blasted and turned titanium microimplants in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 12, 128-134. doi:10.1034/j.1600-0501.2001.012002128.x
- Jin, C., Liu, X., Tan, L., Cui, Z., Yang, X., Zeng, Y., . . . Wu, S. (2018). Ag/AgBr loaded mesoporous silica for rapid sterilization and promotion of wound healing. *Biomaterials Science*, 6(7), 1735-1744. doi:10.1039/C8BM00353J
- Johnson, B. W. (1992). HA coated dental implants: long term consequences. *Journal of Californian Dental Association*, 20(6), 33-41.
- Joya, Y. F., Liu, Z., Joya, K. S., & Wang, T. (2012). Preparation and antibacterial properties of laser-generated silver-anatase nanocomposite film against Escherichia coli and Staphylococcus aureus. *Nanotechnology*, 23(49), 495708. doi:10.1088/0957-4484/23/49/495708.
- Kang, K. A., Jung, H., & Lym, J. S. (2012). Cell death by polyvinylpyrrolidone-coated silver nanoparticles is mediated by ROS dependent signalling. *Biomolecules and Therapeutics*, 20, 399-405. doi:10.4062/biomolther.2012.20.4.399
- Kangwansupamonkon, W., Lauruengtana, V., Surassmo, S., & Ruktanonchai, U. (2009). Antibacterial effect of apatite-coated titanium dioxide for textiles applications. *Nanomedicine*, 5, 240-249. doi:10.1016/j.nano.2008.09.004.
- Karoussis, I. K., Salvi, G. E., Heitz-Mayfield, L. J., Bragger, U., Hammerle, C. H., & Lang, N. P. (2003). Long term periimplant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10 year prospective cohort study of the ITI Dental implant system. *Clinical Oral Implants Research*, 14(3), 329-339. doi:10.1034/j.1600-0501.000.00934.x
- Kelentey, B., Lukács, L., Redl, P., & Hegedűs, C. (2018). Csavar implantátum behelyezése az állcsontba az 1930-as években a debreceni Sebészeti Klinikán. *Fogorvosi Szemle*, 111(1), 6-11. doi:10.33891/FSZ.111.1.6-11
- Khoury, F., Kerve, P. L., Ramanauskaitė, A., Schwarz, F., Koo, K. T., Sculean, A., & Romanos, G. (2019). Surgical treatment of peri-implantitis - Consensus report of working group 4. *International Dental Journal*, 69 (suppl 2), 18-22. doi:10.1111/idj.12505
- Kim, T. I., Jang, J. H., Kim, H. W., Knowles, J. C., & Ku, J. (2008). Biomimetic approach to dental implants. *Current Pharmaceutical Design*, 14(22), 2201-2211. doi:10.2174/138161208785740171.
- Klueh, U., Wagner, V., Kelly, S., Johnson, A., & Bryers, J. D. (2000). Efficacy of silver-coated fabric to prevent bacterial colonization and subsequent device-based biofilm formation. *Journal of Biomedical Materials Research*, 53(6), 621-631. doi:10.1002/1097-4636(2000)53:6<621::aid-jbm2>3.0.co;2-q.
- Lan, S. F., Kehinde, T., Zhang, X., Khajotia, S., Schmidtke, D. W., & Startly, B. (2013). Controlled release of metronidazole from composite poly-ε-caprolactone/alginate (PCL/alginate) rings for dental implants. *Dental Materials*, 29(6), 656-665. doi:10.1016/j.dental.2013.03.014
- Lang, N. P., & Berlundh, T. (2011). Working group 4 of seventh european workshop on periodontology. Periimplant diseases: where are we now. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 178-181. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x

- Lang, N. P., Salvi, G. E., Huynh-Ba, G., Ivanovski, S., Donos, N., & Bosshardt, D. D. (2011). Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 22(4), 349-356. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02172.x.
- Le Guéhennec, L., Soueidan, A., Layrolle, P., & Amouriq, Y. (2007). Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*, 23(7), 844-854. doi:10.1016/j.dental.2006.06.025
- Lee, C. T., Huang, Y. W., Zhu, L., & Weltman, R. (2017). Prevalences of periimplantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 62, 1-12. doi:10.1016/j.jdent.2017.04.011
- Lee, J., Rouhfar, R., & Beirne, O. (2000). Survival of hydroxyapatite-coated implants: a meta-analytic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58, 1372-1379. doi:10.1053/joms.2000.18269
- Linares, A., Sanz-Sanchez, I., Dopico, J., Molina, A., Blanco, J., & Montero, E. (2023). The efficacy of adjunctive measures in the non-surgical treatment of peri-implantitis: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 50 (Suppl 26), 224-243. doi:10.1111/jcpe.13821
- Lindhe, J., Meyle, J., & working group D of the EWOP (2008). (2008). Peri-implant diseases: consensus report on the sixth european workshop on periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(suppl18), 282-285. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x
- Lindquist, L. W., Carlsson, G. E., & Jemt, T. (1997). Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10 year follow up study. *Journal of Dental Research*, 76, 1667-1674. doi:10.1177/00220345970760100801
- Liu, C., Geng, L., Yu, Y., Zhang, Y., Zhao, B., & Zhao, Q. (2018). Mechanisms of the enhanced antibacterial effect of Ag-TiO₂ coatings. *Biofouling*, 34(2), 190-199. doi:10.1080/08927014.2017.1423287.
- Ma, T., Ge, X. Y., Zhang, Y., & Lin, Y. (2016). Effect of Titanium Surface Modifications of Dental Implants on Rapid Osseointegration. In K. Sasaki, O. Suzuki, & N. Takahashi (Eds.), *Interface Oral Health Science 2016* (pp. 247-256). Singapore: Springer Nature. doi:10.1007/978-981-10-1560-1_20
- Mao, C., Xiang, Y., Liu, X., Cui, Z., Yang, X., Yeung, K. V., . . . Wu, S. (2017). Photo-inspired antibacterial activity and wound healing acceleration by hydrogel embedded with Ag/Ag@AgCl/ZnO nanostructures. *ACS Nano*, 11(9), 9010-9023. doi:10.1021/acsnano.7b03513
- Mendonca, G., Mendonca, D. B., Aragajo, F. J., & Cooper, L. F. (2008). Advancing dental implant surface technology - From micron to nanotopography. *Biomaterials*, 29(28), 3822-3835. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.05.012.
- Milleret, V., Lienemann, P. S., Gasser, A., Bauer, S., Ehrbar, M., & Wennerberg, A. (2019). Rational design and in vitro characterization of novel dental implant and abutment surfaces for balancing clinical and biological needs. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*(21, suppl 1), 15-24. doi:10.1111/cid.12736
- Mir-Mari, J., Mir-Orfila, P., Figueiredo, R., Valmaseda-Castellón, E., & Gay-Escoda, C. (2012). Prevalence of peri-implant diseases. A cross-sectional study based on a private practice

- environment. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(5), 490-494. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01872.x
- Monje, A., Aranda, L., Diaz, K. T., Alarcon, M. A., Bagramian, R. A., Wang, H. L., & Catena, A. (2016). Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 95(4), 372-379. doi:10.1177/0022034515622432
- Neugebauer, J., Nickenig, H. J., Zöller, J. E., & Rothamel, D. (2015). Guideline:peri-implant inflammation: prevention-diagnosis-therapy. 10th European Consensus Conference (EuCC) 2015 in Cologne. *European Journal for Dental Implantologists*, 11, 37-44.
- Nissan, J., Laufer, B., Brosh, T., & Assif, D. (2000). Accuracy of three polyvinyl siloxane putty-wash impression techniques. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 83, 161-164. doi:10.1016/S0022-3913(00)80007-4
- Noronha, V. T., Paula, A. J., Duran, G., Galambeck, A., Cogo-Müller, K., Franz-Montan, N., & Duran, N. (2017). Silver nanoparticles in dentistry. *Dental Materials*, 33, 1110-1126. doi:10.1016/j.dental.2017.07.002
- Olivares-Navarrete, R., Hyzy, S. L., Hutton, D. L., Erdman, C. P., Wieland, M., Boyan, B. D., & Schwartz, Z. (2010). Direct and indirect effects of microstructured titanium substrates on the induction of mesenchymal stem cell differentiation towards the osteobal lineage. *Biomaterials*, 31(10), 2728-2735. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.12.029.
- Ono, T., Okamoto, K., Nakashima, T., Nitta, T., Hori, S., Iwakura, Y., & Takayanagi, H. (2016). IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration. *Nature Communications*, 7, 10928. doi:10.1038/ncomms10928
- Pacurari, M., Yin, X. J., Zhao, J., Zhao, J., Ding, M., Leonard, S. S., . . . Vallyathan, V. (2008). Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and activate MAPKs, AP-1, NF-kB and Akt in normal and malignant human mesothelial cell. *Environ Health Perspect*, 116(9), 1211-1217. doi:10.1289/ehp.10924.
- Park, Y. S., Cho, J. Y., Lee, S. J., & Hwang, C. I. (2014). Modified titanium implant as a gateway to the human body: the implant mediated drug delivery system. *BioMed Research International*, 801358. doi:10.1155/2014/801358.
- Pinotti, F. E., deOliveira, G. J., Aroni, M. A., Marcantonio, R. A., & Marcantonio, E. J. (2018). Analysis of osseointegration of implants with hydrophilic surfaces in grafted areas: A preclinical study. *Clinical Oral Implants Research*, 29(10), 963-972. doi:10.1111/clr.13361.
- Pontoriero, R., Tonelli, M. P., Carnevale, G., Mombelli, A., Nyman, S. R., & Lang, N. P. (1994). Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 5, 254-259. doi:10.1034/j.1600-0501.1994.050409.x
- Prakash, J., Kumar, P., Harris, R. A., Swart, C., Neethling, J. H., van Vuren, J. A., & Swart, H. C. (2016). Synthesis, characterization and multifunctional properties of plasmonic Ag-TiO₂ nanocomposites. *Nanotechnology*, 27(35), 355707-355726. doi:10.1088/0957-4484/27/35/355707.

- Rahman, M., Wang, J., Patterson, T., Saini, U. T., Robinson, B. L., Newport, G. D., . . . Ai, F. S. (2009). Expression of genes related to oxidative stress in the mouse brain after exposure to silver-5 nanoparticles. *Toxicology Letters*, 187, 15-21. doi:10.1016/j.toxlet.2009.01.020.
- Ramanauskaite, A., Schwarz, F., Cafferata, E. A., & Sahrman, P. (2023). Photo/mechanical and physical implant surface decontamination approaches in conjunction with surgical peri-implantitis treatment: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 50 (Suppl 26), 317-335. doi:10.1111/jcpe.13783
- Regidor, E., Ortiz-Vigon, A., Romandini, M., Dionigi, C., Derks, J., & Sanz, M. (2023). The adjunctive effect of a resorbable membrane to a xenogenic bone replacement graft in the reconstructive surgical therapy of peri-implantitis: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(6), 765-783. doi:10.1111/jcpe.13796
- Renvert, S., Roos-Jansaker, A. M., & Claffey, N. (2008). Non-surgical treatment of periimplant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 305-315. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01276.x
- Renvert, S., Roos-Jansaker, A. M., Lindahl, C., Renvert, H., & Persson, G. R. (2007). Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clinical Oral Implants Research*, 18, 509-516. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01378.x
- Rinke, S., Ohl, S., Zielholz, D., Lange, K., & Eickholz, P. (2011). Prevalence of peri-implant disease in partially edentulous patients: a practice based cross sectional study. *Clinical Oral Implants Research*, 22(8), 826-833. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02061.x
- Roman-Torres, C. V., Pasquinelli, F., Pimentel, A. C., deMelo, M. P., Rego, R. O., & Sendyk, W. R. (2019). The effects of annual maintenance on peri-implant health in patients rehabilitated with overdentures: A retrospective cohort study. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 34, 159. doi:10.11607/jomi.6815
- Roos-Jansker, A. M., Persson, G. R., Lindahl, C., & Renvert, S. (2014). Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: A five year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(11), 1108-1114. doi:10.1111/jcpe.12308
- Salvi, G. E., Aglietta, M., Erik, S., Sculean, A., Lang, N. P., & Ramseier, C. A. (2011). Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 182-190. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02220.x
- Salvi, G. E., Fürst, M. M., Lang, N. P., & Persson, G. R. (2008). One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clinical Oral Implants Research*, 19(3), 242-248. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01470.x
- Schidt-Bleek, K., Schell, H., Lienau, J., Schulz, N., Hoff, P., Pfaff, M., . . . Buttgerit, F. (2014). Initial immune reaction and angiogenesis in bone healing. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 8(2), 120-130. doi:10.1002/term.1505
- Schliephake, H., Scharnweber, D., Dard, M., Sewing, A., Aref, A., & Roessler, S. (2005). Functionalization of dental implant surfaces using adhesion molecules. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 73(1), 88-96. doi:10.1002/jbm.b.30183.

- Schundt, C., Fischer, H., Bucher, C. H., Rendenbach, C., Duda, N. G., & Schmidt-Bleek, K. (2021). The multifaceted roles of macrophages in bone regeneration: A story of polarization, activation and time. *Acta Biomaterials*, 133, 46-57. doi:10.1016/j.actbio.2021.04.052
- Schwartz, Z., Nasazky, E., & Boyan, B. (2005). Surface microtopography regulates osseointegration: the role of implant surface microtopography in osseointegration. *Alpha Omegan*, 98(2), 9-19.
- Sennerby, L., & Lekholm, U. (1993). The soft tissue response to titanium abutments retrieved from humans and reimplanted in rats. A light microscopic pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 4, 23-27. doi:10.1034/j.1600-0501.1993.040103.x
- Shi, J., Sun, X., Lin, Y., Zou, X., Li, Z., Liao, Y., . . . Zhang, H. (2014). Endothelial cell injury and dysfunction induced by silver nanoparticles through oxidative stress via IKK/NK-kB pathways. *Biomaterials*, 35(24), 6657-6666. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.04.093.
- Smeets, R., Henningsen, A., Jung, O., Heiland, M., Hammacher, C., & Stein, J. M. (2014). Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis - a review. *Head and Face Medicine*, 10, 34. doi:10.1186/1746-160X-10-34.
- Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broischitter, B., Jung, O., Percht, C., . . . Ebker, T. (2016). Impact of dental implant surface modifications on osseointegration. *BioMed Research International*, 6285620. doi:10.1155/2016/6285620.
- Suzuki, B. J., & Bronstein, D. (2021). Implant maintenance: Longterm Implant Success. In R. R. Resnik (Ed.), *Misch's Contemporary Implant Dentistry* (p. 1192). Canada: Elsevier.
- Suzuki, J. B., & Suzuki, K. R. (2021). Peri-mucositis and peri-implantitis diagnosis, classification, etiologies and therapies. In R. R. Resnik (Ed.), *Misch's Contemporary Implant Dentistry* (p. 1142). Canada: Elsevier.
- Takeshita, F., Kuroki, H., Yamasaki, A., & Suetsugu, T. (1995). Histopathologic observation of seven removed endosseous dental implants. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 10(3), 367-372. doi:PMID: 7615333
- Tamal, P. K. (2015). Fundamentals and history of implant dentistry. *Journal of the International Dental Research Organization*, 7(3), 6. doi:10.4103/2231-0754.172933
- Terheyden, H., Lang, N. P., Bierbaum, S., & Stadlinger, B. (2012). Osseointegration - communication of cells. *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), 1127-1135. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02327.x.
- Teughels, W., Seyssens, L., Christiaens, V., Temmermann, A., Castro, A. B., & Cosyn, J. (2023). Adjunctive locally and systemically delivered antimicrobials during surgical treatment of peri-implantitis: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 50 (Suppl26), 359-372. doi:10.1111/jcpe.13773
- Trejo, P. M., Bonaventura, G., Weng, D., Caffese, G. R., Bragger, U., & Lang, N. P. (2006). Effect of mechanical and antiseptic therapy on peri-implant mucositis: an experimental study in monkeys. *Clinical Oral Implants Research*, 17, 294-304. doi:10.1111/j.1600-0501.2005.01226.x
- Trisi, P., Lazzara, R., Rao, W., & Rebaudi, A. (2002). Bone-Implant Contact and Bone Quality: Evaluation of Expected and Actual Bone Contact on Machined and Osseointegrated Implant Surfaces. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 22, 535-545.

- Vad, K., Csík, A., & Langer, G. A. (2009). Secondary neutral mass spectrometry - a powerful technique for quantitative elemental and depth profiling analyses of nanostructures. *Spectroscopy Europe*, 21(4), 13-17.
- Venza, I., Visalli, M., Cucinotta, M., De Grazia, G., Teti, D., & Venza, M. (2010). Proinflammatory gene expression at chronic periodontitis and periimplantitis sites in patients with or without type 2 diabetes. *Journal of Periodontology*, 81(1), 99-108. doi:10.1902/jop.2009.090358
- Verket, A., Koldslund, O. C., Bunes, D., Lie, S. A., & Romandini, M. (2023). Non-surgical therapy of peri-implant mucositis - Mechanical/physical approaches: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 50 (Suppl 26), 135-145. doi:10.1111/jcpe.13789
- Vishnu, J., Manivasagam, V. K., Gopal, V., Garcia, C. B., Parlin, H., Manivasagam, G., & Webster, T. J. (2019). Hydrothermal treatment of etched titanium: A potential surface nano-modification technique for enhanced biocompatibility. *Nanomedicine*, 20, 102016. doi:10.1016/j.nano.2019.102016.
- Wall, I., Donos, N., Carlqvist, K., Jones, F., & Brett, P. (2009). Modified titanium surfaces promote accelerated osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cell in vitro. *Bone*, 45(1), 17-26. doi:10.1016/j.bone.2009.03.662
- Wang, G., Jin, W., Quasim, A. M., Gao, A., Peng, X., Li, W., . . . Chu, P. K. (2017). Antibacterial effect of titanium embedded with silver nanoparticles based on electron-transfer-induced reactive oxygen species. *Biomaterials*, 124, 25-34. doi:10.1016/j.biomaterials.2017.01.028
- Webb, K., Hlady, V., & Tresco, P. A. (1998). Relative importance of surface wettability and charged functional groups on NIH 3T3 fibroblast attachment, spreading and cytoskeletal organization. *Journal of Biomedical Materials Research*, 41(3), 422-430. doi:10.1002/(sici)1097-4636(19980905)41:3<422::aid-jbm12>3.0.co;2-k.
- Wennergren, A., Hallgren, C., Johansson, C., & Danielli, S. (1998). A histomorphometric evaluation of screw-shaped implants each prepared with two surface roughnesses. *Clinical Oral Implants Research*, 9, 11-19.
- Wennergren, A. (1999). The role of surface roughness for implant incorporation in bone. *Cell and Materials*, 9(1), 1-19.
- Wennergren, A., & Albrektsson, T. (2009). Effects of titanium surface topography on bone integration: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20 suppl 4, 172-184. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01775.x.
- Wilensky, A., Shapira, L., Limones, A., & Martin, C. (2023). The efficacy of implant surface decontamination using chemicals during surgical treatment of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50 (Suppl 26), 336-358. doi:10.1111/jcpe.13794
- Wilson, C. J., Clegg, R. E., Leavesley, D. I., & Pearcy, M. J. (2005). Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Engineering*, 11(1-2), 1-18. doi:10.1089/ten.2005.11.1.
- Wilson, H. J. (1988). Impression materials. *British Dental Journal*, 164, 221-225.
- Witte, M. B., & Barbul, A. (2002). Role of nitric oxide in wound repair. *American Journal of Surgery*, 138(4), 406-412. doi:10.1016/s0002-9610(02)00815-2.

- Wong, M., Eulenberger, J., Schenk, R., & Hunziker, E. (1995). Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *Journal of Biomedical Materials Research*, 29, 1567-1575. doi:10.1002/jbm.820291213
- Yang, Z., Guo, H., Yao, Z., Mei, Y., & Tang, C. Y. (2019). Hydrophilic silver nanoparticles induce selective nanochannels in thin film nanocomposite polyamide membranes. *Environmental Science and Technology*, 53, 5301-5308. doi:10.1021/acs.est.9b00473
- Yeo, I. S. (2014). Reality of dental implant surface modifications: short literature review. *The Open Biomedical Engineering Journal*, 8, 114-119. doi:10.2174/1874120701408010114
- Zarb, G., & Albrektsson, T. (1991). Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 11, 88-99.
- Zare, Y., & Shabani, I. (2016). Polymer/metal nanocomposites for biomedical application. *Materials Science and Engineering C, Materials for Biological Applications*, 60, 195-203. doi:10.1016/j.msec.2015.11.023.
- Zheng, Y., Li, J., X, L., & Sun, J. (2012). Antimicrobial and osteogenetic effect of Ag-implanted titanium with a nanostructured surface. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 875-884. doi:10.2147/IJN.S28450
- Zitzmann, N. U., Berglund, T., Marinello, C. P., & Lindhe, J. (2001). Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 517-523. doi:10.1034/j.1600-051x.2001.028006517.x
- Zitzmann, N. U., Walter, C., & Berglund, T. (2006). Ätiologie, diagnostik und therapie der periimplantitis - eine übersicht. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 61, 642-649.

10.2. Saját közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/542/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Lampé István

Doktori Iskola: Fogorvostudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

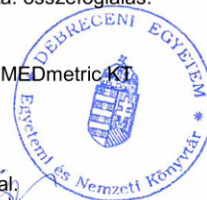
1. Hajdu, P.*, **Lampé, I.***, Rácz, R., Biri, S., Csik, A., Tóth, F., Szalóki, M., Hegedűs, V., Dombrádi, Z. R., Varga, I., Csarnovics, I., Kökényesi, S., Beke, D. L., Hegedűs, C.: Optimized Size and Distribution of Silver Nanoparticles on the Surface of Titanium Implant Regarding Cell Viability.
Appl. Sci.-Basel. 10 (20), 1-13, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/app10207063>
* Megosztott első szerzős közlemény.
IF: 2.679
2. **Lampé, I.**, Beke, D. L., Biri, S., Csarnovics, I., Csik, A., Dombrádi, Z. R., Hajdu, P., Hegedűs, V., Rácz, R., Varga, I., Hegedűs, C.: Investigation of silver nanoparticles on titanium surface created by ion implantation technology.
Int. J. Nanomed. 2019 (14), 4709-4721, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S197782>
IF: 5.115
3. **Lampé, I.**, Marton, S., Hegedűs, C.: Effect of mixing technique on shrinkage rate of one polyether and two polyvinyl siloxane impression materials.
Int. J. Prosthodont. 17 (5), 2004.
IF: 1.486





További közlemények

4. Gruper, Y., Wolff, A. S. B., Glanz, L., Spoutil, F., Marthinussen, M. C., Osičková, A., Herzig, Y., Goldfarb, Y., Aranaz-Navaliches, G., Dobeš, J., Kadouri, N., Ben-Nun, O., Binyamin, A., Lavi, B., Givony, T., Khalaila, R., Gome, T., Wald, T., Mrazkova, B., Sochen, C., Besnard, M., Ben-Dor, S., Feldmesser, E., Orlova, E. M., Hegedűs, C., **Lampé, I.**, Papp, T., Felszeghy, S. B., Sedlacek, R., Davidovich, E., Tal, N., Shouval, D. S., Shamir, R., Guillonnet, C., Szondy, Z., Lundin, K. E. A., Osička, R., Prochazka, J., Husebye, E. S., Abramson, J.: Autoimmune amelogenesis imperfecta in patients with APS-1 and coeliac disease.
Nature. 624, 653-662, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-023-06776-0>
IF: 50.5
5. Bakó, J., Varga, I., Bágyi, K., **Lampé, I.**, Hegedűs, V., Blum, I. R., Hegedűs, C.: PerioChip klórhexidin-glükonát felszabadulásának vizsgálata különböző pH-k esetén.
Fogorv. Szle. 112. (2.), 34-40, 2019.
6. **Lampé, I.**, Redl, P., Horváth, D., Radics, T., Hegedűs, C.: Functional Shaping of the Maxillary Denture Base in Oral Rehabilitation Patient: a Case Report.
Oral Health Case Reports. 2 (2), 1-4, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2471-8726.1000119>
7. Hegedűs, C., **Lampé, I.**, Vitályos, G., Daróczy, L., Beke, D. L.: A titán es alkalmazhatóságának sajátosságai fémallergiás betegek fogpótlásának készítésénél.
Fogorv. Szle. 97 (6), 239-246, 2004.
8. **Lampé, I.**, Hegedűs, C.: Addíciós szilikon lenyomatanyag zsugorodásának összehasonlító vizsgálata pisztolyos és kézi keverés esetén.
Fogorv. Szle. 95 (6), 249-252, 2002.
9. **Lampé, I.**, Mauks, G., Balogh, J., Hegedűs, C.: A lamináris kerámiakorona.
Fogorv. Szle. 89 (4), 130-135, 1996.
10. Gáspár, L., Szepesi, K., Kiss, I., Farkas, C., **Lampé, I.**: Instabilitás miatt operált térdízületek KT 1000 arthrométerrel meghatározott stabilitásának összehasonlító vizsgálata: összefoglalás.
Magyar. Traumatol. Ortop. Kézseb. Plaszt. Seb. 36 (2), 217-224, 1993.
11. Gáspár, L., Kiss, I., Farkas, C., **Lampé, I.**, Szepesi, K.: A térd lazaság mérése MEDmetric KT 1000 arthrométerrel.
Magyar. Traumatol. Ortop. Kézseb. Plaszt. Seb. 35 (3), 245-254, 1992.
12. **Lampé, I.**, Mauks, G.: Maradék szájpadi defektus fedése kombinált fogpótlással.
Fogorv. Szle. 85 (6), 173-176, 1992.





13. Gáspár, L., Kiss, I., Farkas, C., **Lampé, I.**, Szepesi, K.: Radiológiai pontrendszer a térdízületi szalagsérülések műtéti kezelési eredményének értékelésére: I. rész.
Magyar. Radiol. 66 (1), 5-9, 1992.
14. Gáspár, L., Kiss, I., Farkas, C., **Lampé, I.**, Szepesi, K.: Radiológiai pontrendszer a térdízületi szalagsérülések műtéti kezelési eredményének értékelésére: II. rész.
Magyar. Radiol. 66 (1), 11-14, 1992.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 59,78

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
9,28**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.10.07.



11. Tárgyszavak/Keywords

fogászati implantátum, ezüst nanorécsecske, mukozítisz, periimplantitisz, antibakteriális hatás, nedvesíthetőség, sejtes életképesség, titán, lenyomatanyag zsugorodás

dental implants, silver nanoparticles, mucositis, peri-implantitis, antibacterial effect, hydrophilicity, cell viability, titanium, shrinkage of impression material

12. Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretnék hálás köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof.Dr.Hegedűs Csabának iránymutatásáért, támogatásáért, segítségéért, a kutatás feltételeinek biztosításáért, nélküle a munka nem jöhetett volna létre.

További köszönetet mondok a Fogorvostudományi Kar dékánjainak, Prof.Dr.Márton Ildikónak, Prof. Dr.Hegedűs Csabának és Dr.Bágyi Kingának, hogy lehetővé tették számomra a tudományos munkavégzést a Fogorvostudományi Karon.

Köszönetet mondok Prof.Dr.Nánási Péternek a FODI vezetőjének, hogy lehetővé tette a munka elkészítését a FODI keretein belül.

Külön hálás köszönetet szeretnék mondani szerzőtársaimnak, kollegáimnak közreműködésükért, segítségükért, hozzájárulásukért a tudományos munkavégzésemhez

Köszönetet mondok szüleimnek, családomnak támogatásukért, türelmükért mellyel a munka háttérét biztosították számomra.

13. Függelék