

**A csontok biomechanikai tulajdonságainak változása implantáció  
során**

Ph.D. Tézisfüzet

**Dr. Nagy Ádám László**

Témavezető:

Prof. Dr. Baráth Zoltán Lajos, Ph.D., Habil.

Szegedi Tudományegyetem

Fogorvostudományi Kar

Parodontológiai Tanszék



Szeged

2023



# I. Publikációk

## 1. A tézis alapjául szolgáló eredeti közlemények

I. **Nagy ÁL**, Tóth Z, Tarjányi T, Práger NT, Baráth ZL: Biomechanical properties of the bone during implant placement. *BMC Oral Health* 2021; 21(1): e86.

**IF<sub>2021</sub>: 3,477, SJR besorolás: Q1, Idézők összesen: 4 (Független idézők: 1)**

II. Szabó ÁL, **Nagy ÁL**, Lászlófy C, Gajdács M, Bencsik P, Kárpáti K, Baráth ZL: Distally Tilted Implants According to the All-on-Four<sup>®</sup> Treatment Concept for the Rehabilitation of Complete Edentulism: A 3.5-Year Retrospective Radiographic Study of Clinical Outcomes and Marginal Bone Level Changes. *Dent J* 2022; 10(5): e82.

**IF<sub>2021</sub>: -, SJR besorolás: Q2, Idézők összesen: 1 (Független idézők: 1)**

**ΣIF: 3,477**

## 2. Egyéb közlemények

I. Donadu MG, Mazzarello V, Cappuccinelli P, Zanetti S, Madléna M, **Nagy ÁL**, Stájer A, Burián K, Gajdács M: Relationship between the Biofilm-Forming Capacity and Antimicrobial Resistance in Clinical *Acinetobacter baumannii* Isolates: Results from a Laboratory-Based *In Vitro* Study. *Microorganisms* 2021; 9(11): e2384.

**IF<sub>2021</sub>: 4,926, SJR besorolás: Q2, Idézők összesen: 12 (Független idézők: 12)**

II. Gajdács M, Kárpáti K, **Nagy ÁL**, Gugolya M, Stájer A, Burián K: Association between biofilm-production and antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates: A laboratory-based case study and a literature review. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2021; 68(4): 217-226.

**IF<sub>2021</sub>: 2,298, SJR besorolás: Q3, Idézők összesen: 6 (Független idézők: 4)**

III. Donadu MG, Zanetti S, **Nagy ÁL**, Barrak I, Gajdács M: Insights on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: phenotypic characterization of relevant isolates. *Acta Biol Szeged* 2021; 65(1): 85–92.

**IF<sub>2021</sub>: -, SJR besorolás: Q4, Idézők összesen: 6 (Független idézők: 6)**

**ΣIF: 7,224**

**ΣIF az összes közlemény alapján: 10.701**

## II. BEVEZETÉS

A fogak elvesztése az egész életen át tartó szájbetegségek egyik végpontjának tekinthető. A fogak eltávolítása után az állcsontok degeneratív méret- és alakváltozásokon mennek keresztül, amelyek az egyén egész élete során tartanak. A fogatlanság esztétikai és funkcionális szempontból is jelentős negatív hatást gyakorol a paciensek életminőségére, protetikai rehabilitációja rögzített vagy kivehető fogpótlásokkal történhet. Az implantátumok vázként szerepelnek a rágás során keletkező funkcionális és parafunkcionális stressz periimplantáris szövetekre történő átvitelében, illetve lehetővé teszik a restaurátum viselését, amely lehet azonnali, vagy késleltetett terhelésű. Az implantátum beültetése a klinikusoktól megköveteli, hogy a megmaradt csontot a lehető leghatékonyabban használják fel, szem előtt tartva az involúció súlyosságát. Implantátumok behelyezése erősen atrófiás állcsontba általában lehetetlen valamilyen irányított regenerációs műtét, sinus elevációs eljárás, idegátültetés és lágyrész management nélkül, különösen idős páciensek esetében, akiknek az állcsontja jellemzően súlyosan atrofizált, D1 minőségű csonttal és nagyfokú kortikális csontmennyiséggel bír. Az All-on-Four™ (Ao4) koncepció – amely megalkotása Maló és munkatársai nevéhez fűződik - négy implantátum beültetését kívánja meg a teljesen fogatlan állcsontok anterior részén az ideiglenes, rögzített és azonnal terhelt protézisek elhorgonyzására, mely révén elkerülhetők a bonyolult regeneratív sebészeti eljárások. Az implantátum behelyezését követően az primer stabilitás alapvető fontosságú, hogy az összeintegráció során a csont-implantátum határfelületen elkerülhetőek legyenek a mikromozgások. Számos preklinikai és klinikai vizsgálat szerint a sikeres összeintegráció érdekében az említett mikromozgások értékének 50-150 µm alatt kell lennie. A terhelés átvitelét a csont-implantátum határfelületen számos tényező közvetíti, többek között az okkluzális terhelés, a behelyezett implantátumok száma, az implantátumok és fogpótlások geometriai és anyagtani tulajdonságai, valamint az alveoláris gerinc (AP) minősége és mennyisége. A fogorvosoknak a kezelés tervezése során tisztában kell lenniük a csontban a rágóerők és az implantátumok hatására fellépő húzó-, nyomó- és nyírófeszültségekkel. Az alveoláris csont teherbíró képességének túllépése az implantátum behelyezése során csökkenti a primer stabilitást, marginális csontfelszívódást és akár implantátum vesztést is eredményezhet. Kevés bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy a fúrás előtti fúrás vagy az implantátum behelyezése károsan befolyásolja-e az állcsont mechanikai tulajdonságait, ami felépítményre is káros hatással lehet (primer stabilitás

csökkenése), ráadásul súlyos következményekkel járhat a korlátozott csontmennyiséggel rendelkező betegeknél.

### III. CÉLKITŰZÉS

Az azonnali terhelés koncepciója a megbízható klinikai eredmények és a páciensek megnövekedett elvárásai miatt az implantátum alapú restaurációk egyik fő pillérévé vált. Ugyanakkor arra vonatkozóan korlátozottan áll rendelkezésre bizonyíték, hogy az előfűrés (implantátum fészkek előkészítése) vagy az implantátum behelyezése negatívan befolyásolja-e az állcsont mechanikai tulajdonságait, ami a protetikai rehabilitációra is káros hatással lehet (csökkent primer stabilitás). Ezenkívül a korlátozott csontkínálattal rendelkező, krónikus alapbetegségek és/vagy egyéb parafunkcionális szokások által érintett betegek esetében a marginális csontvesztés (MBL) idővel súlyos következményekkel járhat az implantátum másodlagos stabilitására nézve, és veszélyeztetheti az implantátum hosszú távú túlélését. Jelen vizsgálatunk céljai ezért a következők voltak: i) az Ao4 protokoll szerinti implantátum beültetés és azonnali terhelés szimulálása, annak felmérése, hogy az előfűrés és az implantátum beültetése káros hatással van-e a csontra (patológiás törések kockázatának vizsgálata) *in vitro* vizsgálatban, sertés borda modell segítségével; ii) a különböző klinikai-epidemiológiai változók hatásának értékelése az MBL arányára egy retrospektív, egycentrumos vizsgálatban, az Ao4 koncepció szerinti distalisan döntött implantátumok beültetését követően, radiológiai módszerekkel értékelve.

#### **A vizsgálat konkrét céljai a következők voltak:**

1. A sertéscsont **mechanikai tulajdonságainak** meghatározása sertéscsontok segítségével különböző kezelések után (csontok előkészítés nélkül (kontrollcsoport), csontok kifűrt implantátumfészkekkel, csontok beültetett implantátumokkal) **3 pontos hajlítóvizsgálaton alapuló statikus mechanikai vizsgálati** protokoll segítségével.
2. A sertéscsont **mechanikai tulajdonságainak** meghatározása különböző kezelések után (csontok előkészítés nélkül (kontrollcsoport), csontok fűrt implantátumfészkekkel, csontok implantátumokkal) **dinamikus mechanikai fárasztási protokollal, 3 pontos hajlítási vizsgálat alapján (a 100., 2000. és 9000. ciklusban).**

3. A csontban a **legvalószínűbb törési pont** meghatározása a különböző kezelések után (csontok előkészítés nélkül (kontrollcsoport), csontok fűrt implantátumfészkekkel, csontok implantátumokkal) a **statikus és mechanikai vizsgálati protokollok során**.

4. A **klinikai-epidemiológiai változók** (pl. szájhigiéncia, parafunkcionális szokások és dohányzási szokások) **hatásának** meghatározása a **distalisan döntött Ao4 implantátumok körüli MBL-re** retrospektív módon, **18 hónap** (T1; 1,5 évvel a restaurációt követően), **30 hónap** (T2; 2,5 évvel a restaurációt követően) és **42 hónap** (T3; 3,5 évvel a restaurációt követően) **utánkövetéssel**.

## IV. ANYAG ÉS MÓDSZER

### 1. Felhasznált csontok

Friss, nem fagyasztott, fiatal (~ 180 napos) lágyrészekkel rendelkező (csonthártya, kapcsolódó izmok, fascia, zsír) házi sertésbordákat használtunk, melyek egy hazai hentesüzletből (Szeged, Magyarország) származnak. A minták előkészítése a következőképpen történt: a felesleges lágyrészeket éles szikével (15C; Swann-Morton, Sheffield, Egyesült Királyság) távolítottuk el, ügyelve arra, hogy a periosteum ép maradjon. A sertésbordákra kiváló homogenitás és a kortikális csont vastagsága miatt esett a választás, mivel ezek hasonlóak az emberi állcsontok összetételéhez. A bordák méreteit egy analóg beosztású tolómérő műszerrel mértük (0,01 mm távolság, Hoffmann Gruppe AK600203, Hoffmann Gruppe AG, Winterthur, Svájc).

### 2. Mérési csoportok, fűrési és implantátum beültetési protokoll

A mérést követően a sertésbordákat véletlenszerűen három csoportra osztottuk (a továbbiakban 1., 2. és 3. csoport). Az 1. csoportban (n = 17) az implantátumokat az Ao4 implantátumbeültetési protokoll szerint helyeztük be: az implantátumfészkeket egy ismert és elfogadott implantációs fűrómotor segítségével (Implantmed Classic SI-923 sebészeti fűrómotor, W&H, Bürmoos, Ausztria) és az implantátumbeültetéshez ajánlott sebészeti kézidarabbal (WS-75L sebészeti kézidarab, W&H, Bürmoos, Ausztria) fűrtük. Két implantátumot (cilindrokónuszos; ICX TEMPLANT 4,1 mm x 10 mm, Medentis Medical GmbH, Bad Neuenahr/Ahrweiler, Németország) a minták hosszának geometriai középértékétől 5 és 5 miliméterrel (mm) laterálisan, illetve a szélesség geometriai középértékében párhuzamosan helyeztünk el, míg a két döntött implantátum (cilindrokónuszos; 45°; ICX

TEMPLANT 4. 1 mm x 15 mm, Medentis Medical GmbH, Bad Neuenahr/Ahrweiler, Németország) a szomszédos, korábban behelyezett implantátumoktól 20 mm-re oldalirányban került behelyezésre. Az előfűrés és az implantátum behelyezése során a gyártó ajánlásait és az elfogadott szakmai irányelveket tartottuk szem előtt, az implantátumok gyártójának sebészeti készletét és fűrészt használtuk (ICX Premium sebészeti készlet, Medentis Medical GmbH, Bad Neuenahr/Ahrweiler, Németország). A sebészeti fűrés motor használata során folyamatosan ellenőrzött, izotóniás (0,9%-os NaCl) sóoldattal (B. Braun Hungary, Budapest, Magyarország) történő hűtést alkalmaztunk. A 2. csoportban (n = 16) az implantátumfészkeket ugyanazzal a korábban leírt eszközzel fűrésztük, ugyanolyan típusú és méretű implantátumhoz, de az implantátumfészket az implantátum behelyezése nélkül üresen hagytuk. A 3. csoportban (a kontrollcsoportban; n = 18) nem végeztünk semmilyen beavatkozást a csontokon. A szükséges előkészületeket követően a mintákat a további mérésekig hűtőszekrényben (5°C-on) tároltuk.

### 3. Statikus és dinamikus mechanikai vizsgálati protokoll

Minden csoportot véletlenszerűen két részre osztottunk a mechanikai vizsgálati protokollok (statikus és dinamikus fárasztás) kivitelezése céljából. Az egyik csoportba osztott mintákat statikus mechanikai szakító/törő berendezéssel (Tinnius Olsen H5KT Benchtop Materials Testing, Atec, Horsham, PA, USA) vizsgáltuk, míg a minták másik felét egy teljesen elektromos dinamikus vizsgálóműszerrel (Instron ElectroPuls™ E3000, Norwood, MA, USA) fárasztási vizsgálatba vontuk be. A mechanikai vizsgálatához 3 pontos hajlítási tesztet végeztünk, amely a törésvizsgálat széles körben elfogadott módszere. A vizsgálat céljaira speciális mechanikai alkatrészeket terveztünk és gyártottunk, amelyek mind a statikus, mind a dinamikus berendezésekben alkalmazhatók voltak.

A statikus terheléses mérések során a csontok hajlítási deformációja folyamatosan növekedett miközben az erőt mértük és számszerűsítettük. A vizsgálóberendezés rögzítette a keresztfej helyzetét és a mért erőt. A maximális deformáció 10 mm volt, amelyet 5 másodperc alatt értünk el. A mérések során automatikus megállás lépett életbe, amennyiben a készülék az erő hirtelen csökkenését észlelte. A kísérletünk eredményeként kapott statikus terhelési diagramokból az alábbi (1) képlet szerint ki lehetett számítani egy mennyiséget (S) (amely a görbék alatti területnek [AUC] felel meg), amely a bordák szívósságával korrelál.

$$S = \int_0^{x_1} F(x) \cdot dx \quad (1)$$

A statikus terheléses vizsgálathoz hasonlóan a dinamikus fárasztási vizsgálatok is a 3 pontos mérések elrendezését követték. E vizsgálatok előtt az egyes bordák merevségét az erő-alakváltozás görbe mérésével határozták meg 0,2 és 0,8 mm-es alakváltozás között. Ezt követően a fárasztási vizsgálatot a mintákon alakváltozás-szabályozó üzemmódban végeztük el, ahol a kezdeti alakváltozás 2 mm-re volt beállítva, melyet 5 másodperc alatt értünk el. A fárasztási jel egy 20 Hz frekvenciájú szinuszfüggvény volt 0,5 mm-es lehajlási amplitúdó mellett 10 000 cikluson keresztül. A fárasztási folyamat végén a terhelést 5 másodperc alatt 0 N-ra csökkentettük.

#### **4. Retrospektív klinikai vizsgálat**

A retrospektív, egycentrumos vizsgálat a célja az Ao4 protokollt követő, azonnal terhelt, négy implantátumon rögzített fogpótlás koncepciójával 2017.01.01. és 2022.01.01. között végzett implantációs sebészeti beavatkozáson átesett betegek klinikai-epidemiológiai és radiológiai adatainak (periimplantáris csontszint-változások) értékelése volt. A vizsgálat célzott mintavételen alapult a vizsgálati központban, a korábban meghatározott beválogatási és kizárási kritériumok szerint. A sebészeti beavatkozást megelőzően egy protetikus és egy parodontológus vizsgálta felül a betegek orvosi és fogászati anamnéziséit, releváns életmódbeli szokásait (pl. dohányzás) és esetleges gyógyszerallergiáit. A kezelési terv megbeszélését és beleegyezést követően történt a sebészi beavatkozás. A műtéti tervezéshez CBCT vizsgálatokat végeztek (i-CAT CBCT készülék, Imaging Science). Minden releváns műtéti beavatkozást ugyanazon sebész végzett, aki több mint húszéves, azonnali terheléses beavatkozásokkal kapcsolatos tapasztalattal rendelkezett. Az állcsont mennyiségi és minőségi értékelését preoperatív röntgenfelvételek, szemrevételezés és a fűrés közbeni taktilis értékelés segítségével, a csontminőség értékelését CBCT felvételek segítségével végeztük. Minden páciens distalisan két döntött implantátumot kapott a hátsó régióba és két implantátumot a maxilla vagy a mandibula elülső régiójába. Az implantátumok behelyezése az Ao4 koncepció szerint történt, az Ao4 sebészi sablon (Nobel Biocare; Kloten, Svájc) segítségével. Szükség szerint az exponált meneteket és/vagy egyéb, a fogeltávolítással kapcsolatos csontdefektusokat lokálisan demineralizált allograftokkal fedték. Az implantátum körüli csontszint-változásokat 3 hónap után (azaz a kiindulási állapot, T0), valamint 18 hónap (T1; 1,5 évvel a helyreállítás után), 30 hónap (T2; 2,5 évvel a helyreállítás után) és 42 hónap (T3; 3,5 évvel a helyreállítás után) után készített, illesztett és kalibrált OPT-felvételekkel mértük; a marginális csontszintet (a csont és az implantátum legkoronálisabb érintkezése) a mezio- (MA) és a disto-approximális (DA) oldalakon értékeltük. Kiszámítottuk a marginális csontszint változását ( $\Delta$ BL (mm)) a kiindulási



értéktől (T0) a T1, T2 és T3 utánkövetéskor mért értékekig. A marginális csontszint változását a betegek meglévő alapbetegségeivel/parafunkciós szokásaival összefüggésében vizsgáltuk.

## **5. Etikai engedélyek és a részvételhez való hozzájárulás**

Az állatokat nem a kísérlet céljából áldoztuk fel, ezért jelen vizsgálatot nem kellett orvosbiológiai kutatási etikai bizottságnak felülvizsgálnia. Tájékoztatót beleegyezés nem értelmezhető.

A klinikai vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozatnak, valamint a nemzeti és intézményi etikai előírásoknak megfelelően végezték. A vizsgálati protokoll etikai jóváhagyását a Szegedi Tudományegyetem Regionális Kutatási Etikai Bizottsága végezte (engedély száma: 158/2021-SZTE [5035]). Minden résztvevőt tájékoztattunk a vizsgálat jellegéről és céljairól, valamint a gyűjtött adatokról; a vizsgálatban részt vevők mindegyike tájékozott beleegyezését adta.

## **6. Statisztikai elemzés**

### **6. 1. Csontfűrési kísérletek *in vitro***

A leíró statisztikai elemzést (beleértve az átlagokat  $\pm$  SEM (az átlag standard hibája), a tartományokat és a százalékos arányokat) a Microsoft Excel 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) segítségével végeztük. A vizsgálatban szereplő mintaszám alapján a Shapiro-Wilk-tesztet végeztük el a mért adatok normál eloszlásának érvényesítésére; az eredmények alapján ( $p < 0,05$ , az adatok nem normális eloszlásúak) nemparametrikus tesztek alkalmaztunk. Kruskal-Wallis tesztet végeztünk a mért erőértékek összehasonlítására a különböző csoportok (1., 2. és 3. csoport) között; szignifikáns különbségek esetén a Mann-Whitney U tesztet használtuk post-hoc tesztként az egyes (csoportok közötti) különbségek azonosítására. A következő statisztikai elemzéseket az SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) szoftver 22.0 verziójával (IBM Corp., Armonk, NY, USA), illetve a Microsoft Excel 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) segítségével végeztük. A  $p$  értékeket  $< 0,05$  (5%) statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

### **6. 2. Retrospektív klinikai vizsgálat**

A leíró statisztikai elemzést (beleértve az átlagok  $\pm$  SEM (az átlag standard hibája), a tartományok és a százalékos arányok) a Microsoft Excel 365 program (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) segítségével végeztük. A statisztikai elemzéseket az SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) szoftver 22.0 verziójával (IBM Corp., Armonk, NY, USA)

végeztük: a változók normalitását a Shapiro-Wilk teszt segítségével vizsgáltuk; az összehasonlító statisztikákat független mintás t-próbával és egyváltozós ANOVA-val és Tukey post hoc teszttel végeztük. A p értékeket  $< 0,05$  statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

## V. EREDMÉNYEK

### 1. A csont minták *in vitro* vizsgálata

#### 1. A. A sertésbordák kezdeti vizsgálata és a statikus terhelési vizsgálatok eredményei

A csontok átlagos hossza, szélessége és magassága 117,1 mm, 13,4 mm és 9,8 mm volt. A kortikális csontvastagság átlaga $\pm$ SEM értéke 2,13 mm  $\pm$  0,08 mm volt. A terhelés-alakváltozás görbe első szakasza közel lineárisnak (egyenes növekvő vonalra emlékeztetőnek) mondható, ami a borda rugalmas tartományát jelenti. A maximális erő kifejtése után már kis erő is elegendő volt a további összenyomáshoz. A mért átlagos  $\pm$  SEM erőértékek a 3. csoport (kontrollcsoport) mintáinál voltak a legmagasabbak (298,9  $\pm$  30,95 N), majd az 1. csoport (implantált csoport) (280,29  $\pm$  27,51 N) és a 2. csoport (előfűrt csoport) (287,1  $\pm$  25,93 N) mintái következtek; a csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget ( $p = 0,979$ ).

Az ép csontmintákban (3. csoport) a törésekhez kapcsolódó hirtelen erőcsökkenés csak nagy, körülbelül 6,6 mm-es deformáció után volt megfigyelhető. A 3. csoportban megfigyelt maximális erők 200-800 N tartományban voltak; jellemzően a maximális erőértékeket 1,5-3 mm-es deformációnál érték el. Az előfűrt csontmintákban (2. csoport) a maximális erőértékek (170-390 N) az 1. csoporthoz képest csökkentek, a legtöbb mérés egyszeri vagy fokozatos töréseket mutatott a 2,4-5 mm-es lehajlási tartományban. Ezzel összhangban az implantált csontmintákban (3. csoport) a maximális erőértékek (175-380 N) csökkentek az 1. és 2. csoporthoz képest, az első részleges törésnek megfelelő lehajlási értékek 1,6-4,5 mm közötti tartományban voltak. Kezdetben a két középső implantátum között részleges repedéseket észleltünk a terhelés során. A törésvonalak mindig ott voltak, ahol korábban az előfűrés vagy az implantátum behelyezése történt. Az erő-elmozdulás görbéken megjelenő kis eltérések új repedések megjelenését jelezték; terhelés közben a repedés megjelenését gyakran hanghatás kísérte. A görbéknek megfelelő AUC-értékek alapján a csont szívósságát (S) Nmm-ben fejeztük ki, amelyet a vizsgálat során regisztráltunk. Az átlagos  $\pm$  SEM S értékek (csökkenő sorrendben) 1701,37  $\pm$  166,335 Nmm voltak a 3. csoport tagjai között, 1235,56  $\pm$  248,392 Nmm az 1.

csoport mintáiban, míg  $1175,77 \pm 128,832$  Nmm a 2. csoport mintáiban; a szilárdságban nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között ( $p = 0,16$ ).

### **1. B. A dinamikus fárasztási vizsgálatok eredményei**

A dinamikus fárasztási vizsgálat eredményeinek elemzése során a maximális (2,5 mm-es) alakváltozásra vonatkozó erőértékeket meghatározott időpontokban (nevezetesen a 100., 2000. és 9000. ciklusban) mértük. A mért átlagos  $\pm$  SEM erőértékek a 100. ciklusnál (csökkenő sorrendben)  $0,5766 \pm 0,033$  kN voltak a 3. csoport (kontrollcsoport) mintáinál,  $0,4991 \pm 0,073$  kN az 1. csoport (implantált csoport) mintáinál és  $0,4030 \pm 0,081$  kN a 2. csoport (előfűrt csoport) mintáinál; a Kruskal-Wallis teszt szerint a csoportok között jelentős különbségek mutatkoztak ( $p = 0,014$ ). A mért átlagos  $\pm$  SEM erőértékek a 2000. ciklusnál (csökkenő sorrendben)  $0,3896 \pm 0,027$  kN voltak a 3. csoportba tartozó minták esetében,  $0,3530 \pm 0,049$  kN az 1. csoportba tartozó minták esetében és  $0,2800 \pm 0,056$  kN a 2. csoportba tartozó minták esetében; a csoportok között szignifikáns különbségek mutatkoztak ( $p = 0,015$ ). Továbbá, a mért átlagos  $\pm$  SEM erőértékek a 9000. ciklusnál (csökkenő sorrendben)  $0,2999 \pm 0,015$  kN voltak a 3. csoport mintáinál,  $0,2840 \pm 0,042$  kN az 1. csoport mintáinál és  $0,2227 \pm 0,042$  kN a 2. csoport mintáinál; a csoportok között jelentős különbségek mutatkoztak ( $p = 0,026$ ).

A statisztikailag szignifikáns különbségeket Mann-Whitney U-teszttel ellenőriztük a csoportok között: a 3. csoport (kontrollcsoport) és a 2. csoport (előfűrt csoport) bordái között a 100. ciklusnál ( $p = 0,001$ ) jelentős különbségek mutatkoztak a mért erőértékek között, amelyek a 2000. ciklusnál ( $p = 0,002$ ) és a 9000. ciklusnál ( $p = 0,005$ ) is konzisztensek maradtak. A mért erőértékek egyik vizsgált ciklusban sem mutattak szignifikáns különbséget a 3. csoport (kontrollcsoport) és az 1. csoport (implantált csoport) mintái között (100. ciklus:  $p = 0,243$ ; 2000. ciklus  $p = 0,447$ ; 9000. ciklus  $p = 0,72$ ). Hasonlóképpen, a 2. csoport (előfűrt csoport) bordái és az 1. csoport (implantált csoport) mintái között a vizsgált ciklusok egyikében sem volt jelentős különbség (100. ciklus:  $p = 0,33$ ; 2000. ciklus  $p = 0,136$ ; 9000. ciklus  $p = 0,094$ ).

### **2. Retrospektív klinikai vizsgálat**

Harminchat ( $n = 36$ ; férfiak:  $n = 24$ , nők:  $n = 12$ ) betegnél végeztek implantátum-beültetést az Ao4 koncepció alkalmazásával, a periapikális röntgenfelvételek teljes körű dokumentációjával;  $n = 144$ , illetve  $n = 144$  implantátumot helyeztek el a betegek felső-, illetve alsó állkapcsába, ezért  $n = 288$  egyedi implantátum adatait elemeztük. A betegek átlag életkora

a beültetéskor  $58,75 \pm 13,71$  év volt (tartomány: 19-90 év). A felvett betegpopulációból  $n = 6$  beteg kapott implantátumot az alsó állcsontba (kontrollált DM  $n = 1$ , enyhe bruxizmus  $n = 1$ , módosult szájhigiéncia (pl., plakindex és vérzési index 0-20%)  $n = 1$ , dohányzás  $n = 3$ , dohányzás és módosult szájhigiéncia  $n = 1$ ) és  $n = 5$  betegnek, akik a maxillában kaptak implantátumot (kontrollált DM  $n = 1$ , módosult szájhigiéncia  $n = 1$ , enyhe bruxizmus  $n = 1$  és dohányzás  $n = 1$ , dohányzás és módosult szájhigiéncia  $n = 1$ ), voltak a vizsgálat kimenetele szempontjából releváns alapbetegségei/szokásai (pl. MBL); ezeket a betegeket összehasonlító elemzéseinkhez csoportosítottuk. A korábban leírt alapbetegségekkel/szokásokkal rendelkező betegeknél tendenciaszerűen nagyobb csontvesztésget mutattak ki a maxillában (T1:  $-0,633 \pm 0,056$  mm, T2:  $-0,780 \pm 0,056$  mm, és T3:  $-0,830 \pm 0,053$  mm) és a mandibulában (T1:  $-0,535 \pm 0,048$  mm, T2:  $-0,700 \pm 0,054$  mm és T3:  $-0,763 \pm 0,051$  mm), azonban egyik különbség sem volt statisztikailag szignifikáns ( $p > 0,05$ ). A 14MA, 24DA és 44D esetében szignifikánsan magasabb ( $p < 0,05$ ) csontreszorpciós szinteket figyeltünk meg, míg a többi fog esetében csak tendenciózus összefüggések mutatkoztak.

## VI. MEGBESZÉLÉS

Az implantátum beültetésének sikere többek között a megfelelő csontminőség meglététől függ, míg az implantátumok hosszú élettartamát a csontot érő terhelés fiziológiás tartományon belül tartásával lehet biztosítani. Vizsgálatunk elsődleges célja annak megállapítása volt, hogy az előfúrás (az implantátumfészek előkészítése céljából) és az implantátum behelyezése káros hatással lehet-e, azaz rövid távon befolyásolhatja-e az implantátum primer stabilitását, hosszú távon pedig veszélyezteti-e a kezelés sikerét; emellett vizsgáltuk az azonnal terhelt implantátumokkal kapcsolatos kóros törések előfordulásának kockázatát és jelentőségét is. Ha ez a folyamat befolyásolja a csont biomechanikai tulajdonságait, akkor az állcsont háromdimenziós (3D) torziós deformációjának lehetőségét káros hatásnak kell tekinteni, mivel a csökkent mechanikai tulajdonságok miatt az állcsont kevésbé lesz ellenálló még a mindennapi fiziológiai hatásokkal szemben is. Kezdeti hipotézisünk az volt, hogy az implantátumbeültetés és az azt megelőző augmentációk negatív hatással vannak a csont mechanikai tulajdonságaira. E célból in vitro vizsgálatot végeztünk sertésbordákon (az atrófiás állkapocs szimulálására), ahol a csont mechanikai tulajdonságait vizsgáltuk statikus és dinamikus teherbíró képesség szempontjából (a rágóerők szimulálására) - 3 pontos hajlítóvizsgálat alapján - az Ao4 protokoll alapján végzett előfúrást és/vagy implantátum beültetést követően, összehasonlítva a kezeletlen csont tulajdonságaival. A kutatás

másodlagos céljaként egy retrospektív vizsgálat keretében az Ao4 protokoll szerint implantátumot kapott betegek egy alcsoportjaként az alapbetegségekkel és életmódbeli tényezőkkel rendelkező betegek csontveszteségének szintjét értékeltük radiológiai módszerekkel. Köztudott, hogy a nem megfelelő szájhigiénia (és a megfelelő szájápolás iránti motiváltság hiánya), a szájüreg fiziológiáját befolyásoló krónikus állapotok, a dohányzás és a bruxizmus jelentős hatással van az implantátumok túlélésére és a klinikai végeredményre, olyannyira, hogy a fent említettek esetek súlyos formái a fogászati implantátumok beültetésének kontraindikációinak minősülnek.

Eredményeink szerint a 2. csoport (előfűrt csoport) és az 1. csoport (implantált csoport) csontmintáinak statikus teherbírása, szilárdsága és dinamikus fáradási teherbírása következetesen alacsonyabb volt, mint a 3. csoport (kezeletlen, kontrollcsoport) mintáinak; az előfűrt csontminták mutatták a legalacsonyabb értékeket, majd az implantált csontok és a kezeletlen csontok következetesen a legalacsonyabb értékeket. Míg a statikus terheléses vizsgálatokban az erőértékek és a szilárdság között csak tendenciózus különbségeket véltünk felfedezni (statisztikailag nem szignifikánsak), a dinamikus fáradási vizsgálatokban jelentős különbségek mutatkoztak a három csontcsoport között; alaposabb elemzés után megfigyelhető volt, hogy az előfűrt csont az 1. és 3. csoporthoz képest jelentősen rosszabb mechanikai tulajdonságokkal rendelkezett, másrészt a kontroll és a beültetett csontminták a 9000. ciklusra nagyon hasonló mechanikai tulajdonságokkal rendelkeztek (amint azt az erőgörbék hasonló alakulása is mutatja). A későbbi csonttörés (részleges repedések és későbbi törésvonalak megjelenésével) mindig azokon a helyeken jelentkezett, ahol korábban az előfűrés vagy az implantátum behelyezése történt. Összességében a mechanikai vizsgálataink eredményei rávilágítottak arra, hogy az előfűrés jelentősen csökkentette a csont merevségét és mechanikai szilárdságát, ami már kisebb deformációknál is makroszkopikus törésekhez vezetett a terhelés hatására. A károsodási határ csökkenése egyértelműen a csont erővel szembeni ellenállásának gyengülését jelzi, ami részben a csont effektív vastagságának csökkenésével magyarázható a fűrt régióban. Statikus terheléses vizsgálataink szerint az előfűrt fészkek implantátumokkal való feltöltése nem javította jelentősen a csontok mechanikai ellenállását. A repedések megjelenésének oka az lehet, hogy a furatok a szivacsos csontnál keményebb anyaggal vannak kitöltve, így ennek következtében terheléskor az implantátum-csont határfelületen helyi feszültségek keletkeznek. Bár az implantátum beültetése részben helyreállította a teherbíró-képességet és a mechanikai szilárdságot a dinamikus vizsgálatokban, az implantált csont még mindig nem érte el az ép csont mechanikai szilárdságát. Ami a kóros törések kockázatát illeti, a törés esélye mindig azokon a helyeken volt a legnagyobb, ahol az előfűrés vagy az

implantátum behelyezése történt, ami feltehetően a kezelt csontmintáknak a kezeletlenekhez képest csökkent mechanikai ellenállóképességének következménye. A harminchat beteg közül tizenegyet érintettek releváns klinikai-epidemiológiai tényezők (kontrollált DM, enyhe bruxizmus, impaktált szájhigiéncia és dohányzás), ahol az MBL-szinteket összevetve értékelték: bár ezeknél az egyéneknél az implantátumok körül tendenciaszerűen magasabb csontvesztési értékeket mutattak ki, szignifikáns különbségeket nem mutattak ki.

Mára a fogatlan páciensek protetikai rehabilitációjában az implantátumon elhorgonyzott fogpótlások alkalmazása széles körben alkalmazott és hatékony módszerré vált. A fogászati ellátás tercier prevenciójának egyik formájaként a fogpótlások lehetővé teszik az egyének számára, hogy visszanyerjék mind a funkcionális, mind a pszichológiai jólétüket, ami jelentős pozitív hatást gyakorol az érintett személyek általános és a szájüregi egészséggel kapcsolatos életminőségére (QoL). Ezekben az eljárásokban 6-8 implantátum felhasználásával hatékony protetikai restaurátumok készülnek, ahol lehetséges, szabadvéggel kiegészítve. Mindazonáltal a fogorvosoknak megoldást kell találniuk a különböző anatómiájú, csontminőségű, funkcionális, esztétikai és gazdasági elvárásokkal rendelkező páciensek számára. Az Ao4 kezelési koncepció vonzó lehetőség a súlyosan atrofizált és előrehaladott involúciójú állcsonttal rendelkező betegek protetikai rehabilitációjára a kockázatos és magas morbiditással járó műtéti beavatkozások szükségessége nélkül. Az Ao4 technika további előnyei közé tartozik, hogy kevesebb implantátumra van szükség, az implantátumok között nagyobb a távolság, valamint a döntve behelyezett implantátumok használata (30-45°) rövidebb szabadvéget eredményez. Mivel azonban az Ao4 koncepcióban az implantátumokat azonnal terhelik (ami a környező csont nagyobb mértékű feszültségével jár), ezért a megfelelő szintű primer (mechanikai) implantátum-stabilitás elérése - amely jelentősen befolyásolja a műtét azonnali kimenetelét - alapvető fontosságú. Az implantátumvesztés kockázata, ha nem érünk el megfelelő primer stabilitást, akár 30-40% is lehet. A rágóerők átvitele az összeintegrált implantátumokra (amelyek közvetlenül a kortikális és a spongiózus csontba vannak rögzítve) nem egyezik meg a természetes fogaknál előforduló mechanizmusokkal; mivel a parodontális rostok nem képesek a stressz csökkentésére, ez az okkluzális erők közvetlen átviteléhez vezet a környező szövetekbe. A csökkent teherbíró-képesség növeli a mikrorepedések kialakulásának, a csontreszorpciónak és a periimplantáris csontdefektusok kialakulásának a kockázatát. Hasonlóképpen, ha az első és harmadik főfeszültség értékek meghaladják a csont természetes élettani határát (azaz a végső szilárdságot), csontfelszívódás következik be. Az implantátumok egészségét számos tényező befolyásolhatja, amelyek a következők szerint osztályozhatók: a pácienssel kapcsolatos helyi jellemzők (pl. szájhigiéncia állapot, ínygyulladás, parodontális

betegség, az állcsont minősége és csontkínálata, a szomszédos természetes fogak konfigurációja, a lágyszövetek állapota), a pácienssel kapcsolatos szisztémás tényezők (pl., idős kor, dohányzás, alkoholfogyasztás, bruxizmus, diabétesz vagy egyéb krónikus betegségek, szteroidterápia, fej-nyak régióban sugárkezelés, daganatellenes vagy immunszuppresszív gyógyszerek, túlérzékenységi reakciók), mechanikai tényezők (terhelés, okklúzió), műtéti technika (pl. kiterjedt trauma, a csont túlmelegedése, bakteriális szennyeződés) és az implantátum jellemzői (pl. korábbi implantátumvesztés az anamnézisben, az implantátum hossza és átmérője, felszíne, tisztaság és sterilitás, kapcsolat pontossága és terhelhetőség). A műtét során a klinikusok a klasszikus minősítő rendszerekre (pl. Lekholm-Zarb) támaszkodhatnak a fogatlan állcsontok rendelkezésre álló csontminőségének értékelésére, mivel ezek a kortikális-medulláris csont arányán - tehát a csont sűrűségén - alapulnak, és a keresztális kortikális csont vastagsága jól előrejelzi az implantátum várható primer stabilitását, ami véd a mikromozgások ellen az implantátumokra történő terhelésátvitel során, pl. egy azonnal terhelt Ao4 restauráció esetén.

Ha a frissen behelyezett implantátumok és a környező csontstruktúrák biomechanikai korlátjait nem tartjuk tiszteletben, azonnali terhelést alkalmazunk, és ideiglenes fogpótlásokat készítünk mielőtt az osseointegráció létrejönne, könnyen túlzott mikromozgásokat és lokalizált feszültséget idézhetünk elő a csont-implantátum határfelületen, ami az implantátum idő előtti elvesztéséhez vezethet. Emellett kísérleti eredményeink azt mutatták, hogy a csont-implantátum határfelületen lokális mechanikai feszültségek jelennek meg, amelyek csökkentik a törések kialakulásához szükséges erőt; ez azt jelenti, hogy - különösen a súlyosan atrofizált állcsonttal és viszonylag gyenge csontminőséggel rendelkező betegeknél - már egyetlen implantátum műtét utáni elvesztése is megszüntetheti az implantátumok csontstruktúrát stabilizáló hatását, így az hajlamosabbá válik a repedésekre és kóros törésekre. Számos tanulmány kimutatta, hogy a döntött implantátumok használata Ao4-ben növeli a körülöttük lévő feszültséget, azonban azok protetikai elemekkel való összesínezése hatásos módszer az implantátumokra ható feszültség csökkentésére.

Mivel a vizsgálatot nem osseointegrálódott mintákkal végeztük, a vizsgálatnak több korlátját is meg kell említenünk. Először is, a vizsgálatunkban alkalmazott hajlítóerők klinikai körülmények között csak szélsőséges esetekben fordulnának elő, és a terhelések iránya nem felelt meg a rágóerőkének; azonban a ciklikusság és az erők nagysága összhangban volt a fiziológiás rágómozgásokkal. Mivel nem volt rögzítve felépítmény, nem lehetett értékelni az implantátum-felépítmény kapcsolat szerepét a csont mechanikai tulajdonságainak és a stressztűrésnek a befolyásolásában, mivel a csontmodellt közvetlenül terheltük. Kutatásunk

további korlátja, hogy az alkalmazott protokoll nem teszi lehetővé az implantátum-csont határfelület közvetlen vizsgálatát, ellentétben a 3D végelemes vizsgálatokkal.

Vizsgálatunk célja, annak korlátjai mellett, az volt, hogy betöltse a szakirodalomban meglévő hiányosságot, miszerint az implantátum fészkek előkészítéséhez szükséges előfűrés, illetve az implantátum behelyezése negatív hatással van-e az állcsont mechanikai tulajdonságaira, ami azonnali (implantátumvesztés) vagy késői következményekkel (patológiás törések) járhatnak. Eredményeink azt mutatták, hogy a csontok előfűrésa jelentősen befolyásolta azok mechanikai tulajdonságait, amelyek sok esetben javultak az implantátumok behelyezésével, de soha nem érték el a kezeletlen csont szilárdságának mértékét. Kimutattuk emellett, hogy a módosult szájhigiéncia, a szájüreg fiziológiáját befolyásoló krónikus állapotok, a dohányzás és a bruxizmus jelentős mértékben súlyosbítja a marginális csontvesztést, ami idővel növeli a szövődmények és az implantátum vesztés kockázatát. A tanulmányban bemutatott adatok további kísérletes vizsgálatok alapjául szolgálhatnak, továbbá a súlyos atrófia miatt meggyengült állcsontú páciensek esetében a megfelelő protetikai terv felállítását is elősegíthetik

## VII. ÚJ EREDMÉNYEK

**a. Az előfűrés és az implantátum behelyezése negatív hatással volt a csont mechanikai szilárdságára a statikus terheléssel szemben:** számszerű, de statisztikailag nem szignifikáns különbségek mutatkoztak az előfűrés és implantált csontminták teherbírása és vastagsága tekintetében a kontrollcsoporthoz képest. Az előfűrés csontok rendelkeztek a legrosszabb mechanikai tulajdonságokkal, míg az implantátumok behelyezésének köszönhetően a mechanikai szilárdság növekedett.

**b. Az előfűrés és az implantátum behelyezése károsan hatott a csont mechanikai szilárdságára a dinamikus fárasztással szemben:** az előfűrés és implantált csontminták teherbírása tekintetében jelentős különbségek mutatkoztak a kontrollcsoporthoz képest. Az előfűrés csontok mechanikai tulajdonságai rosszabbak voltak, míg az implantált csontminták a 9000. ciklusra a kontrollcsoporthoz hasonló teherbíró képességet mutattak.

**c. Az előfűrés és az implantátum behelyezése megnövelte a törés kockázatát terhelés közben:** a részleges repedések a két középső implantátum között helyezkedtek el, míg a törések mindig az előfűrés fészkek és a beültetett implantátumok mellett fordultak elő.



**d. A betegek klinikai-epidemiológiai jellemzőinek (kontrollált cukorbetegség, enyhe bruxizmus, módosult szájhigiéna és dohányzás) hatása a marginális csontvesztésre az Ao4 szerinti implantátum beültetést követően:** az alapbetegségekkel/szokásokkal rendelkező betegeknél számszerű, de statisztikailag nem szignifikánsa magasabb csontvesztési ráta a felső és alsó állcsontban 18, 30, és 42 hónap után.

## VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném nyilvánítani **Baráth Zoltán professzor úrnak**, hogy hitt bennem és abban, hogy elkészítem ezt a tézist, illetve a támogatásáért, és tudásáért, amely végig kísért a karrierem utóbbi évein.

Hálás vagyok **Dr. Tóth Zsoltnak**, **Dr. Práger Nándor Tamásnak** and **Tarjányi Tamásnak** a statikus és dinamikus terhelési vizsgálatok során nyújtott szakmai segítségükért, valamint **Dr. Lászlófy Csabának** és **Dr. Szabó Árpádnak** a retrospektív klinikai vizsgálatban való szakmai együttműködésükért.

A bemutatott kutatás nem jöhetett volna létre az ICX Hungary Kft. segítségével. Szeretném külön köszönetemet kifejezni **Kiss-Szilágyi Editnek** a támogatásukért, a felhasznált implantátumokért és szakmai közreműködésükért.

Szeretném kifejezni hálámat **Dr. Gajdács Mária**nak és a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kutatásmódszertan és Egészségtudományi Csoport munkatársai részére az értékes segítségükért.

Szeretném megköszönni őszinte barátomnak, **Dr. Solymossy Endrének**, hogy egyengette utam a fogászat területén és bölcs tanácsokkal látott el, amikor azokra a legnagyobb szükség volt.

Hálás vagyok imádott **Dr. Kovács Dórámnak** nemcsak azért, hogy mellettem állt, támogatott engem és elképzeléseimet, hanem a nyelvi szerkesztésben nyújtott értékes segítségéért is.

Köszönöm a családomnak eddigi életem során nyújtott támogatását, különösen édesanyámnak, **Dudás Éva Ágnesnek**, aki mindig mellettem állt, és biztosította számomra a lehetőséget, hogy elérjem céljaimat az életemben.