

บทความปริทัศน์

ไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมในทางทันตกรรมรากเทียม Titanium and Titanium Alloys in Implant Dentistry

กวิตา กาญจนเมฆานันต์¹

Kavita Kanjanamekanant¹

¹ภาควิชาทันตกรรมประดิษฐ์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ ประเทศไทย

¹Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

บทคัดย่อ

ไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมมีการใช้งานอย่างกว้างขวางในทางการแพทย์และทางทันตกรรม ไทเทเนียมเป็นวัสดุที่มีความแข็งแรง มีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพ และความสามารถในการต้านทานการกัดกร่อนที่ดีเยี่ยม ในทางทันตกรรม ไทเทเนียมมีบทบาทสำคัญเพิ่มมากขึ้นอย่างมากในปัจจุบัน โดยทำหน้าที่เป็นรากฟันเทียมเพื่อทดแทนฟันที่สูญเสียไป ดังนั้นการใช้งานไทเทเนียมรวมถึงการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาคุณสมบัติของไทเทเนียมจึงได้รับความสนใจมากขึ้นอย่างมาก บทความปริทัศน์นี้กล่าวถึงไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมในด้านการตอบสนองของร่างกายต่อการใส่วัสดุปลูกฝังไทเทเนียม กระบวนการเกิดกระดูกเชื่อมประสานหรือกระบวนการออสซิอินทิเกรชัน รวมถึงการศึกษาวิจัยและพัฒนาวัสดุไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมเพื่อให้เกิดผลสำเร็จทางคลินิกที่ดียิ่งขึ้น

คำสำคัญ: การเกิดกระดูกเชื่อมประสาน, ไทเทเนียม, วัสดุปลูกฝัง

Abstract

Titanium (Ti) and titanium alloys have been widely used as biomaterials in medical and dental aspects. Titanium has high strength, excellent biocompatibility and corrosion resistance. In dentistry, titanium gains increasing important role as an implant material used in restoration for tooth loss. The uses of titanium, as well as research and developments of this material, are becoming in focus. This article reviewed the biological responses to titanium implant placement, and also osseointegration process. Research and developments of titanium and titanium alloys in order to achieve better clinical outcome were also mentioned.

Keyword: Osseointegration, Titanium, Implants

Received date: Aug 16,2019

Revised date: Aug 28,2019

Accepted date: Nov 7,2019

Doi: 10.14456/jdat.2020.9

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:

กวิตา กาญจนเมฆานันต์ ภาควิชาทันตกรรมประดิษฐ์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 34 อังรีดุนังต์ ว่างใหม่ ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 ประเทศไทย โทรศัพท์: 02-2188906, 098-854-9193 อีเมล: nix.kavita@hotmail.com

Correspondence to:

Kavita Kanjanamekanant, Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University. 34 Henry-Dunant Rd., Wangmai, Pathumwan, Bangkok, 10330 Thailand. Tel: 02-2188906, 098-854-9193 E-mail: nix.kavita@hotmail.com

บทนำ

ไทเทเนียม (Titanium; Ti) เป็นวัสดุที่ได้รับความนิยมใช้งานในทางการแพทย์และทางทันตกรรม เนื่องจากไทเทเนียมเป็นวัสดุที่มีความแข็งแรงสูง ความเป็นพิษต่ำ ความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพ (biocompatibility) และความต้านทานการกัดกร่อน (corrosion resistance) สูงเมื่อเทียบกับโลหะชนิดอื่น ๆ ด้วยคุณสมบัติเหล่านี้ ไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมจึงเป็นวัสดุหลักที่ใช้เป็นวัสดุปลูกฝัง (implants) ที่เกี่ยวข้องกับการบูรณะเพื่อทดแทนการสูญเสียกระดูก เช่น ข้อเข่าเทียม ข้อสะโพกเทียม รากฟันเทียม ในทางทันตกรรม ไทเทเนียมเข้ามามีบทบาทสำคัญในการรักษาหลายด้าน เช่น ฟันเทียมถอดได้ ฟันเทียมติดแน่น ทันตกรรมจัดฟัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทางด้านทันตกรรมรากฟันเทียม บทความปริทัศน์นี้จะกล่าวถึงคุณสมบัติของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียม รวมถึงการวิจัยพัฒนาเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมที่ใช้เป็นวัสดุปลูกฝังและรากฟันเทียมเพื่อส่งเสริมให้เกิดกระดูกเชื่อมประสานหรือกระบวนการออสซิอินทิเกรชัน (osseointegration) ที่ดียิ่งขึ้น

ไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียม

ไทเทเนียมที่ใช้งานทางการแพทย์และทางทันตกรรมโดยทั่วไปจะอยู่ในรูปไทเทเนียมบริสุทธิ์ที่ได้จากการสังเคราะห์ (commercially pure titanium; cpTi) และโลหะผสมไทเทเนียม (titanium alloys) ซึ่งเกิดจากการใส่โลหะชนิดอื่น (alloying elements) เพื่อเสริมโครงสร้างของไทเทเนียม เช่น Ti-6Al-4V ที่มีการใส่อลูมิเนียม (Aluminium; Al) และวานาเดียม (Vanadium; V) ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลที่ต่ำกว่าไทเทเนียมเข้าไป ในปัจจุบันมีการจำแนกประเภทของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมได้หลายแบบ เช่น แบ่งตามโครงสร้างผลึกของไทเทเนียมได้เป็นอัลฟาไทเทเนียม (α -titanium) และเบต้าไทเทเนียม (β -titanium) และแบ่งประเภทของโลหะผสมไทเทเนียมตามผลของโลหะที่ใส่เพิ่มเข้าไปว่าส่งผลให้โครงสร้างผลึกของไทเทเนียมเกิดการเปลี่ยนแปลงและมีความเสถียรในทิศทางใด ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็นโลหะผสมชนิดอัลฟา โลหะผสมชนิดเบต้า โลหะผสมชนิดอัลฟา-เบต้า

และแบ่งย่อยเป็น โลหะผสมชนิดเข้าใกล้อัลฟา (near- α) และโลหะผสมชนิดเมตาสเตเบิล-เบต้า (metastable- β) นอกจากนี้แล้วสถาบันเอเอสทีเอ็ม อินเตอร์เนชันแนล (ASTM International) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดแนวทางในการแบ่งเกรดไทเทเนียมตามแนวทางที่ใช้ในการปรับปรุงคุณสมบัติของโลหะได้มากกว่า 30 เกรด โดยไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมที่นิยมใช้เป็นวัสดุปลูกฝังมักเป็นไทเทเนียมเกรด 1 ถึง 5 ซึ่งมีความแตกต่างกันในสัดส่วนของไทเทเนียมและออกซิเจนที่เป็นส่วนประกอบ (ตารางที่ 1) โดยไทเทเนียมบริสุทธิ์จัดอยู่ในกลุ่มไทเทเนียมเกรด 1 ถึง 4 (ASTM F 67) มีไทเทเนียมเป็นองค์ประกอบมากกว่าร้อยละ 99 ธาตุอื่น ๆ ที่เป็นองค์ประกอบ ได้แก่ ออกซิเจน (Oxygen; O) เหล็ก (Iron; Fe) คาร์บอน (Carbon; C) ไฮโดรเจน (Hydrogen; H) และไนโตรเจน (Nitrogen; N) ในกลุ่มไทเทเนียมบริสุทธิ์ ไทเทเนียมเกรด 1 มีความบริสุทธิ์สูงสุด มีสัดส่วนออกซิเจนต่ำที่สุด มีความอ่อนและความยืดหยุ่นสูงที่สุด มีความต้านทานการกัดกร่อนสูง และสามารถขึ้นรูปได้ง่าย มักใช้ในกรณีที่ต้องการขึ้นรูปไทเทเนียมเป็นแผ่นหรือท่อ ในขณะที่ไทเทเนียมเกรด 4 จะมีสัดส่วนออกซิเจนสูงที่สุด และมีความแข็งแรงสูงที่สุดในกลุ่มไทเทเนียมบริสุทธิ์ สำหรับโลหะผสมไทเทเนียม Ti-6Al-4V จัดเป็นไทเทเนียมเกรด 5 (ASTM F 136) โลหะผสมไทเทเนียมชนิดนี้มีความแข็งแรงสูงเนื่องจากเป็นโลหะผสมชนิดอัลฟา-เบต้า มีน้ำหนักเบา มีความสามารถในการต้านทานการกัดกร่อนสูง และสามารถขึ้นรูปได้ง่ายเช่นกัน ทำให้ได้รับความนิยมในการใช้ทั้งทางการแพทย์และใช้งานในอุตสาหกรรมทั่วไป เช่น การบินและอวกาศ เรือเดินทะเล ไทเทเนียมที่นิยมใช้ในทางทันตกรรมรากฟันเทียมมักเป็นไทเทเนียมบริสุทธิ์โดยเฉพาะอย่างยิ่งไทเทเนียมเกรด 2 และ 4 ส่วนไทเทเนียมที่นิยมใช้ในทางการแพทย์เพื่อใช้ในการรักษาที่เกี่ยวข้องกับกระดูกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณที่ต้องรับแรงมากมักเป็นไทเทเนียมเกรด 5 เนื่องจากมีความแข็งแรงสูงกว่า¹⁻⁶ คุณสมบัติทั่วไปของไทเทเนียมเกรด 1 ถึงเกรด 5 แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของแท่งไทเทเนียมสำหรับวัสดุปลูกฝัง (implant)*

Table 1 Properties of titanium bar for implant

	ไทเทเนียมเกรด				
	1	2	3	4	5
สัดส่วนออกซิเจน (%)	0.18	0.25	0.35	0.40	0.13
ความเค้นคราก (Yield Strength; MPa)	170	275	380	483	795
ความต้านทานแรงดึงสูงสุด (Ultimate tensile strength; MPa)	240	345	450	550	860
การยืดตัว (Elongation; %)	24	20	18	15	10
มอดูลัสยืดหยุ่น (Elastic modulus; GPa)	103-107	103-107	103-107	103-107	114-120

* ดัดแปลงจาก Elias และคณะ³ และ Sidambe และคณะ⁶

ความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพ และการเกิดกระดูกเชื่อมประสานหรือกระบวนการออสซีอินทิเกรชัน

เป็นที่ทราบกันดีว่าไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมมีคุณสมบัติที่ยืดหยุ่นในแง่ของความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพ ซึ่งหมายถึง ความสามารถในการใช้งานไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมได้โดยไม่เกิดอันตรายหรือความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อ คุณสมบัติที่พิเศษในการต้านทานการกัดกร่อนยังทำให้การปลดปล่อยประจุเข้าสู่ร่างกายเกิดขึ้นค่อนข้างน้อยและส่งผลให้การเกิดความเป็นพิษต่อร่างกายเกิดได้น้อยเมื่อเทียบกับโลหะทางการแพทย์ชนิดอื่น ๆ ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพนี้ ได้แก่ การตอบสนองของร่างกายต่อวัสดุ (host response) และการสลายตัว (degradation) ของวัสดุในร่างกาย โดยทั่วไป วัสดุชีวภาพที่ใช้ในทางการแพทย์สามารถแบ่งประเภทตามการตอบสนองของร่างกายได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ กลุ่มแรกคือ วัสดุไบโอโทเลอแรนต์ (biotolerant materials) ซึ่งทำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายโดยการสร้างชั้นบาง ๆ คล้ายแคปซูลมาห่อหุ้มวัสดุ (encapsulation) ตัวอย่างของวัสดุกลุ่มนี้ เช่น ซิลิโคนแก้ว โพลีเมทิลเมทาคริเลท (polymethylmethacrylate; PMMA) กลุ่มที่สอง คือ วัสดุเฉื่อยทางชีวภาพหรือไบโออินเนอร์ท (bioinert materials) หมายถึง ร่างกายมีการตอบสนองต่อวัสดุเพียงเล็กน้อย หรือวัสดุมีผลต่อเนื้อเยื่อรอบ ๆ เพียงเล็กน้อย วัสดุในกลุ่มนี้ ได้แก่ เหล็กกล้าไร้สนิม และไทเทเนียม กลุ่มที่สามคือ วัสดุชีวภาพหรือไบโอแอคทีฟ (bioactive materials) ซึ่งหมายถึงวัสดุสามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของเนื้อเยื่อโดยรอบได้เมื่อเข้าสู่ร่างกาย วัสดุกลุ่มนี้ เช่น ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) แก้วชีวภาพหรือไบโอบีโกลาส (bioglass)^{7,8} ในทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับกระดูก Heimke⁹ ได้อธิบายระดับความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อสำหรับวัสดุปลูกฝังเพื่อทดแทนกระดูก (orthopedic implant materials) ในลักษณะคล้ายกันแต่มีการเพิ่มเติมในรายละเอียด กล่าวคือ วัสดุที่มีคุณสมบัติไบโอโทเลอแรนต์สามารถทำให้เกิดการสร้างกระดูกได้โดยไม่มีการสัมผัสโดยตรงกับพื้นผิววัสดุ วัสดุชนิดไบโออินเนอร์ทสามารถกระตุ้นการสร้างกระดูกใหม่โดยมีการสัมผัสโดยตรงกับพื้นผิวของวัสดุ และวัสดุชนิดไบโอแอคทีฟสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกใหม่โดยเกิดการเชื่อมระหว่างพื้นผิววัสดุและกระดูกที่สร้างขึ้นใหม่ด้วยพันธะเคมีหรือชีวภาพ

ในทางพันธุกรรม Branemark เป็นบุคคลแรกที่ประสบความสำเร็จในการนำไทเทเนียมมาใช้ในรากฟันเทียมในยุคนีปี 1970 นับจากนั้นมา การใช้รากฟันเทียมที่ทำจากไทเทเนียมหรือโลหะผสมไทเทเนียมในการรักษาผู้ป่วยได้รับความนิยมนำมาขึ้นและมี

การพัฒนาอย่างกว้างขวาง นอกจากนี้ Branemark ยังเป็นผู้ให้คำนิยามของคำ “osseointegration” (ออสซีอินทิเกรชัน) ว่าหมายถึง การเกิดการยึดติดระหว่างกระดูกกับพื้นผิวของวัสดุ โดยไม่มีการขวางกั้นจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (fibrous connective tissue) และ “osseointegrated endosseous implants” ซึ่งหมายถึง การที่รากฟันเทียมสามารถทำให้เกิดการสร้างกระดูกโดยรอบได้โดยมีการสัมผัสโดยตรงระหว่างกระดูกและพื้นผิวรากฟัน (direct bone-to-implant contact) ซึ่งจะทำให้รากฟันเทียมสามารถรองรับแรงได้อย่างเหมาะสม¹⁰⁻¹⁴

ในทางคลินิก กระบวนการออสซีอินทิเกรชันหรือการเกิดกระดูกเชื่อมประสานเริ่มขึ้นตั้งแต่มีการฝังรากฟันเทียมเข้าไปในกระดูก การตอบสนองระยะแรกของร่างกายเกิดจากเลือดจากเนื้อเยื่อที่สัมผัสกับรากฟันเทียม เซลล์กลุ่มแรกที่มีการตอบสนอง ได้แก่ เกร็ดเลือด (platelet) หรือทรอมโบไซต์ (thrombocytes)^{2,15-18} ที่เข้ามาพร้อมเลือด เกร็ดเลือดจะเข้ามาบริเวณรอบ ๆ และยึดเกาะบริเวณพื้นผิวของรากฟันเทียม เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง พร้อมกับการหลั่งสารหลายชนิดออกมาจากแกรนูโล สารที่หลั่งออกมาจะเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น อะดีโนซีนไดฟอสเฟต (adenosine diphosphate; ADP) อะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate; ATP) ซีโรโทนิน (serotonin) หรือสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแข็งตัวของเลือด เช่น วอน วิลเลแบรนด์ แฟกเตอร์ (von Willebrand factor)¹⁹ จากนั้นร่างกายจะตอบสนองต่อเหตุการณ์ดังกล่าวโดยเกิดการสร้างลิ่มเลือด (clot) ที่ค่อนข้างแข็งแรงรอบ ๆ พื้นผิวรากฟันเทียม ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นแกนส่วนแรกที่จะดึงดูดเซลล์ชนิดต่าง ๆ ให้เข้ามายึดเกาะระหว่างพื้นผิวรากฟันเทียมและกระดูก ตามด้วยการหลั่งโปรตีนและปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth factors) หลายชนิดเพื่อดึงดูดและกระตุ้นเซลล์ให้เข้ามาสู่บริเวณดังกล่าวมากขึ้น และเกิดการตอบสนองอื่น ๆ ตามมา ในขณะเดียวกัน ภายใน 24 ชั่วโมงแรก หลังการฝังรากฟันเทียม จะเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immune system) ซึ่งช่วยทำลายแบคทีเรียแบบไม่เฉพาะเจาะจง เกิดกระบวนการอักเสบในระยะแรก พบอาการบวม แดง ร้อน มีการเคลื่อนตัวของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโพลีมอร์โฟนิวเคลียร์ (polymorphonuclear leukocytes; PMN) และโมโนไซต์ (monocytes) ซึ่งภายหลังเปลี่ยนสภาพเป็นแมคโครเฟจ (macrophage) เกิดการสลายตัวของเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) ในบริเวณโดยรอบ ทำให้เกิดการปลดปล่อยปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตต่าง ๆ เข้าสู่บริเวณดังกล่าวมากขึ้น ในช่วงท้ายของกระบวนการอักเสบ จะมีการหลั่งของปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตที่กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่

หรือวีสีอีเอฟ (vascular endothelial growth factor; VEGF) และปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตที่กระตุ้นการทำงานของเซลล์ไฟโบรบลาสต์หรือเอพีเอฟ (fibroblast growth factors; FGFs) ซึ่งจะดึงดูดให้เซลล์ไฟโบรบลาสต์เข้ามาในบริเวณที่ฝังรากฟันเทียม หรือวัสดุปลูกฝัง เหนี่ยวนำให้เซลล์ไฟโบรบลาสต์เกิดการเจริญและสร้างเมทริกซ์นอกเซลล์ขึ้นมาใหม่^{2,20} วีสีอีเอฟจะเหนี่ยวนำให้เซลล์เพอร์ไซท์ (pericytes) ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) และเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) หลุดออกจากผนังหลอดเลือดและเกิดการเจริญเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (differentiation) การเคลื่อนตัวเข้ามาของเซลล์สร้างหลอดเลือดทำให้เกิดกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ขึ้น (angiogenesis) จากนั้น เซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) จะถูกดึงดูดให้เข้ามายึดเกาะกับบริเวณโดยรอบของพื้นผิวรากฟันเทียมและเกิดกระบวนการสร้างกระดูกใหม่ (osteogenesis) นอกจากวีสีอีเอฟและเอพีเอฟแล้วยังมีโปรตีนและปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตที่มีความสำคัญในกระบวนการนี้อีกหลายชนิด ตัวอย่างเช่น ไฟโบรเนคติน (fibronectin) และอินทิกริน (integrin) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญที่ช่วยในการยึดเกาะ (adhesion protein) ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะ การเพิ่ม

จำนวนและการเจริญของเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วยให้เซลล์สร้างกระดูกสามารถยึดติดกับพื้นผิวไทเทเนียมได้โดยตรงในช่วงของกระบวนการสร้างกระดูก รวมถึงช่วยในการยึดเกาะของไฟโบรบลาสต์ในขั้นตอนการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ ทรานส์ฟอร์มมิงโกรทแฟคเตอร์เบต้า (transforming growth factor- β ; TGF- β) มีบทบาทในการกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิด (progenitors) ของเซลล์สร้างกระดูกมีการเจริญและเคลื่อนตัวเข้ามาบริเวณรอบ ๆ รากฟันเทียม เพลทเลทดีไรฟ์โกรทแฟคเตอร์หรือพีดีจีเอฟ (platelet-derived growth factor; PDGF) ช่วยกระตุ้นการเจริญและการทำงานของเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันในบริเวณรอบ ๆ รากฟันเทียม^{2,20-25} อาจกล่าวได้ว่ากระบวนการเกิดกระดูกเชื่อมประสานเป็นผลจากการทำงานร่วมกันระหว่างปัจจัยหลายอย่าง เป็นการตอบสนองของเซลล์ร่างกายต่อไทเทเนียมซึ่งมีการประสานงานและควบคุมโดยโปรตีนและปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตชนิดต่าง ๆ หลายชนิด มีการตอบสนองของเซลล์ทั้งในระบบภูมิคุ้มกันและเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกระดูก ขั้นตอนของกระบวนการเกิดกระดูกเชื่อมประสานอาจแบ่งออกเป็น 4 ระยะ²⁵ สรุปได้ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 กระบวนการเกิดกระดูกเชื่อมประสานระหว่างพื้นผิวไทเทเนียมและกระดูก

Table 2 Osseointegration between titanium surface and bone

		เหตุการณ์ที่เกิดขึ้น
ระยะที่ 1	ระยะการห้ามเลือด (Haemostasis)	เกิดขึ้นทันทีหลังจากการใส่วัสดุปลูกฝังหรือรากเทียม มักเกิดในระดับหลายชั่วโมง เกิดการตอบสนองจากร่างกายในระยะแรกซึ่งมาจากการทำงานของเกร็ดเลือดและโปรตีนที่เข้ามาพร้อมกับเลือด มีการหลั่งโปรตีนและไซโตไคน์จากแกรนูลของเกร็ดเลือด เช่น ทีดีจีเอฟ ทรานส์ฟอร์มมิงโกรทแฟคเตอร์เบต้า ทำให้กระตุ้นกระบวนการอักเสบ
ระยะที่ 2	ระยะที่เกิดกระบวนการอักเสบ (Inflammatory phase)	เกิดกระบวนการอักเสบ ปวด บวม แดง ร้อน สามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่วางกระดูกฝังวัสดุปลูกฝังหรือรากเทียม อาจกินระยะเวลาเป็นวัน มีการเข้ามาของเม็ดเลือดขาวชนิดโพลีมอร์โฟนิวเคลียร์และแมคโครเฟจซึ่งเป็นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน
ระยะที่ 3	ระยะที่มีการเข้ามาและเพิ่มจำนวนของเซลล์ (Proliferative phase)	ระยะนี้เริ่มจากการที่แมคโครเฟจหลั่งเอพีเอฟและวีสีอีเอฟ กระตุ้นไฟโบรบลาสต์จากเนื้อเยื่อรอบ ๆ รวมถึงเซลล์ต้นกำเนิดเพอร์ไซท์เข้ามาในบริเวณดังกล่าว เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่และการสร้างเมทริกซ์นอกเซลล์มาซึ่งเซลล์ส่วนที่ถูกทำลายไป รวมถึงมีการเข้ามาของเซลล์สร้างกระดูกซึ่งสามารถยึดเกาะโดยตรงบนพื้นผิวรากฟันเทียมผ่านโปรตีนอินทิกริน มีการเริ่มต้นของกระบวนการสร้างกระดูก ระยะนี้อาจกินเวลาหลายวันหรือหลายสัปดาห์
ระยะที่ 4	ระยะที่เกิดการสร้างกระดูก (Remodeling phase)	เกิดกระบวนการรีโมเดลลิ่ง (remodeling) ซึ่งเป็นสมดุลของกระบวนการสร้างกระดูกและการสลายกระดูก เกิดการรื้อถอนของเนื้อเยื่อแข็ง ทำให้เกิดการสร้างกระดูกที่สมบูรณ์รอบวัสดุปลูกฝัง

การตอบสนองของร่างกายต่อวัสดุชีวภาพการแพทย์ได้รับอิทธิพลจากคุณสมบัติพื้นผิวของวัสดุอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เนื่องจากพื้นผิวของวัสดุจะเป็นส่วนแรกที่สัมผัสกับเนื้อเยื่อ ตาม

ธรรมชาติ พื้นผิวของไทเทเนียมจะถูกปกคลุมด้วยชั้นบาง ๆ ของไทเทเนียมออกไซด์ซึ่งจะเกิดขึ้นได้เองอย่างรวดเร็วภายในระดับมิลลิวินาทีเมื่อพื้นผิวของไทเทเนียมสัมผัสกับอากาศหรือของเหลว

จากสภาพแวดล้อม เช่น ของเหลวจากเนื้อเยื่อ ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นนี้เรียกว่า “แพสซีเวชัน” (passivation) ชั้นออกไซด์นี้มีความหนาประมาณ 2-5 นาโนเมตร สามารถสลายตัวและกลับมาก่อตัวขึ้นใหม่ได้เองอย่างค่อนข้างรวดเร็ว องค์ประกอบหลักของชั้นออกไซด์นี้เป็นไทเทเนียมออกไซด์ชนิดไทเทเนียมไดออกไซด์ (TiO_2) ซึ่งมักพบร่วมกับไทเทเนียม(III)ออกไซด์ (Ti_2O_3) และไทเทเนียม(II)ออกไซด์ (TiO)²⁶⁻²⁹ จากการศึกษาเชื่อว่าชั้นออกไซด์ที่เกิดขึ้นนี้มีความสำคัญต่อคุณสมบัติของไทเทเนียมทั้งในแง่ของความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพและความต้านทานการกัดกร่อน ชั้นออกไซด์นี้สามารถดูดซับประจุของแคลเซียมและฟอสเฟต รวมถึงเหนี่ยวนำโปรตีนบางชนิดเพื่อให้เกิดการสร้างอพาไทต์ (apatite) ซึ่งส่งเสริมกระบวนการเกิดการเกิดกระดูกเชื่อมประสาน^{6,27} เมื่อมีการใช้งานไทเทเนียมในร่างกาย ชั้นออกไซด์นี้จะเป็นส่วนแรกของไทเทเนียมที่สัมผัสกับเนื้อเยื่อและกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของร่างกายในระยะแรก (initial host response) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตอบสนองของโปรตีนจากเลือดและเนื้อเยื่อโดยรอบ นอกจากนี้คุณสมบัติพื้นผิวของไทเทเนียมไม่ว่าจะเป็นความขรุขระของพื้นผิว (surface roughness) หรือเคมีพื้นผิว (surface chemistry) เช่น ชนิดของประจุบนพื้นผิว ซึ่งมีผลโดยตรงต่อความชอบน้ำ (hydrophobicity) หรือความสามารถในการเปียกของพื้นผิว (surface wettability) ของไทเทเนียม ล้วนมีผลสำคัญต่อการตอบสนองของร่างกาย ในแง่ของชนิด ปริมาณ และความสามารถของโปรตีนจากร่างกายที่จะเข้ามายึดเกาะบนพื้นผิวของวัสดุ^{2,30-33} หลายการศึกษาพบว่า ลักษณะพื้นผิวที่มีความชอบน้ำในระดับที่เหมาะสมจะทำให้เกิดการยึดเกาะของโปรตีนในระดับที่เหมาะสม และช่วยส่งเสริมการยึดเกาะรวมถึงการเจริญของเซลล์ได้ดีกว่าพื้นผิวที่ไม่ชอบน้ำ³³⁻³⁵ ชั้นไทเทเนียมออกไซด์ที่เกิดขึ้นบนพื้นผิวของไทเทเนียมมีประจุลบเล็กน้อย (slightly negatively charged) ทำให้คุณสมบัติความชื้นใกล้เคียงกับน้ำจึงมีคุณสมบัติชอบน้ำ ซึ่งเอื้อต่อการยึดเกาะของโปรตีนจากเลือดและของเหลวในร่างกายหลายชนิด เช่น อัลบูมิน (albumin) ลามินิน (laminin) วิโทรเนคติน (vitronectin) และที่สำคัญคือ ไฟโบรเนคติน ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการยึดเกาะของเซลล์ การเพิ่มจำนวน และการเจริญเปลี่ยนแปลงของเซลล์ และส่งผลในแง่ของการเหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเปลี่ยนแปลงของเซลล์สร้างกระดูกออสติโอเบลาสต์ ซึ่งมีผลโดยตรงต่อการสร้างกระดูกใหม่^{30,34,36-39} นอกจากนี้ ชั้นออกไซด์จะทำหน้าที่เป็นผนังกั้นระหว่างพื้นผิวของไทเทเนียมซึ่งอยู่ด้านล่างกับเนื้อเยื่อหรือของเหลวที่อยู่โดยรอบ ทำให้ไม่เกิดการแลกเปลี่ยนประจุจากปฏิกิริยาออกซิเดชันระหว่างพื้นผิววัสดุกับสภาวะแวดล้อม จึงส่งผลดีในแง่ของการต้านทานการกัดกร่อน^{27,36,40}

การวิจัยและพัฒนาเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียม

การปรับปรุงคุณสมบัติเชิงกายภาพและเชิงกลของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมในระยะเริ่มต้น

การใช้งานไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมทางการแพทย์ในช่วงแรกเกิดจากการนำไทเทเนียมบริสุทธิ์มาใช้แทนที่เหล็กกล้าไร้สนิม หรือโลหะผสมโคบอลต์-โครเมียม เนื่องจากไทเทเนียมบริสุทธิ์มีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพที่ดีกว่า มีความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อที่ต่ำกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ใช้เป็นวัสดุปลูกฝังในเนื้อเยื่อแข็ง เช่น กระดูก อย่างไรก็ตาม ไทเทเนียมบริสุทธิ์มีความแข็งแรงและความต้านทานการสึก (wear resistance) ที่ไม่สูงมากนัก จึงมีข้อจำกัดในการใช้งานในบริเวณที่ต้องรองรับแรงมาก การพัฒนาโลหะผสมไทเทเนียมจึงเกิดขึ้นเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติเชิงกายภาพและเชิงกลของไทเทเนียมให้ดีขึ้น^{1,3,41-43} เนื่องจากไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมต้องมีการปลูกฝังเข้าไปในเนื้อเยื่อ เช่น กระดูก ดังนั้นการเลือกชนิดของโลหะที่จะใส่ลงไปโลหะผสมไทเทเนียมจะต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ เพื่อไม่ให้เกิดการระคายเคืองหรือมีความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อ และสามารถรองรับการเจริญของเซลล์ชนิดต่าง ๆ ที่มีบทบาทในกระบวนการสร้างกระดูก ตัวอย่างเช่น Ti-6Al-4V ซึ่งเป็นโลหะผสมไทเทเนียมชนิดอัลฟา-เบต้าที่มีการใช้งานกันมาก มีการใส่ลูมิเนียมและวานาเดียมซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลที่ต่ำกว่าไทเทเนียม ทำให้สามารถสร้างโลหะผสมไทเทเนียมซึ่งมีน้ำหนักเบาแต่ยังคงความแข็งแรงสูง นอกจากนี้ยังมีธาตุชนิดอื่น ๆ ที่นิยมใส่ในโลหะผสมไทเทเนียมเพื่อใช้ในทางการแพทย์ ได้แก่ ไนโอเบียม (Niobium; Nb) แทนทาลัม (Tantalum; Ta) โมลิบดีนัม (Molybdenum; Mo) เซอร์โคเนียม (Zirconium; Zr) สังกะสี (Zinc; Zn)

ค่ามอดูลัสของสภาพยืดหยุ่น (Modulus of elasticity; E) หรือมอดูลัสของยัง (Young's modulus) เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงถึง โดยหลักการ ค่ามอดูลัสของยังของวัสดุทางการแพทย์ที่ใช้ในการรักษาที่เกี่ยวข้องกับกระดูกควรมีค่าใกล้เคียงกับกระดูกซึ่งอยู่ที่ประมาณ 10-30 จิกะปาสคาล (GPa)⁴⁴⁻⁴⁶ ถ้าโลหะที่ใช้เป็นวัสดุปลูกฝังในกระดูกมีค่ามอดูลัสของสภาพยืดหยุ่นที่ต่างกับกระดูกมากเกินไป เช่น เหล็กกล้าไร้สนิม หรือโลหะผสมโคบอลต์โครเมียมโมลิบดีนัม ซึ่งมีค่ามอดูลัสของยังอยู่ที่ประมาณ 200 จิกะปาสคาล จะส่งผลให้เกิดการบดบังความเค้น (stress shielding) โดยเมื่อโลหะและกระดูกได้รับแรงกระทำ โลหะซึ่งมีความแข็งมากกว่าจะเป็นแกนหลักในการรับแรงและถ่ายทอดแรงเพียงบางส่วนลงสู่กระดูกและเนื้อเยื่อบริเวณรอบ ๆ ส่งผลให้เกิดการละลายตัวของกระดูกหรือเกิดการฝ่อ (atrophy) ของเนื้อเยื่อโดยรอบของวัสดุ

ปลูกฝังเนื่องจากได้รับแรงกระตุ้นที่น้อยเกินไป และอาจส่งผลให้การเชื่อมติดของวัสดุปลูกฝังกับกระดูกรวมถึงการสร้างกระดูกใหม่เกิดขึ้นได้ช้าลง^{1,47} แม้ว่าโลหะผสมไทเทเนียมที่ใช้กันมาก เช่น Ti-6Al-4V มีค่ามอดูลัสของยังอยู่ที่ประมาณ 110 จิกะปาสคาล ซึ่งใกล้เคียงกับกระดูกมากกว่าโลหะชนิดอื่นก็ยังถือว่ามอดูลัสค่อนข้างสูง^{3,42,43,48} จึงมีการพัฒนาวัสดุในกลุ่มเบต้าไทเทเนียมให้มอดูลัสของยังลดลงแต่ยังคงคุณสมบัติเชิงกลอื่น ๆ ไว้ เช่น Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr (TNTZ) และ Ti-35Nb-7Zr-5Ta (TNZT)⁴⁸⁻⁵⁰ ซึ่งมีการเติมไนโอเบียม แทนทาลัม และสังกะสี เข้าไปในโลหะผสมไทเทเนียม วัสดุกลุ่มนี้ค่ามอดูลัสของยังอยู่ที่ประมาณ 55-97 จิกะปาสคาล ซึ่งถือว่าใกล้เคียงกับกระดูกมาก นอกจากนี้ การใช้ไนโอเบียม แทนทาลัม และสังกะสี แทนที่วานาเดียมใน Ti-6Al-4V ยังช่วยขจัดความเป็นพิษของวานาเดียมในโลหะผสมไทเทเนียมลงด้วย นอกจากนี้ TNTZ และ TNZT แล้ว ยังมีโลหะผสมเบต้าไทเทเนียมอื่น ๆ ที่มีค่ามอดูลัสของยังค่อนข้างต่ำ เช่น โลหะผสมในกลุ่ม Ti-Fe-Ta, Ti-Fe-Mo-Mn-Nb-Zr, Ti-Mo-Mn-Nb-Zr ซึ่งมีการเติมเหล็ก โมลิบดีนัมและแมงกานีส (Manganese; Mn) เข้าไปในโลหะผสมไทเทเนียม^{47,48,50-54} การที่ค่ามอดูลัสของยังของโลหะผสมไทเทเนียมมีค่าใกล้เคียงกับกระดูกทำให้สามารถถ่ายทอดแรงและกระจายแรงที่ทำต่อกระดูกได้ดี ลดความเครียด (stress) ที่ส่งสู่กระดูก ลดการเกิดการบดบังความเค้น ส่งเสริมให้เกิดกระบวนการปรับรูปร่างกระดูก (bone remodeling) ที่เหมาะสม และเพิ่มความสำเร็จในการรักษา อย่างไรก็ตาม การที่ค่ามอดูลัสของยังลดลงนั้นอาจส่งผลให้ความแข็งแรงของวัสดุลดลงด้วย

การปรับปรุงคุณสมบัติพื้นผิวของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียม

การปรับปรุงคุณสมบัติพื้นผิวของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมเกิดขึ้นเพื่อพัฒนาความสามารถในการตอบสนองของเนื้อเยื่อทางชีวภาพ เพิ่มความสามารถในการต้านทานการสึกและการกัดกร่อน รวมถึงเพิ่มอัตราการเกิดกระดูกเชื่อมประสานของไทเทเนียม หรืออีกนัยหนึ่งคือเพื่อปรับเปลี่ยนการตอบสนองของไทเทเนียมจากวัสดุที่มีลักษณะไบโออินเนอร์ทให้เป็นไบโอแอคทีฟอย่างที่กล่าวไปแล้ว ชั้นไทเทเนียมออกไซด์บนพื้นผิวของไทเทเนียมมีความสำคัญต่อการตอบสนองของร่างกาย การที่ไทเทเนียมจัดเป็นวัสดุชนิดไบโออินเนอร์ท ส่วนหนึ่งมาจากพื้นผิวไทเทเนียมไดออกไซด์ที่ค่อนข้างเฉื่อยต่อการเกิดปฏิกิริยาและมีอัตราการแลกเปลี่ยนประจุกับสิ่งแวดล้อมที่ต่ำ ซึ่งแม้จะมีผลดีในด้านการต้านทานการกัดกร่อนแต่ก็อาจมีข้อด้อยเนื่องจากอาจทำให้

กระบวนการเกิดกระดูกเชื่อมประสานเกิดได้ช้า มีการศึกษาวิจัยมากมายที่พยายามปรับปรุงคุณสมบัติของชั้นออกไซด์นี้ทั้งในแง่ของการเพิ่มความหนา ความแข็งแรงและความเสถียร รวมถึงการเปลี่ยนแปลงประจุบนพื้นผิวของชั้นออกไซด์ ความหนาของชั้นไทเทเนียมออกไซด์ที่เพิ่มขึ้นถึงประมาณ 100-200 นาโนเมตรสามารถเพิ่มความต้านทานการกัดกร่อนของไทเทเนียม⁵⁵⁻⁵⁷ ซึ่งส่งผลดีในการช่วยส่งเสริมการเจริญและการทำงานของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cells) และเซลล์ที่มีบทบาทในการสร้างกระดูก

การปรับปรุงสภาพพื้นผิวของไทเทเนียมสามารถทำได้ด้วยวิธีเชิงกล วิธีทางเคมีและทางกายภาพ (ตารางที่ 3) การปรับปรุงสภาพพื้นผิวเชิงกลทำเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติพื้นผิวเพื่อให้เหมาะสมกับการยึดเกาะของเซลล์และกำจัดสิ่งสกปรกหรือสารปนเปื้อนออกจากพื้นผิว อาจทำได้โดยการขัด (polishing) หรือการเป่าทราย (sand blasting)^{40,58} อย่างไรก็ตาม เทคนิคเป่าทรายก็มีข้อเสียเนื่องจากอาจเกิดสิ่งตกค้างบนพื้นผิวจากการเป่าทรายซึ่งมักเป็นอนุภาคของอลูมิเนียมออกไซด์ (Al_2O_3)^{27,59-61} การใช้เลเซอร์ก็เป็นอีกวิธีที่ใช้ในการปรับปรุงสภาพพื้นผิวของไทเทเนียมด้วยวิธีเชิงกล ซึ่งช่วยให้เกิดคุณสมบัติพื้นผิวของไทเทเนียม เช่น โครงสร้างสามมิติและความหยาบผิว (surface roughness) ที่เอื้อต่อการยึดเกาะของเซลล์ ส่งเสริมให้กระบวนการการเกิดกระดูกเชื่อมประสานเกิดได้เร็วขึ้น และช่วยเพิ่มความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพและความต้านทานการกัดกร่อนของไทเทเนียม^{62,63}

การปรับปรุงสภาพพื้นผิวของไทเทเนียมด้วยวิธีทางเคมีอาจทำได้โดยใช้สารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นกรดหรือด่างในการปรับปรุงสภาพพื้นผิว การใช้สารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นกรด (acid treatment) มักใช้เพื่อกำจัดสิ่งสกปรกออกจากพื้นผิว การใช้สารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นด่างร่วมกับความร้อน (alkali and heat treatment) เชื่อว่ามีส่วนช่วยเพิ่มการตอบสนองทางชีวภาพ เช่น การสร้างเนื้อเยื่อแข็ง^{36,40,64} การใช้กระแสไฟฟ้า (anodic oxidation) เพื่อสร้างชั้นของออกไซด์เป็นฟิล์มเคลือบบนพื้นผิวของไทเทเนียม หรือการใช้เทคนิคโซล-เจล (sol-gel coating) เพื่อสร้างชั้นคอลลอยด์ของไทเทเนียมไดออกไซด์หรือแคลเซียมฟอสเฟตเคลือบบนพื้นผิวของไทเทเนียม ช่วยเพิ่มความหนาและความเสถียรของชั้นออกไซด์บนพื้นผิวของไทเทเนียม^{2,40,65} ซึ่งส่งผลดีต่อการตอบสนองของเซลล์ในการสร้างกระดูกใหม่ การปรับปรุงสภาพพื้นผิวของไทเทเนียมยังสามารถใช้วิธีเชิงกลร่วมกับวิธีทางเคมี เช่น การเป่าทรายและ/หรือร่วมกับการใช้กรดกัด (Sandblasted, large grit, acid-etched surface; SLA) ซึ่งใช้อนุภาคเซรามิก

ขนาดเล็ก เช่น อลูมิเนียมออกไซด์ไทเทเนียมไดออกไซด์ และ แคลเซียมฟอสเฟตในการเป่าทราย หลังจากนั้นจะนำไปใช้ในสารละลายกรดแก่ (strong acid) เช่น กรดไฮโดรคลอริก (HCl) กรดซัลฟิวริก (H₂SO₄) กรดไฮโดรฟลูออริก (HF) หรือกรดไนตริก (HNO₃) ที่อุณหภูมิสูง ซึ่งเทคนิคนี้บริษัทผลิตรากเทียมหลายบริษัทนิยมใช้กันในอดีตที่ผ่านมา⁶⁶

การปรับสภาพพื้นผิวของไทเทเนียมด้วยวิธีทางกายภาพ ทำโดยการเคลือบพื้นผิวของไทเทเนียมด้วยสารต่าง ๆ ที่ช่วยเพิ่มความสามารถในการตอบสนองทางชีวภาพ การเคลือบพื้นผิวของไทเทเนียมด้วยเซรามิกที่มีคุณสมบัติไบโอแอคทีฟ เช่น ไฮดรอกซีอะปาทิต หรือแคลเซียมฟอสเฟต^{42,56,67} ช่วยปรับสภาพพื้นผิวของไทเทเนียมให้มีลักษณะร่องไวทางชีวภาพมากขึ้น เซรามิกที่เคลือบจะทำให้ไทเทเนียมมีคุณสมบัติพื้นผิวเป็นออสทิโอคอนดักทีฟ (osteoconductive surface) ซึ่งหมายถึงพื้นผิวที่อนุญาตหรือส่งเสริมให้กระดูกเจริญเติบโต ช่วยส่งเสริมกระบวนการเกิดกระดูกเชื่อมประสาน และเลียนแบบกระบวนการหายของกระดูกตามกระบวนการปกติได้¹⁴ การเคลือบพื้นผิวของไทเทเนียมด้วยสารต่าง ๆ สามารถทำได้หลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการใช้พลาสมาสเปร์ย การเคลือบพื้นผิวด้วยวิธีการฝังตัวของไอออนและตกตะกอนสารบนพื้นผิว (ion implantation and deposition) การระเหย (evaporation) การชุบไอออน (ion plating) หรือวิธีสปัตเตอร์ริง (sputtering) ตัวอย่างเช่น การเพิ่มประจุของไนโตรเจนบนพื้นผิวไทเทเนียมด้วยวิธีการฝังตัวของไอออนบนพื้นผิว เทคนิคนี้สามารถเพิ่มความแข็งพื้นผิว (surface hardness) ความต้านทานการสึกและความต้านทานการกัดกร่อนของไทเทเนียมได้เนื่องจากเกิดการสร้างชั้นของไทเทเนียมไนไตรด์ที่อยู่ในรูป TiN และ Ti₂N ซึ่งช่วยเพิ่มความสามารถของชั้นไทเทเนียมออกไซด์ และลดการเคลื่อนตัวของประจุบนพื้นผิวของไทเทเนียมที่อยู่ด้านล่าง^{68,69} การใส่ธาตุบางชนิด เช่น เซอร์โคเนียม ไนโอเบียม แทนทาลัม เข้าไปบนพื้นผิวของโลหะผสมไทเทเนียมก็สามารถช่วยเพิ่มความเสถียรของชั้นไทเทเนียมออกไซด์

ผ่านการสร้างออกไซด์ของโลหะ ZrO₂ Nb₂O₅ Ta₂O₅ และ ช่วยเพิ่มความต้านทานการกัดกร่อนของไทเทเนียมได้เช่นกัน^{54,70,71}

การปรับพื้นผิวไทเทเนียมด้วยการเคลือบด้วยโมเลกุลทางชีวภาพ (bioactive molecule) ไม่ว่าจะเป็นโพลีแซคคาไรด์ (polysaccharides) โปรตีน หรือเปปไทด์ (peptide) กำลังอยู่ในความสนใจและมีการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่อง ตัวอย่างเช่น การใช้เปปไทด์อาร์จินีน ไกลซีน แอสพาร์เทต หรือเปปไทด์อาร์จีดี (Arginine-Glycine-Aspartate or RGD peptide) ร่วมกับคอลลาเจนและคอนดรอยติน ซัลเฟต (chondroitin sulfate) พบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นและการยึดติดของกระดูกปลอกฝังได้⁷² การเคลือบพื้นผิวไทเทเนียมด้วยโบนมอร์โฟเจเนติกโปรตีน 2 หรือ บีเอ็มพี-2 (bone morphogenetic protein-2; BMP-2) มีส่วนช่วยในการเปลี่ยนพื้นผิวไทเทเนียมให้เป็นออสทิโออินดักทีฟ (osteoinductive surface) ซึ่งหมายถึงพื้นผิวที่สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ที่ยังไม่พัฒนา (undifferentiated cells) และเซลล์ต้นกำเนิดชนิดพลูริโพเทนท์ (pluripotent stem cells) เกิดการพัฒนาของเซลล์เข้าสู่สายของเซลล์สร้างกระดูก (bone-forming cell lineage) ทำให้เกิดกระบวนการหายของแผล และการสร้างกระดูกใหม่ที่เร็วขึ้น^{14,73-77}

การปรับปรุงพื้นผิวของไทเทเนียมนอกจากจะมุ่งหวังให้เกิดกระดูกเชื่อมประสานที่ดีขึ้นแล้ว ยังมีการปรับปรุงพื้นผิวของไทเทเนียมให้มีคุณสมบัติในการต้านเชื้อจุลชีพเพื่อต่อสู้กับการติดเชืบบนพื้นผิวไทเทเนียมอีกด้วย เช่น การใช้เงิน (Silver; Ag) ทองแดง (Copper; Cu) หรือสังกะสี เคลือบบนพื้นผิวไทเทเนียมโดยใช้วิธีสปัตเตอร์ริง หรือ พลาสมาสเปร์ย ถือว่าเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อจุลชีพได้หลายชนิด เช่น สแตฟีโลคอคคัส ออเรียส (*Staphylococcus aureus*; *S. aureus*) และสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ (*Streptococcus mutans*) และ แคนดิดา อัลบิแคนส์ (*Candida albicans*; *C. albicans*)⁷⁸.

ตารางที่ 3 การปรับสภาพพื้นผิวของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียม

Table 3 Surface modification of titanium and titanium alloys

การปรับสภาพพื้นผิว	เทคนิคที่ใช้	วัตถุประสงค์
เชิงกล	การขัด การพ่นหรือเป่าทราย การใช้เลเซอร์	ปรับปรุงคุณสมบัติพื้นผิวและความขรุขระพื้นผิว กำจัดสิ่งสกปรกบนพื้นผิวไทเทเนียม
เชิงเคมี	การใช้สารเคมีที่มีฤทธิ์เป็นกรดหรือด่าง การใช้กระแสไฟฟ้า การใช้เทคนิคโซล-เจล เพื่อสร้างชั้นคอลลอยด์ของไทเทเนียมไดออกไซด์	ปรับสภาพพื้นผิวให้เหมาะสมกับการยึดเกาะของเซลล์ กำจัดสิ่งสกปรก เพิ่มความหนาและความเสถียรของชั้นออกไซด์บนพื้นผิวของไทเทเนียม
เชิงกายภาพ	เคลือบพื้นผิวของไทเทเนียมด้วยสารที่มีคุณสมบัติไบโอแอคทีฟ อาจใช้วิธีพลาสมาสเปร์ย วิธีการฝังตัวของไอออนและตกตะกอนสารบนพื้นผิว ไอออนเพลตติง สปัตเตอร์ริง หรือการใช้นาโนเทคโนโลยี	เพิ่มความสามารถในการตอบสนองทางชีวภาพของไทเทเนียม รวมถึงการเกิดกระดูกเชื่อมประสาน

ในปัจจุบันแม้ว่าจะมีวิธีการมากมายที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้ในการปรับปรุงคุณสมบัติทางพื้นผิวของไทเทเนียม แต่การพัฒนาที่สามารถนำเข้าสู่ทางพาณิชย์และใช้ได้ทันทางคลินิกนั้นมีจำนวนไม่มากนัก รากฟันเทียมที่มีการผลิตจำหน่ายในท้องตลาดส่วนใหญ่ยังใช้การปรับปรุงพื้นผิวไทเทเนียมเพื่อส่งเสริมให้เกิดพื้นผิวแบบออสทีโอคอนดักทีฟ ด้วยการปรับเปลี่ยนคุณสมบัติทางพื้นผิวของไทเทเนียมด้านต่าง ๆ เช่น ความขรุขระพื้นผิว คุณสมบัติความชอบน้ำ พลังงานพื้นผิว ในอดีตเชื่อว่าพื้นผิวไทเทเนียมควรมีความขรุขระเพียงเล็กน้อยเพื่อให้ส่งผลดีต่อคุณสมบัติทางกายภาพและเชิงกลของวัสดุ ต่อมาภายหลังเมื่อมีการค้นพบว่าการใช้เลเซอร์ในการปรับสภาพพื้นผิวช่วยเร่งและเพิ่มอัตราการเกิดกระดูกเชื่อมประสานได้ แนวทางการพัฒนาพื้นผิวของไทเทเนียมจึงเปลี่ยนไปในทิศทางที่ทำให้เกิดความขรุขระพื้นผิวในระดับปานกลาง การศึกษาพบว่า ความขรุขระพื้นผิวของไทเทเนียมระดับปานกลาง (ค่า Sa ประมาณ 1-2 ไมครอน) ให้ผลดีต่อการตอบสนองของกระดูกมากกว่าพื้นผิวที่เรียบ (ค่า Sa น้อยกว่า 0.5 ไมครอน) ขรุขระน้อย (ค่า Sa ประมาณ 0.5-1 ไมครอน) และขรุขระมาก (ค่า Sa ตั้งแต่ 2 ไมครอนขึ้นไป)^{79,80} นอกจากนี้ การพัฒนาพื้นผิวไทเทเนียมในปัจจุบันให้ความสนใจกับการปรับสภาพในระดับนาโนมากขึ้น โดยพยายามสร้างให้เกิดพื้นผิวระดับนาโนบนไทเทเนียมที่มีโครงสร้างพื้นผิวระดับไมโคร มีการศึกษาที่รายงานว่าความขรุขระพื้นผิวระดับนาโนมีผลโดยตรงต่อการยึดติดของเซลล์ การเพิ่มจำนวนเซลล์และอาจควบคุมการปรับเปลี่ยนเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในกระบวนการสร้างกระดูก อย่างไรก็ตามการศึกษาในระดับนาโนยังเป็นการศึกษาในห้องปฏิบัติการและการศึกษาในสัตว์ทดลอง⁸¹ ทำให้ยังขาดข้อมูลเชิงลึกในการวิเคราะห์ผลทางคลินิกว่าพื้นผิวระดับนาโนมีข้อดีที่เหนือกว่าแตกต่างอย่างชัดเจนกับพื้นผิวระดับไมโครหรือไม่อย่างไร ดังนั้นในส่วนนี้คงต้องศึกษาข้อมูลต่อในอนาคต

ในส่วนของรากฟันเทียม ตั้งแต่ช่วงทศวรรษ 1990 เป็นต้นมา รากฟันเทียมในท้องตลาดนิยมใช้การเป่าทรายและ/หรือร่วมกับการใช้กรดกัดในการปรับสภาพพื้นผิวของไทเทเนียม รากฟันเทียมระบบ Straumann รุ่น SLA ทำการเป่าทรายด้วยคอรัันดัม ตามด้วยการกัดด้วยกรดซัลฟิวริกและกรดไฮโดรคลอริก รากฟันเทียมระบบ Osstem มีการเตรียมพื้นผิวโดยการเป่าทรายด้วยอลูมิเนียมออกไซด์และใช้กรดกัด รากฟันเทียมระบบ Astra Tech รุ่น Osseo-Speed มีการเตรียมพื้นผิวโดยทำการเป่าทรายด้วยไทเทเนียมไดออกไซด์ตามด้วยการแช่ในกรดไฮโดรฟลูออริก อย่างไรก็ตามการเตรียมพื้นผิวด้วยวิธีนี้ทำให้ได้พื้นผิวที่มีลักษณะ

ไม่ชอบน้ำซึ่งไม่สนับสนุนการยึดเกาะของเซลล์และโปรตีนเท่าที่ควร จึงมีการพัฒนาปรับปรุงพื้นผิวเพิ่มเติมหลังจากที่เตรียมด้วยวิธีการเป่าทรายร่วมกับการใช้กรดกัดเพื่อให้มีคุณสมบัติชอบน้ำเพิ่มขึ้น โดยใช้วิธีการต่าง ๆ ตัวอย่างเช่น รากฟันเทียมระบบ Straumann รุ่น SLActive ทำการปรับพื้นผิวเพิ่มเติมจากการเป่าทรายร่วมกับการใช้กรดกัดภายใต้สภาวะที่มีก๊าซไนโตรเจน โดยนำไปแช่ในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ที่มีความเข้มข้นเท่ากับสารน้ำในร่างกาย ทำให้พื้นผิวไทเทเนียมมีลักษณะชอบน้ำมากขึ้น มีความขรุขระพื้นผิวที่เกิดขึ้นในระดับไมโครถึงนาโนเมตร ส่งผลให้พื้นผิวนี้สามารถดูดซึมเลือดและเป็นแกนช่วยในการยึดเกาะของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะของเซลล์ เช่น โปรตีนไฟโบรเนคติน จึงช่วยสนับสนุนการยึดเกาะและการเจริญของเซลล์สร้างกระดูก รวมถึงเพิ่มการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูก⁸²⁻⁸⁵ รากฟันเทียมของระบบ Osstem ใช้หลักการในการเตรียมพื้นผิวคล้ายกัน โดยหลังจากที่ทำการเป่าทรายด้วยอลูมิเนียมออกไซด์และใช้กรดกัดแล้วก็นำไปแช่ต่อในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ (CaCl₂) ซึ่งช่วยให้พื้นผิวมีความชอบน้ำมากขึ้น ส่งเสริมการยึดเกาะของโปรตีนในเลือด นอกจากนี้ การที่มีอนุภาคของแคลเซียมยังช่วยในการยึดเกาะของรากฟันเทียมกับกระดูกและส่งผลให้เกิดการหายของแผลเร็วขึ้น⁸⁶ ส่วนรากฟันเทียมระบบ Neoss รุ่น ProActive มีการปรับปรุงคุณสมบัติชอบน้ำบนพื้นผิวไทเทเนียมเพิ่มเติมจากการทำอิเล็กโทรเวตติ้ง (electrowetting) หลังการเป่าทรายและใช้กรดกัด ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มค่าแรงบิดที่ใช้ในการรื้อวัสดุปลูกฝังออกจากกระดูก (removal torque) ได้มากกว่าพื้นผิวแบบเดิม⁸⁷

บทสรุป

ไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมได้รับความนิยมในการใช้งานในทางการแพทย์และทันตกรรมอย่างมากเนื่องจากคุณสมบัติที่โดดเด่นในแง่ความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อทางชีวภาพและความต้านทานการกัดกร่อน มีการศึกษามากมายเพื่อพัฒนาคุณสมบัติของไทเทเนียมทั้งในแง่คุณสมบัติเชิงกลและคุณสมบัติทางชีวภาพ การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับไทเทเนียมไม่ว่าจะเป็นการพัฒนาโลหะผสมไทเทเนียมชนิดใหม่ ๆ หรือการปรับปรุงพื้นผิวของไทเทเนียมด้วยเทคนิคต่าง ๆ นับเป็นเรื่องที่น่าสนใจและยังมีอีกหลายแง่มุมให้ทำการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการใช้งานของไทเทเนียมในฐานะวัสดุชีวภาพการแพทย์ และเกิดความสำเร็วจึงสูงสุดในการรักษาผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Li Y, Yang C, Zhao H, Qu S, Li X, Li Y. New Developments of Ti-Based Alloys for Biomedical Applications. *Materials (Basel)* 2014;7(3):1709-800.
2. Tejero R, Anitua E, Orive G. Toward the biomimetic implant surface: Biopolymers on titanium-based implants for bone regeneration. *Prog Polym Sci* 2014;39(7):1406-47.
3. Elias CN, Lima JHC, Valiev R, Meyers MA. Biomedical applications of titanium and its alloys. *Jom-Us* 2008;60(3):46-9.
4. Sidambe AT. Biocompatibility of Advanced Manufactured Titanium Implants-A Review. *Materials (Basel)* 2014;7(12):8168-88.
5. Elias CN, Fernandes DJ, de Souza FM, Monteiro ED, de Biasi RS. Mechanical and clinical properties of titanium and titanium-based alloys (Ti G2, Ti G4 cold worked nanostructured and Ti G5) for biomedical applications. *J Mater Res Technol* 2019;8(1):1060-69.
6. Liu X, Chen S, Tsoi JKH, Matinlinna JP. Binary titanium alloys as dental implant materials-a review. *Regen Biomater* 2017;4(5):315-23.
7. Saini M, Singh Y, Arora P, Arora V, Jain K. Implant biomaterials: A comprehensive review. *World J Clin Cases* 2015;3(1):52-7.
8. Geetha M, Singh AK, Asokamani R, Gogia AK. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants - A review. *Prog Mater Sci* 2009;54(3):397-425.
9. Heimke G. Osseo-integrated implants. *Boca Raton, Fla.*: CRC Press; 1990.
10. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 1977;16:1-132.
11. Hansson HA, Albrektsson T, Branemark PI. Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *J Prosthet Dent* 1983;50(1):108-13.
12. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent* 1983;50(3):399-410.
13. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981;52(2):155-70.
14. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001;10 Suppl 2:S96-101.
15. Kanagaraja S, Lundstrom I, Nygren H, Tengvall P. Platelet binding and protein adsorption to titanium and gold after short time exposure to heparinized plasma and whole blood. *Biomaterials* 1996;17(23):2225-32.
16. Park JY, Gemmell CH, Davies JE. Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. *Biomaterials* 2001;22(19):2671-82.
17. Park JY, Davies JE. Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(6):530-9.
18. Kikuchi L, Park JY, Victor C, Davies JE. Platelet interactions with calcium-phosphate-coated surfaces. *Biomaterials* 2005;26(26):5285-95.
19. Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials* 2004;25(26):5681-703.
20. Anitua E, Troya M, Orive G. Plasma rich in growth factors promote gingival tissue regeneration by stimulating fibroblast proliferation and migration and by blocking transforming growth factor-beta1-induced myodifferentiation. *J Periodontol* 2012;83(8):1028-37.
21. Tang Y, Wu X, Lei W, Pang L, Wan C, Shi Z, et al. TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nat Med* 2009;15(7):757-65.
22. Graves DT, Valentin-Opran A, Delgado R, Valente AJ, Mundy G, Piche J. The potential role of platelet-derived growth factor as an autocrine or paracrine factor for human bone cells. *Connect Tissue Res* 1989;23(2-3):209-18.
23. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669-76.
24. Drake CJ, LaRue A, Ferrara N, Little CD. VEGF regulates cell behavior during vasculogenesis. *Dev Biol* 2000;224(2):178-88.
25. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration--communication of cells. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(10):1127-35.
26. Bessho K, Fujimura K, Iizuka T. Experimental long-term study of titanium ions eluted from pure titanium miniplates. *J Biomed Mater Res* 1995;29(7):901-4.
27. Zhu X, Chen J, Scheideler L, Reichl R, Geis-Gerstorf J. Effects of topography and composition of titanium surface oxides on osteoblast responses. *Biomaterials* 2004;25(18):4087-103.
28. McCafferty E, Wightman JP, Cromer TF. Surface properties of hydroxyl groups in the air-formed oxide film on titanium. *J Electrochem Soc* 1999;146(8):2849-52.
29. Sittig C, Textor M, Spencer ND, Wieland M, Vallotton PH. Surface characterization of implant materials c.p. Ti, Ti-6Al-7Nb and Ti-6Al-4V with different pretreatments. *J Mater Sci Mater Med* 1999;10(1):35-46.
30. Meyer U, Buchter A, Wiesmann HP, Joos U, Jones DB. Basic reactions of osteoblasts on structured material surfaces. *Eur Cell Mater* 2005;9:39-49.
31. Faucheux N, Schweiss R, Lutzow K, Werner C, Groth T. Self-assembled monolayers with different terminating groups as model substrates for cell adhesion studies. *Biomaterials* 2004;25(14):2721-30.
32. Rosales-Leal JI, Rodriguez-Valverde MA, Mazzaglia G, Ramon-

- Torregrosa PJ, Diaz-Rodriguez L, Garcia-Martinez O, *et al.* Effect of roughness, wettability and morphology of engineered titanium surfaces on osteoblast-like cell adhesion. *Colloid Surface A* 2010;365(1-3):222-9.
33. Tzoneva R, Faucheux N, Groth T. Wettability of substrata controls cell-substrate and cell-cell adhesions. *Biochim Biophys Acta* 2007;1770(11):1538-47.
34. Arima Y, Iwata H. Effect of wettability and surface functional groups on protein adsorption and cell adhesion using well-defined mixed self-assembled monolayers. *Biomaterials* 2007;28(20):3074-82.
35. Lee JH, Lee SJ, Khang G, Lee HB. Interaction of fibroblasts on polycarbonate membrane surfaces with different micropore sizes and hydrophilicity. *J Biomat Sci-Polym E* 1999;10(3):283-94.
36. Ma Z, Mao Z, Gao C. Surface modification and property analysis of biomedical polymers used for tissue engineering. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2007;60(2):137-57.
37. Mangano C, De Rosa A, Desiderio V, d'Aquino R, Piattelli A, De Francesco F, *et al.* The osteoblastic differentiation of dental pulp stem cells and bone formation on different titanium surface textures. *Biomaterials* 2010;31(13):3543-51.
38. Xie HG, Li XX, Lv GJ, Xie WY, Zhu J, Luxbacher T, *et al.* Effect of surface wettability and charge on protein adsorption onto implantable alginate-chitosan-alginate microcapsule surfaces. *J Biomed Mater Res A* 2010;92(4):1357-65.
39. Cairns ML, Meenan BJ, Burke GA, Boyd AR. Influence of surface topography on osteoblast response to fibronectin coated calcium phosphate thin films. *Colloid Surface B* 2010;78(2):283-90.
40. Liu XY, Chu PK, Ding CX. Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Mat Sci Eng R* 2004;47(3-4):49-121.
41. Guillemot F. Recent advances in the design of titanium alloys for orthopedic applications. *Expert Rev Med Devices* 2005;2(6):741-8.
42. Navarro M, Michiardi A, Castano O, Planell JA. Biomaterials in orthopaedics. *J R Soc Interface* 2008;5(27):1137-58.
43. Niinomi M. Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. *J Mech Behav Biomed Mater* 2008;1(1):30-42.
44. Reilly DT, Burstein AH, Frankel VH. The elastic modulus for bone. *J Biomech* 1974;7(3):271-5.
45. Mirzaali MJ, Schwiedrzik JJ, Thaiwichai S, Best JP, Michler J, Zysset PK, *et al.* Mechanical properties of cortical bone and their relationships with age, gender, composition and microindentation properties in the elderly. *Bone* 2016;93:196-211.
46. Zysset PK, Guo XE, Hoffer CE, Moore KE, Goldstein SA. Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur. *J Biomech* 1999;32(10):1005-12.
47. Niinomi M, Nakai M. Titanium-Based Biomaterials for Preventing Stress Shielding between Implant Devices and Bone. *Int J Biomater* 2011;2011:836587.
48. Niinomi M, Liu Y, Nakai M, Liu H, Li H. Biomedical titanium alloys with Young's moduli close to that of cortical bone. *Regen Biomater* 2016;3(3):173-85.
49. Qazi JI, Rack HJ. Metastable beta titanium alloys for orthopedic applications. *Adv Eng Mater* 2005;7(11):993-8.
50. Brailovski V, Prokoshkin S, Gauthier M, Inaekyan K, Dubinskiy S, Petrzikh M, *et al.* Bulk and porous metastable beta Ti-Nb-Zr(Ta) alloys for biomedical applications. *Mat Sci Eng C-Mater* 2011;31(3):643-57.
51. Niinomi M. Recent metallic materials for biomedical applications. *Metall Mater Trans A* 2002;33(3):477-86.
52. Kuroda D, Kawasaki H, Yamamoto A, Hiromoto S, Hanawa T. Mechanical properties and microstructures of new Ti-Fe-Ta and Ti-Fe-Ta-Zr system alloys. *Mat Sci Eng C-Bio S* 2005;25(3):312-20.
53. Nag S, Banerjee R, Fraser HL. Microstructural evolution and strengthening mechanisms in Ti-Nb-Zr-Ta, Ti-Mo-Zr-Fe and Ti-15Mo biocompatible alloys. *Mat Sci Eng C-Bio S* 2005;25(3):357-62.
54. Okazaki Y. A new Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy for medical applications. *Curr Opin Solid St M* 2001;5(1):45-53.
55. Rodrigues DC, Valderrama P, Wilson TG, Palmer K, Thomas A, Sridhar S, *et al.* Titanium Corrosion Mechanisms in the Oral Environment: A Retrieval Study. *Materials (Basel)* 2013;6(11):5258-74.
56. Kim HW, Koh YH, Li LH, Lee S, Kim HE. Hydroxyapatite coating on titanium substrate with titania buffer layer processed by sol-gel method. *Biomaterials* 2004;25(13):2533-8.
57. Cabrini M, Cigada A, Rondelli G, Vicentini B. Effect of different surface finishing and of hydroxyapatite coatings on passive and corrosion current of Ti6Al4V alloy in simulated physiological solution. *Biomaterials* 1997;18(11):783-7.
58. Jiang XP, Wang XY, Lia JX, Li DY, Man CS, Shepard MJ, *et al.* Enhancement of fatigue and corrosion properties of pure Ti by sandblasting. *Mat Sci Eng a-Struct* 2006;429(1-2):30-5.
59. Zhang J, Xie YE, Zuo J, Li JX, Wei QP, Yu ZM, *et al.* Cell responses to titanium treated by a sandblast-free method for implant applications. *Mat Sci Eng C-Mater* 2017;78:1187-94.
60. Gittens RA, Olivares-Navarrete R, Cheng A, Anderson DM, McLachlan T, Stephan I, *et al.* The roles of titanium surface micro/nanotopography and wettability on the differential response of human osteoblast lineage cells. *Acta Biomater* 2013;9(4):6268-77.
61. Kang BS, Sul YT, Oh SJ, Lee HJ, Albrektsson T. XPS, AES and SEM analysis of recent dental implants. *Acta Biomater* 2009;5(6):2222-9.
62. Hsu SH, Liu BS, Lin WH, Chiang HC, Huang SC, Cheng SS. Characterization and biocompatibility of a titanium dental implant with

- a laser irradiated and dual-acid etched surface. *Biomed Mater Eng* 2007;17(1):53-68.
63. Yue TM, Yu JK, Mei Z, Man HC. Excimer laser surface treatment of Ti-6Al-4V alloy for corrosion resistance enhancement. *Mater Lett* 2002;52(3):206-12.
64. Kim HM, Miyaji F, Kokubo T, Nakamura T. Preparation of bioactive Ti and its alloys via simple chemical surface treatment. *J Biomed Mater Res* 1996;32(3):409-17.
65. Meretoja VV, De Ruijter AE, Peltola TO, Jansen JA, Narhi TO. Osteoblast differentiation with titania and titania-silica-coated titanium fiber meshes. *Tissue Eng* 2005;11(9-10):1489-97.
66. Schupbach P, Glauser R, Bauer S. Al₂O₃ Particles on Titanium Dental Implant Systems following Sandblasting and Acid-Etching Process. *Int J Biomater* 2019;2019:6318429.
67. Hung KY, Lo SC, Shih CS, Yang YC, Feng HP, Lin YC. Titanium surface modified by hydroxyapatite coating for dental implants. *Surf Coat Tech* 2013;231:337-45.
68. Arenas MA, Tate TJ, Conde A, De Damborenea J. Corrosion behaviour of nitrogen implanted titanium in simulated body fluid. *Brit Corros J* 2000;35(3):232-6.
69. Fukumoto S, Tsubakino H, Inoue S, Liu L, Terasawa M, Mitamura T. Surface modification of titanium by nitrogen ion implantation. *Mat Sci Eng a-Struct* 1999;263(2):205-9.
70. Okazaki Y, Tateishi T, Ito Y. Corrosion resistance of implant alloys in pseudo physiological solution and role of alloying elements in passive films. *Mater T Jim* 1997;38(1):78-84.
71. Yu SY, Scully JR. Corrosion and passivity of Ti-13% Nb-13% Zr in comparison to other biomedical implant alloys. *Corrosion* 1997;53(12):965-76.
72. Rammelt S, Illert T, Bierbaum S, Scharnweber D, Zwipp H, Schneiders W. Coating of titanium implants with collagen, RGD peptide and chondroitin sulfate. *Biomaterials* 2006;27(32):5561-71.
73. Guillot R, Pignot-Paintrand I, Lavaud J, Decambren A, Bourgeois E, Jossierand V, *et al.* Assessment of a polyelectrolyte multilayer film coating loaded with BMP-2 on titanium and PEEK implants in the rabbit femoral condyle. *Acta Biomater* 2016;36:310-22.
74. Teng FY, Chen WC, Wang YL, Hung CC, Tseng CC. Effects of Osseointegration by Bone Morphogenetic Protein-2 on Titanium Implants *In Vitro* and *In Vivo*. *Bioinorg Chem Appl* 2016;2016:3837679.
75. Kim S, Park C, Moon BS, Kim HE, Jang TS. Enhancement of osseointegration by direct coating of rhBMP-2 on target-ion induced plasma sputtering treated SLA surface for dental application. *J Biomater Appl* 2017;31(6):807-18.
76. Yang DH, Lee DW, Kwon YD, Kim HJ, Chun HJ, Jang JW, *et al.* Surface modification of titanium with hydroxyapatite-heparin-BMP-2 enhances the efficacy of bone formation and osseointegration *in vitro* and *in vivo*. *J Tissue Eng Regen Med* 2015;9(9):1067-77.
77. Yang DH, Moon SW, Lee DW. Surface Modification of Titanium with BMP-2/GDF-5 by a Heparin Linker and Its Efficacy as a Dental Implant. *Int J Mol Sci* 2017;18(1). pii: E229.
78. Spriano S, Yamaguchi S, Baino F, Ferraris S. A critical review of multifunctional titanium surfaces: New frontiers for improving osseointegration and host response, avoiding bacteria contamination. *Acta Biomater* 2018;79:1-22.
79. Rupp F, Liang L, Geis-Gerstorfer J, Scheideler L, Huttig F. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dent Mater* 2018;34(1):40-57.
80. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4:172-84.
81. Vercellino M, Ceccarelli G, Cristofaro F, Balli M, Bertoglio F, Bruni G, Benedetti L, Avanzini MA, Imbriani M, Visai L. Nanostructured TiO₂ surfaces promote human bone marrow mesenchymal stem cells differentiation to osteoblasts. *Nanomaterials (Basel)* 2016;6(7):E124.
82. Wennerberg A, Galli S, Albrektsson T. Current knowledge about the hydrophilic and nanostructured SLActive surface. *Clin Cosmet Investig Dent* 2011;3:59-67.
83. Wennerberg A, Jimbo R, Stubinger S, Obrecht M, Dard M, Berner S. Nanostructures and hydrophilicity influence osseointegration: a biomechanical study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res* 2014;25(9):1041-50.
84. Wennerberg A, Svanborg LM, Berner S, Andersson M. Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. *Clin Oral Implants Res* 2013;24(2):203-9.
85. Vlacic-Zischke J, Hamlet SM, Friis T, Tonetti MS, Ivanovski S. The influence of surface microroughness and hydrophilicity of titanium on the up-regulation of TGFbeta/BMP signalling in osteoblasts. *Biomaterials* 2011;32(3):665-71.
86. Kim SB, Yun PY, Kim SY, Yi YJ, Kim JY, Kim YK. Prospective randomized clinical trial of hydrophilic tapered implant placement at maxillary posterior area: 6 weeks and 12 weeks loading. *J Adv Prosthodont* 2016;8(5):396-403.
87. Sennerby L, Gottlow J, Gottlo J. Integration of Neoss ProActive implants in comparison with other brands of dental implants. *Letters on Implant Dentistry* 2017;1:7-10.