

مقاله مروری

مروری بر تغییرات سطوح ایمپلنت های دندانی

دکتر ودود قاسمی برقی^۱ دکتر عدیله شیرمحمدی^{۲*} دکتر مهرنوش صدیقی^۱ دکتر نسرین رحمانپور^۱ دکتر مسعود علی حسینی^۱ دکتر مهرناز صدیقی^۲

۱- دستیار تخصصی پروتکتیکس گروه پروتودنتولوژی، دانشکده دندانپزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- دانشیار بخش پروتکتیکس مرکز تحقیقات بیماریهای لثه و دهان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دستیار تخصصی پروتکتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان

خلاصه:

سابقه و هدف: این مطالعه، به صورت اجمالی به معرفی روش هایی خواهد پرداخت که از طریق تغییرات سطحی باعث افزایش استئواینتگریشن می شوند.

مواد و روش ها: جهت بررسی روش های آماده سازی سطوح ایمپلنت های دندانی، بانک اطلاعاتی Pubmed با کلمات کلیدی dental implant surface, implant surface treatment, implant surface modification و implant surface topography مورد جستجو قرار گرفت و ۴۸ مقاله مرتبط در این زمینه از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۲ استخراج گردید.

یافته ها: خصوصیات سطحی ایمپلنت همانند خصوصیت شیمیایی سطوح، توپوگرافی سطوح، قابلیت مرطوب شوندگی، میزان شارژ انرژی، خشونت سطحی، ضخامت لایه اکسید تیتانیومی می توانند سبب افزایش سرعت و قدرت استئواینتگریشن شوند. بسیاری از این روش ها کارایی بالینی بالایی ۹۵ درصد را در طول ۵ سال از خود نشان داده اند.

نتیجه گیری: نقش دقیق خصوصیت شیمیایی و توپوگرافی سطحی در وقایع اولیه استئواینتگریشن ایمپلنت های دندانی مورد بحث است و با توجه به اینکه بیشتر تحقیقات از نوع آزمایشگاهی بود، تعمیم آن به درمان های بالینی مورد بحث بوده و نیاز به تحقیقات بالینی بیشتر دارد.

کلید واژه ها: بارگذاری ایمپلنت دندانی، سطح ایمپلنت دندانی، بهبود سطح ایمپلنت دندانی

وصول مقاله: ۹۱/۳/۲ اصلاح نهایی: ۹۱/۵/۱۵ پذیرش مقاله: ۹۱/۷/۱۷

مقدمه:

مدت ایمپلنت های دندانی لازم و ضروری می باشد. در دهه گذشته، سطوح ایمپلنت در تلاشی مضاعف جهت فراهم نمودن استخوان در یک روند استئواینتگریشن سریع ایمپلنت در داخل استخوان و بهبود خواص سطوح بیولوژیکی ایمپلنت، گسترش یافته است.^(۳)

این استراتژی به تسریع مکانیسم استئواینتگریشن همراه با تشکیل استخوان قویتر و سریعتر که باعث ثبات بهتر در حین مراحل ترمیم می شود، کمک خواهد نمود.^(۴)

از زمان پیدایش مفهوم استئواینتگریشن، خصوصیات سطح تماس بین استخوان و ایمپلنت و روشهای ممکن در جهت بهبود آن در تحقیقات ایمپلنت های دندانی و ارتوپدی توجه ویژه ای را به خود اختصاص داده است.

اهمیت ایمپلنت های اندواسئوس برای بازسازی بیماران بی دندان در دهه های اخیر رشد فزاینده ای پیدا کرده است و در این میان طول عمر و دوام و ماندگاری ایمپلنت های گذاشته شده همیشه کانون توجه بوده است.^(۲،۱)

بطوریکه در ۲۰ سال گذشته، میزان درمان های ایمپلنت دندانی در سراسر دنیا حدوداً به تعداد یک میلیون ایمپلنت در هر سال رسیده است.^(۲)

موفقیت بلند مدت ایمپلنت های دندانی تا حدود زیاد بستگی به اینترگریشن مطمئن و سالم در داخل استخوان فک دارد. ژئومتری و توپوگرافی سطحی جهت موفقیت بلند مدت و کوتاه

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر عدیله شیرمحمدی تبریز، خیابان آزادی، خیابان گلگشت، دانشکده دندانپزشکی تبریز، مرکز تحقیقات بیماریهای لثه و دهان

پست الکترونیک: shirmohamadia@yahoo.com تلفن: ۰۹۱۴۴۱۱۲۲۷۲

بر طبق EUROPEAN ASSOCIATION OF BIOMATERIALS

موادی که بعنوان بیومتریال در سطوح ایمپلنت مورد استفاده قرار می‌گیرند باید سازگار با زیست بوده و هیچ گونه آسیبی به بافت‌های اطراف وارد نکنند.^(۵)

واژه استئواینترگریشن به صورت تجربی به عنوان تماس نزدیک مابین استخوان و ایمپلنت در برش‌های بافت‌شناسی توصیف می‌شود و در اصطلاح کلینیکی به عنوان ثبات و انکیلوز یک ایمپلنت در استخوان می‌باشد. این ثبات بیولوژیکی یک پیش نیاز برای پروتزهای با ساپورت ایمپلنت و موفقیت بلند مدت آنها می‌باشد. فقدان استئواینترگریشن منجر به شکست ایمپلنت می‌شود که با عوامل متعدد در ضمن و بعد از مراحل درمان ایمپلنت می‌تواند ارتباط داشته باشد.^(۶)

استئواینترگریشن سطوح ایمپلنت‌های تایتانیوم به خواص فیزیکی و شیمیایی و نیز توپوگرافی خصوصیات سطحی بستگی دارد.^(۷) این یکپارچگی (پیوند) فانکشنال و ساختاری ایمپلنت با استخوان زنده، قویا تحت تأثیر خواص سطحی ایمپلنت تایتانیومی می‌باشد.^(۳) به عبارت دیگر خواص فیزیکی و شیمیایی سطح، مانند ترکیب یونی، هیدروفیل بودن و خشونت سطحی از پارامترهایی هستند که نقش اساسی را در تأثیر متقابل ایمپلنت و بافت بر هم ایفا می‌کنند.^(۸)

نتایج مطالعات نشان داده است که بهبود سطوح ایمپلنت تأثیر مثبت در ترمیم استخوان بصورت اولیه داشته و منجر به تشکیل استخوان لاملار بدلیل ریمودلینگ اولیه در استخوان woven می‌شود. همچنین خصوصیت سطحی بیومتریالها جهت پاسخ سلولها در محل حد فاصل بین ایمپلنت و استخوان و اثر بر رشد کمی و کیفی بافت استخوانی جدید ضروری می‌باشد.^(۹، ۱۰)

هدف از این مقاله، مروری بر سطوح مختلف ایمپلنت‌های دندانی و روش‌هایی را که باعث تسهیل و سهولت استئواینترگریشن می‌شود، در این مقاله خواص فیزیکی و شیمیایی سطوح ایمپلنت در رابطه با رفتارهای بیولوژیکی و کلینیکی آنها بحث خواهد شد.

مواد و روش‌ها:

بررسی جامع و کامل مقالات online پایگاه‌های اطلاعاتی مانند pubmed, cochrane و تحقیق و تفحص دستی مقالات موجود از مجلات علمی و پژوهشی انجام شد که ۴۸ مقاله یافت شد و از این تعداد ۳۷ مقاله (اکثریت مربوط به مقالات ۲۰۰۰-۲۰۱۲) که اطلاعات کامل و ضروری در این رابطه داشتند انتخاب شدند.

مقالات از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲ بررسی شدند. ۱۸۹۳ عنوان مقاله ابتدا توسط دو مرور کننده مستقل بررسی شده و ۳۲۱ چکیده مقاله انتخاب شدند. در مرحله بعدی این مقدار به ۱۰۲ چکیده‌ی مقاله کاهش پیدا کرد. از این تعداد چکیده‌ی مقالات ۵۹ مقاله کامل انتخاب شدند که در مرحله نهایی به ۲۶ مقاله جهت ورود به مطالعه کاهش پیدا کرد. در مجموع ۲۶ مقاله کامل و ۳۰ چکیده در مقاله استفاده شد. هر گونه عدم هماهنگی در استخراج اطلاعات بین مرورکنندگان از طریق بحث (discussion) و توافق (consensus) حل شد.

یافته‌ها:

بسته به ترکیب توده (bulk) و خصوصیت سطح، ترکیب شیمیایی و شارژ موجود بر روی سطح ایمپلنت متفاوت می‌باشد. ترکیب شیمیایی و شارژ سطح برای جذب پروتئین و اتصال سلولی حیاتی می‌باشند. ایمپلنت‌های دندانی معمولاً از تایتانیوم خالص تجاری و یا آلیاژهای تایتانیومی بوده و نتایج کلینیکی بسیار عالی را نشان داده اند.^(۱۰) فرم تایتانیوم خالص تجاری (CPTi) درجه خلوص متنوعی دارد که از ۱ تا ۴ درجه بندی می‌شود. درجه خلوص CPTi توسط حجم اکسیژن، کربن و آهن تعیین می‌شود. اکثر ایمپلنت‌های دندانی از CPTi درجه ۴ ساخته شده‌اند. چرا که نسبت به سایر درجات قویتر می‌باشد. آلیاژهای تایتانیوم اساساً از (Ti 6 Al 4V) آلیاژ تایتانیوم درجه ۵) با yield strength و مقاومت بیشتر در برابر خستگی (fatigue) نسبت به تایتانیوم خالص تشکیل شده‌اند. البته لازم به ذکر است که سطح PH بزاق بطور قابل توجهی بر میزان خوردگی CPTi و آلیاژهای آن تأثیر

خشونت سطحی بر اساس اندازه نسبی و شکل ظاهری در سه سطح تقسیم بندی می شود که شامل اندازه های ماکروسکوپی، میکروسکوپی و اندازه نانومتری می باشد.^(۸)

خشونت ماکروسکوپی دامنه ای از چند میکرومتر تا چند میلی متر را شامل می شود. این درجه بندی به طور مستقیم در ارتباط با ژئومتری ایمپلنتی با پیچ های رزوه دار و سطوح متخلخل در حد ماکروسکوپی می باشد. شواهد نشان می دهند که ثبات اولیه ایمپلنت و ثبات مکانیکال بلندمدت می توانند بوسیله خشونت سطحی در حد ماکروسکوپی بهبود یابند.

خشونت سطحی ایمپلنت بر طبق تقسیم بندی Albrektsoon به صورت سطوح با حداقل خشونت سطحی (۱-۵/۰ میکرون)، خشونت سطحی متوسط (۲-۱۰ میکرون) و خشونت سطحی زیاد (بالتر از ۲ میکرون) بیان شده است.^(۲۰) در مطالعات انجام گرفته، مشخص شده است که خشونت سطحی متوسط پاسخهای استخوانی قویتری در مقایسه با خشونت سطحی حداقل و خشونت سطحی زیاد تولید می کنند.^(۳)

مکانیزم اصلی قفل مکانیکی حدفاصل خشونت سطحی ماکروسکوپی ایمپلنت و پروفایل استخوان احاطه کننده می باشد.^(۱۸،۱۴)

خشونت میکروسکوپی در دامنه ۱۰-۱ میکرومتر می باشد. این دامنه از خشونت سطحی، باعث به حداقل رسیدن قفل مکانیکی ما بین استخوان مینرالیزه و سطح ایمپلنت می شود.^(۶) در یک روش بصورت تئوری پیشنهاد شده است که سطح ایده آل باید با سوراخ های نیمه کروی که تقریباً ۱/۵ میکرومتر عمق و ۴ میکرومتر قطر دارند، پوشیده شود.

اندیکاسیون کلینیکی اصلی جهت استفاده از ایمپلنت با سطح خشن، کیفیت ضعیف و یا حجم کم استخوان میزبان می باشد. در بیماران با مقادیر استخوان ناکافی و یا محدودیتهای آناتومیکی، ایمپلنت های کوتاه با سطوح خشن نتایج کلینیکی بهتری نسبت به سطوح صاف دارند.^(۱۹) امروزه سطوح ایمپلنت با خشونت میکروسکوپی در بازار ایمپلنت های دندانی پذیرفته شده اند.^(۲۴) این موضوع که توپوگرافی سطحی در حد

می گذارد. همچنین در اکثر مطالعات ثابت شده است که ایمپلنت های تایتانیومی با پوشش های سطحی متفاوت دامنه وسیعی از خواص فیزیکی، شیمیایی و توپوگرافی سطحی را نشان می دهند.^(۱۱،۱۲)

ترکیب شیمیایی سطوح ایمپلنت های تایتانیومی خاصیت هیدروفیلی سطح ایمپلنت را نیز تحت تأثیر قرار می دهد. سطوح با خصوصیت هیدروفیلی بالا در مقایسه با سطوح هیدروفوبیک از لحاظ فعل و انفعالات با مایعات بیولوژیکی مطلوبتر می باشند. دامنه هیدروفیل - هیدروفوب برای سطوح ایمپلنت های تایتانیومی از صفر درجه برای سطوح هیدروفیل تا ۱۴۰ درجه برای سطوح هیدروفوبیک در نظر گرفته می شود.^(۱۰،۱۳،۱۴) اخیراً در یک مدل حیوانی نشان داده شده است که یک سطح ایمپلنت سنبلاست و اسید اچ شده هیدروفیل، نسبت به سطح منظم ایمپلنت، دارای سطح تماس بیشتری است.^(۱۴)

به هرحال باید در نظر داشت که در سایر مطالعات نتایج ضد و نقیضی ارائه شده است، بطوریکه استفاده از ایمپلنت های دندانی با سطح هیدروفیلیک برای بهبود پاسخ استخوان با شکست مواجه شدند.^(۸-۱۵)

خشونت سطحی

تغییر در خشونت سطحی ایمپلنت در مطالعات آزمایشگاهی پاسخ استئوبلاستیک قابل توجهی نشان داده است. در مطالعات بالینی، موفقیت بلند مدت زمانی بدست می آید که خشونت سطحی باعث افزایش تماس مستقیم استخوان با سطح ایمپلنت شود.^(۱۶)

مطالعات نشان داده است که خشونت سطحی ایمپلنت بر میزان استئواینترگریشن و ثبات بیومکانیکال تأثیر گذاشته و باعث القای پاسخ مناسب ایمپلنت با استخوان می شود. البته هنوز بطور واضح مشخص نشده است که آیا این خاصیت بدلیل خشونت سطحی بوده و یا در رابطه با تغییر در ترکیب سطحی می باشد.^(۱۶،۱۲)

میکرومتر منجر به افزایش استخوان در سطح ایمپلنت می‌شود، توسط بعضی شواهد کلینیکی حمایت شده است. (۲۱،۲۰)

پروفایل سطحی در محدوده نانومتر نقش مهمی در جذب پروتئین، چسبندگی سلولهای استئوبلاست و میزان استئواینتگریشن دارد. (۲۲) بهرحال تولید خشونت سطحی در محدوده نانومتر با treatment chemical مشکل می‌باشد. علاوه بر آن سطح اپتیمال توپوگرافی نانو برای جذب انتخابی پروتئین که منجر به چسبندگی سلولهای استئوبلاست و رسوب سریع استخوان می‌شود، مشخص نشده است. (۸)

تا کنون روشهای مختلفی در رابطه با ایجاد یک سطح خشن و بهبود استئواینتگریشن ایمپلنت‌های دندانی تایتانیومی توسعه یافته اند. در این میان تکنیکهای متعددی شامل فرایندهای افزایشی (مانند افزودن هیدروکسی آپاتیت) و کاهشی (مانند اسید اچ و سندبلاست) جهت تغییر توپوگرافی سطحی ایمپلنت ارائه شده است. همچنین می‌توان از تایتانیوم پلاسما اسپری بلاست شده با ذرات سرامیک، و سطوح آندکاری شده برای بهبود ویژگیهای سطحی استفاده کرد. (۲۳)

ایجاد خشونت در سطح ایمپلنت‌ها توسط تایتانیوم پلاسما اسپری (TPS). یک روش بهینه برای به دست آوردن مورفولوژی و توپوگرافی سطح می‌باشد. مزیت پوشش پلاسما در این است که باعث متخلخل شدن سطوح ایمپلنت‌ها می‌شود که در نتیجه استخوان می‌تواند به آسانی در آن نفوذ کند. استئواینتگریشن برای سطوح خشن با ساختار باز (Open Structure) بین ۴۰۰-۵۰ میکرومتر، با بالاترین سرعت و بطور مؤثر اتفاق می‌افتد. (۲۴) در این روش ذرات تایتانیومی بر روی سطح ایمپلنت‌ها پرتاب می‌شوند و سپس متراکم شده و با هم ترکیب می‌شوند و یک لایه به ضخامت ۳۰ میکرومتر ایجاد می‌کنند. که در ضخامت ۴۰-۵۰ میکرومتر به یک ضخامت یکنواخت می‌رسد. پوشش‌های TPS بطور میانگین خشونت سطحی در حدود ۷ میکرومتر دارند که منجر به افزایش ناحیه سطح ایمپلنت می‌شود. این توپوگرافی سه بعدی منجر به افزایش tensile strength در حد فاصل ایمپلنت- استخوان می‌شود. (۲۵) یونهای فلزی ممکن است در

نتیجه ساییدگی و سایش و تجزیه ایمپلنت آزاد شده و امکان دارد دارای پتانسیل کارسینوژنیک موضعی و سیستمیک باشند. بهرحال عوارض موضعی و سیستمیک آزاد شدن یونهای تایتانیوم بطور کلی شناخته نشده‌اند. (۲۶) مطالعات نشان داده‌اند که حد فاصل استخوان ایمپلنت در سطوح TPS سریعتر از ایمپلنت‌های ماشینی شده تشکیل می‌شود. سطوح خشن که توسط TPS و سندبلاست و یا اسید اچ بدست می‌آیند، در مقایسه با ایمپلنت‌های ماشینی شده میزان مقاومت تورک بالاتری دارند. (۲۷)

در مطالعات انجام یافته که واکنش انواع ایمپلنت‌های با پوشش‌های (هیدروکسی آپاتیت) HA و TPS را در مواجهه با التهاب و پری ایمپلنتایتیس ایجاد شده به طریق مصنوعی مورد بررسی قرار دادند، پاسخهای مشابه ای مشاهده شد و نتایج آماری بدست آمده از این تحقیقات هیچ اختلاف معنی داری در وقوع پری ایمپلنتایتیس را نشان ندادند. (۲۸) البته در مطالعه دیگری سطوح پوشش داده شده با TPS در مقایسه با سطوح صاف بیشتر مستعد پری ایمپلنتایتیس بودند. (۲۹) به دلیل اینکه مطالعات اندکی در این رابطه وجود دارد و با توجه به نتایج ضد و نقیض، باید تحقیقات بیشتر و گسترده تری در رابطه با تاثیر خصوصیات سطحی ایمپلنت در گسترش التهاب و پری ایمپلنتایتیس انجام گیرد.

ایجاد خشونت در سطح ایمپلنت توسط سندبلاست، روش دیگری برای خشن نمودن سطوح تایتانیوم شامل بلاست کردن ایمپلنت‌ها با ذرات سرامیکی سخت می‌باشد. ذرات سرامیکی از میان یک لوله با سرعت بالا بوسیله هوای متراکم پرتاب می‌شوند. بسته به اندازه ذرات سرامیک سطوح با خشونت‌های متفاوت می‌توانند بر روی ایمپلنت‌های تایتانیومی تولید شوند. (۲۶) ماده بلاست باید از نظر شیمیایی با ثبات بوده و از نظر زیستی سازگار باشد و نباید مانع استئواینتگریشن ایمپلنت‌های تایتانیومی شود. انواع مختلف ذرات سرامیکی مانند آلومینا، اکسید تایتانیوم و ذرات فسفات کلسیم مورد استفاده قرار گرفته اند. (۲۷)

خصوصیات سطحی و قدرت استخوانی تولید شده با استفاده از یک روش بلاست کننده هیدروکسی آپاتیت با سرعت بسیار بالا مورد بررسی قرار گرفته شد و نشان داده شد که در این نوع ایمپلنتها، خشونت سطحی و کریستالینی شدن و ترشوندگی افزایش یافت.^(۳۳،۱۶)

مطالعات تجربی تأیید کرده اند که تماس استخوان به ایمپلنت با این سطوح در مقایسه با سطوح ماشین شده بیشتر است. همچنین مطالعات تجربی تأیید کرده اند در صورت ایجاد استئواینترگریشن، تماس استخوان با ایمپلنت مشابه سایر سطوح بلاست شده می باشد.^(۳۴)

ایجاد خشونت در سطح ایمپلنت با استفاده از روش اسید اچ
اسید اچ کردن با اسیدهای قوی مانند HCL، H₂SO₄، HNO₃، HF روش دیگری برای ایجاد خشونت ایمپلنت های دندان تایتانیومی می باشند. اسید اچ بر روی سطوح تایتانیومی سوراخهای کوچک با قطر ۲-۵/۰ میکرومتر ایجاد کرده و باعث بهبود استئواینترگریشن می شود.^(۳۵) این روش، خشونت و زبری یکنواختی ایجاد کرده و منطقه سطحی فعال را افزایش داده و چسبندگی زیستی (bioadhesion) را بهبود می دهد. این حالت باعث کاهش انرژی سطحی شده و از آنجایی که هیچ ذره ای در سطح باقی نمی ماند، احتمال آلودگی را کاهش می دهد. این نوع از سطح نه فقط باعث تسهیل گیر سلولهای استئوژنیک می شود بلکه اجازه مهاجرت سلول ها به سطوح ایمپلنت را هم می دهد.^(۳۶)

تکنیک اسید اچ دو مرحله ای غوطه ور نمودن ایمپلنت های تایتانیومی برای چندین دقیقه در مخلوطی از HCl و H₂SO₄ غلیظ شده که در دمای بالای ۱۰۰ گرم می شود (اسید اچ دو مرحله ای) خشونت سطحی میکروسکوپی تولید می کند. این نوع از سطح باعث تسریع در سرعت استئواینترگریشن با موفقیت بلند مدت بیش از سه سال می شود.^(۳۷) در ناحیه پری ایمپلنت، استخوان woven با تراکولای نازک بداخل ایمپلنت ها وارد می شوند.^(۳۸) فرضیه این مطالعات این بود که ایمپلنت های اسید اچ شده دو مرحله ای، توپو گرافی ویژه ای دارند که می توانند به داربست فیبرینی

آلومینا (AL₂O₃) که غالباً به عنوان یک ماده بلاست کننده استفاده می شود سطوح با خشونت متفاوت تولید می کند. به هر حال ماده بلاست کننده اغلب در داخل سطح ایمپلنت فرورفته و بقایای آن حتی بعد از حمام اولتراسونیک، استریلیزاسیون و غیرفعال سازی توسط اسید، باقی می ماند. آلومینا در اسید نامحلول بوده و به همین دلیل به سختی از سطح تایتانیوم برداشته می شود. در تعدادی از موارد این ذرات به داخل بافت های اطراف رها شده و با استئواینترگریشن ایمپلنت ها تداخل پیدا می کنند. تنوع شیمیایی سطح ایمپلنت ممکن است مقاومت نسبت به خوردگی تایتانیوم را در محیط فیزیولوژیک کاهش دهد.^(۳۰) اکسید تایتانیوم نیز برای بلاست کردن ایمپلنت های دندان تایتانیومی استفاده می شود. ذرات اکسید تایتانیوم با میانگین اندازه ۲۵ میکرومتر بطور متوسط یک سطح خشن در دامنه ۲-۱ میکرومتر بر روی ایمپلنت های دندان ایجاد می کنند. سایر مطالعات میزان موفقیت کلینیکی بالایی برای ایمپلنت های سندبلاست تایتانیومی تا ۱۰ سال بعد از گذاشتن ایمپلنت نشان داده اند.^(۳۹)

رجایی و همکاران در مورد تاثیر عملیات سطحی مکانیکی و شیمیایی ایمپلنت های تیتانیومی بر چسبندگی و بقای سلول های فیبروبلاست انجام گرفت، نتایج کشت سلولی نشان داد که در نمونه های سندبلاست شده به دلیل تخلخل بیشتر نسبت به سطوح اسید اچ شده، تراکم سلولی بیشتری در فصل مشترک آنها با محیط سلولی دیده می شود.^(۴۱)

راه حل سوم برای ایجاد خشونت در ایمپلنت های تایتانیومی **استفاده از مواد بلاست کننده با خاصیت استئوکاندکتیو** و سازگار با محیط و قابل جذب است. کلسیم فسفات مانند هیدروکسی آپاتیت، بتا تری کلسیم فسفات و ترکیب های آن از مواد بلاست کننده مفید می باشند. این مواد قابل جذب منجر به سطح تایتانیومی خالص، تمیز و دارای ساختار مشخص می شوند.^(۴۲)

لایه های آپاتیت که برای پوشش سطح ایمپلنت استفاده می شوند باعث بهبود پاسخ استخوان می شوند. اخیراً در یک مطالعه

ایجاد خشونت در سطح ایمپلنت‌ها بوسیله آندکاری

با استفاده از روش آندکاری، توپوگرافی و ترکیب لایه اکسید سطحی ایمپلنت را می‌توان تغییر داد. روند اکسیداسیون آندی یک روش الکتروشیمیایی است که باعث افزایش لایه و خشونت سطحی می‌شود. آندکاری خصوصیات لایه اکسید را تغییر داده و باعث افزایش سازگاری زیستی می‌شود.^(۴۲)

همچنین، سطوح متخلخل در اندازه‌های نانو و یا میکروسکوپی ممکن است بوسیله غوطه ورسازی تایتانیوم در اسیدهای قوی (HF , HNO_3 , H_3PO_4 , H_2SO_4) در دانسیته بالای ۲۰۰ یا پتانسیل الکتریکی (۱۰۰ ولت) تولید شود. نتیجه آندکاری، ایجاد لایه لایه اکسید با ضخامت به بیش از ۱۰۰۰ نانومتر بر روی تایتانیوم می‌باشد و از سوی دیگر این لایه اکسید در سمت دیگر حل یا تجزیه می‌شود. تجزیه لایه اکسید در طول جریان الکتریسیته باعث ایجاد تخلخل‌هایی در حد نانو و یا میکروسکوپی بر روی سطوح تایتانیوم می‌شود.^(۴۳)

دو مکانیسم برای توضیح استخوان‌تنگریشن در این ایمپلنت‌ها بیان شده است، قفل مکانیکی از طریق رشد استخوان در تخلخل‌ها و باندینگ بیوشیمیایی در مطالعات دیگر ایجاد تغییر در ترکیب شیمیایی لایه اکسید تایتانیوم با ترکیب منیزیوم، کلسیم، سولفور و فسفر مورد آزمایش قرار گرفته است و مشخص شده است که ترکیب منیزیوم به لایه اکسید تایتانیوم منجر به تورک خارج سازی بیشتر در مقایسه با سایر یونها می‌شود.

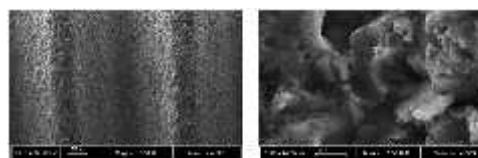
پوشش کلسیم فسفات CaP coating

برای دهه‌های متمادی، ایمپلنت‌های دندان با فسفات کلسیم پوشانده می‌شدند. این موضوع به خوبی شناخته شده است که متعاقب گذاشتن ایمپلنت، رها سازی فسفات کلسیم در داخل ناحیه پری ایمپلنت منجر به افزایش درجه اشباع مایعات بدن شده و متعاقب آن ته‌نشینی و رسوب آپاتیت بیولوژیکی بر روی سطوح ایمپلنت اتفاق می‌افتد. این لایه آپاتیت بیولوژیک ممکن است حاوی پروتئین‌های اندوژنوس بوده و به عنوان ماتریکسی برای اتصالات و رشد سلولی استئوژنیک استفاده

بچسبند و چسبندگی سلولهای استئوژنیک را تسریع کنند و در نتیجه منجر به تسریع رسوب استخوان شوند. قابلیت تر شوندگی سطح همچنین باعث تسریع چسبندگی فیبرین می‌شود. این چسبندگی فیبرین باعث هدایت تماسی برای مهاجرت استئوبلاستها در طول سطح می‌شود. سطوح اسید اچ دو مرحله ای در مطالعات تجربی تماس استخوان- ایمپلنت (BIC) بیشتر و تحلیل استخوان کمتری را نسبت به سطوح ماشین شده و یا TPS نشان می‌دهند.^(۳۹)

تغییر سطحی با فلوراید (Fluoride treatment)

روش دیگر ایجاد خشونت سطحی شامل قرار گرفتن ایمپلنت‌های تایتانیومی در محلولهای فلوراید است. تایتانیوم با یونهای فلوراید واکنش می‌دهد و منجر به تشکیل انواع محلولهای مختلفی TiF_4 می‌شود. سطح تولید شده توپوگرافی با خشونت میکروسکوپی دارد. این روش هم باعث تولید خشونت سطحی شده و هم تولید ترکیب فلوراید با قابلیت ترکیب با استخوان برای استخوان‌تنگریشن مطلوب ایمپلنت‌های دندانی دارد. (شکل ۱) نتایج حاصل از تمایز استئوبلاستها، افزایش بیان، Osterix و bone sialoprotein را با ایمپلنت‌های فلورایددار نشان داده است. این روش میزان تمایز استئوبلاست‌ها را در مقایسه با نمونه‌های کنترل افزایش می‌دهد.^(۴۱) ایمپلنت‌های با سطوح فلورایددار همچنین در مقابل نیروهای push-out مقاومت بیشتری دارند و مقاومت تورک خارج سازی بالاتری در مقایسه با ایمپلنت‌های کنترل نشان داده‌اند.^(۴۲) با وجود این، روش‌های شیمیایی ممکن است خواص مکانیکی تایتانیوم را کاهش دهند. برای مثال اسید اچ می‌تواند منجر به شکنندگی تایتانیوم شده و ترکهای میکروسکوپی بر روی سطوح آن ایجاد کند که این مسئله باعث کاهش تورک خستگی ایمپلنت می‌شود.^(۴۱)



شکل ۱ - نمای میکروسکوپ الکترونی نشان دهنده تغییرات سطحی ایمپلنت با فلوراید است

ایمپلنت های با پوشش Sol-gel روشهای الکتروفورز و-sol gel توانایی بهینه کردن و یکسان سازی پوششهای HA روی سطوح ایمپلنت های دندانی را به مقدار قابل توجهی در مقایسه با روشهای معمول مانند wet precipitation ، solid state ، reactions و hydro thermal synthesis افزایش می دهند. (۴۵) این روش ها همچنین ساده تر و ارزان تر از روش پلاسما اسپری بوده و برای کاربردهای بیومکانیکال به طور گسترده استفاده می شوند. (۴۹) ارزیابی های بافت استخوان به صورت in vivo در مورد سطوح تغییر یافته با استفاده از روش sol-gel استواینتریشن بهتر و بدون عارضه ای را نشان می دهد. (۴۷) به هر حال رفتار ایمپلنت های استواینتره شده دارای تغییرات sol-gel متعاقب بارگذاری در طولانی مدت شناخته نشده است. (۴۷)

Sputter deposition روندی است که در آن اتمها و مولکول های یک ماده در یک فضای خلا بوسیله بمباران با یونهایی با انرژی بالا خارج می شوند. چندین تکنیک تف جوشی وجود دارد که در تمام این روش ها بطور ذاتی معایبی وجود دارد، بطوریکه سرعت رسوب در این روش ها خیلی پایین بوده و خود روند پروسه بسیار آرام است. میزان رسوب با استفاده از مغناطیس افزایش یافته است که واریانتی از تف جوشی دیود بوده و به عنوان radio Frequency magnetron شناخته می شود.

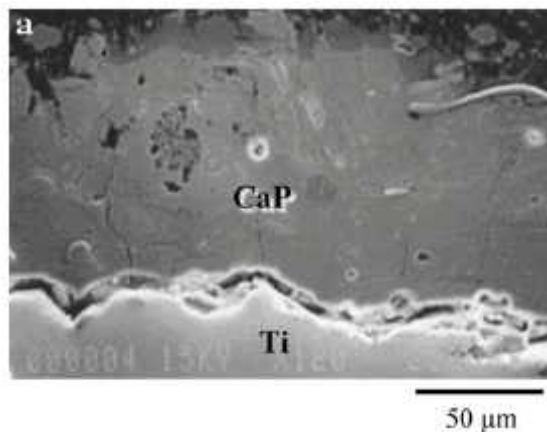
Radio frequency sputtering (RF)

RF بطور گسترده برای رسوب لایه های نازک از پوشش های فسفات کلسیم بر روی ایمپلنت های تایتانیومی استفاده می شوند. RF یک تکنیک مناسب برای رسوب استاندارد شده پوشش فسفات کلسیم بر روی تایتانیوم می باشد. مزیت این تکنیک این است که پوشش فسفات کلسیم چسبندگی قوی به تایتانیوم نشان می دهد و نسبت فسفات به کلسیم و کریستالینی شدن پوشش های رسوب یافته به آسانی قابل تغییر می باشند. مطالعات در حیوانات در صد BIC بالاتری را در ایمپلنت های پوشش داده شده با RF نشان داده اند. (۴۷)

شود. (۴۴) از آنجایی که ثبات بیولوژیکی ایمپلنت های تایتانیومی به بافت استخوانی با پوشش فسفات کلسیم سریعتر از زمانی است که بدون آن باشد، پس به نظر منطقی می رسد که پروسه های بهبود استخوان در اطراف ایمپلنت در نتیجه تشکیل لایه آپاتایت بیولوژیکی ذکر شده ، افزایش یابد. (۴۵،۴۴)

(شکل ۲)

روش های مختلفی مانند پلاسما اسپری کردن، sputter ، electrophoretic coating و sol-gel.deposition و یا biomimetic precipitation جهت پوشش ایمپلنت های فلزی گسترش یافته و مورد آزمایش قرار گرفته اند. (۴۲،۴۶)



شکل ۲ - نمای میکروسکوپ الکترونی پوشش لایه ی کلسیم فسفات را در سطح ایمپلنت نشان می دهد.

استفاده کلینیکی از ایمپلنت های دندانی پوشیده شده با فسفات کلسیم، پلاسما اسپری شده، محدود شده است. یکی از مشکلات اصلی در رابطه با پوشش های پلاسما اسپری احتمال جدا شدن پوشش از سطح ایمپلنت تیتانیوم و شکست در حد فاصل پوشش/ ایمپلنت می باشد. علیرغم شهرت منفی این مواد در دندانپزشکی، در یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان داده اند که میزان بقای بلندمدت ایمپلنت های دندانی پوشیده شده با پلاسما اسپری فسفات کلسیم کمتر از سایر ایمپلنت های دندانی نبود. اعتبار منفی در مورد ایمپلنت های دهانی با پوشش پلاسما اسپری منجر به پیشرفت و گسترش تکنیک هایی با پوشش فسفات کلسیم نازک شده است. (۴۲)

مطالعات نشان داده‌اند که این نوع از پوشش‌ها گیر زیادی داشته و ساختار شیمیایی آن به دقت قابل کنترل می‌باشند. فیکساسیون بیولوژیکی مابین سطوح ایمپلنت و استخوان فک پیش نیاز برای موفقیت بلند مدت پروتزهای ساپورت شده با ایمپلنت می‌باشد و در این میان مدیفیکاسیون سطوح ایمپلنت جایگاه مهمی در تحقیقات ایمپلنت کسب نموده است.^(۴۳،۴۲،۴۰)

اکثر مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نشان داده‌اند که سطوح ایمپلنت با توپوگرافی میکرو و نانو فواید فزاینده‌ای در پروسه تداخل بین سلولهای استخوان و سطوح ایمپلنت و تسهیل و افزایش کیفیت BIC دارد. فاکتورهای رشدی و سایتوکینهای متعددی برای تحریک سلول‌های با ظرفیت بازسازی بافت مورد نظر پیشنهاد شده‌اند، گسترش تمایز و تکثیر سلول‌های تمایز نیافته مزانشیمی، سلول‌های پیش‌ساز استخوان و پره استئوبلاست به استئوبلاست ممکن است رسوب استخوان و متعاقبا استئواینترگریشن ایمپلنت‌های تیتانیومی را بهبود دهد.^(۴۸)

مطالعات نشان می‌دهد، چسبندگی پروتئین‌های پلاسما در سطح ایمپلنت‌های تیتانیومی در روند استئواینترگریشن ضروری است، الگوی خاص جذب پروتئین تعیین کننده نوع بافتی است که در حد فاصل ایمپلنت و میزبان شکل می‌گیرد.^(۵۰،۴۸) سطوح فعال ایمپلنت از نظر بیولوژیکی ممکن است پتانسیل تکثیر و تمایز سلولهای مزانشیمی تمایز نیافته و استئوبلاست‌ها را تغییر داده و باعث بهبود پاسخ استخوان و بهبود روند استئواینترگریشن ایمپلنت شود.^(۴۹)

تحقیقات نشان داده است که فاکتورهای رشدی آزاد شده در مرحله التهابی، پتانسیل جذب سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایز نیافته به بخش آسیب دیده را دارند. این عوامل رشد شامل فاکتور رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد اپی درمال فاکتور رشد عروقی، $TGF-\beta$ و پروتئین مورفولوژیک

استخوانی (BMP-2) و (BMP-۴) می‌باشند که توسط سلول‌های دخیل در ترمیم بافت در ناحیه صدمه دیده ایجاد می‌شوند. می‌توان سطح ایمپلنت‌های دندانی تیتانیوم را با عوامل تحریک کننده استخوان از جمله عوامل رشد پوشش داد تا رسوب استخوان افزایش یابد.^(۵۳-۵۱)

اعضای خانواده ($TGF-\beta$) به ویژه BMPs، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) و فاکتورهای رشد شبه انسولین (IGF-1, 2) در این زمینه مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند.^(۵۲) عامل محدود کننده در مورد استفاده از عوامل رشد در سطح ایمپلنت این است که محصول بتدریج و نه در یک تک دوز فعال می‌شود. اگر چه امکان کاربرد پلاسمید حاوی ژن BMP در سطح ایمپلنت وجود دارد، ولی کارایی آن ضعیف بوده و احتمال تولید بیش از حد BMPs وجود دارد.^(۵۳،۵۲) از طرف دیگر تشکیل بیوفیلم بر روی سطوح ایمپلنت که امری اجتناب ناپذیر است می‌تواند منجر به عفونت اطراف ایمپلنت شود. مطالعات نشان داده‌اند که هم کمیت و هم کیفیت پلاک چسبیده به سطح اباتمنت ایمپلنت که در تماس با بافت لثه‌ای است موفقیت بلند مدت ایمپلنت را به مخاطره می‌اندازد و از آنجائیکه تایتانیوم خاصیت ضد میکروبی ندارد، تغییر سطح ایمپلنت‌های تایتانیومی شامل اضافه کردن فلزاتی مانند نقره یا مس و ترکیبات آنها در راستای رسیدن به این هدف ضرورت پیدا می‌کند.^(۵۴) این فلزات و آلیاژهای آنها برای سلول‌های بدن سمی نبوده و تعداد باکتریها و نیز چسبندگی آن را به میزان زیادی کاهش می‌دهد.^(۵۵،۵۶)

حال نتایج اولیه بدست آمده در این زمینه نویدبخش نتایج بهتری در آینده است که البته نیاز به تحقیقات و پیشرفت‌های بیشتری در این زمینه دارد.

References:

- 1- Lethaus B, Kälber J, Petrin G, Brandstätter A, Weingart D. Early loading of sandblasted and acid-etched titanium implants in the edentulous mandible: a prospective 5-year study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26(4):887-92.
- 2- Bornstein MM, Wittneben JG, Brägger U, Buser D. Early loading at 21 days of non-submerged titanium implants with a chemically modified sandblasted and acid-etched surface: 3-year results of a prospective study in the posterior mandible. *J Periodontol* 2010; 81(6):809-18
- 3- Wennerberg A, Albrektsson. On implant surfaces: a review of current knowledge and opinions. *Int J Oral maxillofacial implants* 2009; 25: 63-74
- 4- Beutner R, Michael J, Schwenzer B, Scharnweber D. Biological nano-functionalization of titanium-based biomaterial surfaces: a flexible toolbox. *J R Soc Interface* 2010; 6: S93-S105 .
- 5- Milinkovi I, Rudolf R, Rai KT, Aleksi Z, Lazi V, Todorovi A, Stamenkovi d. aspects of titanium-implant surface modification at the micro and nano levels. *J Original scientific article* 2012; 46(3):251
- 6- Bhatavadekar NB, Hu J, Keys K, Ofek G, Athanasiou KA. Novel application of cytodetachment technology to the analysis of dental implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011 ;26(5):985-90
- 7- Sul Y.T, Johansson C, Albrektsson T. Which surface properties enhance bone response to implants? Comparison of oxidized magnesium Ti Unite and Osseotite implant surfaces. *Int J Prosthodontics* 2006; 19: 319–328.
- 8- Le Gue'hennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *J Den Mat* 2007; 23: 844–854.
- 9- Elias CN. Factors Affecting the Success of Dental Implants, *Implant Dentistry - A Rapidly Evolving Practice*, Ilser Turkyilmaz (Ed.), ISBN: 978-953-307-658-4, InTech, DOI: 10.5772/18746. Available from: <http://www.intechopen.com/books/implant-dentistry-a-rapidly-evolving-practice/factors-affecting-the-success-of-dental-implants>
- 10- Palmquist A, Engqvist H, Lausmaa J, Thomsen p. Commercially Available Dental Implants: Review of Their Surface Characteristics. *J of Biomaterials and Tissue Engineering* 2012; 2:112-124
- 11- Barão VA, Mathew MT, Assunção WG, Yuan JC, Wimmer MA, Sukotjo C. Stability of cp-Ti and Ti-6Al-4V alloy for dental implants as a function of saliva pH - an electrochemical study. *J Clin Oral Implants Res* 2012 Sep;23(9):1055-62
- 12- Chrcanovic BR, Ribeiro Pedrosa A, Delany Martins M. Chemical and topographic analysis of treated surfaces of five different commercial dental titanium implants. *J Mat. Res* 2012;15 (3) :372-382
- 13- Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ Cochran DL. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 2004; 83:529-33.
- 14- Bagno A, Di Bello C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *J Mater Sci Mater Med* 2004; 15:935-49 .
- 15- Carlsson L, Albrektsson T, Berman C. Bone response to plasma-cleaned titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989; 4: 199–204.
- 16- Aparicio, D. Rodriguez, F.J. Gil. Variation of roughness and adhesion strength of deposited apatite layers on titanium dental implants. *J Mat Sci and Engineering* 2011; 31:320-324
- 17- Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implants surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004; 17(5):536-43
- 18- Wennerberg A, Krol J, Albrektsson T, Albrektsson B. Histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clinical Oral Implants Research* 1996; 6: 24–30.
- 19- Testori T, Wiseman L, Woolfe S, Porter S. A prospective multicenter clinical study of the Osseotite implant four-year interim report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16:193-200.

- 20-Albrektsson, T. & Wennerberg, A. Oral implant surfaces: part I – review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *J Int Prosthodontics* 2004; 17: 536-543.
- 21-Shalabi MM, Gortemaker A, Van't Hof MA, Jansen JA, Creugers NHJ. Implant surface roughness and bone healing: a systematic review. *J Denl Res* 2006; 85: 496–500.
- 22-Brett PM, Harle J, Salih V, Mihoc R, Olsen I, Jones FH. Roughness response genes in osteoblasts. *J Bone* 2004;35:124-133.
- 23-Perrin D, Szmukler MS, Echikou C, Pointaire P, Bernard JP. Bone response to alteration of surface topography and surface composition of sandblasted and acid etched (SLA) implants. *J Clin oral impl Res* 2002; 13:465-9.
- 24-Al-Nawas B, Wagner W, Grotz KA. Insertion torque and resonance frequency analysis of dental implant systems in an animal model with loaded implants. *Int J oral & maxillofac implants.* 2006; 21: 726-73.
- 25-Buser D, Schenk R, Steinemann S, Fiorellini J, Fox C, Stich H17. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 1991; 25:889–902.
- 26-Browne M, Gregson PJ. Effect of mechanical surface pretreatment on metal ions release. *Biomaterials* 2000; 21:385-92.
- 27-Schneider GB, Perinpanayagam H, Clegg M, Zaharias R, Seabold D, Keller J, Stanford C. Implant surface roughness affects osteoblast gene expression. *J den res* 2003; 82: 372-376.
- 28-Tillmanns HW, Hermann JS, Tiffée JC, Burgess AV, Meffert RM. Evaluation of three different dental implants in ligature-induced peri-implantitis in the beagle dog. Part II. Histology and microbiology. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998; 13(1):59-68.
- 29-Zetterqvist L, Feldman S, Rotter B, Vincenzi G, Wennström JL, Chierico A, Stach R. M, Kenealy J. N. A prospective multicenter, randomized-controlled five-year study of hybrid and fully-etched implants for the incidence of peri-implantitis. *J Periodontology* 2010;81:493–501.
- 30-Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, Barbosa M, Planell JA. Corrosion behavior of commercially pure titanium shot blasted with different materials and size of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials* 2003;24:263-73.
- 31-Rajaei A, Daliri joupari M. Effect of Chemical and Mechanical Titanium Surface Treatment on fibroblast attachment and viability. *JRDS.* 2011; 7 (4) :1-10
- 32-Novaeas A, Souza S, de Oliveira P, Souza A. Histomorphometric analysis of the bone-implant contact obtained with 4 different implant surface treatments placed side by side in the dog mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17:377–83.
- 33-Jung UW, Hwang JW, Choi DA, Hu KS, Kwon MK, Choi SH, Kim HJ Surface characteristics of a novel hydroxyapatite-coated dental implant. *J Periodontal Implant Sci* 2012 ;42: 59–63
- 34-Mueller WD, Gross U, Fritz T, Voigt C, Fischer P, Berger G. Evaluation of the interface between bone and titanium surfaces being blasted by aluminium oxide or bioceramic particles. *Clin Oral Implants Res* 2003; 3:349–56.
- 35-Massaro C, Rotolo F, De Riccardis F, Milella E, Napoli A Wieland M, et al. Comparative investigation of the surface of commercial titanium dental implants. Part 1: chemical composition. *J Mater Sci Mater Med* 2002; 13:535–48.
- 36-Braceras I, De Maeztu MA, Alava JI, Gay-Escoda C. In vivo low-density bone apposition on different implant surface materials. *Int j oral and maxillofac surgery* 2009; 38:274-278.
- 37-Cho SA, Park KT. The removal torque of titanium screw inserted in rabbit tibia treated by dual acid etching. *J Biomaterials* 2003; 24:3611–17.
- 38-Trisi P, Lazzara R, Rebaudi A, Rao W, Testori T, Porter SS. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla. *J Periodontology* 2003; 74:945–56.
- 39-Cochran DL, Buser D, Bruggenkate CM, Weingart D, Taylor TM, Simpson JP. The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. *Clin oral implants res* 2002;13:144-153

- 40-Cooper LF, Takabe J, Guo J, Abron A, Holmen A, Ellingsen JE. Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO (2) grit-blasted C.P. titanium endosseous implants. *Biomaterials* 2006;27:926–36.
- 41-Yokoyama K, Ichikawa T, Murakami H, Miyamoto Y, Asaoka K. Fracture mechanisms of retrieved titanium screw thread in dental implants. *Biomaterials*2002; 23:2459–65.
- 42-Gupta A, Dhanraj M, Sivagami G. Status of surface treatment in endosseousimplant: a literary overview. *Indian j dent res* 2010; 21:433-438.
- 43-Sul YT, Johansson C, Wennerberg A, Cho LR, Chang BS Albrektsson T. Optimum surface properties of oxidized implants for reinforcement of osseointegration: surface chemistry, oxide thickness, porosity, roughness, and crystal structure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20:349–59.
- 44-Davies JE.Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Education* 2003; 67:932-949.
- 45-Milev A, Kannangara G, Ben-Nissan B. Morphological stability of hydroxyapatite precursor. *Materials Letters* 2003; 57:1960-1965.
- 46-Gan L, Wang J, Tache A, Valiquette N, Deporter D, Pilliar R. Calcium phosphate sol-gel-derived thin films on porous-surfaced implants for enhanced osteoconductivity. Part II: Short-term in vivo studies. *Biomaterials* 2004; 25:5313-5321.
- 47-Albarova J, Garrido-Lahiguera R, Salinas AJ,Roman J, Bueno-Lozano AL, Gilova R., Vallet-Regí MM. The in vivo performance of a sol-gel glass and a glass-ceramic in the treatment of limited bone defects. *Biomaterials* 2004; 25:4639-4635.
- 48-EliasCN, Meirelles L. Improving osseointegration of dental implants. *Expert review of medical devices*2010; 7: 241-25
- 49-Eriksson C, Lausmaa J, Nygren H. Interactions between human whole blood and modified TiO2-surfaces: influence of surface topography and oxide thickness on leukocyte adhesion and activation. *Biomateria* 2001; 22: 1987-1996
- 50-Osathanon T,Bespinyowong K, Arksornnukit M,Takahashi H, Pavasant P. Human osteoblast-like cell spreading and proliferation onTi-6Al-7Nb surfaces of varying roughness .*J Oral Sci* 2011; 53: 23-30.
- 51-Zou D, He J, Zhang K, DaiJ , Zhang W, Wang S,et al. The Bone-Forming Effects of HIF-1 α -Transduced BMSCs Promote Osseointegration with Dental Implant in Canine Mandible. *PloS ONE*7(3), 2012: e32355. DOI:10.1371/Journal.pone.0032355.
- 52-Chang PC, Lang NP, Giannobile W ;Evaluation of Functional Dynamics during Osseointegration and Regeneration Associated with Oral Implants: A Review .*Clin Oral Implants Res* 2010; 21: 1–12 .
- 53-Zhao, G,Zinger O, Schwartz Z, Wieland M, Landolt D. Boyan B.D. Osteoblastlike cells are sensitive to submicron-scale surface structure. *Clin oral implants res* 2006; 17:258-264.
- 54--Kwak, H.B, Kim J.Y, Kim K.J, Choi M.K, KimJ, Kim K, Shin Y. Lee I, Kim M, Kim H, Chun JW, Cho CH, Hong H, Juhng G, Yoon S, Park K, Bae B, Han J, Oh JK .Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss. *J Biological & pharmaceutical bulletin* 2009; 32: 1193-1198.
- 55-C.Y. Chiang, S.H. Chiou, W.E. Yang, M.L. Hsu, M.C. Yung, M.L. Tsai, L.K. Chen, H.H. Huang. Formation of TiO(2) nano-network on titanium surface increases the human cell growth. *Dent. Mater* 2009; 25: 1022 (1029.)
- 56-B. Groessner-Schreiber, M. Griepentrog, I. Hausteint, W.D. Muller, K.P. Lange, H. Plaque formation on surface modified dental implants. An in vitro study.*J Clin Oral Impl Res* 2001; 12: 543.

