

بازسازی و رشد استخوان به داخل دهانه های جانبی و کانال تو خالی ایمپلنت دندان

چکیده

این مقاله بررسی میکند که آیا استخوان میتواند به داخل یک ایمپلنت فلزی رشد کرده و کیفیت و کمیت خود را در اوایل دوره پس از کاشت حفظ کند. ۱۲ ایمپلنت دندان پیچی تیتانیومی یک تکه (گروه کنترلی) و ۱۲ ایمپلنت دندان ترکیبی با دهانه های جانبی مارپیچی متصل به کانال درونی تو خالی (گروه آزمایشی) پس از ۲ ماه ترمیم بعد از استخراج به صورت دو طرفه در هر ۱/۴ از حوزة های P3, P4, M1 فک پایین ۴ سگ از نژاد بیگل قرار داده شدند. برچسب های فلورسنت استخوان جهت ارزیابی کمی بافت های استخوانی به ترتیب در هفته دوم و چهارم دوره پس از کاشت استفاده شدند. سه ساختار کنترلی و ایمپلنت استخوانی هر حیوان از دو حیوان در هفته های سوم و ششم بعد از ترمیم پس از کاشت تشریح شدند. نمونه های کلسیم زدایی نشده هر ساختار تحلیلی به ترتیب برای بافت شناسی جهت اندازه گیری تماس استخوان با ایمپلنت (BIC) و موضع سطحی استخوان (BA) و همچنین دندان گذاری نانو و اسکن توسط میکروسکوپ الکترونی جهت ارزیابی ماژول ارتجاعی (E) و ترکیب استخوان پوشش دهنده ایمپلنت آماده شدند. مقدار زیادی بافت استخوانی جدید در سطح گروه های ایمپلنتی مشاهده شد. بافت های استخوانی به آسانی در هفته سوم ترمیم پس از کاشت در دهانه های جانبی و کانال درونی تو خالی ایمپلنت آزمایشی رشد می کنند. مقادیر E بافت های استخوانی جدید به اندازه بافت های استخوانی عادی رشد داشتند. نتایج بدست آمده نشان می دهد که ایمپلنت ترکیبی جدید می تواند به داخل معماری درونی رشد کند که این موضوع پایداری سامانه ایمپلنتی را با تقویت یکپارچگی ایمپلنت با سطح استخوان افزایش می دهد.

واژه های کلیدی: ایمپلنت دندان، بازسازی استخوان، دندان گذاری نانو

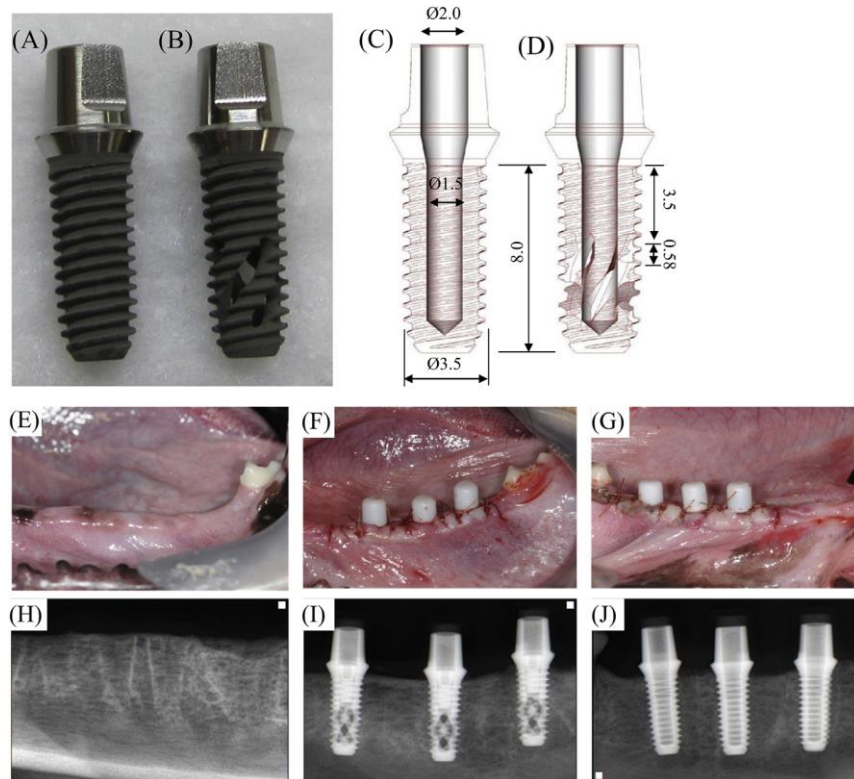
۱. مقدمه

نرخ موفقیت عمل جراحی ایمپلنت بیش از ۹۴٪ است که این امر باعث میشود سالانه بیش از یک میلیون عمل انجام شده و موارد بالینی افزایش یابد (چارپوا و همکاران، ۲۰۱۲؛ پیترسون و همکاران، ۲۰۱۴؛ گرینشتاین و کاوالرو، ۲۰۱۴).

این نرخ موفقیت بالا زمانی تضمین می‌شود که کیفیت و کمیت استخوان محل جراحی جهت کاشت ایمپلنت مساعد باشد. هرچند، اکثر بیمارانی که نیازمند ایمپلنت‌های دندانی هستند به دلیل مشکلات استخوانی دهان که دلیل استخراج اولیه دندان و در نتیجه نبود استخوان شده است، با کمبود استخوان روبرو هستند (گرینشتاین و کاوالرو، ۲۰۱۴؛ تونتی و همکاران، ۲۰۰۸). برای مثال، استخراج دندان و آتروفی ایجاد شده بر اثر تاخیر درمان می‌تواند باعث از دست دادن برآمدگی لثه درونی بالایی شود (وانگ و لنگ، ۲۰۱۲؛ هاروویتز و همکاران، ۲۰۱۲). از این رو تقاضای زیادی برای ایمپلنتی وجود دارد که بتواند همزمان با حفظ پایداری خود تاثیر کیفیت و کمیت استخوان اطراف ایمپلنت را کاهش دهد.

فرآیند پیوند استخوانی نیازمند قرارگیری مستقیم استخوان در سطح ایمپلنت بدون تماس با بافت نرم است (برونسکی، ۱۹۸۸؛ برینمارک و همکاران، ۱۹۷۷؛ باسهارت و همکاران، ۲۰۱۷). علاوه بر پیوند استخوانی در سطح ایمپلنت، بازسازی و رشد استخوان به درون ایمپلنت دندانی توخالی نیز معرفی شد که می‌تواند ثبات سامانه ایمپلنتی را افزایش دهد (ساکاچی، ۲۰۰۰). مشاهده شد که استخوان در حفره‌های عرضی دیواره‌های استوانه‌ای پیکره توخالی داخلی رشد میکند (پیاتلی و همکاران، ۱۹۹۹؛ تاکشیتا و همکاران، ۱۹۹۶). نرخ بقای این سامانه ایمپلنت دندانی توخالی بیش از ۸۵٪ است (تلمن و همکاران، ۲۰۰۶؛ کاروسیسی و همکاران، ۲۰۰۴). هرچند، این سامانه ایمپلنت توخالی با خطر ساختاری کم‌ثباتی جهت تحمل بار به دلیل داشتن حفره‌های جانبی و استوانه‌ای توخالی با کف باز پیکره ایمپلنتی روبرو است (بنکه و همکاران، ۲۰۰۲؛ هلم و همکاران، ۲۰۰۱؛ بوسر و همکاران، ۱۹۹۷).

اخیراً، ایمپلنت دندانی جدیدی با دهانه‌های جانبی مارپیچ متصل به کانالهای داخلی توخالی و دهانه‌های بالایی تولید کرده‌ایم (شکل ۱). این ایمپلنت ترکیبی از شیار بالایی، دهانه‌های جانبی به شیارها در قسمت میانی و کف بسته شده با قسمت شیار پایینی تشکیل شده است. فرضیه ما این است که این معماری ترکیبی از شیارها و دهانه‌ها میتواند باعث رشد درونی موفقیت‌آمیز استخوان به فضای داخلی شده و ثبات مکانیکی سامانه ایمپلنت دندانی را افزایش دهد. از این رو هدف مقاله پیش رو بررسی این موضوع است که آیا استخوان میتواند به داخل فضای ساخته شده در ایمپلنت‌های فلزی رشد کرده و کیفیت و کمیت خود را در اوایل دوره ترمیم پس از کاشت حفظ کند.



شکل ۱. (A) ایمپلنت‌های دندان‌تیانیومی یک تکه مرسوم (گروه کنترلی) و (B) ایمپلنت‌های دندان‌تیانیومی ترکیبی یک تکه با دهانه‌های جانبی مارپیچ (گروه آزمایشی)، (C) طرح‌های مهندسی هر طرح ایمپلنت، (D) دهانه‌های مارپیچ متصل به کانال‌های درونی توخالی (واحد: mm). عکس‌های بالینی (پانل بالایی) و رادیوگرافی (پانل پایینی) فرآیند کاشت. (E)، (H) محل استخراج پس از ۸ هفته از ترمیم پس از کاشت. (F)، (I) ایمپلنت‌های آزمایشی، (G)، (J) ایمپلنت‌های کنترلی.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. مدل حیوانی

چهار سگ بالغ از نژاد بیگل با وزن ۱۰-۱۲ کیلوگرم (۱۲ ماهه) در این مقاله استفاده شده‌اند. تمامی حیوانات دندان‌های کاملی داشتند. پروتکل تحقیقات حیوانی توسط موسسه منابع حیوانی آزمایشگاهی دانشگاه ملی سئول تایید شده است (SNU-170414-13).

۲.۲. ایمپلنت‌های دندان‌تیانیومی

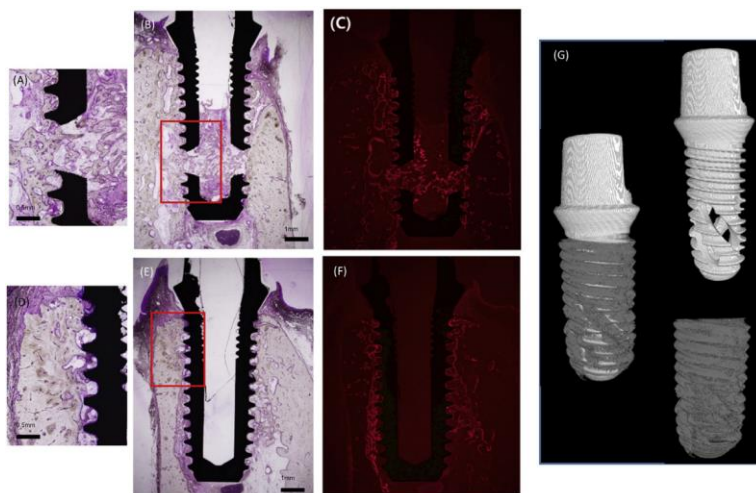
از ایمپلنت‌های دندانی تیتانیومی یک تکه (3.5 mm قطر و 8 mm طول) با کانال‌های توخالی داخلی با سطحی مستحکم و حکاکی شده با اسید (SLA) (شینهونگ، سئول، کره) به عنوان گروه کنترلی در آزمایشات حیوانی استفاده شدند (شکل 1 A,C). سپس ایمپلنت‌های دندانی ترکیبی با اصلاح ایمپلنت‌های دندانی مرسوم جهت داشتن دهانه‌های جانبی مارپیچ متصل به کانال درونی توخالی به عنوان گروه کنترلی تولید شدند (شکل 1 B,D). بعد (0.58 mm طول) دهانه‌های جانبی مارپیچ با اشاره به مقالات قبلی مشخص می‌شود که از رشد داخلی استخوان در ایمپلنت‌های تیتانیومی پرمنفذ (اندازه‌های منفذ 0.309، 0.632 و 0.956 mm) استفاده میکنند (تانیگوچی و همکاران، 2016). در نتیجه تحقیقات انجام شده نشان میدهد که ایمپلنتی با منفذ 0.632 mm بیشترین قدرت مکانیکی، ثبات بالا و رشد درونی سریع دو هفته‌ای پس از کاشت را ارائه میدهد. بسیاری از مقالات دیگر نیز از ایمپلنت‌های فلزی منفذدار با اندازه‌ای بین 0.5 mm و 0.7 mm استفاده کرده‌اند که رشد درونی قابل توجهی به داخل منفذ داشته‌اند (وانگ و همکاران، 2017؛ شاه و همکاران، 2016).

۲.۳. فرآیند جراحی

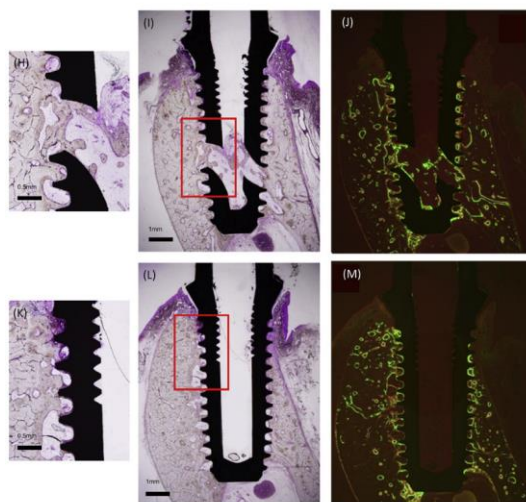
حیوانات تحت بیهوشی کلی قرار گرفته و محل جراحی نیز با لیدوکائین هیدروکلرید ۲٪ و 1:100000 اپی نفرین بی‌حس شد (لینسوپان، فرانسه). تمامی دندان‌های آسیا و آسیای کوچک (P1-M1) به صورت دوطرفه کشیده شدند (شکل 1 E,H). بعد از ۲ ماه دوره ترمیم پس از استخراج، ایمپلنت‌های دندانی طبق مدل split-mouth به صورت دوطرفه در هر ۱/۴ از مواضع P3, P4, M1 فک بالا قرار داده شدند (شکل 1 F,G,I,J). پس از کاشت، یک پیچ مجاورتی در دهانه بالایی متصل به کانال درونی توخالی هر ایمپلنت قرار داده شد. سپس از یک سرپوش ترمیمی مخصوص پلاستیکی جهت پوشش قسمت مجاورتی ایمپلنت دندانی یک تکه استفاده شد که قسمت بالایی بافت نرم لثه را به نمایش می‌گذارد. از برچسب‌های استخوانی فلورسنت جهت ارزیابی کیفی استخوان تازه تشکیل شده و بازسازی ایمپلنت‌های مجاور استفاده شد. از زیلنول نارنجی (سیگما سن لولئیس، MO) و کالسین سبز (سیگما سن لولئیس، MO) به ترتیب در هفته دوم و چهارم دوره پس از کاشت استفاده شد (شکل 2). دو حیوان در هفته سوم و دو حیوان باقی‌مانده در هفته ششم پس از کاشت فدا شدند.

۲.۴. توموگرافی میکرو محاسبه شده (میکرو CT)

فک پایین توسط اره الماسی و داخل مایع به صورت بلوکی برداشت شدند (EXAKT، نوردرستد، آلمان). فکها داخل بفر فرمالین خنثی ۱۰٪ قرار داده شده و بوسیله تعدادی محلول اتانول و با افزایش غلظت خشک شدند. سپس، بلوکها داخل فیلمهای رزین قرار داده شده و توسط میکرو-CT (SkyScan1172-D، کونتیج، بلژیک) با وکسل $16 \times 16 \times 16 \mu\text{m}^3$ در شرایط یکسان اسکن 100 kV، 100 μA ، ۰.۴ درجه چرخش در هر تابش، ۵ فریم در هر تابش و زمان نمایش 885 ms اسکن شدند. تصاویر اسکن شده با همان اندازه وکسل بازسازی شدند. حوزه سطحی ایمپلنت و استخوان تا 300 μm از سطح ایمپلنت با استفاده از نرم‌افزار تصویربرداری جدا شدند (تصویر J، NIH) تا تصویری سه بعدی از بافت استخوانی التیام یافته اطراف ایمپلنت آزمایشی بدست آید (شکل 2G).



سه هفته

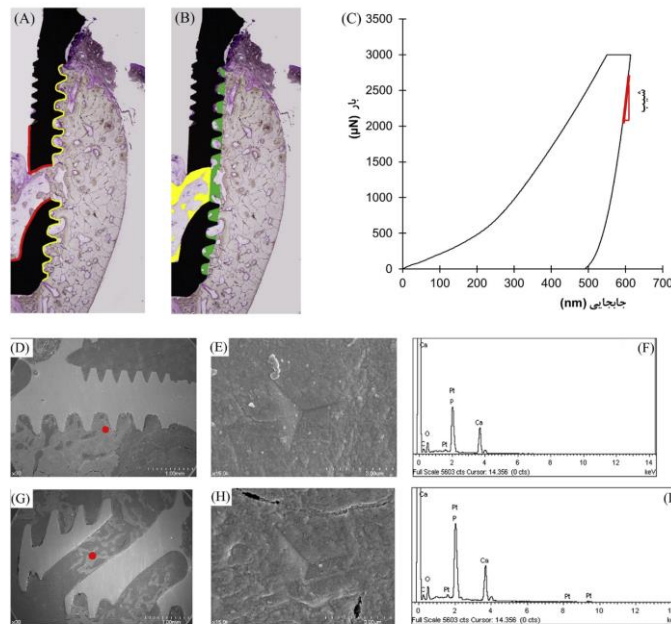


شش هفته

شکل ۲. بافت‌شناسی سامانه ایمپلنت پس از سه و شش هفته از ترمیم پس از کاشت در گروه‌های آزمایشی (A) (B) (H) و گروه‌های ایمپلنت (L) (D) (E) (K). (A) (D) (H) (K) به ترتیب مناطق بزرگنمایی شده کادرهای قرمز در (B) (E) (I) (L) میباشند. (C) (F) (J) (M) تصاویر فلورسنت بافت‌های استخوانی تازه تشکیل شده‌ای هستند که در مدت دو هفته با زیلنول نارنجی (قرمز) و در مدت چهار هفته پس از کاشت با کالسین (سبز)، علامت‌گذاری شده‌اند. (G) تصویر Micro-CT بافت استخوانی ترمیم شده $300 \mu\text{m}$ دربرگرفته ایمپلنت آزمایشی در هفته سوم. ایمپلنت و استخوان به صورت دیجیتالی از هم جدا شده‌اند.

۲.۵. بافت‌شناسی و تحلیل هیستومورفومتريک

ایمپلنت استخوانی کلسیم‌زدایی نشده در رزین در جهت دهان-زبان به صورت عرضی تشریح شده و با استفاده از یک سامانه برش و آسیاب به ضخامت نهایی کمتر از $50 \mu\text{m}$ رسیدند (EXAKT Apparatebau، نوردرستد، آلمان). تمامی فرآیندها با آب انجام شدند. نمونه‌های تشریح شده توسط محلول‌های مختلف رنگ‌آمیزی شدند (Polyscience آمریکا) (شکل ۲). در هر دو گروه کنترلی و ایمپلنت آزمایشی، تماس ایمپلنت با استخوان (BIC, mm) در امتداد خط شیار ایمپلنت (شکل 3A، خط زرد) اندازه‌گیری شد، و حوزه سطحی ایمپلنت-استخوان (BA, mm^2) نیز به عنوان حوزه پایینی نوک شیار و خط شیار بعدی بین شیارهای ایمپلنت شناخته شده است (شکل 3B، حوزه سبز). در گروه ایمپلنت آزمایشی، BIC و BA دهانه‌های جانبی و کانال‌های پایینی پیچ نیز در امتداد خطوط داخلی (شکل 3A، خط قرمز) و به عنوان بافتهای استخوانی درون ایمپلنت اندازه‌گیری شدند. درصد (BIC(%)) BIC با محاسبه نسبت BIC به طول خط شیار و درصد (BA(%)) BA نیز با نسبت BA به حوزه کلی شیار بدست آمد. (BIC (%)) و (BA (%)) رشد درونی استخوان به داخل دهانه‌های جانبی و کانال‌های داخلی توخالی با استفاده از نسبت BIC به طول کلی خطوط سطحی و نسبت BA به حوزه کلی زیر پیچ محاسبه شدند.



شکل ۳. نمای شماتیک مناطق اندازه‌گیری شده برای تحلیل هیستومورفومتریک. مناطق اندازه‌گیری (A) تماس استخوان با ایمپلنت (BIC) و (B) حوزه سطحی استخوان-ایمپلنت (BA) که با خط زرد مشخص شده است: طول کلی سطح ایمپلنت، خط قرمز: طول کلی دهانه‌های جانبی و کانال درونی توخالی، منطقه سبز: حوزه استخوانی تازه تشکیل شده مجاور شیار، منطقه زرد: منطقه استخوانی تازه تشکیل شده در دهانه‌های جانبی و کانال درونی توخالی (رشد درونی). (C) شیب جابجایی باردندان‌گذاری نانو استفاده شده برای مازول کاهش یافته (E_R). اسکن تصاویر میکروسکوپ الکترونی (SEM) (D) سطح مجاور ایمپلنت و استخوان خارج از شیارها، (G) درون دهانه‌های جانبی همان سامانه ایمپلنت آزمایشی، و (E) (H) اشکال هرمی بافت استخوانی (نقطه قرمز در (D) و (G)). (F) (I) تحلیل طیف سنجی پراکندگی انرژی (EDS) تصاویر SEM مناطق دندان‌گذاری نانو. غلظت بالای کلسیم (CA) و فسفر (P) نشانگر تشکیل بافت استخوانی جدید در مجاورت سطح فلزی ایمپلنت می‌باشد. اوج پلاتینیوم (Pt) از فرآیند پوششی سطح نمونه ایجاد می‌شود.

۲,۶ دندان‌گذاری نانو

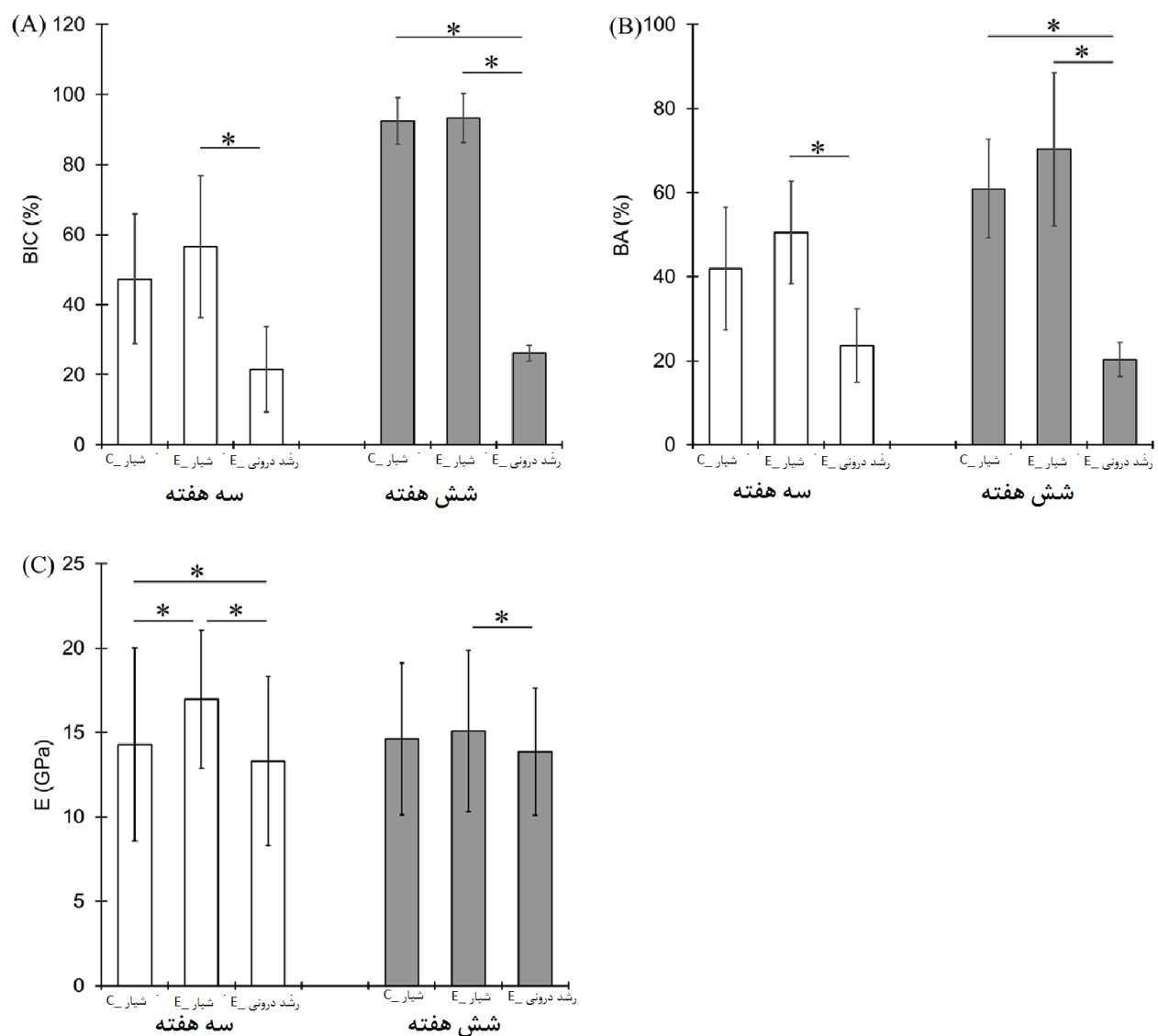
نمونه‌های بدست آمده به غیر از موارد بافت‌شناسی پس از جلا دادن با خمیر الماس $1\mu\text{m}$ و جلادهنده‌ای کند تحت دندان‌گذاری نانو قرار گرفتند (بولر، لیک بلاف، IL). در کل ۱۲ ساختار ایمپلنت-استخوان که شامل سه نمونه از هر گروه کنترلی و ایمپلنت آزمایشی در هفته سوم و ششم پس از کاشت موفقیت‌آمیز می‌شود، جهت دندان‌گذاری نانو معرفی شدند.

مقادیر ماژول ارتجاعی (E) بافت استخوانی قبل از کاشت و رشد درونی به داخل ایمپلنت با داخل کردن نوک دندان‌گذار هر می الماس بکروویچ اندازه‌گیری شدند (UBI-1، هیسیترون، مینیاپولیس، MN). دندان‌گذار با کنترل بار نرخ کنترلی 300 $\mu\text{N/s}$ و با پیک بار $3000\mu\text{N}$ اداره شد. طیف عمق ورود بار $524.25 \pm 108.7\text{ nm}$ بود. در طی فرآیند خالی کردن بار پس از نگه داشتن آن به مدت ۳۰ ثانیه، ماژول ارتجاعی دندان‌گذاری نانو (E) از طریق معادله زیر (1) بدست آمد (الیویر و فار، ۲۰۰۴).

$$\frac{1}{E_r} = \frac{(1 - \nu_s^2)}{E_s} + \frac{(1 - \nu_i^2)}{E_i} \quad (1)$$

E_r (ماژول کاهش یافته) از شیب فشار-جابجایی بدست می‌آید. E_s ماژول ارتجاعی (E) نمونه و ν نشانگر نسبت پویسون است. در دندان‌گذار الماسی معمولاً از مقادیر $E_i=1141\text{ GPa}$ و $\nu_i = 0.07$ استفاده می‌شود. نسبت پویسون استخوان ۰,۳ قرار داده شد.

دندان‌گذاری در سطح بافت استخوان مجاور شیار ایمپلنت (منطقه سبز (BA) در شکل 3B) و بافت استخوانی موجود ($>300\mu\text{m}$) ایمپلنت (قبلی) گروه‌های کنترلی و ایمپلنت آزمایشی انجام شد. در گروه آزمایشی، دندان‌گذاری‌های اضافی برای بافت‌های استخوانی جدید رشد یافته در دهانه‌های جانبی و کانال‌های داخلی توخالی زیر پیچ (رشد درونی) انجام شد (منطقه زرد (BA) در شکل 3B). مناطق دندان‌گذاری با مقایسه تصاویر ساختارهای ایمپلنت-استخوان مشخص شدند، که توسط میکروسکوپ نوری دندان‌گذار نانو و میکروسکوپ فلورسنت جهت شناسایی بافت‌های استخوانی تازه تشکیل شده در دوره ترمیم پس از کاشت ثبت شده‌اند (شکل 2CFJM).



شکل ۴. مقایسه (A) درصد تماس استخوان با ایمپلنت (BIC(%))، (B) مناطق سطحی ایمپلنت و استخوان (BA (%))،

(C) ماژول ارتجاعی دندان‌گذاری نانو، (E) مقادیر مناطق مختلف در هفته‌های سوم و ششم. $p < 0.031$

۲.۷. میکروسکوپ الکترونی اسکن انتشار میدانی (FE-SEM)

جهت تایید یافته‌ها، تصویربرداری توسط FE-SEM (S-4700، هیتاچی، توکیو، ژاپن) مجهز شده به طیف‌سنج اشعه x توزیع‌کننده انرژی (EDX) انجام شد (EMAX H7200، هوبیرا کیوتو، ژاپن). نمونه‌ها جلا داده شده و به مدت ۱۲۰ ثانیه تحت پوشش پلاتینیومی قرار گرفتند. شرایط عملیاتی FE-SEM در انرژی نوری الکترونی 10 kV قرار داده شد. پردازش دیجیتال تصویر و تحلیل‌ها در مناطق دندان‌گذاری انجام شدند (شکل 3D-1).

۲.۸. تحلیل آماری

مقاله پیش رو ۱۲ ساختار کنترلی و ۱۲ ساختار ایمپلنت آزمایشی (۳ ایمپلنت دندان کنترلی و آزمایشی از هر حیوان) از دو حیوان در هفته سوم و ششم دوره ترمیم پس از کاشت بدست آورده است. در کل ۲۳ برش (۵ مورد کنترلی و ۶ مورد آزمایشی در هفته سوم، و ۶ مورد کنترلی و ۶ مورد آزمایشی در هفته ششم). در کل از ۱۲ برش (۳ مورد کنترلی و ۳ مورد آزمایشی در هفته‌های سوم و ششم) در امر دندان‌گذاری استفاده شده است. همانطور که در مقالات قبلی نشان داده شده است مقادیر خطاهای اندازه‌گیری در فرآیند جستجوی سطح دندان‌گذاری و داده‌های خارج از محدوده آماری، حذف شده‌اند (هافلر و همکاران، ۲۰۰۰؛ کیم و همکاران، ۲۰۱۰). از این رو، داده‌های دندان‌گذاری نانو کسب شده از ۳۵۵۲ مورد دندان‌گذاری (۷۴۸ شیار و ۶۵۱ منطقه موجود برای گروه‌های کنترلی و ۷۰۴ مورد رشد درونی، ۷۸۳ شیار و ۶۶۶ منطقه موجود برای گروه آزمایشی) در تحلیل فعلی گنجانده شده‌اند. تحلیل دوطرفه و سپس آزمایش Tukey-Kramer Post hoc برای هر یک از متغیرهای وابسته ((BIC(%))، (BA (%)) و (E) در دوره پس از کاشت انجام شد (هفته سوم و ششم)، و مناطق مربوطه (رشد درونی، شیار، موجود) به عنوان متغیرهای مستقل در هر گروه ایمپلنتی (کنترلی و آزمایشی) قرار داده شدند. اهمیت آماری $p < 0.05$ میباشد.

۳. نتایج

تمامی موارد کاشتی با موفقیت انجام شده و هیچ مشکلی در دوره ترمیم پس از کاشت دیده نشد. بافت‌های استخوانی تازه تشکیل شده در سطوح استخوان-ایمپلنت هر دو گروه‌ها در هفته سوم و ششم دوره ترمیم پس از کاشت مشاهده شد (شکل ۲). در گروه ایمپلنت آزمایشی، استخوان جدید با موفقیت توانست به دهانه‌های جانبی و کانال‌های درونی توخالی رشد کند، که این موضوع باعث ایجاد پل‌هایی بین استخوان‌های آلوئولار اطراف ایمپلنت شد. تصاویر میکروسکوپی فلورسنت به وضوح بافت‌های استخوانی جدید قرمز مجاور به شیارهای ایمپلنتی را در هفته سوم و ترکیب بافت‌های استخوانی قرمز و سبز را در هفته ششم دوره ترمیم پس از کاشت نشان می‌دهد. در گروه آزمایشی، بافت‌های استخوانی تازه تشکیل شده در دهانه‌های جانبی و کانال‌های داخلی نیز همانند مناطق شکاری برچسب‌گذاری شدند.

جدول ۱ مقایسه درصد BIC (%) و BA (%), و ماژول ارتجاعی (E) مناطق مختلف موجود در گروه‌های کنترلی و ایمپلنت آزمایشی (شیار C_ کنترلی و آزمایشی) در دوره پس از کاشت (هفته سوم و ششم). داده‌ها به صورت \pm میانگین انحراف معیار هر پارامتر ارائه شده‌اند.

هفته	شیار C_		شیار E_		رشد درونی E_	
	3	6	3	6	3	6
BIC (%)	47.381 ± 18.581 $p < 0.001$	92.497 ± 6.655	56.552 ± 20.196 $p < 0.002$	93.382 ± 6.979	21.585 ± 12.235 $p = 0.489$	26.166 ± 2.251
BA (%)	41.962 ± 14.631 $p = 0.052$	60.967 ± 11.744	50.506 ± 12.229 $p = 0.052$	70.311 ± 18.259	23.590 ± 8.741 $p = 0.437$	20.287 ± 4.094
E (GPa)	14.289 ± 5.738 $p = 0.380$	14.623 ± 4.491	16.964 ± 4.104 $p < 0.001$	15.082 ± 4.773	13.316 ± 5.008 $p = 0.158$	13.864 ± 3.756

مقادیر BIC (%) و BA (%) مناطق شیاری تفاوت چندانی بین گروه کنترلی (شیار C_) و گروه آزمایشی (شیار E_) در هفته سوم و ششم ($P < 0.0001$) (اشکال ۳ و 4A,B) نداشتند، با وجود اینکه از هفته سوم تا ششم افزایش یافته بودند ($P < 0.0001$) (جدول ۱). منطقه رشد درونی (رشد درونی E_) BIC (%) و BA (%) بسیار کمتری نسبت به شیار (شیار E_) مناطق گروه آزمایشی در هفته سوم و ششم ($P < 0.0001$) داشت، در حالی که این مقادیر در هفته سوم و ششم تفاوت چندانی نداشتند ($P < 0.0001$). مقادیر BIC (%) و BA (%) تفاوت چندانی بین شیار E_ و رشد درونی E_ در هفته سوم ($P < 0.0001$) نداشتند، در حالی که منطقه رشد درونی E_ در هفته سوم مقدار بسیار کمتری نسبت به منطقه شیار داشت ($P < 0.0001$).

مناطق موجود (18.925 ± 4.622 GPa) مقادیر (E) ماژول ارتجاعی بسیار بیشتری نسبت به سایر مناطق مستقل از گروه‌های ایمپلنتی و دوره‌های پس از کاشت ($P < 0.0001$) داشتند. مقادیر E مناطق شیار E_ بسیار بیشتر از مناطق شیار C_ بودند ($P < 0.0001$) در حالی که این مقدار برای رشد درونی E_ بسیار کمتر از هر دو منطقه شیاری در هفته سوم بود ($P < 0.0001$) (شکل 4C). منطقه رشد درونی E_ مقادیر E بسیار کمتری نسبت به منطقه شیار E_ داشت، ($P = 0.0003$) داشت،

در حالی که تفاوت چندانی با شیار_C در هفته ششم نداشت ($P=0,099$). غلظت بالای کلسیم (Ca) و فسفر (P)، که ترکیبات اصلی استخوان میباشند، در مناطق دندان‌گذاری نانو در هفته سوم پس از کاشت شناسایی شدند (شکل 3F,1). نسبت $\% \text{ اتمی Ca/P}$ در شیار_E، رشد درونی_E و مناطق موجود به ترتیب ۱,۴۲ (۲۰,۲۷/۱۴,۴۲)، ۱,۳۷ (۱۹,۱۳/۱۳,۹۷) و ۱,۶۵ (۳۰,۱۲/۱۸,۲) میباشند.

۴. بحث

ایمپلنت دندان‌تری جدید به نوعی طراحی شده است که دهانه‌های جانبی استوانه‌ای و کانال‌های داخلی توخالی را ترکیب کند، که باعث رشد درونی استخوان به داخل ایمپلنت میشود. دهانه‌های جانبی از قسمت میانی ایمپلنت دندان‌تری پیچی مرسوم به داخل شیارها سوراخ می‌شوند. از این رو، این طرح مفهومی را میتوان در هر ایمپلنتی به کار برد. شیارهای قسمت بالایی در تماس با منطقه استخوانی پروستتال می‌توانند باعث ثبات سامانه ایمپلنت ترکیبی شوند که مانند سامانه ایمپلنتی در شرایط اولیه بارگذاری است. رشد درونی استخوان در فضای داخلی ایمپلنت ترکیبی با تماس استخوان با سطوح ایمپلنتی در طول شرایط بارگذاری باعث تقویت ثبات اولیه می‌شود. همچنین، شیارهای کف بسته موجود در قسمت میانی و پایینی برای ارائه قدرت بالای مکانیکی به ایمپلنت و افزایش تحمل بار آن و تقویت تماس ایمپلنت با استخوان طراحی شده‌اند. از این رو، این ترکیبات معماری جدید به خطر احتمالی عدم ثبات ایمپلنت-های توخالی پیشین غلبه می‌کنند، که از ظروف توخالی استوانه‌ای کف باز تشکیل شده‌اند. با اینکه قسمت شیار بالایی در مطالعات حیوانی فعلی 3.5 mm میباشند، پیشنهاد میشود که این اندازه جهت اجتناب از خسارت به استخوان به 4 mm تغییر یابد (کیم، ۲۰۱۷؛ استانداردسازی، ۲۰۰۷). به علاوه، از آنجایی که کانال داخلی به دهانه بالایی و جانبی متصل است، می‌توان از دارودهی محلی جهت تقویت بازسازی و رشد استخوان به سمت فضای آزاد بهره برد. تمرکز مقاله فعلی بر روی تایید کاربرد این ساختار ترکیبی در افزایش یکپارچگی پیکره ایمپلنتی با بافت استخوانی رشد یافته در داخل و سطح ایمپلنت است.

همانطور که با برجسب‌های فلورسنت دیده می‌شود بافت‌های جدید استخوانی به طور مداوم در مناطق شیار با ترمیم پس از کاشت طولانی افزایش یافتند (شکل ۲). استخوان سطحی مجاور شیارها به دلیل جراحی‌های شدید کاشت

آسیب دیده‌اند (باسه‌ارت و همکاران، ۲۰۱۷؛ اینسوا و همکاران، ۲۰۱۷). بازده فعال استخوان با تعویض استخوان آسیب دیده با استخوان اولیه و سپس با استخوان بالغ ثانویه تحریک میشود. جذب استخوانی پس از کاشت در مدل حیوانی حدود دو هفته به طول می‌انجامد (برگلاند و همکاران، ۲۰۰۳؛ باسه‌ارت و همکاران، ۲۰۱۷). طول مدت چرخه بازسازی استخوان که شامل فعالسازی و جذب و سپس تشکیل می‌باشد در سگ‌ها حدود ۱۲ هفته است (گرتو و همکاران، ۱۹۹۵). این مشاهدات در مقاله پیش رو به این معنی هستند که، قرارگیری بافت‌های استخوانی جدید در شیارها باعث افزایش تماس استخوان و ایمپلنت و ترمیم ۶ هفته‌ای پس از کاشت میشود.

عجیب‌ترین یافته این مقاله بافت‌های استخوانی جدید رشد یافته در دهانه‌های جانبی و اتصال یافته به کانال درونی توخالی در هفته سوم ترمیم پس از کاشت میباشد (شکل ۲). بافت‌های استخوانی ترابکولار در دهانه‌های جانبی و کانال‌های داخلی شبیه تشکیل استخوان میباشد، که از استخوان سطحی اطراف ایمپلنت رشد میکند. در حالی که بافت‌های استخوانی جدید در فضاهای داخلی در هفته سوم دیده می‌شود، تماس ایمپلنت با استخوان و مناطق مختلف افزایش چندانی نداشته و تا هفته ششم حفظ شدند. قبلاً اظهار شده است که سطح تماس بالای استخوان ترابکولار جهت تقویت بازده استخوان دسترسی بیشتری برای سلولهای استخوانی دارد (سیمن، ۲۰۱۳؛ آلن و همکاران، ۲۰۱۱). همانند معماری ترابکولار، فضای باز داخلی ایمپلنت ترکیبی باعث تقویت رگ‌زایی و اکسیژن‌رسانی و ارائه متابولیت جهت بکارگیری سلولهای استخوانی برای افزایش بازده استخوان بدون تغییر مقدار استخوان میشود. به مطالعات بیشتری نیاز داریم تا آنژیوژن‌های درگیر در بازسازی و رشد استخوان و فضای باز داخلی که نهایتاً با استخوان پر می‌شود را بیابیم.

مقادیر بسیار کم (E) مازول ارتجاعی دندان‌گذاری نانو بافت‌های استخوانی سطحی موجود نشان می‌دهد که بافت‌های استخوانی سطحی تازه تشکیل شده، محتوای معدنی کمتری دارند. بازسازی فعال بافت استخوانی جدید رشد یافته به داخل فضای باز داخلی باعث ایجاد بافت‌های استخوانی با محتوای معدنی و مقادیر (E) کمتر میشود. قبلاً اشاره شده است که بلوغ استخوان ترابکولار در سطح ایمپلنت را میتوان پس از ۸ هفته ترمیم بعد از کاشت مشاهده کرد (باسه‌ارت و همکاران، ۲۰۱۷). هرچند، در این مقاله مشاهده کردیم که بافت‌های استخوانی تازه تشکیل شده قدرت برابری با

بافت‌های استخوانی عادی داشته و مقادیر (E) بالاتری از 5 GPa مستقل از دوره ترمیم پس از کاشت داشتند. یک یافته قابل توجه این است که مقادیر E مناطق شیاری ایمپلنت ترکیبی در هفته سوم ترمیم پس از کاشت بسیار بیشتر از مناطق شیاری گروه کنترلی بودند (شکل 4C). این نتایج به این معنی است که فضاهای باز به ترکیبات معدنی بافت‌های استخوانی سطحی جدید مجاور دهانه‌های جانبی در مراحل اولیه یکپارچه‌سازی استخوانی کمک میکنند.

نسبت اتمی Ca/P شیاری $E_{\text{شیاری}}$ و رشد درونی $E_{\text{درونی}}$ بسیار کمتر از مناطق موجود بودند. این نتایج با مقادیر کمتر E دندانه-گذاری نانو اندازه‌گیری شده در شیارها و مناطق رشد درونی نسبت به مناطق موجود، همخوانی دارند. اظهار کرده‌ایم که بازده فعال استخوان در سطح ایمپلنت-استخوان باعث ایجاد بافت‌های استخوانی جوان‌تر میشود که باعث ایجاد ویژگیهای مکانیکی کمتر استخوان‌های سطحی نسبت به استخوان‌های موجود جدا از ایمپلنت با روشهای درمانی و دوره‌های ترمیم پس از کاشت متفاوت (کیم و همکاران 2016b) و بازسازی و رشد استخوانی هدایت شده (جانسون و همکاران 2018) مناطق مستقل دهانی و زبانی میشود. همچنین مشاهده شد که بافت‌های استخوانی سطحی در ایمپلنت‌های منفذدار و ویژگیهای بالغ کمتری داشتند (شاه و همکاران، 2016، 2019). ایمپلنت منفذدار Ti6Al4V توسط چاپگر سه بعدی و تکنیک ذوب نوری الکترونی (EBM) تولید شده و در اپی فیز استخوان ران گوسفند قرار داده شد.

بافت‌های استخوانی سطحی مجاور سطوح نرم ایمپلنت رشد یافته داخل سطح منفذدار EBM نسبت Ca/P اتمی کمتر و محتوای ارگانیک، کانال‌های استخوانی در هر حفره استخوانی و چگالی استخوانی بیشتری نسبت به بافت‌های استخوانی محلی بودند. این مشاهدات مدرن بر مبنای اسکن میکروسکوپ الکترونی نشانگر این میباشند که بافت‌های استخوانی جدید ترکیباتی جوان‌تر در سطح ایمپلنت-استخوان و داخل منافذ ایمپلنت دارند. از سوی دیگر، بارگذاری مشبک به طور مداوم با حفظ ثبات مکانیکی سامانه ایمپلنت باعث تحریک بازسازی فعال استخوان سطحی تا 5 سال پس از ترمیم کاشت میشود (بالداساری و همکاران، 2012؛ پیاتلی و همکاران، 2014). بافت‌های استخوانی با محتوای معدنی کم و محتوای ارگانیک بالا ویژگیهای ایستا و ویسکوالاستیک پویای وابسته به زمان بیشتری دارند (کیم و همکاران، 2015؛ 2016b؛ لس و همکاران، 2004؛ ویگوئوت کارین و همکاران، 2006). از این رو، این نتایج شناختی ارائه میدهند که، بافت‌های استخوانی سطحی جدید مزایایی در جذب و توزیع انرژی بارگذاری در سامانه‌های ایمپلنتی دارند.

و این موضوع نقش مهمی در موفقیت بلندمدت سامانه ایمپلنتی دارد. تحقیقات آتی میبایست روابط بین تغییرات ترکیبی و ساختاری بافت‌های استخوانی سطحی و ثبات مکانیکی سامانه ایمپلنتی را ارزیابی کنند.

از این رو، محدودیت این مقاله این است که ثبات مکانیکی سامانه ایمپلنتی ارزیابی نشده است. به طور قطع مشخص نشده است که آیا رشد درونی استخوان باعث تقویت قدرت تحمل بار ایمپلنت ترکیبی در مقایسه با ایمپلنت کنترلی پیچی مرسوم می‌شود. هرچند، یافته‌های فعلی اهمیت کمیت و کیفیت بازسازی و رشد استخوان در فضای باز داخلی و همچنین قرارگیری استخوان در سطوح ایمپلنتی مجاور شیارها را تایید میکنند که عوامل مهمی جهت حفظ ثبات سامانه ایمپلنتی در بارگذاری میباشند. یک محدودیت دیگر این است که نتایج فعلی بدون بارگذاری داخلی در سامانه‌های ایمپلنتی بدست آمده‌اند. مشاهده شده است که بارگذاری میتواند باعث تحریک بازسازی در سطح ایمپلنت شود (بالداساری و همکاران، ۲۰۱۲) اما تاثیرات آن بر رشد درونی استخوان در فضای داخلی ایمپلنت بررسی نشده است. تمرکز مقاله پیش رو بر فرآیند اولیه ترمیم پس از کاشت و پیش از بارگذاری عملی بوده است.

۵. نتیجه‌گیری

اندازه و معماری دهانه‌های جانبی مارپیچ و کانال درونی توخالی در قسمت میانی ایمپلنت دندان‌های ترکیبی یک تکه باعث رشد درونی استخوان در اوایل دوره ترمیم پس از کاشت می‌شود. بافت استخوانی جدید رشد یافته در فضای داخلی کیفیت قابل مقایسه با بافت استخوانی عادی داشت. کمیت استخوان جدید در قسمت شیار ایمپلنت ترکیبی شبیه کمیت ایمپلنت پیچی مرسوم بود. دهانه‌های جانبی نیز می‌توانند باعث افزایش کیفیت بافت‌های استخوانی جدید در اوایل دوره ترمیم پس از کاشت شوند. این نتایج مهر تاییدی بر تاثیرگذاری مفهوم فضای باز در ایمپلنت‌های ترکیبی جدید به عنوان سکویی جهت رشد فعال استخوان میباشند. موارد بکارگیری آتی میتواند شامل دارودهی محلی از طریق حفره بالایی ایمپلنت ترکیبی جهت درمان لانه‌گزینی و تقویت بازسازی و رشد استخوان در مناطقی با استخوان کمتر، نقص حیاتی اندازه و بلند کردن سینوس باشد. با موفقیت این رویکردها، سامانه ترکیبی فعلی میتواند باعث گسترش مفهوم مرسوم یکپارچگی استخوانی شود.

References

- Allen, M.R., Turek, J.J., Phipps, R.J., Burr, D.B., 2011. Greater magnitude of turnover suppression occurs earlier after treatment initiation with risedronate than alendronate. *Bone* 49, 128–132 doi:S8756-3282(10)01354-2 [pii]10.1016/j.bone.2010.07.011.
- Baldassarri, M., Bonfante, E., Suzuki, M., Marin, C., Granato, R., Tovar, N., Coelho, P.G., 2012. Mechanical properties of human bone surrounding plateau root form implants retrieved after 0.3-24 years of function. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 100, 2015–2021. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32786>.
- Behneke, A., Behneke, N., d'Hoedt, B., 2002. A 5-year longitudinal study of the clinical effectiveness of ITI solid-screw implants in the treatment of mandibular edentulism. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 17, 799–810.
- Berglundh, T., Abrahamsson, I., Lang, N.P., Lindhe, J., 2003. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin. Oral Implant. Res.* 14, 251–262.
- Bosshardt, D.D., Chappuis, V., Buser, D., 2017. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontol* 73, 22–40. <https://doi.org/10.1111/prd.12179>. 2000.
- Branemark, P.I., Hansson, B.O., Adell, R., Breine, U., Lindstrom, J., Hallen, O., Ohman, A., 1977. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.* 16, 1–132.
- Brunski, J.B., 1988. Biomaterials and biomechanics in dental implant design. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 3, 85–97.
- Buser, D., Mericske-Stern, R., Bernard, J.P., Behneke, A., Behneke, N., Hirt, H.P., Belser, U.C., Lang, N.P., 1997. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin. Oral Implant. Res.* 8, 161–172.
- Charyeva, O., Altynbekov, K., Zhartybaev, R., Sabdanaliev, A., 2012. Long-term dental implant success and survival—a clinical study after an observation period up to 6 years. *Swed. Dent. J.* 36, 1–6.
- Garetto, L.P., Chen, J., Parr, J.A., Roberts, W.E., 1995. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent.* 4, 235–243.
- Greenstein, G., Cavallaro, J., 2014. Failed dental implants: diagnosis, removal and survival of reimplantations. *J. Am. Dent. Assoc.* 145, 835–842. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.28>.
- Hellem, S., Karlsson, U., Almfeldt, I., Brunell, G., Hamp, S.E., Astrand, P., 2001. Nonsubmerged implants in the treatment of the edentulous lower jaw: a 5-year prospective longitudinal study of ITI hollow screws. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 3, 20–29.
- Hoffler, C.E., Moore, K.E., Kozloff, K., Zysset, P.K., Brown, M.B., Goldstein, S.A., 2000. Heterogeneity of bone lamellar-level elastic moduli. *Bone* 26, 603–609.
- Horowitz, R., Holtzclaw, D., Rosen, P.S., 2012. A review on alveolar ridge preservation following tooth extraction. *J. Evid. Based Dent. Pract.* 12, 149–160. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70029-5](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70029-5).
- Insua, A., Monje, A., Wang, H.L., Miron, R.J., 2017. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J. Biomed. Mater. Res. A* 105, 2075–2089. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36060>.
- Johnson, T.B., Siderits, B., Nye, S., Jeong, Y.H., Han, S.H., Rhyu, I.C., Han, J.S., Deguchi, T., Beck, F.M., Kim, D.G., 2018. Effect of guided bone regeneration on bone quality surrounding dental implants. *J. Biomech.* 80, 166–170. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.08.011>.
- Karoussis, I.K., Bragger, U., Salvi, G.E., Burgin, W., Lang, N.P., 2004. Effect of implant design on survival and success rates of titanium oral implants: a 10-year prospective cohort study of the ITI dental implant system. *Clin. Oral Implant. Res.* 15, 8–17.

- Kim, D.G., Elias, K.L., Jeong, Y.H., Kwon, H.J., Clements, M., Brantley, W.A., Lee, D.J., Han, J.S., 2016a. Differences between buccal and lingual bone quality and quantity of peri-implant regions. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 60, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.12.036>.
- Kim, D.G., 2017. US 9757213B2 In: U. S. P. a. T. Office (Ed.), *Hybrid Dental Implant*. Ohio State Innovation Foundation, USA.
- Kim, D.G., Huja, S.S., Lee, H.R., Tee, B.C., Hueni, S., 2010. Relationships of viscosity with contact hardness and modulus of bone matrix measured by nanoindentation. *J. Biomech. Eng.* 132, 024502. <https://doi.org/10.1115/1.4000936>.
- Kim, D.G., Jeong, Y.H., Kosel, E., Agnew, A.M., McComb, D.W., Bodnyk, K., Hart, R.T., Kim, M.K., Han, S.Y., Johnston, W.M., 2015. Regional variation of bone tissue properties at the human mandibular condyle. *Bone* 77, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.024>.
- Kim, D.G., Kwon, H.J., Jeong, Y.H., Kosel, E., Lee, D.J., Han, J.S., Kim, H.L., Kim, D.J., 2016b. Mechanical properties of bone tissues surrounding dental implant systems with different treatments and healing periods. *Clin. Oral Investig.* 20, 2211–2220. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1734-2>.
- Les, C.M., Spence, C.A., Vance, J.L., Christopherson, G.T., Patel, B., Turner, A.S., Divine, G.W., Fyhrrie, D.P., 2004. Determinants of ovine compact bone viscoelastic properties: effects of architecture, mineralization, and remodeling. *Bone* 35, 729–738. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.04.006>.
- Oliver, W.C., Pharr, G.M., 2004. Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: advances in understanding and refinements to methodology. *J. Mater. Res.* 19, 3–20. <https://doi.org/10.1557/jmr.2004.19.1.3>.
- Piattelli, A., Artese, L., Penitente, E., Iaculli, F., Degidi, M., Mangano, C., Shibli, J.A., Coelho, P.G., Perrotti, V., Iezzi, G., 2014. Osteocyte density in the peri-implant bone of implants retrieved after different time periods (4 weeks to 27 years). *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 102, 239–243. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33000>.
- Piattelli, A., Scarano, A., Piattelli, M., Vaia, E., Matarasso, S., 1999. A microscopical evaluation of 24 retrieved failed hollow implants. *Biomaterials* 20, 485–489. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(98\)00194-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(98)00194-X).
- Pjetursson, B.E., Asgeirsson, A.G., Zwahlen, M., Sailer, I., 2014. Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of survival and complication rates in older and newer publications. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 29 (Suppl. 1), 308–324. <https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g5.2>.
- Scacchi, M., 2000. The development of the ITI DENTAL IMPLANT SYSTEM. Part 1: a review of the literature. *Clin. Oral Implant. Res.* 11 (Suppl. 1), 8–21.
- Seeman, E., 2013. Age- and menopause-related bone loss compromise cortical and trabecular microstructure. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 68, 1218–1225. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt071>.
- Shah, F.A., Ruscsak, K., Palmquist, A., 2019. 50 years of scanning electron microscopy of bone—a comprehensive overview of the important discoveries made and insights gained into bone material properties in health, disease, and taphonomy. *Bone Res.* 7. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0053-z>.
- Shah, F.A., Snis, A., Matic, A., Thomsen, P., Palmquist, A., 2016. 3D printed Ti6Al4V implant surface promotes bone maturation and retains a higher density of less aged osteocytes at the bone-implant interface. *Acta Biomater.* 30, 357–367. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.11.013>.
- Standardization, I.O.f., 2007. *Dynamic Fatigue Test for Endosseous Dental Implants*. ISO 14801:2007.
- Takeshita, F., Suetsugu, T., Higuchi, Y., Oishi, M., 1996. Histologic study of failed hollow implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 11, 245–250.
- Taniguchi, N., Fujibayashi, S., Takemoto, M., Sasaki, K., Otsuki, B., Nakamura, T., Matsushita, T., Kokubo, T., Matsuda, S., 2016. Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: an in vivo experiment. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 59, 690–701. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.10.069>.
- Telleman, G., Meijer, H.J., Raghoobar, G.M., 2006. Long-term evaluation of hollow screw and hollow cylinder dental implants: clinical and radiographic results after 10 years. *J. Periodontol.* 77, 203–210. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.040346>.
- Tonetti, M.S., Hammerle, C.H., European Workshop on Periodontology Group C, 2008. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 35, 168–172. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01268.x>.
- Viguet-Carrin, S., Garnero, P., Delmas, P.D., 2006. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos. Int.* 17, 319–336. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-2035-9>.
- Wang, R.E., Lang, N.P., 2012. Ridge preservation after tooth extraction. *Clin. Oral Implant. Res.* 23 (Suppl. 6), 147–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02560.x>.
- Wang, Z.H., Wang, C.Y., Li, C., Qin, Y.G., Zhong, L., Chen, B.P., Li, Z.Y., Liu, H., Chang, F., Wang, J.C., 2017. Analysis of factors influencing bone ingrowth into three-dimensional printed porous metal scaffolds: a review. *J. Alloy. Comp.* 717, 271–285. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2017.05.079>.