

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
1. QUÁ TRÌNH LÀNH THƯƠNG VÀ TÍCH HỢP XƯƠNG SAU CẮY	
GHÉP	3
1.1. Các giai đoạn của quá trình liền xương	3
1.2. Phản ứng sớm của mô lên implant	8
1.3. Môi tiếp xúc giữa implant với xương xung quanh.....	10
1.4. Môi tiếp xúc giữa implant với mô mềm.....	13
2. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH TÍCH HỢP XƯƠNG	14
2.1. Vật liệu làm implant.....	15
2.2. Thiết kế đại thể thân implant.....	15
2.3. Cách xử lý bề mặt implant	16
2.4. Kỹ thuật phẫu thuật cấy trụ	26
2.5. Sự khít sát trong phẫu thuật.....	27
2.6. Các điều kiện chịu lực sau khi cấy.....	28
2.7. Chất lượng xương.....	29
2.8. Tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân.....	29
KẾT LUẬN	31

ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ những năm 50 của thế kỷ 20, Giáo sư Per-Ingvar Branemark đã quan sát được sự xâm nhập của xương vào vật liệu titanium đặt vào xương đùi thỏ và ông gọi hiện tượng này là "tích hợp xương - osseointegration". Tại hội nghị quốc tế đầu tiên về "tích hợp xương" trong nha khoa được tổ chức tại Toronto, Canada năm 1982, Giáo sư Branemark đã giới thiệu công trình nghiên cứu trong vòng 15 năm, qua đó giáo sư đã đưa ra khái niệm "osseointegration" – tích hợp xương – nghĩa là sự kết dính hoặc liên kết rõ ràng và trực tiếp của tổ chức xương lành lên bề mặt implant mà không có sự xâm nhập lớp tổ chức liên kết.

Khái niệm tích hợp xương đã thay đổi theo thời gian, cùng với những nghiên cứu sâu hơn ở mức độ vi thể cũng như lâm sàng. Nhiều nhà nghiên cứu đã đưa ra hai giả thuyết về sự liên kết giữa xương và bề mặt implant. Đó là thuyết "tích hợp xương" (osseointegration) và giả thuyết "tích hợp xơ-xương" (fibrosseointegration).

Cơ chế tích hợp xương là quá trình liên xương tiếp xúc (contact osteogenesis), trong đó sự cảm ứng xương (osteoiduction) và sự dẫn truyền xương (osteoconduction) xảy ra trực tiếp trên bề mặt implant và xương có thể liền theo dạng tiên phát (primaryhealing).

Tích hợp xơ - xương là kết quả của liên xương từ xa (distall osteogenesis), trong đó cũng xảy ra cơ chế liên xương tương tự, tuy nhiên sự cảm ứng xương (osteoiduction) xảy ra trên bề mặt xương. Như vậy, liên xương từ xa, về bản chất sinh học là liên xương thứ phát [4].

Năm 1981 Albreksson và cộng sự đã đưa ra những yếu tố cơ bản ảnh hưởng tới quá trình tích hợp xương, đó là: sự tương hợp sinh học, thiết kế và cấu trúc bề mặt của implant, tình trạng của xương nơi cấy implant, vị trí lựa

chọn để cấy ghép, kỹ thuật và cách thức phẫu thuật, các điều kiện chịu lực sau khi cấy ghép và chế độ vệ sinh răng miệng của bệnh nhân.

Quá trình liền thương và tích hợp xương của implant là yếu tố quan trọng quyết định cho thành công của kỹ thuật cấy ghép implant. Để hiểu rõ quá trình liền thương và các yếu tố quyết định tới thành công của quá trình tích hợp xương, chúng tôi viết chuyên đề này với các nội dung chính sau:

1. Mô tả quá trình liền thương và tích hợp xương bắt đầu từ ngay sau khi cấy ghép implant.

2. Những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tích hợp xương.

1. QUÁ TRÌNH LÀNH THƯƠNG VÀ TÍCH HỢP XƯƠNG SAU CẮY GHÉP

1.1. Các giai đoạn của quá trình liền xương [4]

Quá trình lành thương nói chung của mô xung quanh implant bao gồm một loạt các giai đoạn phức tạp diễn ra từ khi bắt đầu cấy implant đến khi vết thương lành hoàn toàn. Quá trình lành thương diễn ra qua bốn giai đoạn: giai đoạn cầm máu (Hemostasis phase), giai đoạn viêm (inflammation phase), giai đoạn tăng sinh (proliferative phase), giai đoạn trưởng thành (maturation phase). Giai đoạn này có thể lồng ghép lên giai đoạn kia nhưng ở mỗi giai đoạn có những biểu hiện đặc trưng riêng trong quá trình lành thương [4].

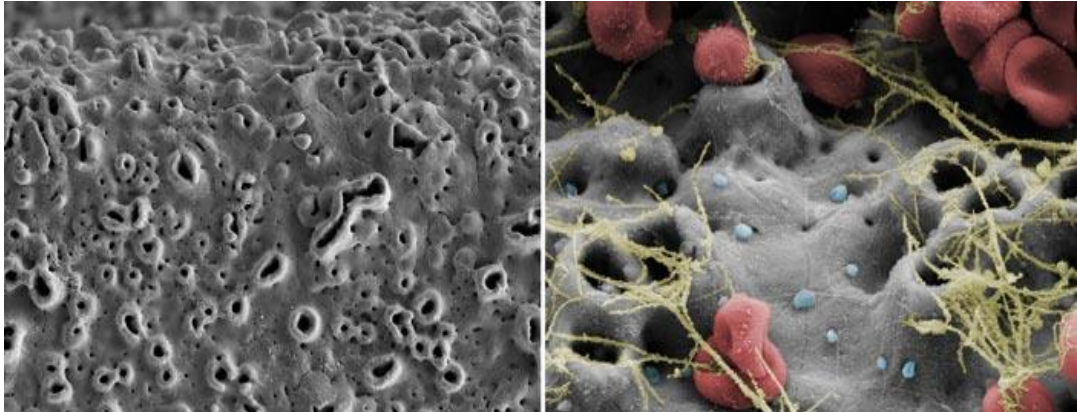
Việc thay thế mô bị mất xảy ra theo hai cách: sửa chữa hoặc tái tạo. Mô được tái tạo có các cấu trúc và chức năng giống với mô trước tổn thương. Ví dụ: sự liền xương sau khi gãy là quá trình lành thương tự tái tạo. Tuy nhiên không phải tất cả các mô đều có khả năng lành thương theo kiểu tái tạo. Một số mô ví dụ như da lành thương bằng cách hình thành sẹo là các mô liên kết sợi có cấu trúc và chức năng hoàn toàn khác so với mô da trước khi tổn thương, đó gọi là quá trình lành thương bằng cách sửa chữa. Sau khi phẫu thuật cấy ghép nha khoa vào trong xương, quá trình lành thương theo kiểu sửa chữa sẽ diễn ra trong phức hợp niêm mạc màng xương.

1.1.1. Giai đoạn cầm máu (0-10 phút sau khi cấy ghép)

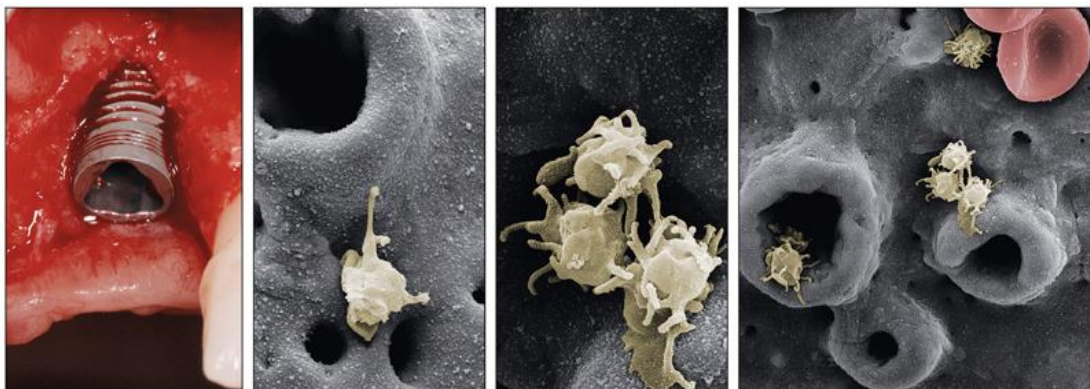
Khi implant được cấy vào trong xương thì tại vị trí cấy ghép sẽ diễn ra một số hoạt động: Trong vài giây, protein trong máu và tiểu cầu được thu hút vào bề mặt tích điện âm của implant và tiểu cầu ngay lập tức bị kích hoạt (hình 1).

Bước đầu tiên này là rất quan trọng cho việc chữa lành vết thương. Kích hoạt của tiểu cầu được tiếp nối bởi việc tiết ra các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tiểu cầu có nguồn gốc từ sự tăng trưởng (PDGF) và yếu tố tăng trưởng

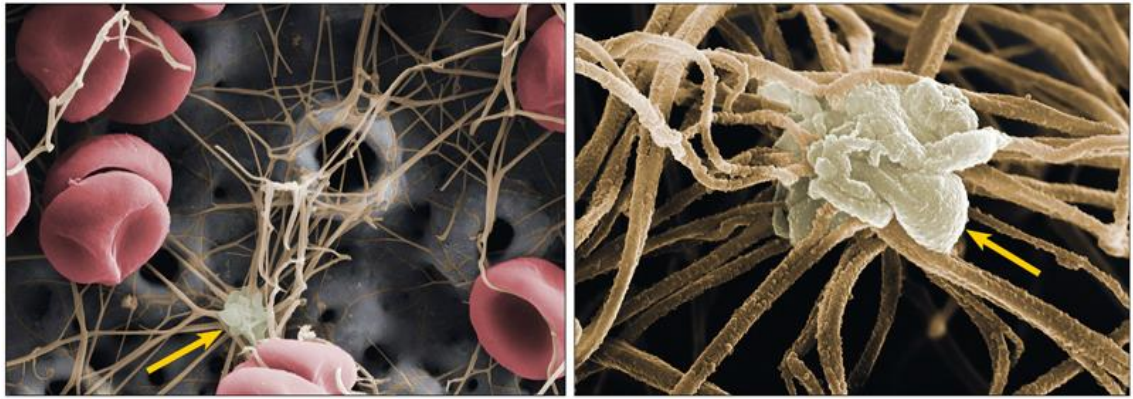
(TGF- β) (hình 2). Những yếu tố này đóng một vai trò quan trọng trong việc điều tiết hoạt động lành thương [46], [52]. Trong mười phút đầu tiên, fibrin-sản phẩm phản ứng của thrombin và fibrinogen sẽ được tiết ra tại vị trí vết thương. Kết quả cho thấy bề mặt implant có độ thô nhám ổn định cục máu đông hình thành tốt hơn so với implant có bề mặt nhẵn (hình 3, 4).



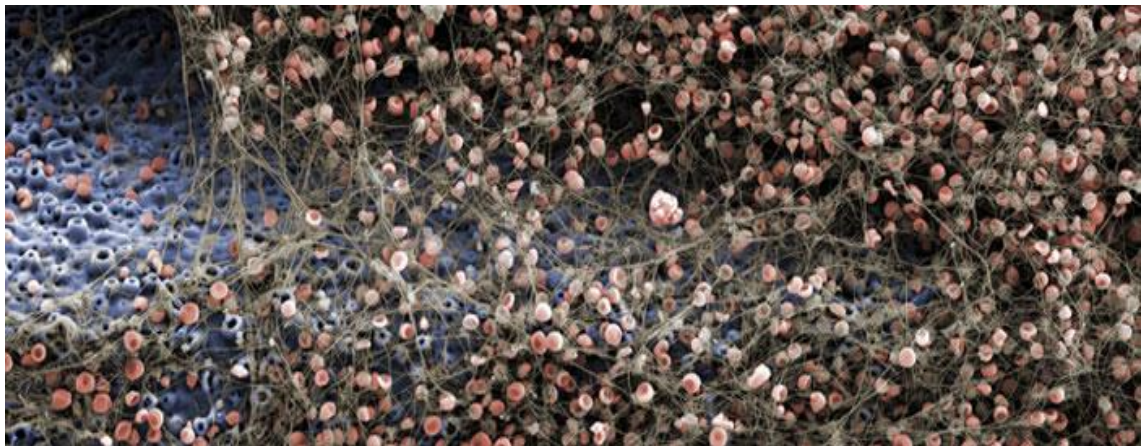
Hình 1. Thu hút tiểu cầu— Bề mặt tích implant điện âm thu hút protein trong máu và tiểu cầu không hoạt động (màu xanh) ngay sau khi cấy ghép. Các sợi tơ huyết - meshwork fibrin (màu vàng) trở thành có thể nhìn thấy [52].



Hình 2. Tiểu cầu kích hoạt: các tiểu cầu bắt đầu bị kích hoạt và hình thành giả cục. Bằng cách tiết ra adenosine diphosphate (ADP), chúng có thể dính lại với nhau và để bịt kín các mạch máu bị thương tại vết thương để cầm máu [52].



Hình 3. Cầm máu: mạng lưới fibrin mới được thành lập hình thành cục máu đông. Tiểu cầu bị kích hoạt (mũi tên vàng) gắn trong mạng lưới, chúng giải phóng các enzyme và các yếu tố tăng trưởng cần thiết cho lành vết thương và hình thành xương [52].



Hình 4. Hình thành cục máu đông: tế bào máu, tiểu cầu kích hoạt và fibrin hình thành một cục máu đông yếu và rất quan trọng cho tạo xương khi cục máu đông còn lại gắn liền với bề mặt implant [52].

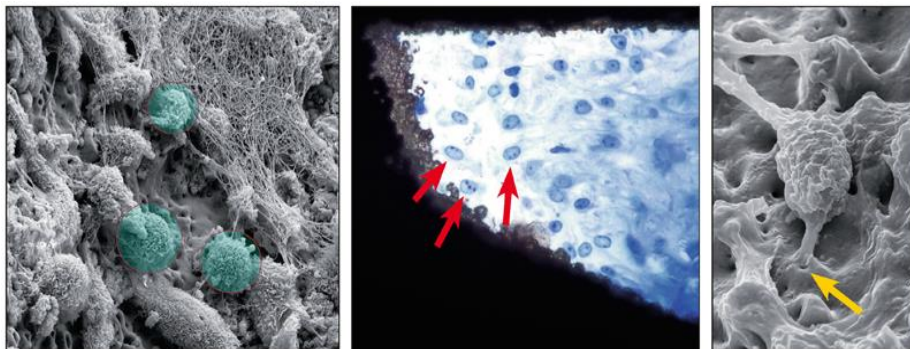
1.1.2. Giai đoạn viêm (ngày 1-2)

Giai đoạn viêm được bắt đầu vài phút sau khi cấy và tiếp tục trong khoảng hai ngày.

Bạch cầu trung tính là những tế bào đầu tiên thu hút bởi các tín hiệu hóa học được tiết ra bởi các tiểu cầu, tiếp theo là các đại thực bào (hình 5). Cả hai loại tế bào sẽ tiêu các mảnh xương vụn nhỏ. Các fibrin sẽ được chia nhỏ

theo các plasmin enzyme và các mảnh vỡ cũng sẽ được loại bỏ bởi các bạch cầu. Tiêu hủy fibrin bắt đầu đã xuất hiện trong giai đoạn sau của quá trình cầm máu nhưng chậm hơn.

Sự phân hủy các cục máu đông fibrin tạo ra các khoang nhỏ tại vị trí vết thương cần thiết cho sự xâm nhập của nguyên bào sợi và sự hình thành của mạng lưới sợi tạm thời [59].



Hình 5. Giai đoạn viêm: bạch cầu trung tính (màu xanh lá cây bên trái) và đại thực bào sau loại bỏ các cục máu đông trong hai ngày đầu tiên của chữa lành vết thương, tạo điều kiện cho một mạng lưới tạm thời để chiếm khu vực vết thương. Các tế bào tạo xương (mũi tên màu đỏ) sử dụng chân giả của chúng và bám vào bề mặt implant để hình thành xương. Mũi tên vàng chỉ sự bám dính lên bề mặt rỗng của implant [52].

1.1.3. Giai đoạn tăng sinh (ngày 3-5)

Giai đoạn tăng sinh được đặc trưng bởi sự hình thành mô hạt, mạch, collagen lắng đọng, và tình trạng co vết thương. Trong việc hình thành mô hạt, các nguyên bào sợi xâm nhập vào vết thương và tạo thành một mạng lưới ngoại bào tạm thời (ECM) tiết ra collagen và fibronectin. Trong các mạch máu mới được hình thành bởi các tế bào nội mô mạch máu. Trong quá trình co, vết thương được co nhỏ hơn do tác động của myofibroblasts, trong đó thiết lập một rãnh nhỏ và co lại trên các cạnh vết thương.

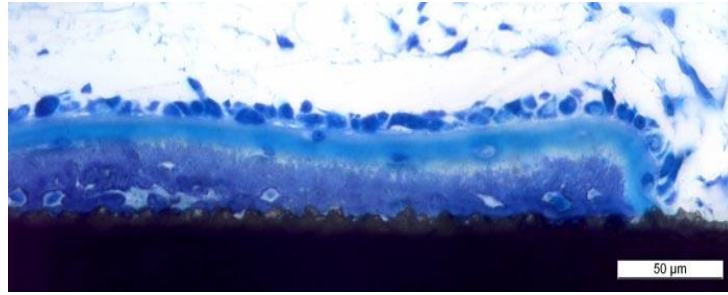
Bề mặt implant có tác dụng lớn đến quá trình tăng sinh, bề mặt có độ nhám trung bình làm giảm sự co rút mạng lưới ngoại bào tạm thời so với bề mặt mịn và ức chế sự co rút của nó từ bề mặt. Đây là một điều kiện tiên quyết cho sự hình thành xương và dẫn truyền xương. Các tế bào tạo xương được thu hút bởi các tín hiệu hóa học của tiểu cầu, có thể đạt bề mặt chỉ khi mạng lưới ngoại bào tạm thời (ECM) vẫn còn kèm theo.

1.1.4. Giai đoạn hình thành xương (ngày 5-7)

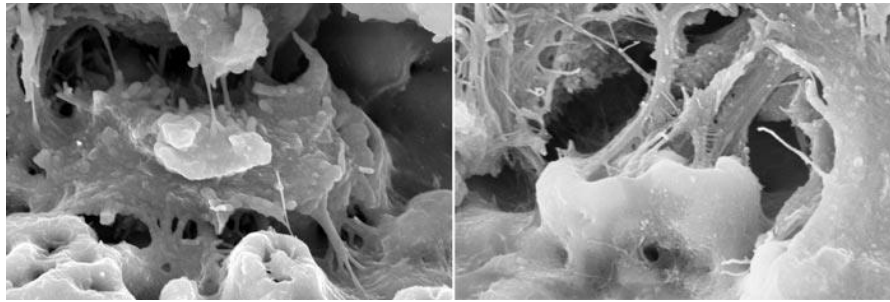
Một khi các tế bào tạo xương đã tiến đến bề mặt implant, chúng di chuyển ra xung quanh, các tế bào tạo xương sẽ trưởng thành và biệt hóa để tạo nguyên bào xương (hình 6). Sau này sẽ hình thành nên xương nền và khoáng hóa dần tạo xương đặc (hình 7 và 8).

Một số nghiên cứu trên implant có bề mặt TiUnite trong giai đoạn lành vết thương cho thấy: bề mặt xốp là một chất nền lý tưởng cho việc di chuyển của các tế bào tạo xương dọc theo bề mặt [59] và các thuộc tính bề mặt (với $Ra < 2 \text{ mm}$ và $Rm > 5 \text{ mm}$) là tối ưu để biệt hóa các tế bào gốc thành các tế bào tạo xương [60]. Theo những đặc điểm này, bề mặt implant dạng TiUnite có khả năng dẫn truyền xương (osteoconductive) tốt giúp hình thành xương mới xảy ra nhanh chóng và trực tiếp trên và dọc theo bề mặt implant.

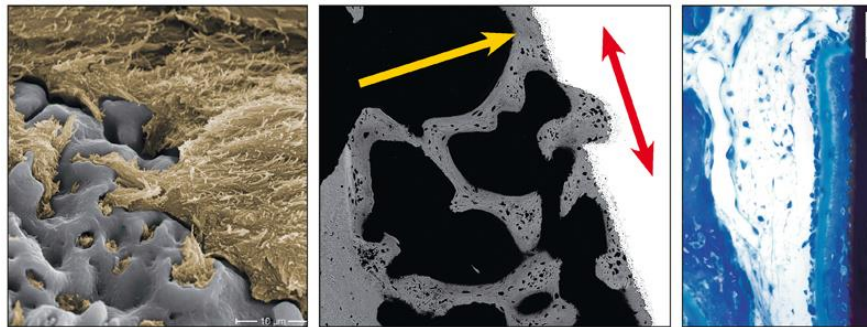
Hơn nữa, các nguyên bào xương, tế bào bị phân cực, tiết mạng lưới collagen vuông bóc với bề mặt và trực tiếp vào các lỗ nhám của implant [59]. Một nghiên cứu động học về sự hình thành xương với implant có bề mặt TiUnite cho thấy sự hình thành xương ban đầu và bám trực tiếp đã được tạo ra từ ngày thứ 7, qua đó duy trì sự ổn định chính của implant.



Hình 6. Liên hệ với tạo xương: xương mới hình thành phát triển trên bề mặt implant và tạo thành một lớp xương mỏng lắng trực tiếp và dọc theo bề mặt. Lớp xương mỏng này sẽ dày dần lên và biến thành xương phiến [52].



Hình 7. Xương neo: hình thành nguyên bào xương dính với bề mặt implant nhờ chân giả của chúng và che các lỗ nhám của bề mặt implant [52].



Hình 8. Giai đoạn trưởng thành – lành xương: sau 6 tháng cấy implant xương phát triển trên bề mặt implant (bên trái). Xương hình thành trực tiếp từ vùng tiếp giáp implant và xương lành (mũi tên vàng), sau xương phát triển dần trên bề mặt implant tạo xương vững chắc (mũi tên đỏ). Hình ảnh đặc trưng xương bám trên bề mặt (bên phải) [52].

1.2. Phản ứng sớm của mô lên implant

Thông thường tổ chức học của vùng nhận implant từ ngoài vào là:

- Niêm mạc
- Màng xương
- Xương vỏ
- Xương xốp hoặc các bè xương.

Để cho implant được ổn định cần có sự ổn định cơ học ban đầu của implant ngay sau khi cấy. Điều này chỉ đạt được khi có đủ khối lượng xương đặc hoặc xương xốp được tăng cường bởi các bè xương. Quá trình liền xương là một quá trình phức tạp, ở vùng xương đặc đầu tiên là có sự hấp thụ của tổ chức khoáng hoá, tổ chức chết không có mạch máu sau đó là quá trình hình thành xương mới xung quanh implant. Ở vùng xương xốp quá trình tích hợp xương xảy ra sớm hơn. Ngay sau khi cấy implant đã có một mối liên kết chắc chắn giữa implant và vùng xương đặc không có mạch máu, vùng này thường có độ dày 1 mm. Ở vùng xương xốp bên dưới có sự dịch chuyển của các bè xương cùng với các mạch máu bị cắt đứt tạo ra một vùng lỏng lẻo gọi là cục máu. Trong vài ngày tiếp theo cục máu này trưởng thành và được gia cố bằng tổ chức hạt giàu bạch cầu trung tính và các đại thực bào. Các tế bào bạch cầu bắt đầu làm sạch vết thương, từ phần xương lành các cấu trúc mạch bắt đầu đi vào các tổ chức hạt mới được hình thành, xương chết bắt đầu được hấp thụ. Tổ chức liên kết mới được hình thành bao gồm:

- Các mạch máu mới được tái tạo
- Các nguyên bào sợi
- Các tế bào biểu mô chưa biệt hoá mà sẽ chuyển thành dạng xương.
- Xương non.

Xương non này chưa có khả năng chịu lực, sau đó chúng được gia cố dần bởi các bè xương, khi đó nó mới có khả năng chịu lực. Dần dần xương non được thay thế bởi xương bè, quá trình này thấy rõ nhất ở tuần thứ 8 sau khi cấy implant [4].

1.3. Môi tiếp xúc giữa implant với xương xung quanh

Sự phát triển của môi liên kết giữa bề mặt implant và xương là một loạt những hoạt động của tế bào, biểu hiện qua sự trao đổi ion và bám dính protein. Những hiểu biết này dựa trên cơ sở của những nghiên cứu về sự tương hợp sinh học của vật liệu làm implant. Nghiên cứu của Kasemo và Lausma về các thay đổi ở mức nguyên tử và phân tử tại bề mặt tiếp xúc xương – implant [41]; nghiên cứu của Bamford và cộng sự về sự xung đột, bám dính và chuyển đổi của protein tại bề mặt tiếp xúc với implant [8]. Đến nay người ta đã biết rõ là ngay sau khi implant được cấy ghép đã có sự dịch chuyển của các tế bào trong lòng cục máu đông xung quanh implant, bắt đầu là hoạt động của các tế bào bạch cầu và tiểu cầu cũng như sự bám dính của các sợi fibrin lên bề mặt của implant. Khả năng bám dính của các sợi fibrin lên bề mặt implant phụ thuộc vào hình thái học bề mặt của implant. Đối với implant có bề mặt nhẵn thì khả năng bám dính kém hơn so với implant đã được xử lý bề mặt.

Các implant có bề mặt đã được xử lý cũng làm tăng diện tiếp xúc giữa implant và tổ chức xương xung quanh. Hiện nay cũng đã xác định được là quá trình sinh xương quanh implant có bề mặt nhẵn là sinh xương từ xa, trong khi quá trình sinh xương ở các implant có bề mặt thô ráp hơn là quá trình sinh xương tiếp xúc tại chỗ. Thông thường Titanium nguyên chất có độ thô ráp hơn so với hợp kim Titanium dùng để chế tạo implant nha khoa (Ti6Al4V) nhưng quá trình xử lý bề mặt đã đem lại sự thô ráp đáng kể cho hợp kim Titanium này.

Đối với implant được phủ Hydroxyapatit thì việc làm rõ bề mặt cũng giúp cho quá trình bám dính của xương lên bề mặt implant được tốt hơn.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy có ba con đường quan trọng ảnh hưởng lên quá trình sinh xương [44]:

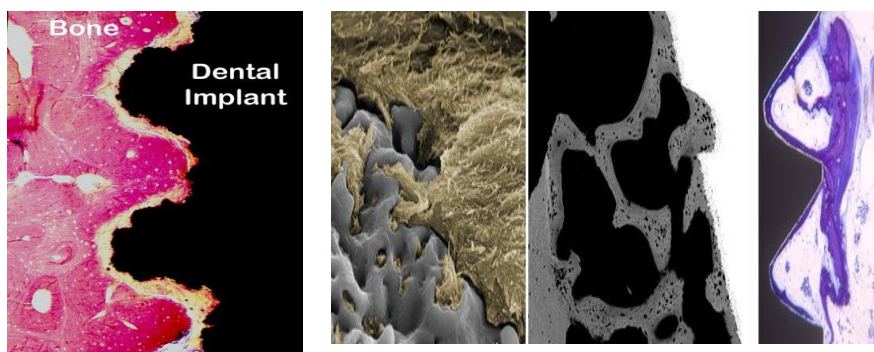
- Con đường thứ nhất dẫn đến sự hoạt hoá của RUNX2, yếu tố sao chép cần và đủ cho quá trình sinh xương.

- Con đường thứ hai dẫn đến sự hoạt hoá của Osterix, yếu tố sao chép thứ hai để tăng mạnh quá trình sinh xương. Nghiên cứu trên chuột cho thấy nếu các gen quy định các yếu tố này không hoạt động thì sẽ dẫn đến sự không xuất hiện các tế bào sinh xương (osteoblast).

- Con đường thứ ba là các phân tử báo hiệu gọi là beta-catein, nếu thiếu chúng thì hoạt động của các tế bào sinh xương có khả năng bị suy giảm đáng kể.

Việc phát hiện các yếu tố này là tiền đề để chế tạo các implant có phương pháp xử lý bề mặt và thành phần bề mặt thuận lợi cho quá trình liền thương.

Có nhiều phương pháp xử lý bề mặt của implant, một trong các phương pháp là sử dụng quá trình oxyde hoá dương cực để làm dày lớp oxyde bám trên bề mặt implant [33]. Lớp Oxide này có độ dày tinh thể cao hơn và chứa các khoáng chất anatase và rutile là những dạng tinh thể phổ biến nhất của titanium oxide [59] và kết quả là sinh ra các cấu trúc bề mặt có hình núi lửa có kích cỡ vài micrometer để các mòm của tế bào xương có thể bám vào. Kết quả của quá trình sinh xương tiếp xúc này là sự hình thành xương mới trực tiếp ngay trên bề mặt của implant (hình 9).



Hình 9. Xương tiếp xúc implant [59]

Kết quả cũng tương tự ở implant được xử lý bề mặt bằng plasma và phủ phosphate calcium [70]. Một số hình thức xử lý bề mặt khác cũng cho kết quả tương tự như Titanium được xử lý bằng Acid hydrofluoric [32] hay hợp kim Titanium xử lý bằng Calcium Phosphate [47].

Về mặt vi thể có mối liên quan trực tiếp giữa tuổi của xương và mật độ khoáng hoá. Một tuần sau giai đoạn chín (maturation), các osteoid mới hình thành được khoáng hoá bởi nhiều tinh thể HA nhỏ. Trong giai đoạn khoáng hóa sớm này, các osteoblast đã tạo nên khoảng 70% chất khoáng của xương, 30% chất khoáng còn lại được tạo thành trong giai đoạn khoáng hoá thứ phát do hiện tượng tăng trưởng không tế bào của các tinh thể kéo dài trong nhiều tháng.

Bề mặt tiếp xúc xương – implant: Tương tự như quá trình liền thương của xương gãy, các sụn xương (callus) được hình thành từ mặt xương và màng xương. Trong điều kiện thuận lợi (sang chấn tối thiểu và hệ thống mạch máu tốt) sụn xương được hình thành trong vòng vài mm từ ranh giới của khu vực cấy ghép. Một nghiên cứu trên thỏ cho thấy mạng lưới xương non hình thành trên bề mặt implant trong khoảng 2 tuần và được tái tạo để có thể chịu lực trong thời gian 6 tuần. Trên người thời gian tạo thành sụn xương tương tự như trên thỏ nhưng thời gian tái tạo hoàn chỉnh dài hơn (khoảng 4 tháng). Trong trường hợp màng xương được bóc tách thì sụn xương xuất phát từ tổ chức xương không bị tổn thương gần nhất. Sự ổn định ban đầu của implant có ý nghĩa rất quan trọng cho sự hình thành của các sụn xương.

Quá trình tái tạo xương trên bề mặt tiếp xúc xương – implant là điều cốt yếu để tạo nên mối liên kết lâu dài giữa implant và tổ chức xương xung quanh. Dù kỹ thuật phẫu thuật có hoàn hảo thì luôn có khoảng 1mm xương vỏ xung quanh implant bị chết đi có thể là do quá trình viêm nhiễm và hệ thống mạch máu nuôi dưỡng kém ở vùng vỏ. Tổ chức xương chết vẫn có ý nghĩa để

duy trì sự ổn định của implant tuy nhiên về lâu dài nó cần được thay thế bởi xương sống. Quá trình tái tạo thay thế xương chết hoàn tất nhờ các cutting/filling cones bắt nguồn từ nội cốt mạc.

Quá trình liền thương hoàn toàn thông thường xảy ra khoảng 12 tháng kể từ khi cấy implant. Bốn tháng đầu tiên là quá trình liền thương không chịu tải ban đầu. Trong thời gian này thể tích sụn xương giảm xuống. Quá trình liền thương hoàn toàn cần thêm 8 tháng nữa. Người ta tin rằng quá trình liền thương bao gồm 2 giai đoạn sinh lý tạm thời: hiện tượng gia tốc tại chỗ (RAP) và quá trình khoáng hoá thứ phát của xương mới được hình thành. Quá trình tái tạo mãnh liệt (RAP) trong lớp xương vỏ là phản ứng liền thương của vết thương phẫu thuật và nó thể hiện rõ ràng trong tổ chức xương xung quanh implant.

Sự liên kết vững chắc lâu dài của implant với tổ chức xương xung quanh bao hàm quá trình tái tạo liên tục của tổ chức xương tiếp giáp và xung quanh implant. Các lực tác động liên tục làm tiêu xương và song song với đó là quá trình hình thành xương mới. Trên người vỏ các xương dài và xương sườn tái tạo ở mức 2- 10% / năm [51]. Đến nay chưa có số liệu về vỏ xương hàm dưới trên người nhưng dựa trên các nghiên cứu trên chó (có mức độ tái tạo vỏ xương dài và xương sườn tương tự trên người) thì mức độ tái tạo lớp xương vỏ của xương hàm dưới vùng có răng nằm ở mức khá cao (30 – 40%/năm) [65].

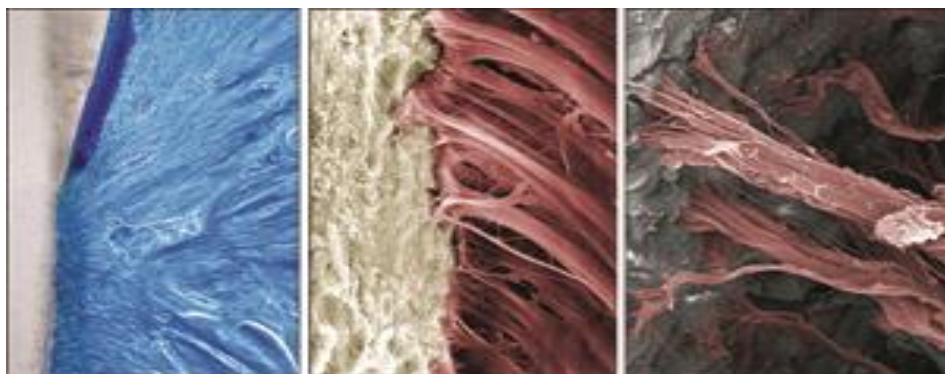
1.4. Môi tiếp xúc giữa implant với mô mềm

Implant có một đặc điểm là xuyên qua biểu mô phủ. Việc thiết lập mô liên kết đủ bao bọc xung quanh implant tạo nên một hàng rào bảo vệ ngăn chặn không cho vi khuẩn và độc tố trong môi trường miệng xâm nhập vào bên trong. Một số tác giả cho rằng hàng rào bảo vệ này rất cần thiết ngăn cho mô

quanh implant không bị viêm nhiễm, phản ứng của mô liên kết là yếu tố nguy cơ làm cho cây ghép bị thất bại [30], [58].

Biểu mô tái tạo xung quanh implant có sự hợp nhất tốt tương tự như mô lợi quanh răng thật. Biểu mô niêm mạc sừng hoá liên tiếp với biểu mô không sừng hoá ở rãnh lợi, biểu mô sừng hoá này bám vào túi quanh implant. Túi này tương tự như túi quanh răng thật và có chiều sâu khoảng 3 – 4mm ở vùng lành mạnh. Biểu mô bám dính nằm trong đáy túi và bám dính vào bề mặt implant. Các nghiên cứu vi thể ở vùng này thấy các tế bào biểu mô bám dính vào bề mặt implant bằng màng đáy (basal lamina) và các tiểu thể cầu gian bào (hemidesmosomes) tương tự như khi bám vào răng (hình 10). Mỗi liên kết giữa implant và tổ chức lợi xung quanh cũng có sự khác nhau ở các bề mặt khác nhau của implant. Đối với các implant được xử lý bề mặt acide thì mỗi liên kết được đặc trưng bởi lớp nền và rất nhiều hemidesmosome [11].

Mối liên quan giữa implant và mô mềm cho đến nay vẫn chưa có được sự quan tâm đúng mức nhưng chúng ta biết rằng chức năng chính của mô mềm là bảo vệ mối liên kết của implant với xương khỏi các tác động của lực nhai, cũng như các nhân tố không thuận lợi trong môi trường miệng trong hệ thống bảo vệ miễn dịch ngoại vi [11], [58].



Hình 10. Mối liên kết mô mềm và implant [58].

2. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH TÍCH HỢP XƯƠNG

2.1. Vật liệu làm implant

Những tiêu chí lựa chọn cho thể hệ implant nha khoa đầu tiên chủ yếu là dựa trên tính chất cơ học và khả năng chống ăn mòn trong điều kiện sinh lý. Từ khi Branemark phát hiện ra Titanium có tính tương hợp sinh học với cơ thể sống, đến nay người ta chỉ tìm thấy những thất bại về mặt cơ học của Titanium chứ chưa tìm thấy những thất bại do thiếu tính tương hợp sinh học. Những implant nha khoa thể hệ mới đã có những đặc tính ưu việt hơn nhờ xử lý bề mặt tạo ra sự thay đổi lớn về tính chất bề mặt, về thành phần và cấu trúc hóa học.

Nhiều nghiên cứu cho thấy Titanium thương mại nguyên chất (Commercially pure - CP) và hợp kim TiAV (90% Titanium, 6% Aluminium, 4% Vanadium) là những vật liệu thường được sử dụng để chế tạo implant cấy trong xương. Trong khi đó hợp kim CO – CR – MO (Cobalt – Chronim - Molydeum) lại thường để dùng implant dưới màng xương [12]. Bên ngoài trụ là lớp Calcium phosphate làm tăng thêm sự liên kết xương và trụ ghép [39]. Các hợp kim của Titanium có tỷ trọng thấp, có tính đàn hồi, độ cứng lớn, chống xói mòn cao, đặc biệt lớp Dioxit bên ngoài liên kết bền vững. Calcium phosphate không gây độc, không viêm và hạn chế phản ứng với cơ thể, kết dính hoá học với xương tự nhiên. Nhờ đó, các implant được cấu tạo từ Titanium phủ bề mặt Calcium phosphate có khả năng tạo các liên kết chặt chẽ trực tiếp và bền vững với tổ chức xương xung quanh [10], [63], [64].

2.2. Thiết kế đại thể thân implant

Branemark ban đầu sử dụng implant dạng trụ và thiết kế này đã được hầu hết các hãng sản xuất áp dụng, tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cho thấy implant dạng tuôn có khả năng chịu lực tốt hơn, độ ổn định ban đầu tốt hơn và tạo khả năng nén xương ổ răng vùng cấy, giúp tăng mật độ xương.

Để implant gắn chặt vào xương bền vững thì sự sát khít ban đầu ngay sau khi cấy trụ cần đạt được tối đa, muốn có được sự sát khít này đầu tiên phải thiết kế các trụ ghép thuận lợi cho sự bám dính: Trụ implant thường là hình chóp để tạo sự nén ép dần khi vắn trụ vào xương; Đường kính và chiều dài trụ phải đủ lớn để tạo cho diện tích tiếp xúc giữa implant và xương nhiều nhất; tránh các lực gây hại như lực co giãn, lực xoay, lực tác động lên implant truyền vào xương xung quanh được phân bố đều. Có vậy, sự liên kết implant vào xương là liên kết trực tiếp còn không sẽ tạo những vi chuyển động, hình thành bao sợi xơ làm mất liên kết, ảnh hưởng đến sự bền vững của các implant sau này.

Ngoài ra, sự tích hợp xương xung quanh implant đạt được sự tối ưu phụ thuộc vào tính chất của vật liệu và hình dạng thiết kế của implant. Về đại thể, với hình dạng của implant là hình chóp, dạng ren xoắn thì thao tác kỹ thuật dễ dàng, tạo sự sát khít ngay từ đầu và bề mặt tiếp xúc sẽ lớn hơn dạng trụ không ren. Về vi thể, bề mặt trụ ghép là nơi liên kết trực tiếp với xương xung quanh nên đóng vai trò quyết định cho sự tích hợp xương. Nhiều nghiên cứu cho thấy với bề mặt implant nhám có nhiều hạt lưu tạo điều kiện thuận lợi cho xương bám vào, bề mặt rỗ với nhiều hố lõm nhỏ tạo điều kiện cho mô xương phát triển. Các hố lõm có kích cỡ khoảng 40 - 50 μm sẽ tạo khả năng xương bám tốt trong thời gian ngắn và tỷ lệ bề mặt rỗ 35 – 45% sẽ đạt được sự bám dính hiệu quả nhất. Tỷ lệ bề mặt rỗ liên quan đến khoảng cách giữa các hố lõm, khoảng cách giữa các hạt lưu và kích thước hạt lưu. Tuy nhiên, mật độ hạt lưu quá dày sẽ làm giảm kích cỡ các hố lõm, làm giảm số lượng mô xương bám vào implant.

2.3. Cách xử lý bề mặt implant

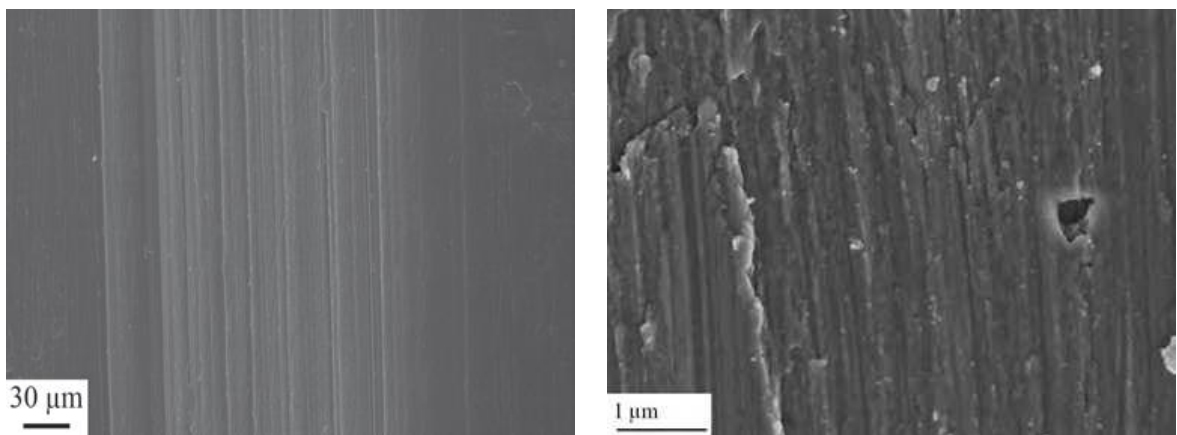
Bề mặt implant đóng một vai trò quan trọng trong tương tác phân tử, phản ứng tế bào và tích hợp xương, các nhà khoa học trên khắp thế giới đã

phát triển cấy ghép thể hệ thứ hai với các bề mặt mà có thể tăng tốc và cải thiện tích hợp xương cho implant. Các thể hệ implant đã sử dụng các kỹ thuật nhằm thay đổi lớp bề mặt implant như nổ cơ học, xói mòn bằng acid, lớp phủ hoạt tính sinh học, anodized và gần đây hơn là bề mặt biến đổi laser [18], [38], [50]. Mục tiêu chính cho sự phát triển của những thay đổi bề mặt implant là thúc đẩy tích hợp xương, với sự hình thành xương nhanh hơn và mạnh mẽ hơn giúp cho implant ổn định và có thể chịu lực tải sớm [1], [17], [20].

2.3.1. Implant có bề mặt nhẵn

Thể hệ đầu tiên của implant đã có một bề mặt tương đối trơn tru (Hình 11). Bề mặt của implant nhẵn có độ nhám được coi là tối thiểu với giá trị Sa điển hình là 0,3 - 1,02 μm . Các oxit bề mặt bao gồm một lớp với độ dày 2-10,2 μm chủ yếu là TiO_2 [45]. Bề mặt nhẵn là bề mặt được sử dụng trong các ứng dụng nha khoa lâm sàng đầu tiên và đã đạt kết quả khả quan sau thời gian dài theo dõi.

Thể hệ implant đầu tiên này đã cho kết quả lâu dài nhờ được cấy trên xương có chất lượng tốt và sử dụng phương pháp cấy ghép 2 thì [5]. Tuy nhiên cấy ghép trong các trường hợp như xương xốp, xương ghép hay chịu tải sớm thì tỷ lệ thất bại cao [9], [28], [31].



Hình 11. Hình ảnh quét hiển vi điện tử của bề mặt implant nhẵn [45].

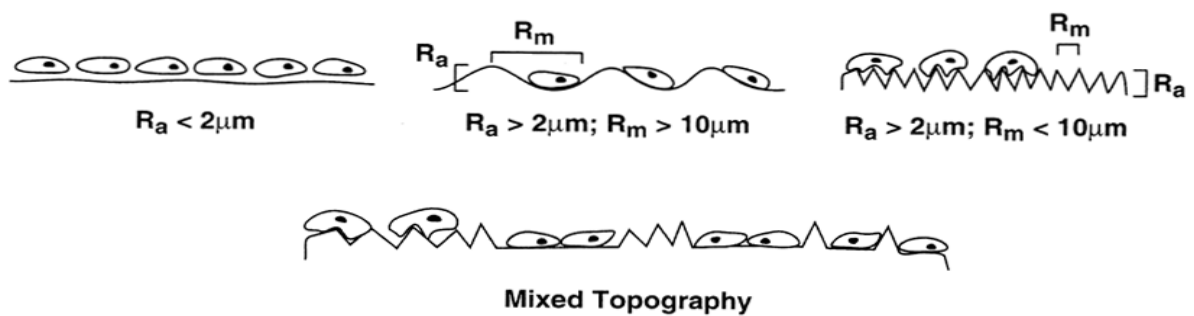
2.3.2. Implant có bề mặt đã được xử lý có độ thô nhám

Bề mặt nhám đã được chứng minh có ý nghĩa quan trọng đối với implant và nó giúp implant được neo giữ trong mô xương tốt hơn. Có nhiều phương pháp sản xuất khác nhau để tăng độ nhám bề mặt của cây ghép, trong đó các kỹ thuật được ứng dụng phổ biến nhất là: gia công, Sandblasting, axit ăn mòn, oxy hóa, sửa đổi Laser hoặc kết hợp các phương pháp này. Hơn nữa, implant thương mại đã được phân loại theo giá trị nhám (S_a) thành 4 nhóm: mịn ($S_a < 0,5 \mu m$), thô tối thiểu ($S_a = 0,5 - 1,02 \mu m$), thô trung bình ($S_a = 1,0 - 2,02 \mu m$) và thô nhiều ($S_a > 2,02 \mu m$) [2].

Có rất nhiều nghiên cứu cho thấy implant đã được xử lý bề mặt có sự ổn định và hoà hợp tốt hơn với các cấu trúc xung quanh [2]. Davies cho rằng cấu trúc bề mặt lồi lõm của implant giúp cho cục máu đông được ổn định hơn và từ đó các tế bào gốc di chuyển đến bề mặt tiếp xúc để biệt hoá thành các tế bào tạo xương để tạo xương mới trực tiếp ngay trên bề mặt implant (quá trình tạo xương tiếp xúc). Trong khi đó nếu implant có bề mặt nhẵn thì cục máu đông co lại tạo ra một khoảng trống với bề mặt của implant và các tế bào không thể di chuyển đến bề mặt này do vậy xương mới chỉ được tạo thành từ phần xương còn sót lại trong quá trình khoan xương (quá trình tạo xương từ xa) và quá trình liền thương sẽ bị kéo dài hơn [22]. Từ đó có thể đi đến kết luận là implant có bề mặt thô ráp liền thương nhanh hơn và có diện tích tiếp xúc xương- implant lớn hơn [35], [36], [70]. Những trường hợp có bề mặt nhám tạo được sự liên kết tốt, tích hợp xương sớm và bền vững, khả năng chịu lực cao. Tuy nhiên, bề mặt nhám nhiều hơn nữa sẽ có nguy cơ bám dính bữa thức ăn gây nên hiện tượng viêm quanh implant và tăng quá trình tiêu xương quanh trụ ghép sau phục hình.

Theo Schwarz [61] thì độ nhám của bề mặt implant có vai trò rất quan trọng trong việc bám dính của tế bào sinh xương (nguyên bào xương). Nếu

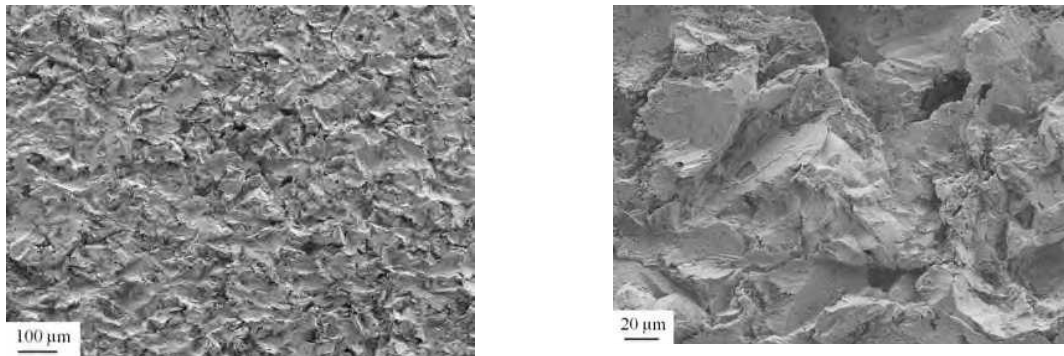
chúng ta nuôi cấy tế bào sinh xương trên bề mặt có chiều cao của phần nhám $< 2\mu\text{m}$, thì chúng sẽ mang hình thái của nguyên bào sợi phẳng. Còn nếu chúng được cấy lên bề mặt với độ cao nhám $R_a > 2\mu\text{m}$ nhưng khoảng cách giữa các đỉnh nhám $R_m > 10\mu\text{m}$ lớn hơn kích thước tế bào, thì các tế bào vẫn cảm nhận là mặt trơn, còn nếu chiều cao của đỉnh nhám $R_a > 2\mu\text{m}$ và khoảng cách giữa các đỉnh nhám $R_m < 10\mu\text{m}$ thì các tế bào sinh xương không thể dàn thẳng ra và di chuyển, chúng sẽ bám dính vào các đỉnh nhám bằng các dải bám dính kéo dài từ tế bào chất. Điều này sẽ huấn luyện các tế bào thành nhiều nguyên bào xương hơn. Nếu bề mặt nhám có các cấu trúc nhám lẫn lộn thì sẽ xuất hiện cả 2 hình thái tế bào như đã mô tả (hình 12).



Hình 12. Mô phỏng cấu trúc bề mặt quyết định hình thái của nguyên bào xương [61]

2.3.3. Bề mặt phun cát (Sandblasted)

Tăng độ nhám của một implant có thể đạt được bằng cách phá nổ bề mặt bằng hạt nhỏ, thường được gọi là phun cát hoặc grit nổ (Hình 13). Khi các hạt bắn ra bề mặt implant nó sẽ tạo ra một miệng hố. Độ nhám bề mặt phụ thuộc vào vật liệu, kích thước hạt, hình dạng hạt, tốc độ hạt và mật độ của các hạt.

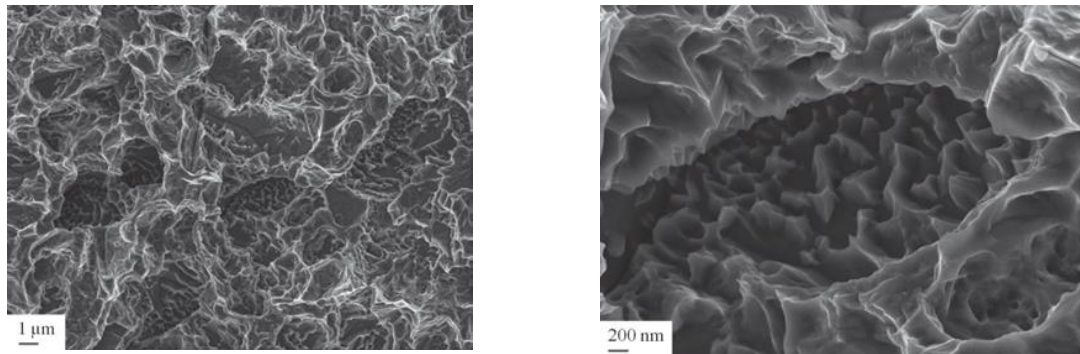


Hình 13. Hiển vi điện tử quét bề mặt phun cát [66].

Độ nhám của bề mặt tăng theo kích thước của các hạt được sử dụng [66], bề mặt có kích thước hạt cỡ 25 micromet sẽ gồ ghề hơn so với bề mặt nhẵn, implant blasted với những hạt bề mặt 25 micromet và 75 micromet sẽ loại bỏ mô-men xoắn cao hơn so với một bề mặt implant nhẵn sau 12 tuần lành thương trong cả xương chày hoặc xương đùi thỏ [67]. Theo quan sát của Wennerberg cho thấy sự tạo xương quanh implant có kích thước bề mặt blasted 25 micromet cao hơn so với bề mặt gia công có ý nghĩa sau 12 tuần và 1 năm lành thương [68].

2.3.4. Bề mặt được etching bằng Acid

Với bề mặt được acid etching sẽ tạo ra bề mặt có độ nhám nhất định, kết quả độ nhám phụ thuộc vào vật liệu, vi bề mặt, loại axit và thời gian ngâm (Hình 14). Các bề mặt thường được coi là có độ nhám tối thiểu khi các giá trị Sa điển hình là 0,3 - 1,0 micromet. Các kết quả nghiên cứu trên thỏ cho thấy bề mặt implant được xói mòn bằng axit có sự tạo xương quanh implant tốt hơn so với implant nhẵn sau 1 và 2 tháng [16]. Sau cấy ghép trên thỏ 3 tháng cho thấy bề mặt implant được xói mòn bằng axit sẽ loại bỏ mô-men xoắn nhiều hơn so với implant bề mặt nhẵn nhưng thấp hơn đáng kể so với implant titan phun plasma [43].



Hình 14. Bề mặt implant titan được etching bằng acid [16].

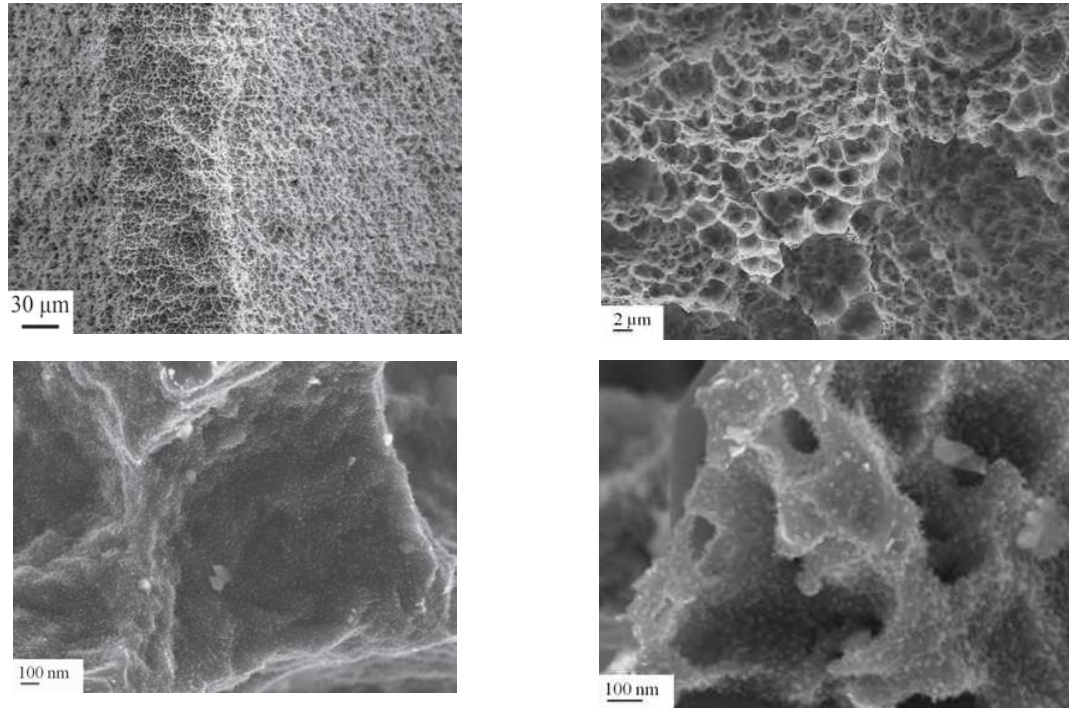
2.3.5. Bề mặt phun cát và xoi mòn bằng acid (SLA)

Implant nha khoa thương mại có sẵn thường được xử lý bề mặt bằng phun cát sau đó xoi mòn bằng acid. Biện pháp này sẽ tạo độ nhám bề mặt kép, sự etching làm giảm chiều cao các đỉnh hạt nhám cao nhất và tạo ra nhiều lỗ nhỏ hơn trên bề mặt và tạo bề mặt có độ nhám trung bình.

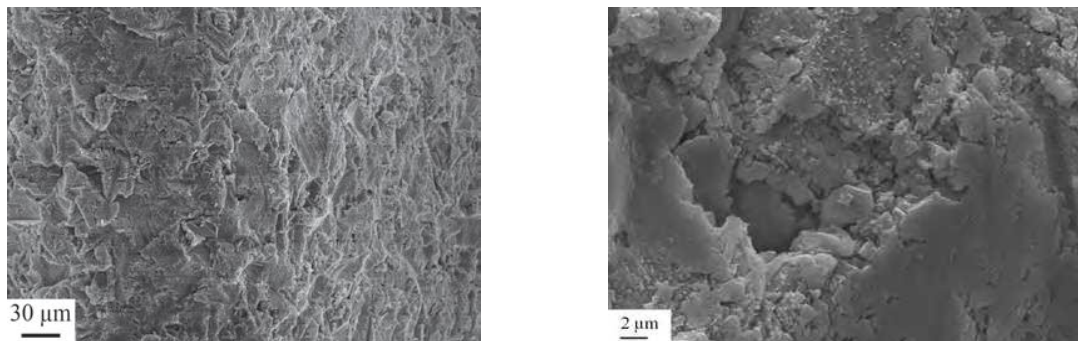
Đến đầu những năm 90, nghiên cứu chuyên sâu đã chỉ ra rằng bề mặt phun cát và bề mặt khắc axit có ưu điểm hơn nhiều so với hầu hết các bề mặt implant khác, bao gồm bề mặt titan phun, implant ITI standardfor [15], [57].

Giá trị Sa điển hình cho implant phun cát và acid là 1-2 micromet. Implant SLA tạo ra đặc tính ưa nước của bề mặt implant và tạo ra một bề mặt thấm nước mới (SLA active) (Hình 15) [55]. Kết quả là SLA active đã duy trì một hoạt động bề mặt hóa học thích hợp hơn trên cơ thể người. Ngoài ra các anion từ axit có thể được đưa vào các lớp oxit như các ion florua nếu khắc trong axit flohydric (Hình 16) sẽ cho quá trình tạo xương tốt hơn so với các bề mặt implant khác [21]. Mô-men xoắn loại bỏ cao hơn các bề mặt implant xoi mòn axit và bề mặt nhẵn nhưng tương đương so với implant titan phun plasma [14], [63]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng implant SLA active đạt được sự tạo xương cao hơn và ổn định hơn sau 6 tuần khi so sánh với implant, SLA và giảm đáng kể thời gian lành thương 12-6 tuần [13], [61]. Nghiên cứu

miền dịch tế bào trên chó cũng cho kết quả tương tự trong giai đoạn liền thương sớm (2 -4 tuần) [60].



Hình 15. Bề mặt phủ cát và xoi mòn bằng acid (SLA) [55]

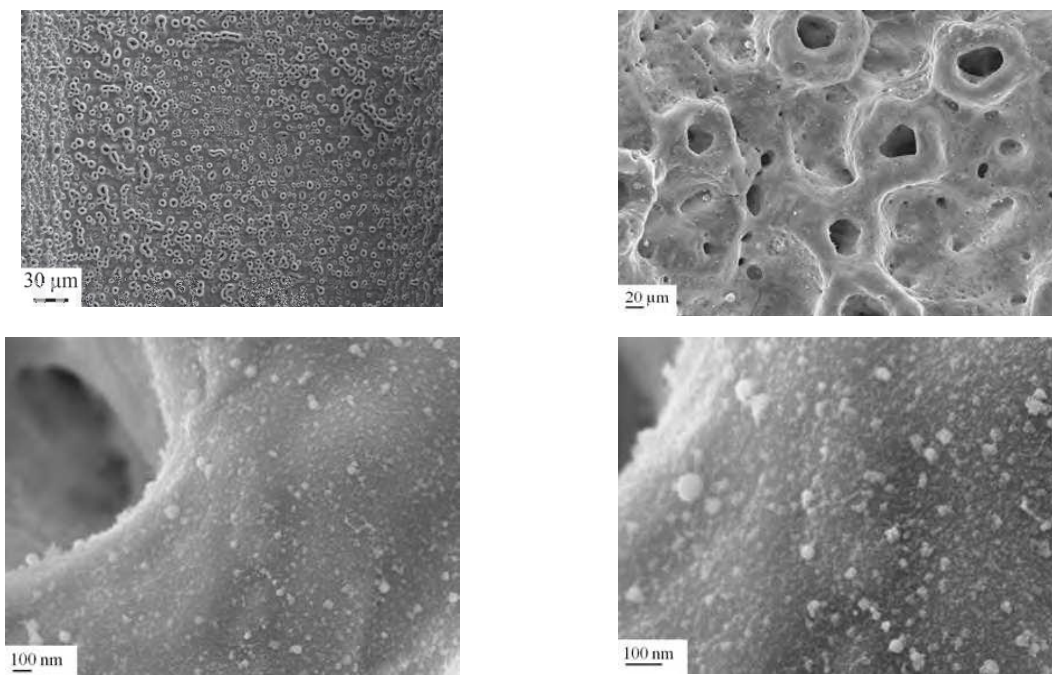


Hình 16. Bề mặt implant titan được thay đổi trong florua [21].

2.3.6. Bề mặt Anodized (TiUnite)

Bề mặt anodized (TiUnite) là một dạng tinh thể phosphate làm giàu titan oxit một phần và đặc trưng bởi một bề mặt có cấu trúc vi mô với các lỗ mở trong giới hạn micromet (hình 17). Đáp ứng của xương với implant bề mặt anodized đã được đánh giá tốt hơn so với bề mặt nhẵn ban đầu [3].

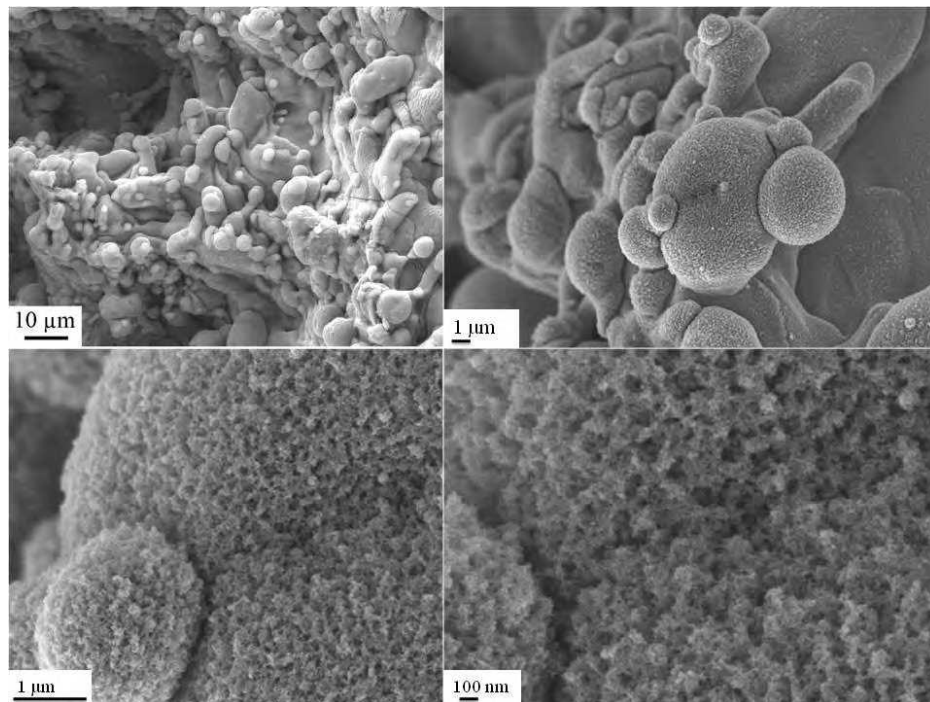
Phosphate có chứa anodized surface thúc đẩy sớm các tế bào tạo xương xuất hiện tại bề mặt implant [49]. Trong một nghiên cứu trên thỏ sau 12 tuần cho thấy interdiffusion titan, Phosphate và canxi giữa xương và lớp phủ nơi tiếp xúc xương implant tồn tại liên kết hóa học. Mô-men xoắn loại bỏ cao hơn đáng kể đã được quan sát trên implant có bề mặt Anodized so với các nhóm khác [24]. Một nghiên cứu lâm sàng cho kết quả thành công cao hơn của implant titan Anodized so với bề mặt titan thông thường [40]. Hai cơ chế đã được đề xuất để giải thích hiện tượng tích hợp xương là: sự phát triển đan xen của xương vào các lỗ trên bề mặt implant và sự xuất hiện liên kết sinh hóa giữa implant và xương [59], [62]. Một số nghiên cứu cho thấy trên vùng phía sau xương hàm trên implant với bề mặt TiUnite có khả năng sinh xương và khả năng này thậm chí còn cao hơn implant có bề mặt phủ Calcium Phosphate [34], [69].



Hình 17. Bề mặt implant TiUnite anodized ®, B, C) Sự hiện diện của các lỗ với kích thước khoảng 1-10 micromet, D) tính năng nano trên bề mặt anodized implant [3].

2.3.7. Biến đổi bề mặt implant bằng Laser tạo bề mặt cấu trúc nano

Laser là một lĩnh vực đang được sử dụng như một công cụ vi chế tạo ra một cấu trúc mức độ nanomet. Kỹ thuật này tạo ra các xung ngắn của ánh sáng có bước sóng duy nhất, cung cấp năng lượng tập trung vào một chỗ. Implant của Brånemark BioHelix Implant (hình 18) đã thay đổi bề mặt với quá trình sử dụng công nghệ laser để tạo ra cấu trúc nano trên bề mặt. Kỹ thuật laser có một số lợi thế như không có hóa chất và có thể được sử dụng trong sản xuất thông thường. Một thử nghiệm trên vivo của implant được biến đổi bề mặt bằng laser sẽ loại bỏ các tổn thương vết nứt gãy xương quanh implant. Các bề mặt cấu trúc nano thúc đẩy kết dính xương lâu dài và tăng khả năng khoáng hóa xương vào bề mặt cấu trúc nano [50].



Hình 18. Implant được thay đổi bề mặt nhờ quá trình sử dụng công nghệ laser để tạo ra các cấu trúc nano trên bề mặt [50].

2.3.8. Implant titan phủ Canxi phosphate

Canxi phosphat (CaP) là những yếu tố phổ biến nhất với việc sử dụng chúng trong ứng dụng sinh học. CaP ở dạng tinh thể của apatit là một thành

phần khoáng chất quan trọng của xương. Sứ calcium phosphate được tích hợp bên trong xương sau các giai đoạn lành thương [27]. Chúng được coi là chất có hoạt tính sinh học và dẫn truyền xương (osteoconductive). Hoạt tính sinh học sẽ do epitaxy tạo hạt nhân apatit ở bề mặt của hạt gốm. Lớp apatit sinh học có thể chứa protein nội sinh và có thể hoạt động như một mạng lưới để gắn tế bào xương và tăng trưởng xương [22].

Bề mặt OsseoSpeed™ của Astra Tech TiOblast™ cũng giống như bề mặt NanoTite nhưng thay các tinh thể Calcium Phosphate bằng Fluoride Phosphate nhờ đó quá trình calci hoá và hình thành xương mới xảy ra nhanh hơn. Thí nghiệm trên chuột cho thấy sau khi cấy implant 1-3 tháng lực vặn để tháo implant cũng như diện tiếp xúc xương – implant đã tăng lên đáng kể [25]. Một nghiên cứu về việc thêm Magnesium lên bề mặt implant cũng đã cho thấy khả năng tăng mối liên kết với tổ chức xương xung quanh [29].

a. Phun Plasma

Lớp phủ hydroxyapatite (HA) đầu tiên được giới thiệu vào giữa năm 1980 để tăng cường sự liên kết giữa xương và các implant [29]. Kể từ đó, vật liệu này đã được sử dụng rộng rãi trong cấy ghép nha khoa. Phun plasma là phương pháp thường được sử dụng để lắng đọng lớp phủ phosphat canxi, chẳng hạn như hydroxyapatite, vào vật liệu implant để cải thiện hoạt tính sinh học của chúng. Độ dày của lớp phủ hydroxyapatite sản xuất bởi phun plasma thay đổi từ 100 đến 300 micromet. Với phun plasma xử lý diện tích bề mặt của implant Titan tạo độ nhám (Sa) là $5,0 \pm 1,0$ micromet.

Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tạo xương quanh implant phun Plasma cao hơn so sánh với implant titan ở các mật độ xương khác nhau [23]. Các kết quả mô học đã chứng minh rằng bề mặt phủ HA tạo ra lắng đọng xương nhiều hơn ở các vùng tiếp xúc xương không phủ HA [19], [37].

b. Lớp phủ thủy tinh hoạt tính sinh học

Một số phương pháp đã được áp dụng để có được một lớp phủ thủy tinh hoạt tính sinh học trên một phần chịu tải của implant. Nhiều nỗ lực đã được thực hiện để tạo ra lớp phủ thủy tinh hoạt tính sinh học trên alumina, thép không gỉ [56], Co-Cr-Mo hợp kim, cốt sợi tổng hợp [6], [7] và các hợp kim titan [42]. Gần đây, một nghiên cứu lâm sàng so sánh trong một năm cho thấy implant phủ thủy tinh hoạt tính sinh học đã thành công tương đương như phủ hydroxyapatite trong việc đạt được sự tích hợp xương [48].

2.4. Kỹ thuật phẫu thuật cấy trụ

Quá trình phẫu thuật gây tổn thương mô mềm và xương, mức độ sang chấn có ảnh hưởng đến quá trình lành thương, quá trình tạo sẹo và tích hợp xương. Một nghiên cứu và phát hiện ra rằng trong thì rạch vật niêm cốt mạc trên mô xương có thể gây tổn thương xương ở vùng dự kiến cấy ghép do mạch máu bị cắt đứt. Khi dùng các dụng cụ khoan phẫu thuật luôn tạo ra nhiệt độ cao vùng tiếp xúc xương có thể gây hoại tử xương không thể phục hồi được với mức độ khác nhau. Nhiệt độ ở mô xương khi cao trên 56°C sẽ làm biến tính alkaline phosphatase, mao mạch mất nước và thay đổi sự thẩm thấu. Các yếu tố này đủ làm thay đổi sinh lý xương, ảnh hưởng đến các loại tế bào khác nhau trong xương và hình thành bao sợi xơ. Vì vậy, để xương có thể tái tạo được thì nhiệt độ không được vượt quá ngưỡng từ 44°C đến 47°C khi khoan xương [26].

Khi phẫu thuật khoan xương bằng các dụng cụ thông thường, nhiệt độ có thể lên tới 60°C mặc dù có bơm nước rất tốt từ bên ngoài. Tuy nhiên, khi thực hiện kỹ thuật nhẹ nhàng, dùng mũi khoan sắc, tăng dần số của các mũi khoan, chạy không liên tục với tốc độ thật chậm và có bơm nước cả bên trong lẫn bên ngoài có thể duy trì được nhiệt độ trong xương thấp hơn ngưỡng nguy hiểm. Việc bơm rửa tốt còn giúp lấy bỏ các vụn xương đọng ở các rãnh khoan, có tác dụng giảm ma sát đồng thời làm giảm nhiệt độ tại nơi khoan. Trong thì

chuẩn bị vị trí cấy ghép cuối cùng cần phải sử dụng mũi khoan quay với tốc độ cực chậm 15 đến 30 vòng trên 1 phút. Màng xương phải được giữ nguyên vẹn để thực hiện tốt chức năng tạo xương và cung cấp máu tối đa, đó chính là những yếu tố cần thiết cho việc lành thương tại vị trí cấy ghép [54].

Khi khoan ở những vùng vương xốp cần đặc biệt cẩn thận bởi lỗ khoan có thể bị nở rộng làm cho implant nằm không khít với lỗ khoan. Để tránh vấn đề này, người ta làm các mũi khoan có kích cỡ nhỏ hơn một chút so với implant. Mũi khoan sắc nhọn, không để cho tay khoan bị rung khi khoan sẽ giảm thiểu sang chấn cho xương. Khi đó implant sẽ có sự khít sát tốt với tổ chức xương xung quanh góp phần đem lại sự ổn định ban đầu tốt và thời gian liền thương được rút ngắn. Việc tránh dùng mũi tạo rãnh cũng mang đến sự ổn định sơ khởi tốt hơn cho implant.

2.5. Sự khít sát trong phẫu thuật

Khó khăn trong phẫu thuật là việc khoan xương phải chính xác để đạt được sự sát khít giữa implant và xương, muốn vậy thì dụng cụ phải phù hợp và thao tác kỹ thuật phải chính xác. Rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh ảnh hưởng của khoảng trống giữa implant và xương không tốt với phản ứng mô khi cấy ghép. Các nghiên cứu kết luận rằng, nếu implant và xương càng sát khít (khoảng trống < 0,5mm) thì sự tích hợp xương càng tốt và chất lượng xương càng cao [53].

Sự tập trung các thành phần sinh lý để hình thành xương sẽ giảm khi phải đi qua một khoảng rỗng lớn ở vùng tiếp giáp, trái ngược với tình trạng implant sát khít với xương. Bởi vậy, việc xương lấp các chỗ trống này và phát triển lên bề mặt implant rất chậm và làm giảm chất lượng xương ở vùng tiếp giáp, trái ngược với loại implant sát khít với xương.

Nếu implant được đặt vào một huyệt ổ răng vừa mới nhổ tốt thì do sự không tương ứng giữa kích thước của implant và chân răng cũng như xương ổ

răng sẽ tạo ra những khoảng trống giữa implant và xương. Muốn implant có sự tích hợp xương thật tốt thì phần xương còn lại phải còn đủ để nâng đỡ implant.

Xương không tiếp xúc tốt với implant sẽ gây nên các vi chuyển động giữa implant và xương, làm cản trở sự tích hợp xương của implant. Szmukler và cộng sự nghiên cứu sự lành thương trên động vật khi cấy ghép implant bằng titanium có lớp hydroxyapatite, tác giả nhận thấy khoảng trống giữa implant với xương là 1mm và trong vòng 4 tuần sau cấy ghép, xương tạo ra nhiều hơn ở loại implant có phủ lớp hydroxyapatite so với loại bằng titanium thông thường [64].

2.6. Các điều kiện chịu lực sau khi cấy

Khi phẫu thuật khoan xương chuẩn bị cho cấy ghép chắc chắn sẽ tạo nên một vùng xương hoại tử xung quanh implant. Vùng xương hoại tử này phải bị tiêu đi và được thay thế bằng xương mới để tạo điều kiện cho sự tích hợp xương của implant. Sự rung động implant trong quá trình lành thương sau cấy ghép hình thành bao sợi xơ do ngăn cản hình thành xương mới và tái cung cấp máu cho mô xương hoại tử. Việc implant bị rung động sau cấy ghép cũng kích thích các đại thực bào, gây giải phóng các cytokine, eicosanoid và các men metalloproteinase. Chúng gây ra tình trạng bào mòn các vật liệu kim loại, tạo ra vụn bản dạng hạt mềm và các ion kim loại. Hơn nữa, chúng còn kích thích các tế bào viêm giải phóng các cytokine và các enzym gây nên ảnh hưởng đến hàng loạt các tế bào trung mô khác nhau tại chỗ viêm, cuối cùng dẫn đến tiêu xương và hình thành bao sợi xơ

Qua nghiên cứu của Szmukler và cộng sự đã thấy các vi chuyển động với biên độ 28 μ m thì xương phát triển vào trong bề mặt xù xì của implant, trong khi các implant bị rung động nhiều (biên độ 150 μ m hoặc hơn nữa) thì xen vào giữa implant và xương là mô liên kết trưởng thành [64]. Do vậy,

implant sau cấy ghép nên trì hoãn việc lắp răng từ 3 đến 8 tháng tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng, vật liệu implant được sử dụng, vị trí cấy ghép và cấy ghép trên vùng có ghép xương hay không.

2.7. Chất lượng xương

Chất lượng xương và số lượng xương cũng là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự tích hợp xương của implant. Xương hàm trên khác với xương hàm dưới, ngay trong một xương thì chất lượng xương vùng này cũng khác với vùng kia. Xương hàm dưới nhìn chung đặc hơn xương hàm trên, vỏ xương và các bè xương cũng dày hơn xương hàm trên. Trên cả hai hàm, càng về vùng răng sau thì xương càng mỏng hơn, vỏ xương càng gồ ghề hơn và bè xương càng mảnh mai hơn. Xương vỏ cứng hơn xương xốp từ 10 -20 lần do được cấu tạo bởi các lớp xương đặc và có độ khoáng hóa cao. Mặt khác, trong lớp xương vỏ có ít mạch máu nên quá trình liền thương có thể diễn ra chậm hơn do nguồn cung cấp chất dinh dưỡng cho các tế bào bị hạn chế.

Nếu implant được cấy ở những vùng có vỏ xương đặc, bè xương dày thì sẽ ổn định hơn so với cấy ở vùng vỏ xương mỏng và bè xương thưa thớt. Implant có độ ổn định ban đầu tốt càng chóng lành thương và có sự tích hợp xương tốt hơn implant bị lung lay. Hơn nữa, nếu xương xung quanh implant càng dày đặc thì xương tái tạo xung quanh implant bắt nguồn từ các bè xương càng nhanh và có chất lượng tốt.

2.8. Tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân

Sự lành thương sau cấy ghép chịu ảnh hưởng nhiều bởi tình trạng sức khỏe nói chung của bệnh nhân. Có một số tình trạng tại chỗ hoặc toàn thân gây cản trở quá trình lành thương:

Tình trạng dinh dưỡng: Dinh dưỡng của bệnh nhân có vai trò cực kỳ quan trọng trong quá trình lành thương của implant. Một số vitamin, yếu tố vi lượng và axit amin rất cần thiết để lành thương. Axit amin là vật liệu để tổng

hợp nên protein và các enzym, nếu thiếu chúng thì sự lành thương không diễn ra được. Vitamin C cần cho việc hydroxyd hoá các proline và lysined trong quá trình tổng hợp collagen. Collagen do tạo cốt bào và tế bào tạo xơ tổng hợp nên, nếu thiếu vitamin C gọi là bệnh Scobut sẽ làm cho quá trình tổng hợp collagen không hoàn chỉnh và lành thương kém. Hoóc môn tuyến giáp, estrogen và một số peptid khác ảnh hưởng đến cân bằng sinh học của calcium và phosphor. Mất cân bằng giữa calcium và phosphor sẽ ảnh hưởng đến quá trình tái khoáng của mô xương và cấy ghép sẽ thất bại.

Tuổi: Khi tuổi cao, hệ thống xương khớp có sự thay đổi về thành phần muối khoáng, khung tựa hữu cơ và các thành phần tế bào. Tốc độ liền các xương gãy cũng giảm dần theo tuổi, xương già (aged bones) không có khả năng hình thành các sẹo xương (callus) bên ngoài giống như xương non (younger bones). Hơn nữa, khả năng khung tựa hữu cơ của xương hình thành xương khác chỗ cũng giảm dần khi tuổi càng cao. Mặc dù implant trong xương không chống chỉ định cho người cao tuổi nhưng chúng ta cũng cần thấy rằng tỉ lệ thành công càng giảm khi tuổi càng cao.

Bệnh đái tháo đường: Trên bệnh nhân đái tháo đường, lượng kháng thể bị giảm và hoạt động thực bào cũng giảm làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng. Sự xơ hóa bất thường của các mạch máu ảnh hưởng đến lưu huyết tại chỗ và cản trở quá trình lành thương. Đái tháo đường không phải là một chống chỉ định đặc biệt trong cấy ghép nha khoa nhưng đó cũng là một yếu tố cần cân nhắc khi lên kế hoạch điều trị.

Các bệnh về máu: Vết thương trên bệnh nhân có bệnh rối loạn đông máu di truyền hay mắc phải sẽ bị chảy máu kéo dài. Máu đọng trên vết thương là một môi trường tốt để vi khuẩn phát triển và vết thương dễ bị nhiễm trùng. Bên cạnh việc làm cho chậm lành thương, vết thương nhiễm trùng còn làm cho cấy ghép implant bị thất bại.

Các thuốc chống viêm corticosteroid: Việc điều trị bằng thuốc chống viêm steroid kéo dài với liều lượng lớn sẽ ngăn cản sự hình thành tổ chức hạt (ngăn cản tăng sinh của các mao mạch và tổ chức sợi), làm chậm sự biệt hoá của các tế bào trung mô, ngăn cản sự hình thành các biểu mô, ngăn cản sự tổng hợp collagen và các chất nền, ngăn cản sự di chuyển của đại thực bào và sự tăng trưởng của các tế bào tạo sợi, ngăn cản hoá hướng động bạch cầu, thực bào và tiêu nội bào. Các ảnh hưởng này đều làm chậm chức năng chống viêm của tế bào, đặc biệt là các đại thực bào, làm giảm sự giải phóng các cytokine và các yếu tố tăng trưởng. Nếu chỉ dùng một liều thuốc chống viêm steroid duy nhất thì không ảnh hưởng gì đến quá trình lành thương.

KẾT LUẬN

Những nghiên cứu Giáo sư Per-Ingvar Branemark về hiện tượng "tích hợp xương – osseointegration" đã mở ra kỷ nguyên mới cho ngành cấy ghép nha khoa. Theo thời gian, quá trình lành thương và tích hợp xương đã được hiểu biết cặn kẽ hơn nhờ những nghiên cứu sâu hơn ở mức độ vi thể cũng như lâm sàng và đây là chìa khoá cho sự thành công của kỹ thuật cấy ghép implant. Qua chuyên đề này chúng ta có thể tóm tắt những nội dung chính sau:

1. Quá trình lành thương và tích hợp xương sau cấy ghép:

- Sau khi cấy ghép implant vào trong xương, phần xương bị sang chấn xung quanh implant bắt đầu quá trình lành thương theo bốn giai đoạn: Giai đoạn cầm máu, giai đoạn viêm, giai đoạn tăng sinh và giai đoạn trưởng thành.
- Quá trình liền thương hoàn toàn thông thường xảy ra khoảng 12 tháng kể từ khi cấy implant. Bốn tháng đầu tiên là quá trình liền thương không chịu tải ban đầu. Quá trình liền thương hoàn toàn cần thêm 8 tháng nữa. Tổ chức

mô mềm, màng xương và xương xung quanh implant phát triển tạo ra mối liên kết giữa bề mặt implant và xương bằng một loạt những hoạt động của tế bào biểu hiện qua sự trao đổi ion và bám dính protein.

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình này là:

- Vật liệu làm implant
- Thiết kế của implant
- Cách xử lý bề mặt của implant
- Tình trạng của xương nơi cấy implant
- Kỹ thuật phẫu thuật
- Các điều kiện chịu lực sau khi cấy ghép.
- Tình trạng toàn thân của người bệnh.

Implant ngày nay đều được chế tạo bằng Titanium, có hình chóp với các dạng ren xoắn giúp thao tác kỹ thuật dễ dàng, tạo sự sát khít ngay từ đầu tạo khả năng nén xương ổ răng vùng cấy, giúp tăng mật độ xương và bề mặt tiếp xúc sẽ lớn hơn nhằm tăng sự ổn định sơ khởi cho implant. Về vi thể, bề mặt trụ ghép là nơi trực tiếp liên kết với xương xung quanh nên đóng vai trò quyết định cho sự tích hợp xương. Nhiều nghiên cứu cho thấy với bề mặt implant nhám có nhiều hạt lưu tạo điều kiện thuận lợi cho xương bám vào, bề mặt rỗ với nhiều hố lõm nhỏ tạo điều kiện cho mô xương phát triển.

Xương hàm tại vùng cấy ghép có độ đậm đặc cao cũng giúp cho implant có sự ổn định tốt hơn. Đối với vùng xương xốp (Loại IV) có thể áp dụng kỹ thuật nén xương để tăng độ đậm đặc của xương. Trong trường hợp này thời gian liền thương cũng sẽ lâu hơn.

Quá trình phẫu thuật là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến quá trình lành thương và tích hợp xương. Để hạn chế sự sang chấn trong phẫu thuật khi bóc tách màng xương phải được giữ nguyên vẹn để thực hiện tốt chức năng tạo xương và cung cấp máu tối đa. Khi khoan cần sử dụng mũi khoan sắc và

các dụng cụ phù hợp với nơi khoan, bơm nước thật nhiều khi khoan, tốc độ khoan vừa đủ và kỹ thuật khoan phải tiến hành cẩn thận.

Khi đặt implant vào lỗ khoan phải đạt được sự khít sát tối đa với bề mặt xương và nên để sau 3– 6 tháng mới cho implant chịu lực tải để đạt được sự tích hợp xương tối đa. Cần chú ý đến các bệnh lý toàn thân để quá trình cấy ghép đạt tỷ lệ thành công cao hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ahmed M.B., et al.** (2011), "Dental Implant Surfaces – Physicochemical Properties", *Biological Performance, and Trends, Implant Dentistry - A Rapidly Evolving*, tr. 20–38.
2. **Albrektsson T., Berglundh T., Lindhe J.** (2003), *Oseointegration: historic background and current concepts*, Clinical Periodontology and Implant Dentistry, Munksgaard Blackwell, 809 -813.
3. **Albrektsson T., Johansson C., Lundgren A.K.** (2000), "Experimental Studies on Oxidized Implants: A histomorphometrical and biomechanical analysis", *Applied Osseointegration Research*. 1, tr. 21-24.
4. **Albrektsson T., Sennerby L.** (1991), "State of the art in oral implants", *J Clin Periodontol*. 18(6), tr. 474- 481.
5. **Albrektsson T., Wennerberg A.** (2004), "Review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them, Oral implant surfaces", *Int J Prosthodont*, tr. 536 -543.
6. **Ballo A.M., Akca E.A., T T. Ozen** (2009), "Bone tissue responses to glass fiber-reinforced composite implants -a histomorphometric study", *Clin Oral Implants Res*. 20, tr. 608-615.
7. **Ballo A.M., Närhi T.O., Akca E.A.** (2011), "Prepolymerized vs. in situ-polymerized fiber-reinforced composite implants—a pilot study", *J Dent Res*. 90, tr. 263-267.
8. **Bamford C., Cooper S., Tsuruta T.** (1992), Festschrift in Honour of the 75th Birthday of Dr.Leo Vroman, *The Vroman Effect*, chủ biên, Utrecht, Netherlands.
9. **Becktor J., Isaksson S., Sennerby L.** (2004), "Survival analysis of endosseous implants in grafted and nongrafted edentulous maxillae", *Int J Oral Maxillofac Implants*. 19, tr. 107-115.
10. **Block M.S., Kent J.N.** (2004), "Simutaneous placement of hydroxyapatite – coated implants and autogenous bone graft", *Dental implant*. 2, tr. 127 – 141.
11. **Bosshardt D., Lang N.** (2005), "The junctional epithelium: From health to disease", *J Dent Res*. 84, tr. 9-20.
12. **Brunski J.B.** (1992), "Biomechaical factors affecting the bone – dental implant interface", *Clin Mater*. 10 (3), tr. 153-201.
13. **Buser D., Broggini N., Wieland M.** (2004), "Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface", *J Dent Red*. 83, tr. 529-533.
14. **Buser D., Nydegger T., Oxland T.** (1999), "Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a biomechanical study in the maxilla of miniature pigs", *J Biomed Mater Res*. 45, tr. 75-83.
15. **Buser D., Schenk R.K., Steinemann S.** (1991), "Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs", *J Biomed Mater Res*. 25, tr. 889-902.
16. **Celletti R., Marinho V.C., Traini T.** (2006), "Bone contact around osseointegrated implants: a histologic study of acid-etched and machined surfaces", *J Long Term Eff Med Implants*. 16, tr. 131-143.

17. **Chehroudi B., Ratkay J., Brunette D.M.** (1992), "The role of implant surface geometry on mineralization in vitro and in vivo: a transmission and electronmicroscopic study", *Cells Mater.* 2, tr. 89-104.
18. **Cochran D.L., Schenk R.K., Lussi A.** (1998), "Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: A histomorphometric study in the canine mandible", *J Biomed Mater Res.* 40, tr. 1-11.
19. **Cook S.D., Kay J.F., Thomas K.A.** (1987), "Interface mechanics and histology of titanium and HA-coated titanium for dental implant applications", *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2, tr. 15-22.
20. **Cooper L.F., et al.** (1998), "Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part 2: in vitro studies", *J Oral Maxillofac Implants.* 13, tr. 163-174.
21. **Cooper L.F., Zhou Y., Takebe J.** (2006), "Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO₂ grit-blasted c.p. titanium endosseous implants", *Biomaterials.* 27, tr. 926-936.
22. **Davies J.E.** (2003), "Understanding peri-implant endosseous healing", *J Dent Educ.* 67, tr. 932- 949.
23. **Denissen H.W., Kalk W., Nieuport H.M. De** (1990), "Mandibular bone response to plasma-sprayed coating of hydroxyapatite", *Int J Prosthodont.* 3, tr. 53-58.
24. **Elias C.N., et al.** (2008), "Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque", *J Mech Behav Biomed Mater.* 1, tr. 234-242.
25. **Ellingsen J., Johansson C., Wennerberg A.** (2004), "Improved retention and bone – to – implant contact with fluoride modified titanium implants", *Int J Maxillofax Implants.* 19, tr. 659-666.
26. **Eriksson R.A., Adell R.** (1986), "Temteratures during drilling for the placement of implants using the osseointegration technique", *J Oral Macillofac Surg.* 44(1), tr. 4-7.
27. **Frayssine P., Trouillet J.L., Rouquet N.** (1993), "Osseointegration of macroporous calcium phosphate ceramics having a different chemical composition", *Biomaterials.* 14, tr. 423-429.
28. **Friberg B., Jemt T., Lekholm U.** (1991), "Early failures in 4,641 consecutively placed Branemark dental implants: A study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses", *Int J Maxillofac Implants.* 6, tr. 142 -146.
29. **Furlong R.J., Osborn J.F.** (1991), "Fixation of hip prostheses by hydroxyapatite ceramic coatings", *J Bone Jt Surg.* 73, tr. 741-745.
30. **Glauser R., Portmann M., Ruhstaller P.** (2001), "Stability measurements of immediately loaded machined and oxidized implants in the posterior maxilla. A comparative clinical study using resonance frequency analysis", *Appl Osseointegration Res.* 2, tr. 27-29.
31. **Glauser R., Rée A., Lundgren A.** (2001), "Immediate occlusal loading of Branemark implants applied in various jawbone regions: A prospective, 1- year clinical study", *Clin Impl Dent Rel Res.* 3, tr. 204- 213.
32. **Guo J., Abron A., Holmén A.** (2006), "Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO₂ grit – blasted c.p. titanium endosseous implants", *Biomaterials.* 27, tr. 926 – 936.

33. **Hall J., Lausmaa J.** (2000), "Properties of a new porous oxide surface on titanium implants", *Appl Osseointegration Res.* 1, tr. 5-8.
34. **Huang Y., Xiropaidis A., Sorensen R.** (2000), "Bone formation at titanium porous oxide (TiUnite) oral implant in type IV bone", *Clin Oral Implant Res.* 16, tr. 105 - 111.
35. **Ivanoff C., Hallgren C., Widmark G.** (2001), "Histologic evaluation of the bone integration of TiO₂ blasted and turned titanium microimplants in humans", *Clin Oral Implants Res.* 12, tr. 128-134.
36. **Ivanoff C., Widmark G., Johansson C.** (2003), "Histologic evaluation of bone response to oxidized and turned titanium micro – implants in human jawbone", *Int J Oral Maxillofac Implants.* 18, tr. 341-348.
37. **Jansen J.A., et al.** (1991), "Histologic evaluation of the osseous adaptation to titanium and hydroxyapatite-coated titanium implants", *J Biomed Mater Res.* 25, tr. 973-989.
38. **Jansen J.A., Wolke J.G.C., Swann S.** (1993), "Application of magnetron-sputtering for producing ceramic coatings on implant materials", *Clin Oral Implants Res.* 4, tr. 28-34.
39. **John R.E., Pjetursson B.E., Glauser R.** (2008), "A systematic review of the 5 – year survival and complication rates of implant – supported simple crowns", *Clin Oral implants res.* 17, tr. 91-99.
40. **Jungner M., Lundqvist P., Lundgren S.** (2005), "Oxidized titanium implants (Nobel Biocare TiUnite) compared with turned titanium implants (Nobel Biocare mark III) with respect to implant failure in a group of consecutive patients treated with early functional loading and two-stage protocol", *Clin Oral Implants Res.* 16, tr. 308–312.
41. **Kasemo B., Lausmaa J.** (1988), "Biomaterials and implant surfaces: A surface science approach", *Int J Oral Maxillofacial Implants.* 3, tr. 247-259.
42. **Kitsugi T., Nakamura T., Oka M.** (1996), "Bone-bonding behavior of plasma-sprayed coatings of BioglassR, AW-glass ceramic, and tricalcium phosphate on titanium alloy", *J Biomed Mater Res.* 30, tr. 261-269.
43. **Klokkevold P.R., Johnson P., Dadgostari S.** (2001), "Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit", *Clin Oral Implants Res.* 12, tr. 350-357.
44. **Komori T.** (2008), "Review: Regulation of bone development and maintenance by Runx2", *Front Biosci.* 13, tr. 898- 903.
45. **Lausmaa J.** (1996), "Surface spectroscopic characterization of titanium implant materials", *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena.* 81, tr. 343-361.
46. **Marx R.E.** (2000), "Platelet concentrate: a strategy for accelerating and improving bone regeneration", trong Davies J.E., chủ biên, *Bone engineering*, Em squared Inc, Toronto, tr. 447-453.
47. **Mendes V., Moineddin R., Davies J.** (2007), "The effect of discrete calcium nanocrystals on bone –bonding to titanium surfaces", *Biomaterials.* 28, tr. 4748-4755.
48. **Mistry S., et al.** (2011), "Comparison of bioactive glass coated and hydroxyapatite coated titanium dental implants in the human jaw bone", *Aust Dent J.* 56, tr. 68-75.

49. **Omar O., Lenneras M.** (2010), "Integrin and chemokine receptor gene expression in implant-adherent cells during early osseointegration", *J Mater Sci Mater Med.* 21, tr. 969-980.
50. **Palmquist A.** (2010), "Biomechanical, histological, and ultrastructural analyses of laser micro- and nano-structured titanium alloy implants: A study in rabbit", *J Biomed Mater Res A.* 92, tr. 1476-1486.
51. **Parfitt A.** (1983), "The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data", trong Recker R.R., chủ biên, *Bone histomorphometry: Techniques and interpretation*, CRC Press, Boca Raton, tr. 143- 223.
52. **Park J.Y., Gemmell C.H., Davies J.E.** (2001), "Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography", *Biomaterials.* 22, tr. 2671-2682.
53. **Qahash M., Susin C., Polimeni G.** (2008), "Bone healing hynamics at buccal peri – implant sites", *Clin Oral impl Res*, tr. 166 – 172.
54. **Renvert S., Ross J.A.M, Linhahl C.** (2007), "Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation", *Clin Oral impl Res.* 18, tr. 509 – 516.
55. **Rupp F., Scheideler L., Olshanska N.** (2006), "Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces", *J Biomed Mater Res A.* 76, tr. 323-334.
56. **Schepers E., Ducheyne P., Clerq M. De** (1989), "Interfacial analysis of fiber-reinforced bioactive glass dental root implants", *J Biomed Mater Res.* 23, tr. 735-752.
57. **Schroeder A., et al.** (1981), "The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces", *J Maxillofac Surg.* 9, tr. 15-25.
58. **Schupbach P., Glauser R.** (2007), "The defense architecture of the human periimplant mucosa: a histological study", *J Prosthet Dent* 97, tr. 15-25.
59. **Schupbach P., Glauser R., Rocci A.** (2005), "The human bone-oxidized titanium implant interface: a light microscopic, scanning electron microscopic, back-scatter scanning electron microscopic, and energy-dispersive X-ray study of clinically retrieved dental implants", *Clin Implant Dent Relat Res.* 7, tr. 36-43.
60. **Schwarz F., Derrari D., Herten M.** (2007), "Effects of hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at non-submerged titanium implants: An immunohistochemical study in dogs", *J Periodontol.* 78, tr. 2171- 2184.
61. **Schwarz F., Herten M., Sager M.** (2007), "Bone regeneration in dehiscence-type defects at chemicallymodified (SLActive) and conventional SLA titanium implants:A pilot study in dogs", *J Clin Periodontol.* 34, tr. 78-86.
62. **Sul Y.T., Johansson C., Wennerberg A.** (2005), "Optimum surface properties of oxidized implants for reinforcement of osseointegration: surface chemistry, oxide thickness, porosity, roughness, and crystal structure", *Int J Oral Maxillofac Implants.* 20, tr. 349-359.
63. **Szmukler-Moncler S., Perrin D., Ahossi V.** (2004), "Biological properties of acid etched titanium implants: effect of sandblasting on bone anchorage", *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 68, tr. 149-159.

64. **Szumukler-Moncler S., Salama H.** (1998), "Timing of loading and affect of micromotion on bone – dental implant interface: review of experimental literature", *J Biomed Mater res.* 43 (2), tr. 192 – 203.
65. **Tricket N., Garetto L.** (1997), "Cortical bone turnover and mineral apposition in dentate dog mandible", *J Dent Res.* 76, tr. 201.
66. **Wennerberg A., et al.** (1995), "Wennerberg A., Albrektsson T., Andersson B. and Krol J.J", *Clin Oral Implants Res.* 6, tr. 24-30.
67. **Wennerberg A., et al.** (1992), "An optical three-dimensional technique for topographical descriptions of surgical implants", *J Biomed Eng.* 14, tr. 412-418.
68. **Wennerberg A., Ektessabi A., Albrektsson T.** (1997), "A 1-year follow-up of implants of differing surface roughness placed in rabbit bone", *Int J Oral Maxillofac Implants.* 12, tr. 486-494.
69. **Xiropaidis A.V., Qahash M., Lim W.H.** (2005), "Bone – implant contact at calcium phosphate – coated and porous titanium oxide (TiUnite) – modified oral implants", *Clin Oral impl Res.* 16(5), tr. 532 – 539.
70. **Zechner W., Tangl S., Furst G.** (2003), "Osseous healing characteristics of three different implant types. A histologic and histomorphometric study in mini – pigs", *Clin Oral Impl Res.* 14, tr. 150-157.