

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Evaluarea potențialului de regenerare tisulară periimplantară în funcție de starea fiziologică

Doctorand FERNEA (căs. SOPOIAN) Bianca-Nicolasa

Conducător de doctorat Prof. Univ. Dr. Aurel DAMIAN



Introducere

Utilizarea unor biomateriale care să fie cât mai bine tolerate de organismul animal și uman a constituit o preocupare permanentă. Ele au fost și sunt necesare pentru multe activități medicale dintre care, un loc aparte îl ocupă ortopedia și stomatologia. Aceste biomateriale trebuie să fie pe de o parte tolerate de organism, dar în același timp să prezinte calități biomecanice. Aceste calități sunt necesare pentru ca un biomaterial introdus în intimitatea țesuturilor să poată rămâne acolo un interval de timp suficient pentru a susține funcția acestora. De mare importanță este tolerabilitatea imună și alegerea celui mai potrivit biomaterial pentru respectiva intervenție. Deși o perioadă relativ lungă de timp au fost utilizate biomateriale de la animale, treptat acestea au fost înlocuite în mare parte de biomateriale străine, care să imite structurile organismului.

Pe lângă metale și ceramici bioactive, în ultimul timp sunt tot mai mult cercetate substanțele polimerice cu anumite calități.

Progresele realizate în domeniul polimerilor sunt mari dar complexitatea structurală și funcțională a polimerilor naturali nu poate fi deocamdată egalată. Acești polimeri trebuie să posedă capacitate de eliberare a biomoleculelor utilizate în semnalizarea celulară și a regla comportamentul celular. Trebuie precizat că nu toți polimerii obținuți la ora actuală au structură potrivită și avantajoasă pentru aplicații în domeniul regenerării țesutului osos. Pentru a fi recomandate și eficiente în regenerarea țesutului osos, pot fi folosite doar biomateriale degradabile de polimeri hibridi cu osteo-conductivitate, comportament elastomeric biomimetic și electro-activitate. De asemenea, mai este necesară obținerea unei rezistențe mecanice ridicate și în același timp, cu anumite calități elastomerice. Nu este de neglijat nici activitatea lor antibacteriană și abilitatea de bioimagică. Toate aceste aspecte vor trebui să fie luate în considerare, în proiectarea generațiilor următoare de biomateriale. La ora actuală este greu sau chiar imposibil de anticipat care va fi următorul pas major în evoluția implanturilor, unde totul se schimbă foarte rapid. Având în vedere că producătorii de noi materiale urmăresc uneori în mare măsură, aspectul economic și nu întotdeauna pot să aprecieze un material și din punct de vedere bio-medical, sunt tentați uneori să supraaprecieze calitățile materialelor pe care le produc. Clinicianul trebuie să aprecieze critic ceea ce intenționează să utilizeze, deoarece în caz de complicații sau eșec, este singurul căruia îi vor fi adresate toate acuzațiile, el fiind veriga de legătură între producător și pacient.

STRUCTURA TEZEI

Teza de doctorat intitulată „**EVALUAREA POTENȚIALULUI DE REGENERARE TISULARĂ PERIIMPLANTARĂ ÎN FUNCȚIE DE STAREA FIZIOLOGICĂ**” este întocmită cu respectarea metodologiei de redactare a tezelor de doctorat, atât în privința raportului între componente, cât și a structurării pe capitole. Ea cuprinde 113 pagini și are conținutul argumentat cu o bogată imagistică, reprezentată de 81 figuri microscopice. Teza cuprinde două părți: *Stadiul actual al cunoașterii și Contribuția personală*.

Stadiul actual al cunoașterii este prezentat pe 38 pagini și este împărțit în două capitole cu informații complete din literatura de specialitate, referitoare la tema abordată.

În capitolul 1, intitulat „**Noțiuni generale despre oase și osteointegrare**” sunt prezentate informații din literatura de specialitate referitoare la biologia și histofiziologia oaselor, date generale despre osteointegrare și principalii factori care influențează semnificativ osteointegrarea implanturilor, respectiv cele trei categorii principale: factorii dependenți de pacient, factorii dependenți de calitățile implantului și factorii implicați în intervenția chirurgicală.

În capitolul 2, intitulat „**Noțiuni generale despre biomateriale**” sunt prezentate informații despre biomateriale începând cu un scurt istoric, apoi date referitoare la fiecare categorie de biomateriale. Este prezentată clasificarea imunologică a biomaterialelor care le împarte în patru categorii: autologe, omologe, heterologe și aloplastice, dar și clasificarea după comportamentul lor în interacțiunea cu organismul, fiind grupate și din acest punct de vedere în patru categorii: biotolerate, bioinerte, bioreactive și bioresorbabile. După criteriile structurale, biomaterialele se împart în patru mari clase: metalice, ceramice, polimerice și composite. La aprecierea calităților unui biomaterial trebuie luate în considerare o multitudine de aspecte dintre care mai importante sunt caracteristicile mecanice, termice și proprietățile de suprafață, precum și cele electrice, optice și de difuziune.

Contribuția personală cuprinde un număr de 80 pagini și este sistematizată pe 7 capitole. În aceste capitole sunt prezentate obiectivele specifice ale cercetării, apoi materialele și metodele utilizate pentru realizarea investigațiilor, investigațiile histologice și rezultatele obținute pentru fiecare categorie de animale luate în studiu, referitoare la procesul de osteointegrarea a șuruburilor în osul femural de iepure și toate evenimentele care au însoțit acest proces complex, apoi concluziile generale, generate de rezultatele obținute. Pe baza unei analize de ansamblu au fost formulate aspectele de originalitate și cele inovative ale tezei, iar la sfârșit este prezentată bibliografia consultată.

OBIECTIVELE LUCRĂRII

- *Evaluarea morfologică a osteointegrării șuruburilor de titan pe perioadă de 2 luni la masculi;*
- *Evaluarea osteointegrării implanturilor de titan pe o perioadă de 2 luni la femele nulipare;*
- *Evaluarea morfologică a osteointegrării implanturilor de titan pe o perioadă de 2 luni la femele primipare.*

MATERIALE ȘI METODE

Materiale utilizate au fost reprezentate de șuruburi de titan, autofiletante, cu diametrul de 2 mm și lungime de 5 mm.

Animalele utilizate au fost 30 iepuri de rasă comună - 10 masculi și 20 de femele.

REZULTATE ȘI CONCLUZII

Capitolul 5 – Studiul 1, a fost intitulat „*Evaluarea morfologică a osteointegrării șuruburilor de titan pe o perioadă de 2 luni la masculi*” și a avut ca scop, surprinderea evoluției în dinamică a procesului de osteointegrare la iepuri masculi, pe o perioadă de 2 luni. Pentru realizarea acestui scop au fost fixate următoarele obiective:

- *Introducerea unor șuruburi de titan prin autotarodare în femurul iepurilor masculi;*
- *Evaluarea integrării tisulare a șuruburilor la 4, respectiv 8 săptămâni.*

Rezultatele obținute au servit pentru formularea concluziilor rezultate în urma investigației, după cum urmează:

1. Evaluarea histologică a țesuturilor proliferate pe interfață a scos în evidență că ele au acoperit întreaga interfață, încă de la patru săptămâni și au crescut cantitativ și calitativ, la opt săptămâni.
2. Proliferarea de os nou direct pe suprafața șuruburilor demonstrează că el a fost produs prin osteogeneză de contact, iar titanul se pare că stimulează acest proces.
3. Stimularea este ilustrată de faptul că osul nou proliferat s-a extins pe suprafața șurubului, dar și spre exterior și spre interior, astfel că interfața are aspect de evantai.
4. Această creștere a interfeței este înlesnită de faptul că procesele reparatorii osoase au avut două puncte de plecare, periostal și endosteal, de unde s-au extins treptat.

5. Din punct de vedere al stadiului la care a ajuns procesul de integrare după opt săptămâni, am constatat că osul nou proliferat reprezintă 90-95%, iar osul restant, aproximativ 5-10%.

6. Legătura dintre osul proliferat și cel din profunzime este diferită de la o zonă la alta, fiind realizată de la 40%, în zona mijlocie a interfeței și aproximativ 80%, în porțiunile periostală și endosteală.

7. Dacă facem un bilanț al procesului de osteointegrare din punct de vedere cantitativ și calitativ la opt săptămâni, constatăm că, deși a evoluat corespunzător este rezolvat doar aproximativ 40%.

Capitolul 6 – Studiul 2, a fost intitulat „*Evaluarea osteointegrării implanturilor de titan pe o perioadă de 2 luni la femele nulipare*” și a avut ca scop investigarea procesului de osteointegrare a unor implanturi de titan la femele nulipare de iepure, pe o perioadă de două luni. În vederea realizării scopului propus, au fost fixate obiectivele:

- **Introducerea unor șuruburi de titan în os cortical la femele nulipare de iepure;**
- **Evaluarea histologică a osteointegrării la 4, respectiv opt săptămâni.**

Rezultatele obținute au permis formularea unor concluzii referitoare la derularea în dinamică a procesului de osteointegrare la această categorie de animale, astfel:

1. După patru săptămâni, interfața este acoperită în proporție relativ mare cu os nou proliferat aflat în contact cu suprafața șurubului, ceea ce demonstrează că s-a format prin osteogeneză de contact.

2. Stratul cel mai gros de os nou proliferat se află în zona endosteală, urmată de zona periostală, pe când, zona mijlocie este acoperită doar zonal, cu strat subțire și întrerupt sau absent.

3. Osul care predomină la acest moment al experimentului este cel primar, aflat în stadii diferite de consolidare, dar în zona endosteală există și câteva schițe de trabecule semnalând procese incipiente de remaniere.

4. Gradul de atașare al osului proliferat pe interfață la structurile osoase din profunzimea interfeței este unul modest după patru săptămâni, astfel că interfața este încă slabă.

5. După 8 săptămâni, cantitatea de os nou proliferat crește, zona endosteală are și suprafața și grosimea cea mai mare, urmată de cea periostală, în timp ce zona osteală nu este încă acoperită de os stabil.

6. Dacă comparăm grosimea osului nou proliferat pe interfață la masculi și femelele nulipare, constatăm un decalaj în sensul că la masculi, grosimea este semnificativ mai mare.

7. Procesele de remaniere și consolidare sunt evident mai avansate la masculi în comparație cu femelele nulipare, după două luni de la inserarea implanturilor.

8. Evaluarea cantitativă și calitativă a osului proliferat pe interfață la femelele nulipare conduce la concluzia că, osteointegrarea este rezolvată după două luni, în proporție de 30%.

9. Dacă comparăm etapele de osteointegrare la masculi cu femelele nulipare, se constată că sunt parcurse aceleași etape, doar că viteza de derulare este mai mare la mascul.

Capitolul 7 – Studiul 3, a fost intitulat „*Evaluarea morfologică a osteointegrării implanturilor de titan pe o perioadă de 2 luni la femele primipare*” și a avut ca scop verificarea derulării procesului de osteointegrare la femelele trecute printr-o perioadă de gestație și lactație, iar pentru atingerea acestui scop a fost stabilite următoarele obiective:

- ***Inserarea prin autotarodare a unui șurub de titan în femurul femelelor primipare de iepure;***

- ***Aprecierea histologică a osteointegrării la iepuroaice primipare, comparativ cu cele nulipare și cu masculii.***

Pe baza rezultatelor obținute au fost formulate următoarele concluzii:

1. După 4 săptămâni de la inserarea șuruburilor de titan, osul nou proliferat pe interfață este relativ bine reprezentat în porțiunea endosteală, puțin și foarte tânăr, în cea periostală și lipsește, în cea osteală.

2. Atașarea osului nou proliferat pe interfață la structurile osoase din profunzimea interfeței este foarte slabă după patru săptămâni, el fiind mai mult așezat, decât atașat, la structurile osoase subiacente.

3. Se constată că osteointegrarea șuruburilor de titan în osul femural al iepuroaicelor primipare este ceva mai modestă, decât în cazul celor nulipare și semnificativ mai slabă, decât la masculii.

4. La momentul opt săptămâni procesele de osteointegrare sunt evident mai avansate în porțiunile endosteală și periostală, dar cea osteală nu este nici acum acoperită cu os nou proliferat.

5. Stadiul în care procesele reparatorii au ajuns după opt săptămâni la iepuroaicele primipare este apropiat de cel constatat la cele nulipare, dar totuși se constată un oarecare decalaj.

6. La momentul opt săptămâni interfața are aspect de evantai așa cum s-a constatat și la celelalte două categorii de animale luate în studiu, dar el este mai mic ca la femelele nulipare și mai ales, comparativ cu masculii.

7. Etapele prin care trece procesul de osteointegrare sunt aceleași la animalele luate în studiu, dar viteza de derulare diferă, fiind cea mai mare la masculii, urmați de femelele nulipare și apoi cele primipare.

Capitolul 8 se intitulează „***Concluzii generale***” și cuprinde o sinteză a concluziilor care s-au desprins din fiecare capitol în parte, reflectând rezultatele generale obținute în urma investigațiilor efectuate:

1. Osul nou proliferat este dispus în contact direct cu suprafața șuruburilor de titan, ceea ce demonstrează că titanul este foarte bine tolerat de organism și pare că stimulează proliferarea osoasă.

2. Prin extinderea osului nou proliferat pe suprafața șurubului de titan, suprafața interfeței crește foarte mult, căpătând aspect de evantai, acesta fiind cel mai mare la masculi, urmați de femelele nulipare și cele primipare.

3. După 8 săptămâni, interfața este complet acoperită cu os nou, doar în cazul masculilor, pe când la femele, zona centrală nu este încă acoperită, iar diferența între femelele nulipare și cele primipare, nu este foarte mare.

4. Grosimea stratului de os existent la interfață după 8 săptămâni este particulară fiecărei zone, ea fiind cea mai mare în porțiunea endosteală, apoi în cea periosteală, iar în zona osteală, el este prezent doar la masculi.

5. Stratul de os nou proliferat pe suprafața interfeței, este cel mai gros în cazul masculilor, evident mai subțire, în cazul femelelor nulipare și mult mai subțire, în cazul celor primipare.

6. Legăturile osului proliferat pe interfață cu cel din profunzime sunt cel mai bine realizate în cazul masculilor, mult mai slabă în cazul femelelor nulipare și modestă, în cazul femelelor primipare.

7. În privința stadiului la care ajunge osteointegrarea după opt săptămâni, ea este realizată în proporție de 40% la masculi, 30% la femelele nulipare și aproximativ 20%, la cele primipare.

8. Procesul de osteointegrare urmează aceleași etape la cele trei categorii de animale, dar diferă mult în privința vitezei de derulare, fiind cea mai mare la masculi, urmați de femelele nulipare și apoi cele primipare.

Capitolul 9 denumit „*Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei*”, cuprinde aspectele particulare care au reieșit din rezultatele obținute și compararea acestora, după cum urmează:

- osul nou proliferat se extinde pe suprafața implantului depășind grosimea inițială a osului, astfel încât, interfața capătă treptat, aspect de evantai;

- proliferarea sub formă de evantai sugerează faptul că titanul poate avea efect stimulator asupra proliferării și remanierii osoase, la nivelul interfeței;

- procesul de osteointegrare parcurge anumite etape succesive, care se succed la fel, la cele trei categorii de animale luate în studiu;

- viteza cea mai mare de derulare a osteointegrării a fost constatată la masculi, urmați de femelele nulipare și cea mai mică, la femelele primipare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABRAHAMSSON I., BERGLUNDH T., LINDER E., LANG N.P., LINDHE J., 2004, Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 15:381-92.
2. ABRAHAMSSON I., CARDAROPOLI G., 2007, Peri-implant hard and soft tissue integration to dental implants made of titanium and gold. *Clin Oral Implants Res.* 18:269.
3. ADELL R., ERIKSSON B., LEKHOLM U., BRÅNEMARK P.I., JEMT T., 1990, A longterm follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of the totally edentulous jaws. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 5:347-59.
4. AKCA K., AKKOCAOGLU M., COMERT A., TEKDEMIR I., CEHRELI M.C., 2007, Bone strains around immediately loaded implants supporting mandibular overdentures in human cadavers. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 22:101-109.
5. ALBREKTSON T., WENNENBERG A., 2005, The impact of oral implants-past and future, *Canadian Dental association*, 71,(5), 327.
6. ALGHAMDI A., F. ALSHEHRI, M. ALGHAMDI and A. SUKUMARAN, 2015, Influence of Dimensions on the Primary Stability and Removal Torque of Short Dental Implants, *Journal of Dental and Oral Health, Volume 1, Issue 2*, p. 1-4.
7. BALINT R., CASSIDY N.J., CARTMELL S.H., 2014, Conductive polymers: towards a smart biomaterial for tissue engineering. *Acta Biomater.* 10(6): 2341-2353.
8. BALSHE S.F., ALLEN F.D., WOLFINGER G.J., BALSHE T.J., 2005, A resonance frequency analysis assessment of maxillary and mandibular immediately loaded implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 20(4):584-94.
9. BELLIDO T., 2014, Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int.* 94:25-34.
10. BERGLUNDH T., ABRAHAMSSON I., LANG N.P., LINDHE J., 2003, De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin. Oral Implants Res.* 14(3):251-262.
11. BONNICK S.L., 2000, Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: a vital tool or regression toward mediocrity? *J Clin Endocrinol Metab.* 85:3493-3495.
12. BORNFELDT K.E., RAINES E.W., GRAVES L.M., SKINNER M.P., KREBS E.G., ROSS R., 1995, Platelet-derived growth factor. Distinct signal transduction.
13. BOYCE B.F., YONEDA T., LOWE C., SORIANO P., MUNDY G.R., 1992, Requirement of pp60c-src expression for osteoclasts to form ruffled borders and resorb bone in mice. *J. Clin Invest.* 90:1622-7.
14. BRÅNEMARK P.I., ADELL R., BREINE U., HANSSON B.O., LINDSTRÖM J., OHLSSON A., 1969, Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies, *Scand J Plast Reconstr Surg* 3(2): 81-100.
15. BRÅNEMARK P., ZARB G., ALBREKTSSON T., 1985, Introduction to osseointegration. In: Brånemark P.I., Zarb G.A., Albrektsson T., editors. *Tissue-Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago: Quintessence.
16. BRÅNEMARK P.I., HANSSON B.O., ADELL R., BREINE U., LINDSTRÖM J., HALLÉN O., OHMAN A., 1977, Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 16(10):1-132.

17. BRĂNEMARK P.I., 1983, Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 50 (3):399-410.
18. BUMBU B.A., 2014, Osteointegrarea implanturilor dentare de titan și de zirconiu, studiu morfo-clinic in vivo, *teza de doctorat*, UMF Oradea.
19. CARDOSO L., HERMAN B.C., VERBORGT O., LAUDIER D., MAJESKA R.J., SCHAFFLER M.B., 2009, Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue, *J Bone Miner Res.* 2009;24:597-605.
20. CAVALU S., SIMON V., RATIU C., OSWALD I., GABOR R., PONTA O., AKIN I., GOLLER G., 2012, Correlation between structural properties and in vivo biocompatibility of alumina/zirconia bioceramics, *Key Engineering Materials* vols. 493-494, 1-6.
21. CAVALU S., SIMON V., RATIU C., RUS V., AKIN I., GOLLER G., 2013, Titania versus ceria alumina zirconia composites: structural aspects and biological tolerance, *Key Engineering Materials* Vols. 529-530, 595-600.
22. CHOI J.Y., LEE H.J., JANG J.U., YEO IS., 2012, Comparison between bioactive fluoride modified and bioinert anodically oxidized implant surfaces in early bone response using rabbit tibia model. *Implant Dentistry.* 21(2):124-8.
23. CHONG L., KHOCHT A., SUZUKI J.B., GAUGHAN J., 2009, Effect of implant design on initial stability of tapered implants. *J. Oral Implantol.*, 35:130-5.
24. CHOWDHARY R., HALLDIN A., JIMBO R., WENNERBERG A., 2015, Influence of micro threads alteration on osseointegration and primary stability of implants: an FEA and in vivo analysis in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res.* 17:562-9.
25. CHRCANOVIC B.R., ALBREKTSSON T., WENNERBERG A., 2014, Reasons for failures of oral implants. *J Oral Rehabil.* 41:443-476.
26. CHRCANOVIC B.R., T. ALBREKTSSON, A. WENNERBERG, 2015, Dental implants inserted in male versus female patients: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Oral Rehabilitation* 42; 709-722.
27. CICCIO M., RISITANO G., MAIORANA C., FRANCESCHINI G., 2009, Parametric analysis of the strength in the "Toronto" osseous-prosthesis system. *Minerva Stomatol.*, 58:9-23.
28. COELHO P., FREIRE J., COELHO A., 2006, Nanothickness bioceramic coatings: Improving the host response to surgical implants, in Liepsch D (ed). World Congress of Biomechanics Conference Proceedings. Munich, Germany, Medimont, p 253-258.
29. COELHO P.G., CARDAROPOLI G., SUZUKI M., 2009, Early healing of nanothickness bioceramic coatings on dental implants. An experimental study in dogs. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl Biomater* 88:387.
30. CURREY J.D., 1969b, The relationship between the stiffness and the mineral content of bone. *J Biomech.* 2:477-80. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(69\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0021-9290(69)90023-2).
31. DE FREITAS R.M., SUSIN C., SPIN-NETO R., MARCANTONIO C., WIKESJÖ U.M.E., PEREIRA L.A.V.D., MARC ANTONIO E.J.R., 2013, Horizontal ridge augmentation of the atrophic anterior maxilla using rhBMP-2/ACS or autogenous bone grafts: A proof-of-concept randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 40, 968-975.
32. DELGADO-RUIZ R.A., ABBOUD M., ROMANOS G., SALVATIERRA A.A., MORENO G.G., GUIRADO J.L.C., 2015, Peri-implant bone organization surrounding zirconia-microgrooved surfaces circularly polarized light and confocal laser scanning microscopy study. *Clin Oral Implants Res.* 26:1328-37.

33. ELIAS C.N., ROCHA F.A., NASCIMENTO A.L., COELHO P.G., 2012, Influence of implant shape, surface morphology, surgical technique, and bone quality on the primary stability of dental implants. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2, 16: 169-180.
34. ERICKSON I.E., KESTLE S.R., ZELLARS K.H., FARRELL M.J., KIM M., BURDICK J.A., MAUCK R.L., 2012, High mesenchymal stem cell seeding densities in hyaluronic acid hydrogels produce engineered cartilage with native tissue properties. *Acta Biomater.* 8(8): 3027-3034.
35. ESPOSITO M., GRUSOVIN M.G., WILLINGS M., COULTHARD P., WORTHINGTON H.V., 2013, Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.*, 3:CD003878.
36. ARG H., BEDI G., GARG A., 2012, Implant surface modifications: a review. *J Clinic Dental Research* 6(2):319-24.
37. GĂNUȚĂ N., BUCUR A., GĂNUȚĂ A., 1997, *Tratat de implantologie orală*, Editura Național, Buc.
38. GONZALEZ-JARANAY, M., TELLEZ, L., ROA-LOPEZ, A., GOMEZ-MORENO, G., MOREU, G., 2017, Periodontal status during pregnancy and postpartum. *PLoS One* 12, pp. e0178234.
39. GUGLIELMOTTI M.B., OLMEDO D.G., CABRINI R.L., 2019, Research on implants and osseointegration. *Periodontol* 2000. 79:178-189.
40. IVANOVSKI S., HAMLET S., SALVI G.E., HUYNH-BA G., BOSSHARDT D.D., LANG N.P., DONOS N., 2011, Transcriptional profiling of osseointegration in humans. *Clin Oral Implants Res.* 22:373-381.
41. JAVED F., ROMANOS G.E., 2015, Role of implant diameter on long-term survival of dental implants placed in posterior maxilla: a systematic review. *Clin. Oral Invest.* 19: 1-10.
42. JAVED F., ALMAS K., CRESPI R., ROMANOS G.E., 2011, Implant surface morphology and primary stability: is there a connection? *Implant Dent* 20:40-46.
43. LEE S.S., HUANG B.J., KALTZ S.R., SUR S., NEWCOMB C.J., STOCK S.R., SHAH R.N., STUPP S.I., 2013, Bone regeneration with low dose BMP-2 amplified by biomimetic supramolecular nanofibers within collagen scaffolds. *Biomaterials.* 34(2): 452-459.
44. LIU X., HOLZWARTH J.M., MA P.X., 2012, Functionalized synthetic biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering. *Macromol Biosci.* 12(7): 911-919.
45. MISCH, C.E., 2008, Scientific rationale for dental implant design. In: Misch, C.E., ed. *Contemporary Implant Dentistry*. 3rd edition, 200-229. St Louis: Mosby.
46. OGLE O.E., 2015, Implant Surface Material, Design and Osseointegration, *Dent Clin N Am*, p. 1-13.
47. OSTMAN, P.O., HELLMAN, M., WENDELHAG, I. & SENNERBY, L. 2006, Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *The International Journal of Prosthodontics* 19:77-83.
48. O'SULLIVAN D., SENNERBY L., MEREDITH N., 2004, Influence of implant taper on the primary and secondary stability of osseointegrated titanium implants. *Clin.Oral.Implants Res.*, 15:474-80.
49. OZKOMUR A., ERBIL M., AKOVA T., 2013, Diamondlike carbon coating as a galvanic corrosion barrier between dental implant abutments and nickel-chromium superstructures. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants.* 28(4):1037-47.
50. PEÑALOZA D.S., MARTÍN-DE-LLANO J.J., BATALLA C.C., DIAGO M.P., OLTRA D.P., 2019, Basic Bone Biology Healing During Osseointegration of Titanium Dental Implants, *Atlas of Immediate Dental Implant Loading*, p. 17-28.

51. RAO P.L., GILL A., 2012, Primary stability: The password of implant integration, *J. Dent. Implant.*, 2:103-9.
52. RIGGS B.L., 2000, The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest.*; 106: 1203-1204.
53. ROMANOS G.E., 2009, Bone quality and the immediate loading of implants - Critical aspects based on literature, research, and clinical experience. *Implant Dent* 18, 203-209.
54. ROMANOS G.E., GABRIELA CIORNEI, ADINA JUCAN, HANS MALMSTROM, BHUMIJA GUPTA, 2012, In Vitro Assessment of Primary Stability of Straumann® Implant Design, *Clinical Implant Dentistry and Related Research*.
55. SALVI G.E., BOSSHARDT D.D., LANG N.P., ABRAHAMSSON I., BERGLUNDH T., LINDHE J., IVANOVSKI S., DONOS N., 2015, Temporal sequence of hard and soft tissue healing around titanium dental implants. *Periodontol.* 68:135-52.
56. SASAKI M., KUROSHIMA S., AOKI Y., 2015, Ultrastructural alterations of osteocyte morphology via loaded implants in rabbit tibiae. *J Biomech.* 48:4130-41.
57. SHUKLA A., CHUG L., MAHESH K.I., AFRASHTEHFAR, A. BIBRA, 2016, Implant design influencing implant success: a review, *International Journal of Dental Research & Development*, Vol. 6, Issue 4, Aug, 39-48.
58. SMALL P.N., TARNOW D.P., 2000, Gingival recession around implants: a 1-year longitudinal prospective study. *Int. J. Oral Maxillofac Implants* 15:527-532.
59. SOHRABI K., MUSHANTAT A., ESFANDIARI S., FEINE J., 2012, How successful are small-diameter implants? A literature review. *Clin. Oral Implants Res.* 23:515-525.
60. SÎRBU I., NIMIGEAN V., SÂNDULESACU M., RUSU M., POPOVICI A.I., ZELINSKI HARETA., CARABELA M., MARINESCU ANCA, STĂNESCU RUXANDRA, SÎRBU V., 2006, Curs practic de implantologie orală - ediția a II-a, UMF Carol Davila București.
61. TERHEYDEN H., LANG N.P., BIERBAUM S., STADLINGER B., 2012, Osseointegration - communication of cells. *Clin Oral Implants Res.* 23:1127-35.
62. TRAINI T., DEGIDI M., CAPUTI S., STROCCHI R., IORIO D.D., PIATTELLI A., 2005a, Collagen fiber orientation in human peri-implant bone around immediately loaded and unloaded titanium dental implants. *J Periodontol.*;76:83.
63. TRAINI T., DEGIDI M., STROCCHI R., CAPUTI S., PIATTELLI A., 2005b, Collagen fiber orientation near dental implants in human bone: do their organization reflect differences in loading? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 74:538-46.
64. TURKYILMAZ I., 2011, 26-year follow-up of screw-retained fixed dental prostheses supported by machined-surface Brånemark implants: a case report. *Texas Dental Journal.*128(1):15-9.
65. TURKYILMAZ I., G. SOGANCI, 2015, Rationale for Dental Implants, *Current Concepts in Dental Implantology*, p.1-23.
66. VAN OERS R.F.M., RUIJERMAN R., TANCK E., HILBERS P.A.J., HUISKES R., 2008, A unified theory for osteonal and hemi-osteonal remodeling. *Bone.* 42:250-9.
67. VASILESCU V.D., 2016, Contribuții la studiul materialelor metalice biocompatibile pentru implantologia orală, *Teza de doctorat*, U.M.F. „Carol Davila” București.
68. XIE M., WANG L., GUO B., WANG Z., CHEN Y.E., MA P.X., 2015, Ductile electroactive biodegradable hyperbranched polylactide copolymers enhancing myoblast differentiation. *Biomaterials*; 71: 158-167.

69. XIONG J., PIEMONTESE M., ONAL M., CAMPBELL J., GOELLNER J.J., DUSEVICH V., BONEWALD L., MANOLAGAS S.C., O'BRIEN C.A., 2015, Osteocytes, not osteoblasts or lining cells, are the main source of the RANKL required for osteoclast formation in remodeling bone. *PLoS One*. 10: e0138189.
70. WANCKET L.M., 2015, Animal Models for Evaluation of Bone Implants and Devices: Comparative Bone Structure and Common Model Use, *Veterinary Path*. 52(5), 842-850.
71. WENNERBERG A., ALBREKTSSON T., 2009, Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin. Oral Impl. Res.* 20 (Suppl. 4), 172-184.
72. WENNERBERG A., ALBREKTSSON T., 2010, On implant surfaces: a review of current knowledge and opinions. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 25:63-74.

