



## Interface os-implant en zircone : évaluation histologique préliminaire chez le lapin

### Objectif

la céramique de zircone, matériau biocompatible présentant des propriétés mécaniques intéressantes, a été suggérée pour remplacer le titane (très généralement employé) dans la fabrication d'implants dentaires. Peu de données sont aujourd'hui disponibles concernant la réponse cicatricielle autour des implants dentaires en zircone. Cette étude a pour but de fournir une évaluation histologique descriptive du degré d'apposition osseuse précoce autour des implants dentaires en zircone, au bout de deux et quatre semaines après la pose, par rapport aux implants en titane à surface modifiée. Matériels et méthodes : Quatre implants en zircone et quatre implants en titane ont été posés sur des lapins néo-zélandais blancs mâles. Deux de ces implants ont été insérés dans le condyle des deux fémurs distaux de chaque animal. Des prélèvements d'échantillons ont été

réalisés au bout de deux puis quatre semaines et ont fait l'objet d'un examen au microscope optique. La surface de contact entre l'os et l'implant a été soumise à une évaluation histomorphométrique. Résultats : un degré élevé d'apposition osseuse a été observé sur tous les implants à chaque point de mesure. Des différences en termes de pourcentage de la surface d'implant recouverte par l'os ont été relevées entre les deux points de mesure, avec des résultats comparables pour les deux matériaux. Conclusion : les résultats de cette étude histologique limitée démontrent que l'apposition osseuse intervient au même rythme sur les implants en zircone que sur ceux en titane à surface modifiée durant la phase de cicatrisation précoce. D'autres études, portant sur un plus grand nombre d'échantillons et de points de mesure, devront être réalisées dans le but de confirmer ces résultats. INT J ORAL MAXILLOFAC IMPLANTS 2008;23:XXX-XXX

Mots clés : cicatrisation précoce, implants, ostéo-intégration, zircone

L'utilisation d'implants dentaires pour supporter des prothèses dentaires amovibles partielles ou totales ou encore des couronnes unitaires est désormais une solution thérapeutique très répandue, dont le succès à long terme a été démontré.<sup>1-5</sup>

L'ostéo-intégration, qui correspond à l'apposition directe d'os sur la surface de l'implant, intervient sur des implants fabriqués dans divers matériaux.<sup>6-15</sup> Une grande variété de matériaux a été suggérée pour la fabrication d'implants dentaires, le titane étant le plus couramment employé. La surface du titane est généralement

<sup>1</sup> Maître assistant, Département de parodontie, École de dentisterie, Université de Loma Linda, Loma Linda, Californie (États-Unis)

<sup>2</sup> Maître de conférences, Département de parodontie, École de dentisterie, Université de Loma Linda, Loma Linda, Californie (États-Unis)

<sup>3</sup> Étudiant de 3<sup>ème</sup> cycle, Département de parodontie, École de dentisterie, Université de Loma Linda, Loma Linda, Californie (États-Unis)

<sup>4</sup> Département de prosthodontie fixe et amovible et de sciences des matériaux dentaires, Université de Zurich, Suisse

<sup>5</sup> Directeur de recherche, Département de chirurgie maxillo-faciale et de bio-ingénierie, Hôpital universitaire de Zurich, Suisse



## Interface os-implant en zircone : évaluation histologique préliminaire chez le lapin

modifiée par divers procédés (polissage, revêtement à l'hydroxyapatite, sablage et/ou attaque à l'acide) afin d'en améliorer la biocompatibilité.<sup>16</sup> Malgré une très bonne biocompatibilité et des propriétés mécaniques satisfaisantes, le titane présente également des inconvénients, tels que sa couleur grisée peu naturelle susceptible d'entraîner des effets esthétiques non souhaités en cas de récession du tissu gingival lorsque la surface du titane devient visible, ou l'éventuelle accumulation de particules de titane dans les ganglions lymphatiques environnants.<sup>17,18</sup>

Bien que différents matériaux céramiques aient été suggérés par le passé pour la fabrication d'implants, ceux-ci ne sont que rarement utilisés aujourd'hui.<sup>9,19-21</sup>

L'utilisation de la zircone, matériau céramique largement employé qui offre des résultats satisfaisants à long terme en matière d'implants orthopédiques a récemment été suggérée dans la fabrication des implants dentaires.<sup>22-26</sup> La zircone est radio-opaque, extrêmement solide, résistante aux rayures et chimiquement inerte. Grâce à sa couleur ivoire, semblable à celle d'une dent naturelle, elle constitue un matériau intéressant pour les zones esthétiques de la bouche. En outre, la zircone renvoie la lumière, ce qui en fait une solution idéale pour les restaurations esthétiques.<sup>27,28</sup>

Plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'utilisation de la zircone dans la fabrication des implants dentaires. Oliva et al. ont démontré un taux de réussite global des implants en zircone avec ou sans revêtement de 98 % au bout d'un an de suivi.<sup>29</sup> Une ostéo-intégration ainsi que des résultats cliniques positifs ont été mis en évidence.<sup>22-26</sup> Par ailleurs, la réponse inflammatoire et la résorption osseuse induites par les particules de céramique sont bien moindres par

rapport à celles provoquées par les particules de titane, suggérant ainsi la biocompatibilité de la céramique.<sup>30,31</sup>

Nous ne disposons que de peu de données quant au processus de cicatrisation qui intervient autour des implants en zircone. Comparativement, les études précédentes s'appuyaient sur des délais de cicatrisation longs, ne prenaient en compte qu'un seul point de mesure ou n'impliquaient pas de contrôles (implants témoins).<sup>22,23,25,26</sup> Cette étude a pour objectif de permettre une première évaluation histologique descriptive du degré d'apposition osseuse précoce autour d'implants en zircone, deux et quatre semaines après leur pose, par rapport à des implants en titane à surface modifiée.

### **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

#### **Concept de l'étude**

Quatre lapins néo-zélandais blancs mâles pesant entre 2,0 et 2,5 kg ont été utilisés dans cette étude. Cet essai a été

validé par l'Institutional Animal Care and Use Committee (Comité institutionnel d'utilisation et de traitement des animaux) de l'Université de Loma Linda.

Les implants testés ici étaient des implants en zircone avec surface rugueuse disponibles dans le commerce (implants Z-Look 3, 3,25 x 10 mm, Z-Systems AG, Constance, Allemagne, Fig. 1). Des implants en titane à surface sablée et attaquée à l'acide disponibles dans le commerce ont servi d'implants témoins (Osseotite, 3,25 x 8,5 mm, Biomet 3i, Palm Beach Gardens, Floride, États-Unis, Fig. 1).

Un implant a été inséré dans chaque condyle distal du fémur postérieur de chaque lapin, soit deux implants par lapin (un implant test et un



## Interface os-implant en zircone : évaluation histologique préliminaire chez le lapin



**Fig. 1 ::** Implants utilisés dans le cadre de cette étude.  
 (À gauche) Implant en zircone (test). (À droite) Implant en titane à surface modifiée (témoin).

implant témoin). Des échantillons histologiques ont été prélevés au bout de deux et quatre semaines après la pose des implants.

Les animaux avaient été acclimatés à l'environnement de l'unité de soins animaliers pendant au moins une semaine avant l'intervention chirurgicale, afin de garantir leur stabilité et leur bonne santé. Pendant cette période, les animaux étaient logés dans des cages standard et nourris à volonté avec de l'aliment pour lapin. Les pattes des lapins ont été soumises à contrainte pendant toute la durée de l'étude. La sédation et l'induction ont eu lieu sous kétamine (35 mg/kg)/xylazine (2 mg/kg ; [en intramusculaire ?]) avec maintenance sous isoflurane/O<sub>2</sub> (administrés à l'aide d'un masque) (1,5% à 2,5%) jusqu'à la fin de l'intervention. L'anesthésie locale a été effectuée au moyen d'une infiltration de bupivacaïne 0,5% associée à 1:200 K d'épinéphrine. Pendant l'opération, la température a été maintenue à l'aide de serviettes et de dispositifs de chauffage (couverture chauffante, bouteilles d'eau, notamment). La température de réveil postopératoire a été contrôlée au moyen de lampes chauffantes.

### Procédure chirurgicale

Quatre implants en zircone et quatre implants en titane ont été insérés suivant une technique chirurgicale stérile. Toutes les interventions ont été pratiquées par un seul chirurgien (OH).

Avant la mise en place du champ opératoire, les pattes des animaux ont été rasées, nettoyées et désinfectées à l'iode. Une fois le lapin anesthésié, il a été pratiqué une incision de la peau, une dissection des muscles par clivage ainsi qu'une élévation du périoste. Le site de l'implant a été préparé conformément aux instructions de chaque fabricant à l'aide des kits chirurgicaux correspondants (Z-Systems et Biomet 3i). Tous les implants ont été insérés à une profondeur de 8,5 mm. La partie secondaire de chaque implant en zircone a été retirée à l'aide d'un contre-angle grande vitesse et d'une fraise diamantée fine, et tous les angles saillants ont été lissés avec précaution.

Les sites chirurgicaux ont été refermés par strates avec le muscle, le fascia et les couches dermiques internes, et suturés au moyen de suture vicryl 4.0 (Vicryl Plus, Ethicon, Piscataway, New Jersey, États-Unis) tandis que le derme extérieur a fait l'objet d'une suture primitive au catgut chromé 4.0 (Chromic Gut, Ethicon).

Les animaux ont été réhydratés par injection intraveineuse d'une solution Ringer lactate, correspondant à environ 2 % de leur masse corporelle. Le réveil des animaux s'est déroulé sous surveillance afin de déceler d'éventuelles complications ; les animaux ont bénéficié d'eau et d'aliments pour lapin à volonté durant toute la période de cicatrisation.

Les animaux ont été euthanasiés deux ou quatre semaines après la pose des implants et ces derniers ont été chirurgicalement exposés par une dissection nette jusqu'à l'os. Les implants ont alors été retirés en bloc avec l'os adjacent et



## Interface os-implant en zircone : évaluation histologique préliminaire chez le lapin

déshydratés par plusieurs administrations d'éthanol dont la concentration a été progressivement augmentée (40 % d'EtOH pendant 24 heures puis 70 % d'EtOH).

### Histologie

Les échantillons ont été intégrés à du méthylméthacrylate sans être décalcifiés conformément aux procédures standard, puis sectionnés sur le plan frontal jusqu'au milieu des cylindres. Des tronçons de 200 µm d'épaisseur ont ainsi été découpés, meulés et polis afin d'obtenir une épaisseur uniforme de 60 à 80 µm. Les échantillons ont été colorés en surface au bleu de toluidine.

L'évaluation quantitative de la régénération osseuse a été effectuée au moyen de techniques morphométriques standard. Les mesures ont été réalisées directement au microscope optique, en appliquant un facteur de grossissement de 7,5. Afin d'éviter les erreurs découlant des différences liées à la forme des implants ou à la préparation des coupes, le contact os-implant a été déterminé au niveau de la portion de filetage continue la plus longue sur chaque implant. Toutes les longueurs de contact direct entre l'os et l'implant au niveau de la zone choisie ont été mesurées et leur somme a été divisée par le périmètre total de l'implant dans la zone concernée. Les résultats ont été exprimés en termes de pourcentage de contact os-implant.

### Analyse statistique

Le test T de Student a été mis en œuvre via un progiciel disponible dans le commerce (SSPE 15.0, Chicago, Illinois, États-Unis).

### Résultats

Les procédures chirurgicales et la cicatrisation se sont déroulées sans incident, excepté chez un animal, décédé pour une raison inconnue trois

jours après la seconde intervention. Les échantillons de cet animal n'ont pas été prélevés et les procédures correspondant aux deux points de mesures ont été réitérées [avec un autre animal ?]. Aucun des implants n'a induit de signes cliniques de mobilité ou d'inflammation. L'évaluation histologique des échantillons a révélé une apposition osseuse sur tous les implants à chaque point de mesure. Dans les zones d'apposition osseuse, l'os était en contact direct avec la surface de l'implant, et aucune formation de tissu conjonctif ni aucun espace n'a été observé au niveau de l'interface (Fig. 2). Des différences significatives ( $p < 0,015$ ) dans le pourcentage de surface implantaire recouverte d'os ont été relevées entre les mesures réalisées à deux semaines et celles effectuées à quatre semaines. À chaque point de mesure, il a été observé de légères différences entre chaque implant en termes de vitesse d'apposition osseuse, des écarts retrouvés néanmoins pour les deux matériaux. Lors de la mesure à deux semaines, l'apposition osseuse sur les deux implants en zircone était de 55,40 % et 54,80 %. Les implants témoins montraient une apposition osseuse de 42,80 % et 52,50 %, respectivement. Lors de la mesure à quatre semaines, l'apposition osseuse était de 62,20 % et 80,70 % sur les implants en zircone et de 68,00 % et 91,70 % sur les implants en titane (Fig. 3).

► 4

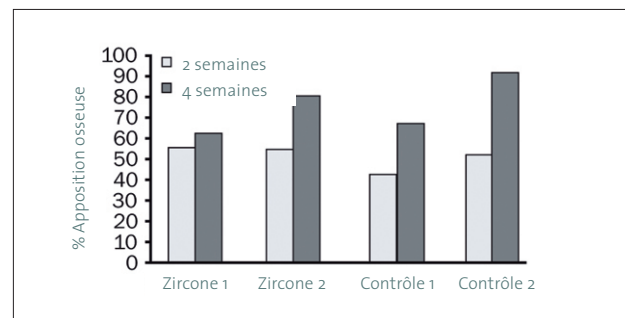
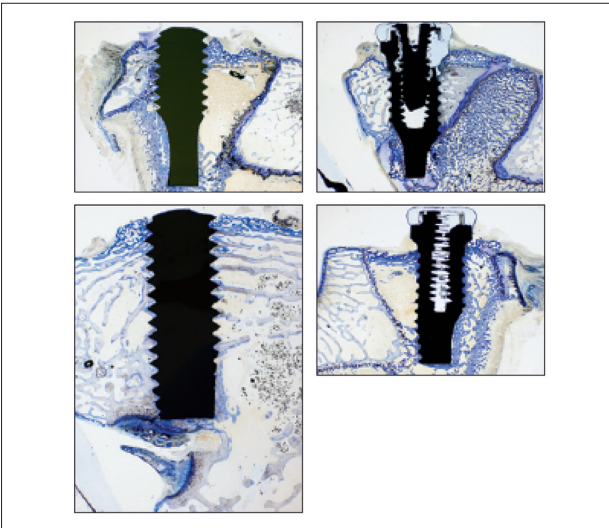


Fig. 3 :: Apposition osseuse autour des implants en zircone et des témoins en titane à deux et quatre semaines.



## Interface os-implant en zircone : évaluation histologique préliminaire chez le lapin



**Fig. 2** :: Apposition osseuse précoce autour d'implants en zircone. Découpe histologique à travers les différents implants (bleu de toluidine ; grossissement 7,5 fois)  
 (a) Implant en zircone à 2 semaines.  
 (b) Implant en titane à 2 semaines.  
 (a) Implant en zircone à 4 semaines.  
 (b) Implant en titane à 4 semaines.

### Discussion

L'utilisation d'une grande variété de matériaux a été suggérée pour la fabrication des implants dentaires. Bien que le matériau le plus utilisé aujourd'hui soit le titane à surface modifiée, la zircone est également préconisée et semble présenter de très nombreuses propriétés qui en font un choix encore plus avantageux dans ce domaine.<sup>22-26</sup> Ce matériau montre des caractéristiques mécaniques intéressantes et sa couleur proche de la dent, associée à sa capacité à refléter la lumière, sont un atout dans les zones esthétiques.<sup>27,28</sup>

La biocompatibilité élevée de ce matériau a déjà été démontrée. Les disques de zircone insérés dans le tissu sous-cutané ont été encapsulés par une fine couche de tissu conjonctif, et il n'a été observé qu'un léger infiltrat de cellules

inflammatoires.<sup>30</sup> L'analyse histologique des disques implantés dans les muscles des lapins n'ont révélé aucun effet carcinogène, toxique ou immunologique du matériau.<sup>32</sup> Des analyses in vitro réalisées préalablement ont confirmé que la zircone n'a aucun effet oncogène.<sup>33</sup>

Le degré suffisant d'ostéo-intégration du matériau est d'une importance cruciale pour la réussite à long terme de l'implant.

Le temps nécessaire à ce processus est significatif car il peut être un indicateur du moment précis auquel l'implant peut être mis en charge. Compte tenu du fait que la cicatrisation osseuse chez le lapin est 2 à 3 fois plus rapide que chez l'homme, des intervalles de 2 et 4 semaines ont été choisis pour la conduite de cette étude.<sup>34,35</sup> Ceci équivaut approximativement à un délai de cicatrisation de 4 à 12 semaines chez l'homme, ce qui correspond au délai généralement recommandé pour la mise en charge précoce et normale des implants dentaires. Actuellement, nous ne disposons que de peu de données permettant de comparer la cicatrisation histologique induite par les implants en zircone par rapport à celle des implants en titane à l'issue de délais de cicatrisation plus courts. Notre étude, bien que limitée par le nombre d'échantillons, tente de donner un premier aperçu du rythme auquel intervient la cicatrisation précoce autour des implants en zircone.

À l'exception d'un seul implant en titane, tous les implants récupérés 2 semaines après leur pose démontraient une apposition osseuse supérieure à 50 %, indiquant ainsi qu'un degré significatif d'ostéo-intégration peut être observé même aussi précocement. Une augmentation supplémentaire de l'apposition osseuse sur les



## Interface os-implant en zircone : évaluation histologique préliminaire chez le lapin

surfaces des 2 types d'implants a été observée au bout de 4 semaines.

Les implants en zircone ont mis en avant un degré d'apposition osseuse légèrement supérieur à celui des implants témoins en titane au bout de 2 semaines. Toutefois, à 4 semaines, l'apposition osseuse s'est révélée légèrement plus importante sur les implants témoins par rapport aux implants testés. Bien que probablement imputable à des différences individuelles, ceci peut aussi indiquer une meilleure cicatrisation liée à la biocompatibilité supérieure de la surface en céramique. Celle-ci induit une ostéo-intégration plus précoce des implants en zircone par rapport aux implants en titane pour lesquels l'ostéo-intégration intervient plus tardivement mais avec un degré d'apposition osseuse légèrement supérieur. Il convient de noter que la surface des implants en titane utilisés se caractérisaient par une surface très rugueuse, réputée pour offrir de meilleurs résultats que les autres surfaces en titane utilisées sur les implants dentaires en termes de vitesse d'apposition osseuse dans un délai similaire à celui des 4 semaines retenues dans cette étude.<sup>36,37</sup> Le fait que le pourcentage d'apposition osseuse sur les implants en zircone utilisés dans cette étude soit supérieur à celui observé sur les implants en titane à 2 semaines et juste légèrement inférieur au bout de 4 semaines, et ce malgré une rugosité moindre, indique une bonne biocompatibilité du matériau. L'utilisation d'implants en zircone à surface rugueuse peut donc constituer une approche thérapeutique prometteuse.

Le pourcentage d'apposition osseuse relevé à 4 semaines ne diffère que très peu du volume observé dans d'autres études impliquant des délais de cicatrisation nettement plus longs.<sup>23,25,26</sup>

Ceci peut donc signifier que l'allongement du délai de cicatrisation n'implique pas nécessairement de bénéfice supplémentaire.

Cette évaluation histologique limitée indique une apposition osseuse assez rapide autour des implants dentaires en zircone au cours de la période de cicatrisation précoce. Ces résultats ont été obtenus à partir d'un échantillon relativement restreint et sont préliminaires par nature. Par conséquent, d'autres études impliquant un plus grand nombre d'échantillons et de points de mesure devront être réalisées afin de confirmer les résultats de la présente étude.

### **Absence de conflit d'intérêts**

Cette étude est parrainée par Z-Systems AG, Lohnerhofstr. 2, D-78467 Constance, Allemagne. Ce sponsor n'a eu aucune influence sur le concept de l'étude, sur le recueil, l'analyse et l'interprétation des données, sur la rédaction du rapport ni sur la décision de soumettre la présente publication.

### **Références**

1. Brånemark P-I, Hansson BO, Adell R, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 1977;16(suppl):1-132.
2. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, et al. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol* 1988;59:287-296.
3. Albrektsson T, Lekholm U. Osseointegration: Current state of the art. *Dent Clin North Am* 1989;33:537-554.
4. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark P-I, Jemt T. Longterm follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5:347-359.
5. Jemt T, Lekholm U, Adell R. Osseointegrated implants in treatment of patients with missing teeth—preliminary study of 876 implants. *Quintessenz* 1990;41:1935-1946.



## Interface os-implant en zircone : évaluation histologique préliminaire chez le lapin

6. Markle DH, Grenoble DE, Melrose RJ. Histologic evaluation of vitreous carbon endosteal implants in dogs. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1975;3:97–114.
7. Young FA, Spector M, Kresch CH. Porous titanium endosseous dental implants in Rhesus monkeys: microradiography and histological evaluation. *J Biomed Mater Res* 1979;13:843–856.
8. Klawitter JJ, Weinstein AM, Cooke FW, Peterson LJ, Pennel BM, McKinney RV Jr. An evaluation of porous alumina ceramic dental implants. *J Dent Res* 1977;56:768–776.
9. Pedersen KN. Tissue reaction to submerged ceramic tooth root implants. An experimental study in monkeys. *Acta Odontol Scand* 1979;37:347–352.
10. Peterson LJ, Pennel BM, McKinney RV Jr, Klawitter JJ, Weinstein AM. Clinical, radiographical, and histological evaluation of porous rooted polymethylmethacrylate dental implants. *J Dent Res* 1979;58:489–496.
11. De Lange GL, De Putter C, De Groot K, Burger EH. A clinical, radiographic, and histological evaluation of permucosal dental implants of dense hydroxylapatite in dogs. *J Dent Res* 1989;68:509–518.
12. Gross HN, Holmes RE. Surgical retrieval and histologic evaluation of an endosteal implant: a case report with clinical, radiographic and microscopic observations. *J Oral Implantol* 1989;15:104–113.
13. Steflik DE, McKinney RV Jr, Koth DL. Ultrastructural comparisons of ceramic and titanium dental implants in vivo: A scanning electron microscopic study. *J Biomed Mater Res* 1989;23:895–909.
14. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:251–262.
15. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:381–392.
16. Lazzara RJ, Testori T, Trisi P, Porter SS, Weinstein RL. A human histologic analysis of osseotite and machined surfaces using implants with 2 opposing surfaces. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999;19:117–129.
17. Weingart D, Steinemann S, Schilli W, et al. Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994;23:450–452.
18. Frisken KW, Dandie GW, Lugowski S, Jordan G. A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Aust Dent J* 2002;47:214–217.
19. McKinney RV Jr, Koth DL, Steflik DE. The single-crystal sapphire endosseous dental implant. I. Material characteristics and placement techniques. *J Oral Implantol* 1982;10:487–503.
20. McKinney RV Jr, Koth DL, Steflik DE. The single crystal sapphire endosseous dental implant. II. Two-year results of clinical animal trials. *J Oral Implantol* 1983;10:619–638.
21. Koth DL, McKinney RV Jr, Steflik DE. The single-crystal sapphire endosseous dental implant. III. Preliminary human clinical trials. *J Oral Implantol* 1983;11:10–24.
22. Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing. *J Prosthet Dent* 1993;69:599–604.
23. Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piatelli A. Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Implantol* 2003;29:8–12.
24. Kohal RJ, Klaus G. A zirconia implant-crown system: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:147–153.
25. Kohal RJ, Weng D, Bachle M, Strub JR. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol* 2004;75:1262–1268.
26. Sennerby L, Dasmah A, Larsson B, Iverhed M. Bone tissue responses to surface-modified zirconia implants: A histomorphometric and removal torque study in the rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7 Suppl 1:13–20.
27. Ahmad I. Yttrium-partially stabilized zirconium dioxide posts: an approach to restoring coronally compromised nonvital teeth. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:454–465.
28. Jackson MC. Restoration of posterior implants using a new ceramic material. *J Dent Technol* 1999;16:19–22.
29. Oliva J, Oliva X, Oliva JD. One -year follow-up of first consecutive 100 Zirconia dental implants in humans: A comparison of 2 different rough surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22:430–435.
30. Ichikawa Y, Akagawa Y, Nikai H, Tsuru H. Tissue compatibility and stability of a new zirconia ceramic in vivo. *J Prosthet Dent* 1992;68:322–326.



## Interface os-implant en zircone : évaluation histologique préliminaire chez le lapin

31. Warashina H, Sakano S, Kitamura S, et al. Biological reaction to alumina, zirconia, titanium and polyethylene particles implanted onto murine calvaria. *Biomaterials* 2003;24:3655–3661.
32. Hulbert SF, Morrison SJ, Klawitter JJ. Tissue reaction to three ceramics of porous and non porous structures. *J Biomed Mater Res* 1972;6:347–374.
33. Covacci V, Bruzzese N, Maccauro G, et al. In vitro evaluation of the mutagenic and carcinogenic power of high purity zirconia ceramic. *Biomaterials* 1999;20:371–376.
34. Roberts WE, Turley PK, Brezniak N, Fielder PJ. Implants: Bone physiology and metabolism. *CDA J* 1987;15:54–61.
35. Roberts WE. Bone tissue interface. *Int J Oral Implantol* 1988; 5:71–74.
36. Zechner W, Tangl S, Furst G, et al. Osseous healing characteristics of three different implant types. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:150–157.
37. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 2— Review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont* 2004;17:544–564.