



Università degli studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Corso di laurea Magistrale in Odontoiatria e Protesi Dentaria

Anno Accademico 2019/2020

Titolo

Photo and Plasma activation of dental implant titanium surfaces.
A systematic review with meta-analysis

Candidato

Emanuele De Giovanni

Relatore

Prof. Paolo Pesce

Indice

Introduzione

1 Gli Impianti dentali:

- 1.1 Generalità
- 1.2 Classificazione
- 1.3 Topografia superficiale
- 1.4 Osteointegrazione
- 1.5 Caratteristiche dell'osso peri-implantare

2 Metodi di modifica delle superfici implantari:

- 2.1 Tornitura
- 2.2 Metodiche additive
- 2.3 Metodiche sottrattive
- 2.4 Metodiche combinate
- 2.5 Modifiche nanostrutturali
- 2.6 Incorporazione di peptidi e farmaci biologicamente attivi

3 Funzionalizzazione delle superfici implantari applicabili alla “poltrona”:

- 3.1 Non thermal Atmospheric pressure Plasma
- 3.2 Trattamento UV

4 Materiali e Metodi:

- 4.1 PICO questions
- 4.2 Criteri di ricerca
- 4.3 Selezione degli articoli
- 4.4 Raccolta dei dati
- 4.5 Criteri di eleggibilità degli articoli
- 4.6 Valutazione del rischio di bias

5 Risultati

6 Discussione

7 Conclusioni

8 Bibliografia

Introduzione

La riabilitazione protesica mediante impianti dentali rappresenta una terapia di successo per la sostituzione di denti fortemente compromessi o mancanti, con tassi di successo a lungo termine superiori al 95%. Tale strategia terapeutica è stata inizialmente utilizzata come alternativa alla protesi totale rimovibile o come mezzo per fornire ulteriore stabilità a protesi parziali rimovibili. Al giorno d'oggi, le indicazioni cliniche degli impianti dentali sono aumentate in modo sostanziale, vista la sempre maggiore richiesta di efficienza masticatoria ed estetica da parte dei pazienti, i quali richiedono inoltre il minor tempo possibile di trattamento e desiderano soluzioni affidabili e durature nel tempo, con il minor numero possibile di complicanze e percentuali di fallimento. (1)

La popolarità degli impianti e la loro crescente domanda hanno fatto sì che i clinici cercassero sistemi implantari ottimizzati, in grado di permettere procedure chirurgiche più semplici, tempi di osteointegrazione più brevi, flessibilità clinica e, infine, una varietà di componenti protesiche per soddisfare le diverse esigenze. Di conseguenza, nel corso degli anni la ricerca si è concentrata nello studio dei parametri per un successo a lungo termine delle riabilitazioni implantoprotesiche e delle strategie atte a migliorarne l'applicabilità clinica.

Il successo a lungo termine degli impianti dentali dipende in gran parte da un rapido processo di guarigione con una integrazione sicura nell'osso mascellare, ovvero il raggiungimento di una osteointegrazione stabile nel tempo.

L'osteointegrazione viene originariamente definita come il contatto diretto tra un impianto sottoposto a carico e osso, definita anche come anchilosi funzionale (2). A scopo di migliorare l'osteointegrazione e di conseguenza le procedure cliniche legate all'utilizzo degli impianti, nel corso degli anni sono state proposte molte modifiche sia della macrotopografia sia della microtopografia degli impianti stessi. Riguardo alla macrotopografia sono state proposte diverse forme, dimensioni e geometrie implantari; mentre per la microtopografia sono state proposte varie modifiche della superficie implantare sia meccaniche sia fisiche sia chimiche. Tali modifiche hanno portato via via a significativi miglioramenti nell'osteointegrazione; valori più elevati di contatto osso-impianto (BIC) e un'apposizione migliore, sono stati dimostrati con impianti a superficie moderatamente ruvida rispetto a superfici lisce, compresa la stimolazione della migrazione cellulare e della proliferazione. I valori BIC in impianti moderni variano normalmente tra il 65% e il 73%, ma ad oggi nessuna superficie implantare è in grado di raggiungere l'ideale 100% (3)

Sono state recentemente introdotte numerose modifiche per migliorare l'idrofilia della superficie, aumentarne la funzionalità e migliorare la chimica oltre a ridurre le contaminazioni superficiali (4,5). Tra questi, la funzionalizzazione superficiale da parte del plasma non termico (NTP) e della luce ultravioletta (UV) prima del posizionamento dell'impianto sembrano essere metodi molto promettenti per migliorare le interazioni tra le proteine, le cellule e la superficie del titanio, per

migliorare la bioattività, la velocità dell'osteointegrazione e l'apposizione ossea perimplantare.

La funzionalizzazione mediante luce UV o NTP del materiale per impianti in titanio ha portato ad una maggiore bagnabilità e attrattiva per le cellule sulle superfici in titanio e ad una precoce osteointegrazione (6,7). Da un punto di vista clinico, entrambi i metodi sono facili da applicare; infatti grazie al progresso tecnico e alla riduzione delle dimensioni dei dispositivi, entrambe le metodiche possono essere facilmente integrate nella routine quotidiana della pratica clinica. Tuttavia, in letteratura non esistono studi di revisione che analizzino gli effetti in vivo del trattamento di funzionalizzazione con NTP e UV degli impianti dentali, la loro efficacia nel migliorare il processo di osteointegrazione e se vi siano differenze in termini quantitativi e qualitativi tra le due metodiche. Pertanto, lo scopo della seguente tesi e revisione sistematica è di valutare gli effetti della funzionalizzazione UV o NTP sull'osso peri-implantare e considerare le differenze tra i due tipi di bioattivazione della superficie implantare.

Gli impianti dentali

1.1 Generalità:

L'odontoiatria implantare è la seconda disciplina più antica in odontoiatria (la chirurgia orale [exodontia] è la più antica). La storia della protesi implantare risale a migliaia di anni e includeva antiche civiltà. Ad esempio, 4000 anni fa i cinesi hanno intagliato dei bastoncini di bambù a forma di pioli e li hanno spinti nell'osso per la sostituzione fissa dei denti. Gli egiziani hanno usato metalli preziosi con un design simile a pioli 2000 anni fa. In Europa è stato trovato un teschio con un dente di metallo ferroso inserito in un teschio con un design a chiocciola risalente al tempo di Cristo. Gli Inca dell'America Centrale intorno al 600 d.C. prendevano pezzi di conchiglie e, simili agli antichi cinesi, li picchiavano nell'osso per sostituire i denti mancanti. In altre parole, la storia dimostra che ha sempre avuto senso sostituire un dente con un impianto, con la forma approssimativa di un dente.

Maggiolo ha introdotto la storia più recente dell'odontoiatria implantare nel 1809 con l'uso dell'oro a forma di radice di un dente. Agli inizi del 1900 molti materiali furono testati; Lambotte fabbricò impianti di alluminio, argento, ottone, rame rosso, magnesio, oro e acciaio placcati con oro e nichel e identificò la corrosione di molti di questi metalli nei tessuti corporei in correlazione all'azione elettrolitica. Il primo disegno a forma di radice che differiva significativamente dalla forma di una radice del dente fu il disegno a gabbia reticolare Greenfield nel 1909, realizzato in iridoplatinum. (8) Questo è stato anche il primo impianto in due componenti, separando il moncone dal corpo dell'impianto endostale nel posizionamento iniziale. L'intervento fu realizzato mediante l'utilizzo di una fresa calibrata di tipo trephine per mantenere un nucleo interno di osso all'interno del corpo dell'impianto. La corona dell'impianto è stata collegata al corpo dell'impianto con una connessione interna anti-rotazionale dopo diverse settimane. I rapporti indicano che questo impianto ha avuto un minimo di successo. Settantacinque anni dopo, questo progetto di impianto fu reintrodotta da Straumann in Europa e successivamente da Core-Vent negli Stati Uniti.

La lega chirurgica cobalto-cromo-molibdeno fu introdotta nell'implantologia orale nel 1938 da Strock (Boston, MA) quando sostituì un singolo dente incisivo mascellare sinistro con un impianto ad una componente che durò più di 15 anni.

Un'interfaccia osso-impianto diretta al titanio era inizialmente chiamata fusione dell'osso ed è stata segnalata per la prima volta nel 1940 da Bothe e colleghi. (10) Nel 1946, Strock progettò il primo impianto a vite in due pezzi in titanio che fu inizialmente inserito senza componente transmucosa. Il pilastro e la corona individuale sono stati aggiunti dopo la completa guarigione.

L'interfaccia dell'impianto desiderata descritta da Strock era una connessione osso-impianto diretta, che era chiamata anchilosi.

Il primo impianto sommerso posto da Strock funzionava ancora 40 anni dopo senza significative reazioni avverse ai tessuti duri o molli.

La nascita della implantologia “moderna” si deve al professor Brånemark, il quale iniziò ampi studi sperimentali nel 1952 sulla circolazione microscopica della guarigione ossea. Questi studi hanno portato a un'applicazione di impianto dentale nei primi anni '60 in cui è stata stabilita un'integrazione di impianto di 10 anni nei cani senza significative reazioni avverse sui tessuti duri e molli. Gli studi clinici su impianti nell'uomo con la filosofia di Brånemark iniziarono nel 1965, furono seguiti per 10 anni e furono riportati nel 1977. Il termine osteointegrazione (piuttosto che fusione dell'osso o anchilosi) fu definito da Brånemark come un contatto diretto dell'osso vivo con la superficie di un impianto a livello microscopico (9). I termini fusione dell'osso, anchilosi e osteointegrazione possono essere intercambiabili e possono riguardare l'interfaccia microscopica osso-impianto. La fissazione rigida rappresenta il risultato clinico dell'interfaccia diretta osso-impianto ma è anche stata indicata come interfaccia di tessuto fibroso. La fissazione rigida è un termine clinico che implica l'assenza di movimenti osservabili sull'impianto quando viene applicata su di esso una forza tra 1 e 500g.

L'uso di impianti dentali nel trattamento di edentulismo completo e parziale è diventata nel corso degli anni una modalità di trattamento integrale in odontoiatria restaurativa. Il consensus del National Institute of Health del 1988 sugli impianti dentali ha riconosciuto che le procedure di restauro che utilizzano gli impianti differiscono da quelle dell'odontoiatria tradizionale e ha sottolineato la necessità di un'istruzione avanzata. Negli ultimi 20 anni, l'odontoiatria implantare è diventata una metodica consolidata e di routine per sostituire i denti in una pratica protesica con percentuali di successo a lungo termine maggiori del 95%. (10)

1.2 Classificazione:

In base alle loro caratteristiche morfologiche e strutturali, gli impianti possono essere classificati nel seguente modo:

1. impianti endossei: a forma di radice, a lama;
2. impianti subperiosteali: completi, unilaterali, circolari;
3. impianti transossei: a graffetta, a perno singolo, ad ago.

Gli impianti endossei possono essere inseriti sia nell'osso mandibolare che nell'osso mascellare attraverso l'incisione del periostio. Questi impianti sono i più comunemente usati. Gran parte di questi impianti sono progettati e realizzati in accordo con il concetto di osteointegrazione, fondamentale per il successo della terapia implantare. Secondo il loro design gli impianti endossei possono essere classificati in: a) impianti a lama; b) impianti a forma di radice (cilindrici, cavi, troncoconici e a vite).

Gli impianti subperiosteali vengono impiegati in ambito clinico quando la larghezza e la profondità dell'osso, non sono tali da consentire l'inserimento di impianti endossei. Tali impianti, inseriti al di sotto del periostio, sono costituiti da un telaio metallico sagomato come la superficie ossea su cui verrà posizionato. Le procedure cliniche per la realizzazione, il posizionamento e la rimozione di questi impianti sono più complesse di quelle degli impianti a forma di radice. Così, a causa dell'elevata probabilità di rottura e delle complicanze cliniche, questi tipi di impianti oggi sono raramente effettuati.

Impianti transossei: L'utilizzo clinico, invece, di impianti transossei avviene esclusivamente se il paziente presenta una severa atrofia ossea. Per il carattere estremamente invasivo dell'intervento, oggi, questa tipologia di impianti è raramente utilizzata e l'atrofia ossea viene risolta eseguendo innesti ossei autologhi o mediante altre tecniche rigenerative o implantoprotesiche.

Come indicato in precedenza, gli impianti oggi più utilizzati sono quelli endossei, concepiti per essere posizionati nello spessore osseo in maniera da simulare la radice di un dente naturale. Gli impianti osteointegrati oggi utilizzati possono essere schematicamente suddivisi in due differenti tipologie: impianti a due componenti e impianti a una componente o transmucosi.

Gli impianti a due componenti prevedono una parte endo-ossea di ancoraggio e una componente trans mucosa che consente l'adattamento della riabilitazione protesica: la connessione tra le due componenti è solitamente posizionata a livello della cresta ossea dove è presente un microgap.

Gli impianti ad una componente sono costituiti da una sola unità comprendente la parte endo- ossea e trans mucosa senza la presenza di microgap. Questa tipologia di impianti viene inserita in un solo tempo chirurgico in modo che la componente trans mucosa non sia sommersa ma affiori nel cavo orale.

In questo caso, il periodo di guarigione consente sia l'osteointegrazione dell'impianto che la formazione di un'interfaccia tra l'impianto e i tessuti molli. Per quanto gli impianti a una e a due componenti differiscano per alcuni aspetti dell'interfaccia impianto tessuti perimplantari, numerosi studi clinici hanno dimostrato l'affidabilità dal punto di vista clinico- prognostico di entrambe le tipologie. Come detto in precedenza esistono tre tipi di corpi implantari endossei di forma radicolare basati sulla forma: cilindrico a vite o combinato. (10,11)

1.3 Topografia superficiale:

Gli Impianti dentali maggiormente utilizzati sono realizzati in lega di titanio, la lega di titanio più usata è la Ti6Al4V, con il 6% di alluminio e il 4% di vanadio.

Tale lega è caratterizzata da un modulo di elasticità più basso rispetto alle leghe di cobalto, ma più alto rispetto al titanio puro (che rimane comunque più resistente alla corrosione rispetto alle leghe). Inoltre, più impurezze si aggiungono, maggiore è la resistenza e minore è la duttilità, con una grande variabilità che consente di scegliere il materiale adatto in base all'esigenza .

Le caratteristiche che rendono il titanio adatto alle applicazioni protesiche sono sicuramente: la leggerezza (è più leggero anche dell'acciaio ed ha una densità di 4.5 g/cm³), la scarsa tossicità, la biocompatibilità, la bassa conduttività termica, l'elevata costante dielettrica, il basso peso specifico e il non essere ferromagnetico.

Le qualità di titanio attualmente disponibili in commercio sono quattro: qualità 1, qualità 2, qualità 3, qualità 4 e differiscono per il diverso contenuto in azoto, carbonio, idrogeno, ferro e ossigeno. Si precisa che è stata recentemente introdotta una quinta qualità di titanio, solitamente non usata per la fabbricazione degli impianti, per i quali si preferiscono invece le qualità 2 e 3: con queste qualità viene infatti raggiunto un compromesso tra buone proprietà meccaniche (alta percentuale di impurità) e buona osteointegrazione (bassa percentuale di impurità), anche se si tende a privilegiare il secondo obiettivo quando si ha a che fare con innesti dentali. Il contenuto di ossigeno è particolarmente importante per la duttilità e la resistenza del manufatto (essa aumenta aggiungendo anche azoto e idrogeno, i quali contribuiscono contemporaneamente al diminuire della durezza.

Gli aspetti morfologici degli impianti dentali possono essere suddivisi in: macrotopografici (nell'ordine dei millimetri, quali design implantare e sua filettatura) microtopografici (nell'ordine dei micrometri, quali topografia e geometria superficiale dell'impianto) ultrastrutturali (nell'ordine dei nanometri, quindi gli aspetti nanostrutturali della superficie) (12)

Considerando la macrotopografia degli impianti endossei, distinguiamo la forma, che può essere cilindrica, conica o combinata.

Gli impianti cilindrici sono caratterizzati dalla parallelità delle superfici che non convergono all'apice come nel caso degli impianti conici. Entrambe le forme possono avere una forma macroscopicamente liscia o "filettata".

Quelli lisci sono caratterizzati da un loro alloggiamento a pressione e dipendono quindi, per la realizzazione della ritenzione macroscopica dell'osso, da un rivestimento o un condizionamento superficiali. Più spesso la superficie è rivestita con un materiale ruvido o un elemento macroritentivo. Gli impianti cilindrici vengono in genere spinti o maschiati in un sito osseo preparato. La forma filettata, cilindrica o conica, viene posizionata in un sito osseo con una preparazione leggermente più piccola e ha elementi ritentivi macroscopici per la fissazione ossea iniziale. Tre sono le geometrie di base della vite: filettata a V, a sperone (o sperone invertito) e filettatura forte (quadrata). Le caratteristiche della micro o macro-filettatura, le varie distanze, la profondità e gli angoli delle spire (passo), come pure le caratteristiche autofilettanti, possono essere combinate per creare una serie infinita di varianti implantari.

Per quanto concerne la microtopografia, nel 2004, Albrektsson & Wennerberg hanno classificato a livello micrometrico le superfici implantari come segue: Superfici lisce: valori $Sa < 0,5 \mu\text{m}$ ("polished abutment surface"); Superfici minimamente ruvide: valori $Sa 0,5 < 1 \mu\text{m}$ ("turned"); Superfici moderatamente ruvide: valori $Sa 1 < 2 \mu\text{m}$ (impianti più comunemente usati); Superfici ruvide: valori $Sa \geq 2 \mu\text{m}$ (TPS) dove Sa = Valore di ruvidità superficiale. (13)

Le superfici lisce lavorate con la procedura di fresatura, che ora viene chiamata superficie Ti tornita, in realtà non è completamente liscia ma mostra molte scanalature parallele nella microscopia elettronica a scansione (SEM). Tale superficie tornita non subisce alcun processo di modifica.

Quando un impianto viene inserito nell'osso e la superficie dell'impianto viene giustapposta all'osso, è noto che la guarigione ossea (o l'osteointegrazione) sulla superficie è completata da due meccanismi: osteogenesi a distanza e osteogenesi per contatto (14). Nella osteogenesi a distanza, il nuovo osso si formerà sulla superficie dell'osso nativo. La direzione della crescita ossea va dall'osso verso la superficie dell'impianto. Nell'osteogenesi da contatto, o formazione ossea de novo, la formazione di nuovo osso inizia sulla superficie dell'impianto stesso. La direzione della crescita ossea va dall'impianto verso l'osso, opposta a quella per l'osteogenesi a distanza. Quando un impianto endosseo con una superficie tornita viene inserito nell'osso mascellare, si verifica solo l'osteogenesi a distanza, il che implica che è necessario più tempo per l'osteointegrazione per resistere alle forze masticatorie; al contrario negli impianti a superficie moderatamente ruvida si assiste alla osteogenesi da contatto con miglioramento in termini di tempo di osteointegrazione.

Le superfici moderatamente ruvide con un valore di ruvidità superficiale (Sa) compreso fra 1 e $1,5 \mu\text{m}$, mostrano il più alto livello di contatto osso-impianto (BIC), una più salda fissazione ossea e quindi una maggiore osteointegrazione dell'osso. Tali superfici sono, ad oggi, le più utilizzate dalle case produttrici implantari. Nel capitolo successivo verranno prese in esame le diverse metodiche utilizzate per creare a livello produttivo tali superfici.

1.4 Osteointegrazione:

“A direct connection between living bone and a load-carrying endosseous implant at the light microscopic level.” (15)

Dal 1952, il concetto di protesi integrate nel tessuto è stato studiato presso il laboratorio di microscopia presso l'Università di Lund, e successivamente presso il laboratorio di biologia sperimentale presso l'Università di Goteberg.

Il concetto iniziale di osteointegrazione deriva da studi microscopici sul midollo osseo del perone di coniglio, nei primi anni 50 il professor Branemark, chirurgo ortopedico, nel corso di indagini di laboratorio relative alla microcircolazione e ai cambiamenti indotti dalla somministrazione di alcuni farmaci sul tessuto osseo, osservò come alcuni componenti ottici alloggiati in una “sonda” di titanio inserita nel perone di un coniglio-cavia aderì strettamente all’osso quasi cementandosi con lo stesso. Approfondendo il caso, scoprì involontariamente la capacità osteointegrativa del titanio, il quale dopo esser stato opportunamente trattato e decontaminato si rivelò biocompatibile e pienamente tollerato dall’organismo. Si spalancarono così una serie di studi successivi volti ad una maggiore comprensione del processo.

Questi studi intravascolari sulla circolazione del midollo osseo hanno anche rivelato l'intima connessione circolatoria tra compartimenti del midollo, delle ossa e dei tessuti articolari e studi successivi sulla rigenerazione dell'osso e del midollo hanno sottolineato la stretta connessione funzionale tra midollo e ossa nella riparazione dei difetti ossei. L’insieme di tali studi eseguito agli inizi degli anni '60 suggerivano fortemente la possibilità di osteointegrazione.

La base il raggiungimento dell’osteointegrazione, che porta alla coesistenza permanente, funzionale e interattiva tra titanio e osso, viene stabilita quando un sito ricevente topograficamente armonioso e preciso - adattato geometricamente all'anatomia del dispositivo - viene preparato delicatamente nell'osso. (15)

Nel 1991 Zarb e Albrektsson hanno definito la osteointegrazione come un processo grazie al quale si ottiene una fissazione rigida, clinicamente asintomatica, del materiale alloplastico, durante il carico funzionale. (16)

Si definisce fissazione rigida quando lo spazio e i movimenti relativi fra osso e impianto non superano i 100 micron. In base alle conoscenze attuali, tale fissazione avviene solo quando l’impianto è realizzato in titanio, anche se teoricamente qualsiasi materiale metallico (preferibilmente), che sia dotato di una micromorfologia adeguata e che sia privo di proteine, potrebbe indurre osteointegrazione.

Ad oggi possiamo definire il processo di osteointegrazione come il risultato di una serie di processi di guarigione che avvengono nel sito implantare dopo il posizionamento della fixture, dove il periodo di guarigione che si instaura subito dopo l’intervento di posizionamento implantare è fondamentale per il realizzarsi dell’osteointegrazione stessa. Viene al tal scopo analizzato in dettaglio:

Il processo biologico che porta all'osteointegrazione ha inizio dopo il trauma provocato dalla creazione del sito chirurgico e dall'inserimento di un impianto, che causa l'interruzione dei vasi sanguigni ossei con conseguente sanguinamento. Proprio ciò determina il contatto tra i liquidi biologici dell'ospite e la superficie dell'impianto appena inserito; in seguito si avrà flogosi associata a induzione e invasione cellulare, che si protrarrà per 2-4 giorni dal trauma. Più nello specifico, l'adsorbimento sulla superficie implantare di ioni e macromolecole di origine ematica è immediato e fondamentale anche per la stessa adesione piastrinica: infatti, proteine ematiche come il fibrinogeno permettono l'adesione delle piastrine sulla superficie dell'impianto. Le piastrine vanno incontro a degranolazione, con rilascio di fattori di crescita quali il platelet derived growth factor (PDGF) e il transforming growth factor beta (TGF beta), i quali possiedono attività chemotattica e mitogena nei confronti delle cellule mesenchimali indifferenziate dotate di potenziale osteogenico. Inoltre, le piastrine rilasciano specifici fattori (fattore VIII o di von Willebrand), essenziali nella promozione della diapedesi o migrazione di leucociti nello spazio perimplantare. Il richiamo di cellule con potenziale osteogenico e di globuli bianchi nel sito chirurgico, d'altra parte, è garantito dalla stessa interruzione della circolazione sanguigna, contemporanea agli eventi emorragici, che determina degenerazione ischemica del tessuto peri-implantare, riduzione della tensione di ossigeno nel sito chirurgico e stimolo chemotattico anche per le cellule endoteliali. Insieme all'attivazione e all'aggregazione piastrinica, si innesca la cascata coagulativa, che esita nella formazione del coagulo di fibrina. Il risultato è la formazione di un network stabile, cioè una vera e propria rete che rappresenta di fatto un'autostrada per le cellule che devono raggiungere la superficie implantare, appunto leucociti e cellule osteogeniche. A livello ultrastrutturale, pertanto, avvengono in questa fase due fenomeni importanti: da un lato, la superficie dell'impianto, ricoperta strutturalmente dallo strato di biossido di titanio, assorbe su di sé una grande quantità di proteine, formando così un biofilm proteico; dall'altro, essa è in grado di legare chimicamente a sé una grande quantità di ioni, tra cui gli ioni calcio e fosfato. In presenza di un'adeguata concentrazione di ioni calcio e fosfato, infatti, si viene a creare uno strato amorfo o nanocristallino di calciofosfati, dello spessore incostante, ma minimo (in genere di 5 nm) che compenetra il biofilm proteico e si organizza al di sotto di esso. Gli anioni e i cationi sono incorporati nello strato di biossido e la formazione di questo strato minerale è rilevante perché, sebbene i meccanismi nei quali è coinvolto siano ancora poco conosciuti, certamente esso è in grado di modellare l'interfaccia tra il titanio e le proteine su di esso adsorbite. Il biofilm proteico, invece, è rappresentato da uno strato inizialmente sottile di proteine, carboidrati, proteoglicani, lipoproteine e glicosaminoglicani, che in breve tempo si organizza in uno strato proteico amorfo, ricco soprattutto in glicoproteine, proteoglicani e osteopontina (OPN), ma privo di collagene. Non esiste consenso univoco relativamente alle dimensioni di questo strato proteico non collagenico, poiché esso è stato rilevato in diverse forme: alcuni autori

lo descrivono come strato acellulare amorfo di dimensioni comprese tra 500 e 600 nm, altri come sottile strato di non più di 50 nm.

Questa disomogeneità di spessore potrebbe essere interpretata in relazione non solo allo sviluppo temporale, ma anche alla distribuzione spaziale.

Tuttavia, questo strato elettrondenso interfacciale è chiaramente distinto dall'osso mineralizzato e dalla matrice osteoide stessa e prende anche il nome di linea cementante (cement layer). Le cellule si legano alla superficie implantare proprio attraverso questo strato proteico. Il seguente meccanismo è simile a ciò che avviene in natura, laddove la fibronectina, proteina della matrice extracellulare, si comporta anch'essa come ponte per l'adesione cellulare, sempre attraverso il legame specifico con le integrine, proteine presenti sulla superficie degli osteoblasti e delle cellule mesenchimali indifferenziate, con potenziale osteogenetico. Il legame che coinvolge le integrine e determina l'adesione cellulare alla superficie implantare come alla matrice ossea extracellulare, è descritto come adesione focale. A questo punto (4 -7 giorno), i macrofagi cominciano la digestione ed eliminazione dell'ematoma e dei tessuti necrotici, con formazione di un blastema fibrocellulare, dotato di un grande potenziale osteogenetico fino alla quarta-sesta settimana. La ferita chirurgica è ormai popolata di cellule mesenchimali dotate di potenziale osteogenetico, provenienti anche dai vasi neoformati: la neoangiogenesi è infatti sempre prerequisito per l'osteogenesi (dalla quarta-sesta settimana in poi). Si avrà, pertanto, intorno all'impianto, un'osteogenesi con formazione di tessuto osseo primario giovane (osso a fibre intrecciate), che verrà poi rimodellato e sostituito quasi del tutto da tessuto osseo secondario lamellare, allorché i carichi prima indiretti e poi diretti saranno recepiti dal tessuto osseo stesso. (17,18)

Nel processo di osteointegrazione, due fattori svolgono un ruolo importante: la stabilità primaria (stabilità meccanica) e la stabilità secondaria (stabilità biologica dopo il rimodellamento dell'osso) dell'impianto nell'osso.

Stabilità primaria:

Si ritiene che svolga un ruolo significativo nel successo dell'osteointegrazione. Branemark et al (1977) e Albrektsson et al. (1981) (1) lo consideravano un prerequisito, mentre altri come Meredith (1998) e Friberg et al. (1999) hanno suggerito che la stabilità primaria può essere un utile predittore per l'osteointegrazione. La stabilità primaria degli impianti è soggetta al loro design appropriato e al preciso adattamento durante l'intervento chirurgico. È essenziale avere una maggiore stabilità iniziale, poiché riduce il rischio di aumento di micromovimenti e della formazione di tessuto fibroso all'interfaccia dell'impianto osseo durante la guarigione e il carico. In questo modo si ottiene un elevato contatto osso-impianto e, quindi, un'osteointegrazione riuscita. Durante l'inserimento chirurgico dell'impianto, quest'ultimo viene stabilizzato passivamente nell'osso mascellare attraverso l'attrito con contatti ossei primari. Più l'osso è denso, più contatti primari sono disponibili, quindi si ottiene una stabilità primaria più elevata. Il micromovimento causato da forze di carico maggiori della tenuta per attrito può

essere catastrofico, portando ad una fibrointegrazione e conseguente fallimento dell'impianto.

Stabilità secondaria:

La stabilità secondaria si sviluppa in seguito alla rigenerazione e al rimodellamento dell'osso e dei tessuti attorno all'impianto dopo l'inserimento, ma è influenzato dalla stabilità primaria, dalla formazione e dal rimodellamento dell'osso peri-implantare. (19)

Al tempo di posizionamento dell'impianto, c'è un osso rado al contatto dell'impianto; Con il tempo, osso neoformato riempirà i vuoti nella zona dell'interfaccia con una crescita all'interno delle irregolarità della superficie dell'impianto. La stabilità secondaria è infatti dimostrato che aumenta da 4 settimane dopo l'inserimento implantare e a circa 2-3 settimane dopo l'inserimento dell'impianto, si ha bassa stabilità primaria e minima formazione di neo-osso, questa è la fase critica del processo di osteointegrazione. (20)

Il completamento del contatto osso-impianto si verifica raramente e clinicamente l'osteointegrazione osservata corrisponde a circa l'80% del contatto osseo. (19)

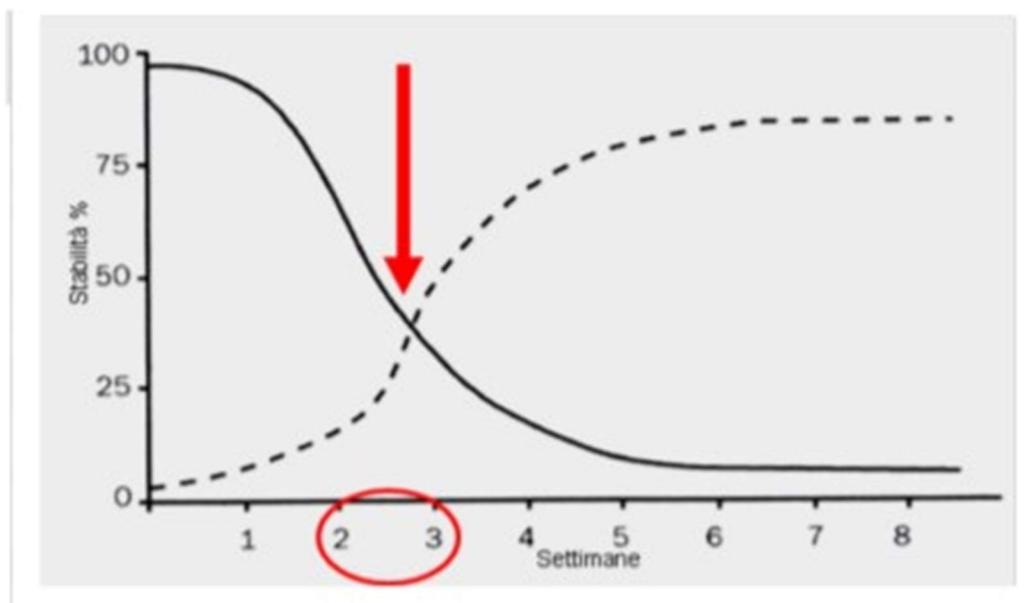


Fig 1 - Il grafico mette in evidenza relazione il tempo con la stabilità implantare (primaria e secondaria)

1.5 Caratteristiche dell'osso peri-implantare:

L'osso perimplantare, che si forma in prossimità della superficie dell'impianto, svolge un ruolo centrale nel supporto dell'impianto stesso. L'osso perimplantare si forma all'interno dell'impalcatura di fibrina che circonda l'impianto ed è probabilmente influenzato dalla topografia della superficie implantare, dalla chimica e dall'energia superficiale. Questi fattori possono influenzare le caratteristiche uniche dell'osso depositato sulla superficie dell'impianto, che potrebbero contribuire direttamente o indirettamente al mantenimento dell'osteointegrazione. (21)

Bone implant contact (BIC):

L'adesione diretta dell'osso alla superficie dell'impianto è il segno distintivo dell'osteointegrazione. Pertanto, la valutazione istologica dell'osteointegrazione utilizza comunemente l'area percentuale di contatto osso-impianto BIC. La quantità di contatto osso-impianto (BIC) è un fattore determinante per il successo a lungo termine degli impianti dentali. Di conseguenza, massimizzare il BIC e l'osteointegrazione è diventato un obiettivo fondamentale di trattamento.

Il contatto osso-impianto è un termine che si riferisce alla quantità della superficie dell'impianto che è a contatto con l'osso a livello microscopico ed è classificata in percentuale. Il tipo di osso svolge un ruolo significativo nella percentuale di contatto osso-impianto; Nell'osso a bassa o media densità, la stabilità è generalmente bassa; Nell'osso denso, al contrario, la stabilità è in genere molto migliore e quando si verifica l'osteointegrazione, la stabilità rimane in genere la stessa, oppure può aumentare leggermente ma non significativamente. Oltre al tipo di osso altri parametri influenzano la BIC, tra cui la microtopografia implantare.

Diverse valutazioni hanno dimostrato che gli impianti con superfici ruvide mostrano una migliore apposizione ossea e BIC rispetto agli impianti con superfici lisce (Buser et al., 1999, Cochran et al., 2002). La rugosità superficiale ha anche un'influenza positiva sulla migrazione e sulla proliferazione cellulare, che a sua volta porta a migliori risultati della BIC, suggerendo che la microstruttura dell'impianto influenza l'interazione biomateriale-tessuto (Matsuo et al., 1999, Novaes et al., 2002). Le proprietà della superficie dell'impianto sono probabilmente di particolare rilevanza per i processi di interfaccia chimica e biologica nelle prime fasi di guarigione dopo l'impianto. È generalmente accettato che queste prime fasi possono avere un effetto sulla risposta dell'ospite all'impianto e, quindi, sull'esito a lungo termine e sul successo del trattamento.

La chimica delle superfici ha il potenziale di alterare le interazioni ioniche, l'adsorbimento delle proteine e l'attività cellulare sulla superficie dell'impianto (Schliephake et al., 2005). Queste modifiche possono successivamente influenzare i cambiamenti conformazionali nelle strutture e nelle nature interattive delle proteine e delle cellule adsorbite.

Inoltre, all'interno delle complessità di un ambiente in vivo contenente molteplici interazioni proteiche e cellulari, queste alterazioni possono regolare differenzialmente gli eventi biologici. Le modifiche alla chimica della superficie dell'impianto possono portare ad alterazioni nella struttura delle proteine adsorbite e avere effetti a cascata che possono alla fine essere evidenti a livello clinico. Prove in vivo hanno supportato l'uso di alterazioni nella chimica delle superfici per modificare gli eventi di osteointegrazione. In particolare, è stata condotta un'indagine che utilizzava superfici sabbiolate, a grana grossa, acid etched (SLA) chimicamente diverse ma con le stesse proprietà fisiche per valutare il BIC come misura dell'osteointegrazione. La superficie SLA chimicamente migliorata ha dimostrato un BIC significativamente migliorato durante le prime 4 settimane di guarigione ossea, con il 60% in più di osso rispetto alla superficie SLA standard dopo 2 settimane. (22)

Stabilità a lungo termine:

In seguito alla procedura di osteotomia ed inserimento implantare, il tessuto osseo formato in prossimità delle superfici dell'impianto sembra resistere al rimodellamento osseo catabolico e quindi mantiene l'osteointegrazione per un periodo prolungato. (23,24) L'osso trabecolare derivato dall'osteogenesi a distanza intorno all'impianto può essere relativamente instabile e può scomparire a causa del rimodellamento fisiologico dell'osso ; al contrario, l'osso perimplantare derivato dall'osteogenesi da contatto sembra sfuggire al rimodellamento e rimane attorno all'impianto per un lungo periodo.

La rapida formazione di osso trabecolare precoce, dopo il posizionamento dell'impianto può avvenire in 1-2 settimane e può potenzialmente contribuire alla stabilità immediata dell'impianto. Non è stato stabilito però se il tessuto osseo precoce possa sostenere il carico occlusale.

Mentre la maggior parte del tessuto osseo può essere riassorbito, le restanti strutture ossee continuano a maturare. Durante la fase di transizione dal riassorbimento di un grande volume di nuovo osso e la maturazione di una piccola porzione di osso trabecolare ma ben organizzato, vi è come indicato in precedenza un periodo vulnerabile in cui il grado di integrazione dell'impianto può temporaneamente diminuire.

Il riassorbimento osseo è facilitato dagli osteoclasti. Gli osteoclasti sono formati dalla fusione di monociti sotto una combinazione di segnali chimici incluso l'attivatore del recettore del ligando del fattore nucleare κ B (RANK) o RANKL.

Durante la fase di sviluppo, RANKL è secreto dagli osteoblasti e dai condrociti ipertrofici.

Tuttavia, quando l'osso è maturo, RANKL è principalmente secreto dagli osteociti incorporati nell'osso, che rispondono sensibilmente agli stimoli meccanici. (25)

Il carico occlusale applicato all'impianto deve essere rilevato dagli osteociti nell'osso a supporto dell'impianto.

Come discusso in precedenza, la proprietà meccanica dell'osso perimplantare può essere maggiore di quella dell'osso trabecolare circostante. È infatti ipotizzabile che le maggiori proprietà meccaniche dell'osso perimplantare possano isolare gli osteociti incorporati, che potrebbero non secernere RANKL sotto la normale forza occlusale; Tuttavia un sovraccarico dell'impianto oltre questa soglia può stimolare gli osteociti ad avviare la secrezione di RANKL, con conseguente formazione di osteoclasti e riassorbimento osseo.

Gli osteoclasti aderiscono fortemente alla superficie ossea e formano un apparato ad anello, indicato come "sealing zone". Gli osteoclasti creano un ambiente acido all'interno di tale zona e secernono proteinasi come la catepsina K per degradare la matrice organica dell'osso. Di conseguenza, l'HA minerale ossea e la matrice di collagene vengono rimossi. L'adesione degli osteoclasti alla superficie ossea è necessaria per questo processo di riassorbimento osseo. È stato riferito che l'adesione degli osteoclasti è influenzata dalla topografia della superficie ossea. Quando gli osteoclasti di topo venivano coltivati su dischi di Ti con rugosità superficiale diversa da 1 a 4,5 μ Ra, la formazione della zona di tenuta risultava disturbata da ostacoli microtopografici. (26) Esisteva una correlazione inversa tra la stabilità dell'anello osteoclastico (cioè integrità strutturale e tasso di traslocazione della sealing zone degli osteoclasti) e la microtopografia in aumento. Poiché l'adesione degli osteoclasti sembra essere meno efficace su una superficie ruvida, si può ipotizzare che la topografia superficiale dell'osso perimplantare possa essere più ruvida di quella dell'osso trabecolare circostante. Il posizionamento di un impianto sembra influenzare le composizioni biochimiche dell'osso perimplantare. La cartilagine e l'osso comprendono il principale sistema scheletrico ed entrambi contengono ECM come il collagene. Ci sono differenze distinte nella composizione delle molecole di ECM; cioè, i tipi I e V di collagene sono predominanti nelle ossa, mentre i tipi II, IX, X e XI di collagene sono nella cartilagine. Tuttavia, studi recenti indicano che l'osso perimplantare può essere composto da una miscela di ECM osseo e cartilagineo. In un modello murino privo di collagene di tipo IX, una delle molecole ECM della cartilagine ha mostrato di sviluppare un fenotipo simile all'osteoporosi. Il collagene di tipo IX mantiene lo spazio tra le fibre di collagene adiacenti ed è stato dimostrato che esiste in una piccola quantità nell'osso. La mancanza di collagene di tipo IX sembrava manifestarsi come una fitta rete di ossea collagenica, con conseguente superficie ossea più liscia. Si è scoperto che gli osteoclasti aderiscono ampiamente a questa superficie ossea mutante. Sebbene altamente speculativo, la ridotta suscettibilità dell'osso perimplantare al riassorbimento osseo osteoclastico può in parte essere facilitata dalle sue diverse composizioni biochimiche, come un aumento del collagene di tipo IX e la topografia della superficie ossea. (21)

Metodi di modifica della superficie implantare

I metodi impiegati per le modifiche superficiali degli impianti possono essere genericamente classificati in 3 tipi: meccanici; chimici e fisici. Questi diversi metodi possono essere impiegati per modificare la chimica, la morfologia e la struttura della superficie dell'impianto. L'obiettivo principale di queste tecniche è di migliorare le proprietà biomeccaniche dell'impianto quali la stimolazione della formazione ossea per migliorare l'osteointegrazione, la biocompatibilità mediante rimozione dei contaminanti superficiali e il miglioramento della resistenza all'usura e alla corrosione. Un'ulteriore classificazione viene eseguita distinguendo le superfici implantari in base ai diversi metodi produttivi (tabella 1)

Superfici	Metodo produttivo	Varianti
Superfici lisce	Tornitura-macchinatura Elettropulizia	
Superfici microrugose	Additive	Titanium plasma spray Plasma spray calcio-fosfato
	Sottrattive	Sabbiatura Acidificazione Doppia Acidificazione Fluoride treatment Ablazione laser
	Combinare	Sabbiatura e acidificazione
Superfici nanostrutturate	Fisiche	Sputter deposition
	Chimiche	Ossidazione Anodica
	Deposizione	Sol-gel Deposizione discreta nanoparticelle

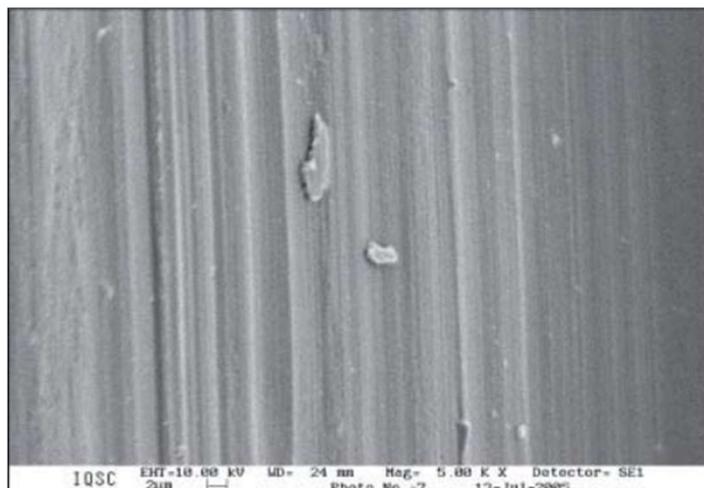
Tab 1

2.1 Tornitura:

La prima generazione di impianti dentali, denominati impianti torniti o macchinati in seguito a procedure industriali di tornitura, avevano una superficie relativamente liscia. Nel caso della superficie elettropulita, la superficie grezza è sottoposta a trattamento elettrochimico per immersione in soluzione elettrolitica in cui passa corrente, fino ad ottenere una superficie lucida. Dopo la produzione, questi impianti vengono sottoposti a procedure di pulizia, decontaminazione e sterilizzazione. L'analisi al microscopio elettronico a scansione ha mostrato che le superfici degli impianti lavorati non sono completamente lisci ma presentano scanalature, nervature e segni degli strumenti utilizzati per la loro stessa fabbricazione. Questi difetti superficiali forniscono resistenza meccanica attraverso l'interblocco osseo. Lo svantaggio per quanto riguarda la morfologia degli impianti non trattati (lavorati) è il fatto che le cellule osteoblastiche sono rugofile, cioè sono inclini a crescere lungo le scanalature esistenti sulla superficie. Tali caratteristiche portano alla necessità un tempo di attesa più lungo tra la chirurgia e il carico protesico dell'impianto. (27) L'uso di questi impianti segue un protocollo suggerito da Brånemark, ovvero 3-6 mesi di guarigione o tempo di attesa prima del carico protesico. Questi sono gli impianti molto documentati essendo la prima tipologia prodotta, con diverse segnalazioni che suggeriscono buoni risultati clinici a lungo termine su tutte le indicazioni se usati in siti con una buona qualità ossea usando una procedura a due fasi. I tassi di successo di tali impianti utilizzati in situazioni difficili come la bassa densità ossea sono stati segnalati inferiori rispetto a quelli posizionati in aree con una buona qualità ossea. Studi su modelli animali, studi clinici e revisioni sistematiche hanno suggerito una correlazione positiva tra rugosità superficiale e BIC. (28) Studi sperimentali indicano chiaramente che si forma una quantità significativamente maggiore di nuovo osso attorno agli impianti moderatamente ruvidi, è stato dunque suggerito che questi impianti dovrebbero essere preferiti agli impianti macchiati in siti con scarsa qualità dell'osso. A causa di caratteristiche morfologiche e minore resistenza alla coppia di rimozione, gli impianti dentali macchinati stanno diventando commercialmente non disponibili.

Sebbene gli studi abbiano dimostrato una stabilità primaria inferiore per gli impianti macchinati, hanno dimostrato valori di stabilità secondari e percentuali di successo clinico simili agli impianti modificati.

Fig 2- L'immagine mostra una superficie tornita vista mediante microscopia elettronica



2.2 Metodiche Additive:

Titanium plasma spray:

Il rivestimento al titanio con spray al plasma (PS) è un metodo ottimizzato per ottenere una topografia e una morfologia della superficie. Il metodo di spruzzatura al plasma di titanio (TPS) consiste nell'iniettare polveri di titanio in una torcia al plasma ad alta temperatura. Le particelle di titanio vengono proiettate sulla superficie degli impianti dove si condensano e si fondono insieme, formando un film spesso circa 30 μm . Questa elaborazione comporta un aumento sostanziale della superficie rispetto alle altre superfici disponibili in commercio. È stato dimostrato che questa topografia tridimensionale ha aumentato la resistenza a trazione all'interfaccia impianto-osso. Sulla base di ciò, gli impianti TPS sono stati spesso raccomandati per le regioni con bassa densità ossea. Gli studi hanno dimostrato che l'interfaccia osso-impianto si è formata più velocemente con una superficie TPS che con impianti lavorati. Superfici ruvide, ottenute da TPS e granigliate / acidate hanno mostrato valori di coppia a rottura significativamente superiori rispetto agli impianti con profili torniti (29)

Plasma spray calcio-fosfato:

L'aggiunta di materiali a base di calcio e fosforo come rivestimenti ha ricevuto un'attenzione significativa in quanto questi elementi sono gli stessi componenti di base dell'osso naturale e i rivestimenti possono essere applicati lungo le superfici dell'impianto con vari metodi di lavorazione industriale.

La maggior parte dei rivestimenti in bioceramica disponibili in commercio sono trattati come rivestimenti con idrossiapatite (PSHA) al plasma spessi 20-50 μm . I rivestimenti PSHA si basano normalmente sull'interblocco meccanico tra una superficie metallica sabbiata o incisa e il biomateriale PSHA simile alla ceramica per l'integrità fisica durante il posizionamento e la funzione dell'impianto.

L'osteointegrazione dell'impianto dentale con HA spruzzato al plasma è più rapida rispetto agli impianti non rivestiti. Studi in vivo su condili femorali di coniglio hanno dimostrato un livello più elevato di osteointegrazione per i campioni con rivestimento HA rispetto a quelli non rivestiti. È stato riportato che la maturazione ossea è più significativa nell'interfaccia osso-impianto e il rivestimento di titanio con HA portato a una migliore maturazione del tessuto osseo di nuova formazione (30). Queste osservazioni sono state attribuite alla presenza di HA poroso nei campioni rivestiti. Grazie all'elevata biocompatibilità e all'osteokonduzione dei materiali CaP, sono stati ampiamente utilizzati per diverse applicazioni di tessuti duri come impianti metallici con rivestimento HA e materiali sostitutivi ossei.

2.3 Metodiche sottrattive:

Sabbiatura:

Un altro approccio per irruvidire la superficie del titanio consiste nel sabbiare gli impianti con particelle, tali particelle vengono proiettate attraverso un ugello ad alta velocità per mezzo di aria compressa. A seconda della dimensione delle particelle di ceramica, è possibile produrre rugosità superficiali diverse

Il materiale di sabbiatura deve essere chimicamente stabile, biocompatibile e non deve ostacolare l'osteointegrazione degli impianti in titanio. Sono state utilizzate varie particelle di ceramica, come particelle di allumina, ossido di titanio e fosfato di calcio. L'allumina (Al_2O_3) viene spesso utilizzata come materiale di sabbiatura e produce rugosità superficiali che variano con la granulometria del mezzo di sabbiatura. Tuttavia, il materiale di sabbiatura viene spesso incorporato nella superficie dell'impianto e i residui rimangono anche dopo la pulizia ad ultrasuoni, la passivazione acida e la sterilizzazione. L'allumina è insolubile in acido ed è quindi difficile da rimuovere dalla superficie del titanio. In alcuni casi, queste particelle sono state rilasciate nei tessuti circostanti e hanno interferito con l'osteointegrazione degli impianti. Inoltre, questa eterogeneità chimica della superficie dell'impianto può ridurre l'eccellente resistenza alla corrosione del titanio in un ambiente fisiologico (31). Un altro materiale spesso utilizzato per la sabbiatura delle superfici implantari è l'ossido di titanio. Le particelle di ossido di titanio con una dimensione *media di 25 micron* producono una superficie moderatamente ruvida nell'intervallo 1–2 micron sugli impianti dentali.

Uno studio sperimentale che utilizza micro-impianti nell'uomo ha mostrato un miglioramento significativo del contatto osso-impianto (BIC) per gli impianti sabbiatura con TiO_2 rispetto alle superfici lavorate. Altri studi sperimentali hanno confermato l'aumento del BIC per le superfici sabbiate con titanio (32,33).

Altri studi hanno riportato alte percentuali di successo clinico per gli impianti in titanio sabbiato, fino a 10 anni dopo l'impianto. Studi clinici comparativi hanno fornito livelli ossei marginali più elevati e tassi di sopravvivenza per impianti TiO_2 con sabbiatura a graniglia rispetto agli impianti torniti lavorati (34). Wennerberg et al. ha dimostrato con un modello di coniglio che la sabbiatura con particelle di TiO_2 o Al_2O_3 ha dato valori simili di contatto osso-impianto, ma ha aumentato drasticamente la fissazione biomeccanica degli impianti rispetto al titanio liscio. Questi studi hanno dimostrato che la forza di torsione è aumentata con la rugosità superficiale degli impianti mentre sono stati osservati valori comparabili in apposizione ossea (35). Questi studi confermano che irruvidire gli impianti dentali in titanio aumenta la loro fissazione meccanica alle ossa ma non la loro fissazione biologica. Una terza possibilità per irruvidire gli impianti dentali in titanio consiste nell'utilizzare un materiale di sabbiatura biocompatibile, osteoconduttiva e riassorbibile, quali i fosfati di calcio come l'idrossiapatite, il fosfato beta-tricalcico e le miscele. Studi sperimentali hanno dimostrato un maggiore contatto osso-impianto con queste superfici rispetto alle superfici lavorate (36).

Acidificazione:

L'acidificazione con acidi forti è un altro metodo per irruvidire gli impianti dentali in titanio. Il trattamento acido del titanio rimuove lo strato di ossido e parti del materiale sottostante. L'entità del materiale rimosso dipende dalla concentrazione di acido, dalla temperatura e dal tempo di trattamento. Le soluzioni più comunemente usate per l'attacco acido del titanio includono una miscela di HNO₃ e HF o una miscela di HCl e H₂SO₄. Il trattamento acido offre rugosità omogenea, maggiore superficie attiva e migliore bioadesione, produce una bassa energia superficiale e riduce la possibilità di contaminazione poiché non vengono incorporate particelle nella superficie. (37,38) Questo tipo di superficie non solo facilita la ritenzione delle cellule osteogeniche, ma consente anche loro di migrare verso la superficie dell'impianto. I produttori utilizzano diversi metodi di attacco con acido per quanto riguarda la concentrazione, il tempo e la temperatura per il trattamento delle superfici degli impianti. La sgrossatura degli impianti mediante attacco con acido produce micro-pozzi su superfici in titanio e ha dimostrato di promuovere una rapida osteointegrazione con successo a lungo termine (39).

Doppia Acidificazione:

L'immersione degli impianti in titanio per diversi minuti in una miscela di HCl concentrato e H₂SO₄ riscaldata a temperatura superiore a 100 ° C (doppia acidificazione) viene utilizzata per produrre una superficie microruvida. La doppia superficie acidata produce una microtexture piuttosto che una macrotexture. È stato scoperto che le doppie superfici acidate migliorano il processo osteoconduttivo attraverso l'attacco di fibrina e cellule osteogeniche, determinando la formazione ossea direttamente sulla superficie dell'impianto (40,41). Il vantaggio della doppia tecnica con acidatura è nella maggiore adesione ed espressione dei geni piastrinici ed extracellulari, che aiutano nella colonizzazione degli osteoblasti nel sito e promuovono l'osteointegrazione. È stato ipotizzato che gli impianti trattati con la doppia acidificazione abbiano una topografia specifica che consenta loro di aderire allo scaffold della fibrina, di promuovere l'adesione delle cellule osteogeniche e quindi di promuovere l'apposizione ossea, tale adesione alla fibrina sembra fornire una guida per il contatto degli osteoblasti con loro migrazione sulla superficie (42,43). I metodi di attacco con acido ad alta temperatura hanno prodotto una superficie microporosa omogenea che ha mostrato una maggiore adesione cellulare, un BIC più elevato e un minore riassorbimento osseo peri-implantare rispetto alle superfici lavorate o TPS. La bagnabilità della superficie è stata inoltre proposta per favorire l'adesione della fibrina.

Fluoride treatment:

Quando un impianto in Ti è un catodo nella soluzione di acido fluoridrico di una cella elettrochimica, uno ione fluoro cede un elettrone al catodo, dove si verifica la reazione di riduzione di uno ione Ti. Una certa quantità di ioni fluoruro aderisce alla superficie dell'impianto in Ti quando la concentrazione di idrogeno fluoruro è bassa nella soluzione. La presenza degli ioni fluoruro sulla superficie implantare è in grado di influenzare le cellule osteoprogenitrici e gli osteoblasti non differenziati per migliorare la formazione ossea. (44) . Inoltre, il fluoruro è utile per la mineralizzazione ossea a causa delle sue proprietà che sono attraenti per il calcio. Tuttavia, si ritiene che gli ioni fluoruro diventino citotossici all'aumentare del numero di ioni presenti sulla superficie dell'impianto Ti. Clinicamente, una superficie modificata viene utilizzata come superficie di un impianto dentale (Osseospeed, Astra Tech, Dentsply, Waltham, MA, USA), che viene trattata con fluoruro dopo che il cp-Ti di grado 4 viene sabbiato con particelle di TiO₂. Questa superficie modificata con fluoruro presenta una quantità molto bassa di fluoruro, che è difficile da trovare mediante spettroscopia dispersiva di energia, ma rilevata solo mediante la spettroscopia fotoelettronica a raggi X. L'altezza media di questa superficie commercializzata è stata valutata circa 1,5 µm (45) . La superficie Ti trattata con fluoruro ha mostrato un legame più forte tra l'osso e questa superficie rispetto alla superficie Ti di controllo senza trattamento con fluoruro. Tuttavia, la ricerca di differenze significative nei risultati istomorfometrici è stata molto rara quando gli impianti dentali trattati con fluoruro sono stati confrontati in vivo con altri impianti modificati, compresi gli impianti SLA, mentre alcuni studi precedenti hanno mostrato risultati più favorevoli nelle risposte ossee alla superficie trattata con fluoruro rispetto a quelle senza applicazione di fluoruro (46,47). Gli impianti dentali con una superficie trattata con fluoruro hanno mostrato alti tassi di successo e tassi di sopravvivenza negli studi clinici; Impianti trattati con fluoruro hanno supportato restauri protesici in mandibole edentule con un tasso di sopravvivenza del 100% con follow up a dieci anni. Indipendentemente dalla mascella o dalla mandibola, negli studi clinici prospettici, i cui periodi di osservazione sono superiori a 5 anni, i tassi di sopravvivenza elevati superiori al 95% sono stati riportati negli impianti modificati con metodi di superficie. È notevole e molto interessante che questi precedenti studi clinici abbiano costantemente riportato una perdita verticale di osso che circonda gli impianti di meno di 0,5-1 mm, che viene interpretata come quasi nessuna variazione del livello osseo (48,49)

È importante sottolineare però che questi studi clinici hanno utilizzato impianti dentali trattati con fluoruro con la stessa macroprogettazione dell'impianto, tra cui una forma identica delle spire e una connessione impianto-abutment con attrito interno, quindi è necessario prestare attenzione nell'interpretazione dei dati negli studi comparativi sulle risposte biologiche tra diversi sistemi di implantari (50). Rimane pertanto incerto quale fattore contribuisca in modo determinante alle risposte biologiche nell'uomo a questo impianto dentale trattato con fluoruro commercializzato.

Ablazione Laser:

La tecnologia di ablazione laser per la preparazione delle superfici presenta già numerose applicazioni industriali. Questo processo si traduce in microstrutture superficiali in titanio con durezza, resistenza alla corrosione e un elevato grado di purezza notevolmente aumentati con una rugosità standard e uno strato di ossido più spesso. Gli studi biologici che hanno valutato il ruolo della metodica di ablazione del titanio e le proprietà chimiche hanno mostrato il potenziale di tale superficie modificata di orientare l'attaccamento delle cellule di osteoblasti e di controllarne la direzione di crescita (51)

2.4 Metodiche Combinate:

La superficie SLA è stata introdotta per la prima volta nel 1998 ed è una delle superfici ruvide più documentate nell'implantologia dentale. Viene prodotta mediante una tecnica di sabbiatura utilizzando una grana grossa (250-500 μm) con particelle di corindone (Al_2O_3) che genera una macrorugosità sulla superficie di titanio. Questo è quindi seguito da un forte bagno di attacco acido con una miscela di HCl / H_2SO_4 a temperatura elevata per diversi minuti. Questo crea micropit da 2-4 μm sovrapposti sulla superficie ruvida sabbiata in modo che il processo di attacco stesso si sovrapponga a micro-rugosità. La topografia risultante offre una struttura ideale per l'attaccamento cellulare.

Degno di nota, l'abbreviazione SLA è stata introdotta da Buser et al. in uno studio istomorfometrico nel 1991 e sta per sabbiato, a grana grossa, acidato. (52)

Gli impianti dentali SLA e SLActive sono prodotti allo stesso modo; l'unica differenza sta nell'ultima fase del processo di produzione. Gli impianti SLA sono conservati a secco dopo la sabbiatura e l'attacco con acido, pronti per essere utilizzati dal chirurgo, mentre gli impianti SLActive, dopo l'attacco con acido, vengono sciacquati in condizioni protettive di gas N_2 e conservati in soluzione isotonica di NaCl (soluzione salina). Il processo risulta più attivo con superficie idrofila, maggiore energia superficiale e meno idrocarburi (53). Questa superficie rimane attiva fino all'impianto effettivamente inserito chirurgicamente nell'osso dal chirurgo, dove l'interazione primaria con il biosistema acquoso viene quindi accelerato.

Buser et al. (2004) hanno dimostrato che la superficie SLActive promuove la apposizione ossea e fornisce una maggiore stabilità dell'impianto durante le prime settimane critiche di osteointegrazione. Dopo otto settimane, entrambi i tipi di impianto hanno mostrato risultati simili.

Formazione ossea tra i due impianti è stato anche confrontato in uno studio di Bornstein et al. (2008) (54). Secondo esso, SLActive ha dimostrato in modo statisticamente significativo un maggiore contatto osso-impianto di nuova formazione rispetto allo SLA, mentre un aumento significativo di formazione ossea era evidente sia negli impianti SLA che SLActive.

2.5 Modifiche nanostrutturali:

Un materiale può definirsi nanostrutturato se possiede costituenti di dimensioni inferiori a 100 nm. L'osso umano è un buon esempio di materiale complesso con caratteristiche nano strutturali: infatti, le proteine non collageniche della matrice, insieme alle fibrille collagene e ai cristalli di HA, che sono costituenti naturali dell'osso, sono strutture di dimensioni nanometriche; allo stesso modo, gli osteoni, i sistemi haversiani e le lamelle ossee sono strutture di dimensioni micrometriche, mentre l'osso spugnoso e l'osso corticale nel loro complesso rappresentano strutture superiori e di dimensioni millimetriche. Le superfici nanostrutturate sembrano in grado di modificare la risposta tissutale. Per prima cosa, infatti, esse presentano un'estesa area superficiale e, con essa, energia libera superficiale e bagnabilità elevatissime, in grado di attirare e legare a sé una straordinaria quantità di proteine. Il tipo, la concentrazione, la conformazione e la bioattività delle proteine plasmatiche in grado di essere adsorbite su un materiale dipendono da chimica superficiale, idrofilicità o idrofobicità, carica, energia e naturalmente topografia superficiale. Pertanto, non sorprende che una superficie nano strutturata possa presentare più siti di legame per proteine specifiche, coinvolte nei meccanismi di adesione cellulare. Webster et al. hanno evidenziato come superfici nanostrutturate fossero in grado di determinare un'aumentata adesione di proteine di legame specifiche, come la vitronectina, rispetto a superfici convenzionali. Le superfici nano strutturate mostrano una superiore adesione da parte degli osteoblasti. (55,56)

Recenti studi hanno dimostrato come le superfici nano strutturate spingano le cellule a produrre un maggior numero di proteine. Tutto questo è certamente in funzione dell'aumentata adesione di proteine, ma ne è anche indipendente: sembra infatti che le cellule siano propriamente in grado di "avvertire" la presenza di superfici nanostrutturate, proprio grazie alle integrine. Recentemente, grazie agli straordinari sviluppi nel campo delle nanotecnologie, è stato introdotto sul mercato un discreto numero di superfici con caratteristiche nanotopografiche, ottenute con diverse tecniche produttive. Alcune di queste tecniche hanno lo scopo di ottenere un ispessimento dello strato nanometrico di cristalli di calcio-fosfato che normalmente si forma sullo strato di biossido in seguito all'adsorbimento di anioni e cationi, immediatamente dopo l'inserimento dell'impianto nel sito chirurgico; obiettivo di queste metodiche è rimodellare l'interfaccia tra impianto e biofilm proteico, per poter così stimolare l'apposizione di nuovo osso. (57)

Le modifiche nanostrutturali utilizzate dal punto di vista produttivo sono in seguito descritte:

Sputter deposition:

Lo sputtering è un processo in base al quale gli atomi o le molecole di un materiale vengono espulsi in una camera a vuoto mediante bombardamento di ioni ad alta energia. Esistono diverse tecniche di sputtering e uno svantaggio comune insito in tutte queste metodiche è che il tasso di deposizione è molto basso e il processo stesso è molto lento (58).

La velocità di deposizione viene migliorata utilizzando una variante magneticamente potenziata di sputtering a diodi, nota come sputtering con magnetron a radiofrequenza

Lo sputtering con magnetron a radiofrequenza (RF) è la metodica di sputtering maggiormente utilizzata e più adatta per depositare film sottili di rivestimenti CaP su impianti in titanio. Il vantaggio di questa tecnica è che il rivestimento mostra una forte adesione al titanio e il rapporto Ca / P e la cristallinità del rivestimento depositato possono essere variati facilmente. Studi condotti su animali hanno mostrato percentuali di BIC più elevate con impianti sputter rivestiti rispetto ad altre superfici (59)

Ossidazione Anodica:

La superficie biocompatibile di un impianto dentale in Titanio è il Ti ossidato (TiO₂), non il Ti in sé, che si forma spontaneamente quando la superficie del titanio è posta in atmosfera. Tuttavia, questo Ti oxide layer è molto sottile (pochi nanometri) e presenta difetti intrinseci. Inoltre, Ti³⁺ e Ti²⁺ chimicamente instabili sono noti per esistere nell'oxide layer, a tal scopo sono state sviluppate molte altre tecniche per addensare e stabilizzare lo strato di ossido di Ti, che si ritiene aumenti la biocompatibilità della superficie (60,61). Quando Ti diventa l'anodo sotto un potenziale elettrico in una cella elettrochimica, il Ti viene ossidato a Ti⁴⁺ e lo strato di TiO₂ può essere addensato e irruvidito. Topograficamente, la superficie Ti ossidata per un impianto dentale presenta molti micropori, di varie dimensioni, che sono visibili al SEM. Le caratteristiche della superficie anodizzata dipendono dal tempo di trattamento, concentrazione e dal tipo di elettroliti. L'altezza media di questa superficie, o Sa, è valutata tra 1 e 1,5 μm per uso dentale. Le cellule osteogeniche sembrano riconoscere la topografia della superficie di un impianto dentale anche se non sappiamo ancora quale topografia superficiale sia più appropriata nella guarigione ossea, se le irregolarità della superficie SLA siano più efficaci per la risposta delle cellule osteogeniche rispetto alla struttura microporosa della superficie anodizzata (62)

La superficie Ti ossidata anodicamente ha mostrato risultati superiori alla superficie tornita in vari test in vitro e istomorfometrici in vivo. Un precedente studio meta-analitico ha riportato tassi di fallimento più bassi degli impianti Ti ossidati rispetto a quelli degli impianti torniti dalle 38 indagini cliniche incluse (63,64). Uno studio retrospettivo e uno studio prospettico di 10 anni hanno concluso che i tassi di successo erano superiori al 95% per la superficie TiUnite (Sistema Brånemark, Nobel Biocare, Göteborg, Svezia), nome commerciale per la superficie Ti ossidata (65)

Sol-gel:

Il metodo sol-gel rappresenta una procedura semplice ed economica per depositare rivestimenti sottili con composizione chimica omogenea su substrati di grandi dimensioni e design complesso. L'elevata resistenza meccanica e tenacità delle leghe di titanio sono i vantaggi più importanti rispetto alla ceramica HA bioattiva. Un sistema che unisce entrambi i materiali presenta i vantaggi meccanici del substrato (metallico) sottostante e l'affinità biologica dell'HA. Il rivestimento di impianti metallici con materiali bioattivi, come l'HA, può accelerare la formazione ossea durante le fasi iniziali dell'osteointegrazione e quindi migliorare la fissazione dell'impianto (66). Film sottili di HA su substrati di titanio possono essere preparati usando sol-gel o tecniche di elettroforesi.

I metodi sol-gel ed elettroforesi sono in grado di migliorare in modo significativo l'omogeneità chimica nel rivestimento HA risultante, rispetto ai metodi convenzionali come le metodiche plasma spray precedentemente citate nei metodi additivi. Questi metodi sono anche semplici e meno costosi del metodo di irrorazione al plasma che è ampiamente usato per applicazioni biomediche. I film di sol-gel di titanio possono essere preparati utilizzando un processo di rivestimento a immersione o spin-coating (Gan et al., 2004). Le valutazioni in vivo del tessuto osseo delle superfici modificate con il metodo sol-gel hanno mostrato una migliore osteointegrazione senza reazioni avverse (67). Tuttavia, il comportamento delle modificazioni sol-gel degli impianti osteointegrati caricati a lungo termine rimane ad oggi sconosciuto.

Deposizione discreta nanoparticelle:

Si tratta di una tecnica di strutturazione additiva, che permette di aggiungere alla superficie originaria particelle nanometriche di fosfato di calcio (20-100 nm) altamente cristalline. Le particelle vengono sospese in soluzione e sono spinte ad auto-assemblarsi sull'ossido di titanio presente sulla superficie implantare. La deposizione dei cristalli conferisce alla superficie una topografia nanometrica che si sovrappone alla struttura micrometrica già esistente, con copertura di oltre il 50% della stessa. Questo tipo di superficie si differenzia in modo sostanziale da quelle ottenute per tradizionale rivestimento plasma spray con HA: essa, infatti, preserva la micro-topografia superficiale originale, rendendola al tempo stesso più complessa.

2.6 Incorporazione di peptidi e farmaci biologicamente attivi:

Sono stati fatti diversi tentativi per migliorare e accelerare l'osteointegrazione modificando le proprietà della superficie, come l'introduzione di fattori bioattivi sulle superfici in titanio. Di questi alcuni peptidi funzionali e alcuni farmaci osteogenici sono stati applicati alle superfici degli impianti.

Peptidi:

Un peptide funzionale derivato dalla sequenza della fibronectina, acido arginil-glicil-aspartico, ha rivelato risultati istomorfometrici migliorati quando utilizzato sull'impianto dentale in Ti e quando questa superficie trattata con peptide è stata confrontata con la superficie non rivestita. Due sequenze di aminoacidi funzionali derivate da un'altra proteina, la laminina, mostrano eccellenti risultati come acceleranti per le superfici implantari per l'osteointegrazione. Questi peptidi funzionali basati sull'adesione delle cellule osteogeniche sembrano superare gli effetti delle caratteristiche microtopografiche delle superfici sottostanti dell'impianto Ti nella guarigione ossea, sebbene siano sicuramente necessari ulteriori studi (68,69). È stato provato a spiegare il meccanismo alla base delle risposte superiori da parte delle cellule ossee a tali superfici, basato sull'ipotetico controllo allosterico delle proteine del recettore. Una recente indagine che ha valutato un peptide funzionale della vitronectina ha evidenziato un effetto positivo sulla formazione ossea, attivando gli osteoblasti e inibendo gli osteoclasti, ovvero controllando l'ambiente osteoporotico localmente per favorire l'osteointegrazione (70).

Le Citochine, particolari fattori di crescita, sono un'altra classe di peptidi bioattivi. Le proteine morfogeniche ossee (BMP) sono disponibili per la guarigione ossea nel campo della implantologia dentale. Il BMP-2 ricombinante umano (rhBMP-2) è utilizzato ad esempio per la rigenerazione ossea. È noto che il BMP-2 ha un effetto diretto sulle cellule osteogeniche per promuovere la formazione ossea con varie interazioni tra questa proteina e altre molecole bioattive, inclusi i geni osteogenici. Tuttavia, questi fattori di crescita presentano molti problemi da risolvere prima dell'applicazione clinica sulle superfici degli impianti dentali Ti. BMP-2 presenta infatti complicati effetti biologici a seconda delle concentrazioni e dell'ambiente circostante inducendo osteogenesi, adipogenesi e condrogenesi, ma si verifica anche l'osteolisi. Inoltre, è riconosciuto che i fattori di crescita sono generalmente attivi in forme libere, non in forme legate. Pertanto, queste molecole sono inefficaci o limitatamente attive quando i fattori sono legati o attaccati alle superfici dell'impianto (71)

Sebbene queste molecole bioattive, comprese le molecole di adesione e i fattori di crescita, abbiano il potenziale di applicazione agli impianti dentali per accelerare l'osteointegrazione, gli impianti dentali Ti trattati con queste molecole non sono stati testati clinicamente; non sono stati pubblicati ad oggi studi clinici per riportare i risultati di tali impianti.

Farmaci bioattivi:

È stato riportato da studi che le superfici degli impianti caricate con bifosfonato migliorano l'osteointegrazione. I bifosfati sono agenti anti resorbitivi che hanno effetti benefici sulla prevenzione dell'ulteriore perdita ossea e con modesti effetti sull'aumento della massa ossea. (72) . È stato dimostrato che il bisfosfonato incorporato negli impianti in titanio ha aumentato la densità ossea localmente nella regione perimplantare. Studi sperimentali in vivo hanno dimostrato l'assenza di effetti negativi, ma solo un leggero aumento dell'osteointegrazione degli impianti dentali (73). Altri studi dove impianti dentali sono stati immersi in pamidronato o zoledronato hanno dimostrato un aumento significativo dell'area di contatto osseo. Il problema principale di tali metodiche risiede nell'innesto e nel rilascio prolungato di tali farmaci sulla superficie dell'impianto in titanio.

Le statine sono farmaci comunemente prescritti che inibiscono il 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima reductasi per ridurre la biosintesi del colesterolo da parte del fegato, riducendo così le concentrazioni sieriche di colesterolo e riducendo il rischio di infarto. La simvastatina potrebbe indurre l'espressione della proteina morfogenetica ossea (BMP) 2 mRNA la quale potrebbe favorire la formazione ossea (74) . Ayukawa et al (2009) hanno confermato che l'applicazione topica di statine sull'osso alveolare ha aumentato la formazione ossea e contemporaneamente ha soppresso l'attività degli osteoclasti nel sito di guarigione dell'osso. Alcuni studi in vitro ed in vivo su animali hanno valutato gli effetti della somministrazione di simvastatina dimostrando un miglioramento dell'osteointegrazione e della BIC (75,76)

I rivestimenti antibatterici sulla superficie degli impianti che forniscono attività antibatterica agli impianti stessi sono stati studiati come un possibile modo per prevenire le infezioni del sito chirurgico associate agli impianti. La gentamicina insieme allo strato di HA può essere posta sulla superficie dell'impianto, essa può agire come agente profilattico locale insieme agli antibiotici sistemici nella chirurgia implantare dentale (77).

Il trattamento con tetraciclina-HCl è stato considerato una modalità chimica pratica ed efficace per la decontaminazione e la disintossicazione di superfici di impianti contaminate. La tetraciclina-HCl funziona come un agente antimicrobico in grado di uccidere i microrganismi che possono essere presenti sulla superficie dell'impianto contaminata, rimuovere efficacemente lo smear layer e le endotossine dalla superficie dell'impianto. Inoltre, inibisce l'attività della collagenasi, aumenta la proliferazione cellulare, nonché l'attaccamento e la guarigione ossea. La tetraciclina migliora anche l'attacco e la ritenzione del coagulo ematico sulla superficie dell'impianto durante la fase iniziale del processo di guarigione e quindi promuove l'osteointegrazione (78)

Funzionalizzazione delle superfici Implantari

È stato dimostrato che le superfici microrugose, ottenute mediante metodiche sottrattive, additive o combinate hanno effetti positivi a livello di osteointegrazione. Oltre ad esse le più recenti superfici nanostrutturate imitano la struttura ossea naturale, considerando la pertinenza biologica della nanotopografia per la adesione, proliferazione e, differenziamento di osteoblasti e cellule staminali per raggiungere l'osteointegrazione (79). Per questo, vari metodi di modifica della superficie di impianti Ti sono stati sviluppati su scala nanometrica, citati e analizzati nel precedente capitolo.

Sebbene si sappia che queste tecniche, fisicamente o chimicamente, portino allo sviluppo di caratteristiche superficiali dell'impianto ottimali per accelerare l'osteointegrazione nel campo della ricerca di base, la riattivazione della funzionalità superficiale su impianti in Ti "invecchiati" può essere emessa in ambiente clinico, e ciò può portare ad un fallimento clinico negli impianti stessi (80).

Le superfici ruvide sono generalmente idrofobiche e presentano un'alta tendenza all'adesione batterica, la quale può considerarsi un fattore di rischio di perimplantite, con conseguente fallimento degli impianti stessi.

Per ovviare a questi problemi ed ottimizzare le performance degli impianti dentali, sono state recentemente suggerite diverse metodiche di funzionalizzazione superficiale in grado di conservare la microtopografia implantare presente: plasma a pressione atmosferica non termica ed ultravioletti (81,82)

3.1 Non Thermal Atmospheric pressure Plasma:

Il termine plasma in fisica si riferisce a un mezzo parzialmente ionizzato, di solito gas; definito come "il quarto stato della materia". Fu identificato dal fisico britannico Sir William Crookes nel 1879 e fu definito "plasma" da Irving Langmuir, un chimico americano nel 1929. Quando gli elettroni vengono rimossi da atomi e molecole, entrano in uno stato energetico chiamato plasma (83). Se l'energia si dissipa, gli elettroni si riattaccano e le particelle di plasma diventano un gas. Pertanto, il plasma è costituito da ioni caricati positivamente e negativamente ed elettroni caricati negativamente, nonché da radicali, atomi e molecole neutri ed eccitati.

È importante sottolineare che il plasma non solo produce elettroni e vari ioni, ma anche atomi e molecole neutri (non caricati), come i radicali liberi e gli atomi eccitati elettronicamente con elevata reattività chimica e la capacità di emettere UV. La temperatura e i componenti del gas, nonché l'intensità e la durata dell'impulso del campo elettrico determinano l'esatta composizione del plasma. Nei sistemi artificiali, il plasma è generalmente generato da scariche elettriche e può essere generalmente classificato in base alla temperatura del gas, suddividendolo in "termico" o "non termico".

I plasmi termici hanno elettroni e particelle pesanti alla stessa temperatura, cioè sono in equilibrio termico tra loro. In essi, la temperatura del gas può raggiungere diverse migliaia di gradi Kelvin.

Dispositivi come i coagulatori al plasma argon, usati clinicamente per cauterizzare i tessuti viventi, in genere generano plasmi a temperature molto superiori alla temperatura ambiente, gli effetti di tali plasmi termici sui tessuti sono non selettivi e difficili da controllare perché si verificano principalmente attraverso il trasferimento di calore intenso (84). I plasmi non termici d'altra parte hanno gli ioni e i neutri a una temperatura molto più bassa (a volte a temperatura ambiente), mentre gli elettroni sono molto più "caldi".

Negli ultimi anni sono state introdotte fonti di plasma atmosferico (NTAPP) freddo (inferiore a 40 ° C nel punto di applicazione) che offrono la possibilità di estendere il trattamento al plasma ai tessuti viventi (85).

Il plasma atmosferico non termico o plasma a bassa temperatura o il plasma atmosferico freddo (NTAPP) sono caratterizzati da un basso grado di ionizzazione a bassa o pressione atmosferica. NTAPP è noto come non termico perché ha elettroni a una temperatura più calda rispetto alle particelle pesanti che sono a temperatura ambiente. La sua temperatura è inferiore a 104 ° F nel punto di applicazione (86)

Il plasma rappresenta una tecnologia all'avanguardia, che prevede utilizzi interdisciplinari in medicina, odontoiatria, fisica, ingegneria, chimica e biologia.

Il trattamento con Plasma si sta evolvendo in un campo dinamico di ricerca; la conoscenza accumulata acquisita nell'industria e in medicina pone le basi per le sue applicazioni in odontoiatria. I nuovi progressi nella tecnologia dentale sono spesso sporadici; pertanto, la scoperta degli effetti biologici del plasma che sono adatti per applicazioni orali è stata una scoperta importante. L'emergere del plasma a pressione atmosferica a bassa temperatura sta diventando un campo di ricerca innovativo per il trattamento di una miriade di condizioni mediche e odontoiatriche.

L'applicazione dentale del plasma atmosferico non termico (NTAPP) comprende: gestione della carie dentale, sterilizzazione, eliminazione dei biofilm, disinfezione del canale radicolare, aumento della forza di adesione all'interfaccia composita della dentina, sbiancamento e trattamento delle superfici implantari e protesiche. (87)

Quando il plasma viene prodotto a pressione atmosferica e alla temperatura del gas eccitato è circa 300 K, viene prodotto un plasma a pressione atmosferica non termica (NTAPP) che può essere utilizzato sulla superficie degli impianti così da essere funzionalizzata dalle specie reattive prodotte in modo controllato (88)

Una volta esposte al plasma, le proprietà superficiali dei biomateriali possono essere funzionalizzate a seguito del "bombardamento" di queste specie reattive.

La funzionalizzazione mediante NTAPP ha diversi vantaggi, come l'induzione di aumento dell'energia superficiale in tempi di trattamento molto brevi applicabili in loco, conservazione della nanotopografia, decontaminazione superficiale, prezzo relativamente basso e semplice processo di fabbricazione rispetto al plasma a vuoto.

(89)

Il trattamento NTAPP ha attirato l'attenzione sulla funzionalizzazione dell'impianto dentale in Ti con conservazione della nanotopografia.

Ad esempio, in uno studio in vitro la dimensione cellulare di cellule osteoblastiche umane aderenti ad un campione pretrattato con NTAPP a base di argon era significativamente più grande di quella sulle superfici non trattate, indipendentemente dalla topografia superficiale, supportando un possibile miglioramento sull'osteointegrazione.

Riguardo all'espressione genica per il differenziamento osteoblastico, azoto o nanotubi di TiO₂ trattati con NTAPP hanno mostrato un livello più alto di espressione di tali geni, senza cambiamenti nella morfologia nanotopografica (90)

In un ulteriore esempio, impianti sabbiati e successivamente sottoposti a mordenzatura acida (impianti SLA) sono stati trattati con NTAPP a base di azoto. L'attaccamento preosteoblastico e la sua proliferazione sono stati sempre più osservati sull'impianto dentale SLA trattato con NTAPP a causa della maggiore bagnabilità e della ridotta contaminazione da idrocarburi senza cambiamenti topografici. Entrambi gli studi hanno aperto la possibilità di applicazione per migliorare l'osteointegrazione di impianti dentali mantenendone conservata la nanotopografia. (91)

Il trattamento NTAPP può anche essere applicato per aumentare il successo dell'impianto dentale in Ti aumentando la guarigione dei tessuti molli; cheratinociti umani e fibroblasti su impianti Ti trattati con NTAPP hanno mostrato un aumento della proliferazione o della migrazione, il che è utile per aumentare la tenuta dei tessuti molli dell'impianto; inoltre, il trattamento NTAPP diretto ai fibroblasti gengivali umani (HGF) su substrati di Ti lavorati ha rivelato possibili applicazioni per la guarigione del tessuto gengivale a causa di un aumento delle specie intracellulari di ossigeno reattivo (ROS) e up regulation di tre geni correlati alla migrazione (EGFR, PAK1 e MAPK1) e attivazione EGFR (92)

Recentemente, il trattamento NTAPP su impianti dentali Ti ha mostrato anche effetti antivegetativi per i batteri orali correlati alla perimplantite. Le superfici di Ti ruvide, incluso lo SLA, hanno caratteristiche idrofobiche, che inducono l'attacco batterico e di conseguenza, il rischio di complicanze implantari. È stata condotta un'indagine sugli effetti del trattamento NTAPP sulle superfici dell'impianto dentale in Ti per l'inibizione di due patogeni comuni (*Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*) che ha dimostrato che vi era una riduzione dei batteri aderenti e un significativo cambiamento nella morfologia dei batteri. Questi risultati sono stati attribuiti all'aumentata idrofilia sulla superficie degli impianti Ti trattati con NTAPP. Oltre ad essi altri studi hanno dimostrato un effetto inibente su molte specie batteriche, aerobiche ed anaerobiche e sul biofilm (93)

Ulteriori studi sono stati condotti su modelli animali, dove gli impianti funzionalizzati con NTAPP prima del loro inserimento hanno mostrato di migliorare l'Osteointegrazione e la Stabilità implantare rispetto agli impianti non trattati.

I sistemi al plasma possono essere prodotti con vari mezzi, ad es. radiofrequenza, frequenze a microonde, alta tensione CA o CC, ecc. Il corpo principale del dispositivo è costituito da una siringa medica e un ago i quali sono utilizzati per guidare il flusso di gas. L'ago funge anche da elettrodo, collegato a un alimentatore ad alta tensione (HV) sub-microsecondo ad alta tensione (CC) (ampiezze fino a 10 kV, frequenza di ripetizione fino a 10 kHz e larghezza dell'impulso variabile da 200 ns a cc) attraverso un resistore da 60 k Ω R e un condensatore da 50 pF C, dove sia il resistore che il condensatore vengono utilizzati per controllare la corrente di scarica e la tensione sull'ago. Il diametro della siringa è di circa 6 mm e il diametro dell'ugello della siringa è di circa 0,7 mm. L'ago ha un diametro interno di circa 200 μ m e una lunghezza di 3 cm. È possibile utilizzare gas come elio (He), Argon (Ar) o loro miscele con ossigeno (O₂). (94)

La portata del gas è controllata da un regolatore del flusso di massa. Alcuni metodi utilizzati per produrre CAP includono: scarica dielettrica a barriera (DBD), getto di plasma a pressione atmosferica (APPJ), ago al plasma e matita al plasma.



Fig 3: Dispositivo reattore al Plasma utilizzabile alla “poltrona” (Sweden&Martina)

3.2 Trattamento UV:

Le radiazioni UV sono suddivise in tre tipi in base alle lunghezze d'onda e alle reazioni biologiche cutanee alle onde elettromagnetiche: UVA, UVB e UVC. Le lunghezze d'onda dei raggi UVA vanno da 320 a 400 nm e quelle dei raggi UVC vanno da 200 a 280 nm (95)

Nel 1997, è stato stabilito che la bagnabilità della superficie del TiO₂ è aumentata dalla radiazione ultravioletta. (96)

L'esposizione alle radiazioni UV induce un aumento della energia superficiale sulla superficie del TiO; l'energia superficiale crea un potenziale ossidativo che converte l'acqua in radicali idrossilici, rompendo efficacemente l'acqua in idrogeno e ossigeno, convertendo la superficie del Ti da idrofobica a super idrofilica e rimuovendo gli idrocarburi contaminanti. (97)

L'attivazione della superficie può agire anche da catalizzatore per scindere le proteine nell'aminoacido prolina, creando così un locus bioattivo. La radiazione UV provoca la formazione di un legame estere succinimidilico tra i gruppi proteici e idrossilici creati sull'ossido del metallo irradiato.

L'effetto biologico migliorato di tale superficie è soprattutto secondario alle proprietà idrofile. Tale idrofilia ed eliminazione della contaminazione da idrocarburi sulla superficie del TiO₂ sono noti per essere i meccanismi alla base dell'attivazione di ulteriori risposte ossee ad impianti sottoposti a foto funzionalizzazione mediata dai raggi UV. Sia UVA che UVC contribuiscono ad aumentare l'idrofilia della superficie del Ti senza indurre però cambiamenti a livello nanostrutturale sulla superficie del Ti (98)

Il trattamento UV sulla superficie del Ti migliora l'adsorbimento delle proteine, come l'albumina e la fibronectina, che sono proteine plasmatiche presenti nel corpo umano; inducono il manifestarsi di una superficie elettrostatica con attrazione cellulare diretta senza l'aiuto di ponti ionici e organici con quindi nuova e migliorata funzionalità chimico-fisica della superficie. Le superfici implantari foto funzionalizzate con UV mostrano quindi una migliore adesione, diffusione e proliferazione delle cellule osteogeniche. Viene inoltre descritto il carattere antibatterico delle superfici attivate mediante UV. (99)

Da considerare inoltre che l'affinità del tessuto osseo per superfici di titanio "invecchiate", ovvero mantenute immagazzinate per più di due settimane, si riduce; a tal proposito è da sottolineare che il trattamento delle superfici implantari mediante UV prima del loro utilizzo sia in grado di riattivare la superficie stessa come se fosse appena stata fabbricata. (100)

Risposte ossee più veloci alle superfici di Ti trattate con raggi UV sono riportate in vari studi in vivo, alcuni dei quali mostrano quasi il 100% di contatto osso-impianto (101). Un precedente studio clinico ha dimostrato che la stabilità degli impianti inseriti nelle ossa della mascella dei pazienti è aumentata quando questi sono stati foto funzionalizzati mediante trattamento UV.

Studi clinici retrospettivi hanno concluso che la foto funzionalizzazione mediata dai raggi UV ha ridotto l'insuccesso precoce dell'impianto e che il tasso di successo degli impianti foto funzionalizzati è stato del 97,6% durante il periodo di carico funzionale di circa 2,5 anni (101,102,103).

Altri vantaggi del trattamento UV sono la semplicità dei dispositivi e dei metodi di trattamento, il basso costo, la portabilità e l'applicabilità per tutte le superfici implantari.

Il trattamento con luce UV è stato eseguito nella maggior parte delle ricerche in vivo su animale presenti in letteratura utilizzando un dispositivo ad emissione UV di 15W per 24 o 48 ore; tali dispositivi emettono UV a diversi spettri; intensità 0.1 mW/cm^2 ($\lambda = 360 + 20\text{nm}$) and 2mW/cm^2 ($\lambda = 250 + 20\text{nm}$). (Toshiba, Tokyo, Japan o altri modelli con caratteristiche simili)

Altri studi su animale e gli studi su umano utilizzano invece un dispositivo che prevede un'emissione alla luce UV per un tempo molto più contenuto e pertanto utilizzabile Chair-Side. (Therabeam® Superosseo, Ushio, Tokyo, Giappone;).

Il dispositivo emette luce UV a diversi spettri; l'intensità è di circa $0,05 \text{ mW / cm}^2$ ($\lambda = 360 \text{ nm}$) e 2 mW / cm^2 ($\lambda = 250 \text{ nm}$). Tutti i campioni vengono sottoposti alla fonte di UV per 12 o 15 minuti.



Fig 4: Dispositivo ad emissione di UV utilizzabile alla “poltrona” (Therabeam® Superosseo, Ushio, Tokyo, Giappone)

Materiali e Metodi

Scopo della seguente ricerca è di valutare gli effetti della funzionalizzazione UV o del Plasma ad Argon non termico sull'osteointegrazione e considerare le differenze tra i due tipi di bioattivazione della superficie implantare.

La seguente revisione sistematica aderisce alle linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, 2009)

4.1 PICO question (Population, Intervention, Comparison and Outcomes)

“Quale è l'effetto della funzionalizzazione UV e della attivazione mediante il Plasma ad Argon non termico degli impianti in titanio sulla osseointegrazione in pazienti ed animali sani?”

Il protocollo è stato registrato al sito prospero ID 185209

4.2 PICO strategy human:

4.2.1 Population: Pazienti sani con almeno un impianto dentale in titanio

4.2.2 Intervention: Superfici attivate mediante UV o Plasma non termico

4.2.3 Comparison: Qualsiasi tipologia di impianto in titanio

4.2.4 Outcomes: BIC (Bone to implant contact); Removal Torque; ISQ value

4.3 PICO strategy animals:

4.3.1 Population: Animali sani con almeno un impianto dentale in titanio

4.3.2 Intervention: Superfici attivate mediante UV o Plasma non termico

4.3.3 Comparison: Qualsiasi tipologia di impianto in titanio

4.3.4 Outcomes: BIC (Bone to implant contact); Removal Torque; ISQ value

4.2 Criteri di ricerca

Tre database elettronici sono stati utilizzati per la ricerca degli articoli rilevanti alla revisione sistematica: PubMed-MEDLINE, Cochrane library, Scopus. Solo articoli in lingua inglese sono stati considerati eleggibili. Nessun limite sulla data di pubblicazione degli articoli è stato utilizzato. L'ultima ricerca è stata condotta il 21/05/2020

4.2.1 Strategia di ricerca:

Pubmed:

```
((("photofunctionalization"[All Fields] OR "photofunctionalized"[All Fields]) AND "Or"[All Fields] AND ("ultraviolet"[All Fields] OR "ultraviolets"[All Fields]) OR "uv"[All Fields]) OR (((("plasma"[MeSH Terms] OR "plasma"[All Fields]) OR "plasmas"[All Fields]) OR "plasma s"[All Fields]) AND ("argon"[MeSH Terms] OR "argon"[All Fields] OR "argons"[All Fields]))) AND (("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields])) OR "dental implants"[All Fields])
```

Scopus:

```
((photofunctionalization OR ultraviolet OR UV OR (plasma AND of AND argon)) dental AND implants)
```

Cochrane:

```
((photofunctionalization OR ultraviolet OR UV OR (plasma AND of AND argon)) dental AND implants)
```

4.3 Selezione degli articoli

Due revisori hanno letto indipendentemente, titoli ed abstract di tutti gli articoli prodotti dalle stringhe di ricerca sui database elettronici. In seguito a tale fase iniziale entrambi i revisori hanno letto separatamente i full text degli articoli potenzialmente includibili nella revisione sistematica. La selezione finale degli articoli si è basata sui criteri di eleggibilità in seguito descritti.

4.4 Raccolta dei dati

La raccolta dei dati dagli studi inclusi nella selezione finale è stata eseguita da uno degli autori. L'accuratezza della raccolta dei dati è stata verificata indipendentemente da un altro autore. I dati raccolti hanno riguardato il titolo, l'anno di pubblicazione, il nome del primo autore, la tipologia dello studio, il tipo di impianto utilizzato, il tipo e la modalità di trattamento utilizzato, il numero di soggetti/animali appartenenti allo studio, il follow up e l'outcome di interesse ovvero il valore di BIC, Removal Torque e ISQ ed i risultati.

In mancanza di dati gli autori degli articoli originali sono stati contattati e gli sono stati richiesti ulteriori dettagli.

4.5 Criteri di eleggibilità degli articoli

Vengono considerati eleggibili tutti gli articoli su animale e su umano che presentino un gruppo test ed un gruppo controllo. Gli studi devono avere reclutato un minimo di cinque animali/ pazienti sani, presentare almeno un impianto dentale in titanio ed avere un follow up minimo di due settimane.

Gli studi devono aver comparato impianti trattati mediante UV o Plasma di Argon non termico (gruppo test) ed impianti non trattati. In aggiunta gli studi per soddisfare i criteri di inclusione devono aver valutato l'outcome di interesse (valore di BIC, Removal Torque, ISQ).

Gli studi sono stati inclusi se rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- Studi clinici randomizzati (RCTs)
- Studi clinici controllati (CCT)
- Valutazione dei tessuti duri mediante analisi istologica o istomorfometrica

Gli studi che non rispettano tutti i sopra citati criteri di inclusione sono stati esclusi. Sono inoltre esclusi gli studi di revisione; studi retrospettivi; studi di report basati su questionari, interviste; studi senza una valutazione clinica; case reports e articoli ridondanti.

Vengono ulteriormente esclusi dalla revisione i seguenti studi:

- Studi su mini-impianti e/o per ancoraggio ortodontico
- Studi di analisi genomica e/o epigenomica

Nessuna restrizione sulla lingua e sulla data di pubblicazione è stata applicata.

4.6 Valutazione del rischio Bias:

Umano: La valutazione della qualità degli studi inclusi è stata condotta seguendo le linee guida Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. I seguenti criteri di qualità sono stati considerati: generazione di sequenze; occultamento di allocazione; differenze sistematiche nell'assistenza fornita ai membri dei diversi gruppi di studio diversi dall'intervento in esame (performance bias); differenze sistematiche nei gruppi nella determinazione dei risultati (detection bias); perdita ineguale dei partecipanti tra i gruppi di studio (attrition bias); segnalazione di risultati selettivi nell'ambito dello studio (selective reporting bias), e altri possibili rischi di bias. Tali criteri sono giudicati a basso, non chiaro o alto rischio di bias, a seconda della descrizione fornita per ciascun articolo selezionato.

Animale: La valutazione della qualità degli studi inclusi è stata condotta seguendo le linee guida SYRCLE's RoB tool (SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation). Il rischio di Bias dei singoli studi è stato valutato indipendentemente e in seguito contemporaneamente da due revisori come parte del processo di raccolta dei dati.

Tale valutazione è stata condotta utilizzando il Cochrane recommended approach per la valutazione del rischio di bias in studi di intervento su animale; includendo dieci parametri di qualità: generazione di sequenze; occultamento di allocazione; alloggio casuale; oscuramento dei dati; randomizzazione dei risultati; risultati incompleti; pubblicazione selettiva dei risultati e altre forme di bias. Tali criteri sono giudicati a basso, non chiaro o alto rischio di bias, a seconda della descrizione fornita per ciascun articolo selezionato.

4.7 Sintesi dei dati:

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando il software R (versione 3.6.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) con il pacchetto metafor (versione 2.1-0). L'eterogeneità statistica tra gli studi è stata espressa come τ^2 e stimata dal test Q di Cochran. L' I^2 è stato calcolato per valutare la variabilità dovuta all'eterogeneità degli studi piuttosto che al caso ($I^2 = 25\%$: basso; $I^2 > 25\%$ e $= 50\%$: moderato; $I^2 > 50\%$ e $= 75\%$: notevole; $I^2 > 75\%$: alta eterogeneità). H^2 è stato fornito come rapporto tra la variabilità totale e di campionamento. La massima verosimiglianza e la massima verosimiglianza limitata con criteri informativi sono state restituite per le statistiche di adattamento del modello. Le stime degli effetti sono state espresse come differenza media standardizzata (SMD) o differenza media grezza (RMD). Le stime dello studio sono state raggruppate con il modello di effetti casuali e lo stimatore DerSimonian-Laird. Nei modelli a effetti casuali, si presume che gli studi selezionati e i loro risultati siano una selezione casuale da una più ampia popolazione di studi. Il diagramma forestale è stato creato per ogni risultato misurato per illustrare gli effetti nella meta-analisi dei diversi studi e la stima globale. I grafici a imbuto con contorno migliorato con la regressione di Kendall Tau e Egger sono stati usati per la valutazione del bias della pubblicazione. Per un'ulteriore valutazione dell'eterogeneità residua, è stato fornito un normale diagramma quantile-quantile (Q-Q). Il diagramma di equivalenza è stato usato per valutare un limite inferiore e superiore, tali risultati che rientrano nell'intervallo sono considerati equivalenti all'assenza di un effetto. Sulla base del test di equivalenza (TOST) e del test di ipotesi nulla (NHST) combinati, possiamo concludere che l'effetto osservato è statisticamente diverso da e statisticamente equivalente a zero. I grafici di equivalenza sono utili anche per valutare la precisione delle stime della dimensione dell'effetto. La significatività statistica è stata assunta in ciascun test con un valore $P < 0,05$.

Risultati

5.1 Processo di selezione degli articoli:

La ricerca iniziale sui database elettronici ha fornito un numero totale di 518 articoli, dei quali 220 mediante database Medline-Pubmed; 285 mediante Scopus e 13 mediante database Cochrane library. In seguito alla eliminazione di 111 articoli doppi il numero totale degli articoli è stato di 407. A seguito della lettura di titoli ed abstract sono stati esclusi ulteriori 368 articoli rimanendo con un numero di 39 articoli dei quali sono stati letti e valutati i full text. Un totale di ulteriori 28 articoli è stato escluso a seguito della lettura dei full text ed all'applicazione dei criteri di eleggibilità. La selezione finale consiste nell'inclusione di 11 articoli per la revisione sistematica e la meta-analisi. Il processo di selezione è riassunto dal diagramma di flusso Fig 5.

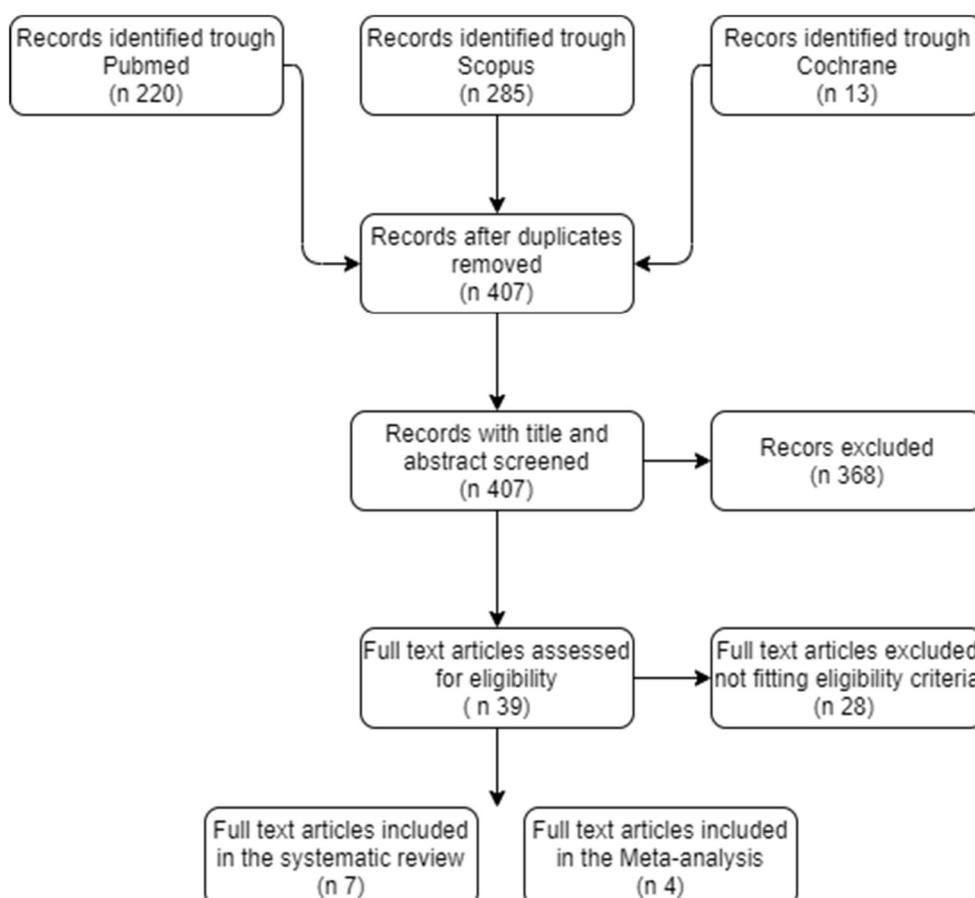


Fig 5: Diagramma di flusso del processo di ricerca e selezione degli articoli

5.2 Caratteristiche degli studi inclusi:

Le caratteristiche generali degli 11 studi inclusi nella selezione finale sono visibili nelle seguenti tabelle:

Tab 1: Plasma articles

Study title	author	Year	No of animals	Specimens	Surface treatment	Plasma argon treatment	Follow-up	outcome	results
Argon-based atmospheric pressure plasma enhances early bone response to rough titanium surfaces	Coelho PG et al	2012	6 dogs (adult beagle)	2 Ti-6Al-4V implants each side The different implant surfaces (Ti or Ti-Plasma) were alternately placed from proximal to distal at distances of 1 cm from each other along the central region of the bone	Alumina-blasted /acid-etched	atmospheric pressure plasma (CaP-Plasma) treatment with Ar gas for a period of 60 s per quadrant with a KinPen™ device	1 and 3 weeks	BIC (%) BAFO (bone area fraction occupancy)	No significant difference was found for BIC and BAFO between surfaces at 1 week . At 3-weeks in vivo, bone formation in close contact to the implant surface (BIC) was strongly evidenced to the Ti-Plasma group where an increase of over 300% was observed relative to the control (p < 0.001). No significant differences were observed in BAFO (p > 0.14) although an improvement of 30% was observed for the Ti-Plasma group

<p>Osseointegration assessment of chairside argon-based non thermal plasma-treated Ca-P coated dental implant</p>	<p>Giro G et al</p>	<p>2013</p>	<p>6 dogs (adult beagle)</p>	<p>2 Ti-6Al-4V implants each side. different implant surfaces were alternately placed from proximal to distal at distances of 1 cm from each other along the central region of the bone, and the start surface site (CaP or CaP-Plasma) was alternated between animals. The implant distribution resulted in an equal number of implants for the 1 and 3 week comparison for both surfaces.</p>	<p>calcium-phosphate (CaP)</p>	<p>Ar gas at atmospheric pressure for a period of 20 s per quadrant with a KinPen™ device</p>	<p>1 and 3 weeks</p>	<p>BIC (%) BAFO (bone area fraction occupancy)</p>	<p>No significant difference was found for BIC and BAFO between surfaces at 1 week. At 3 weeks (BIC) and (BAFO) were strongly evidenced to the CaP-Plasma group. The morphologic findings for both 1 and 3 weeks were supported by the morphometric results at 3 weeks period since CaP-Plasma BIC raised over 100% and an improvement of 82% was found for BAFO when compared to the CaP group.</p>
---	---------------------	-------------	------------------------------	---	--------------------------------	---	----------------------	--	--

Hard and soft tissue changes around implants activated using plasma of argon: a histomorphometric study in dog	Canullo L et al	2018	8 dogs (adult beagle)	For each hemi-mandible, four implants, with a ZirTi surface were used two implants was treated with argon plasma (test) while the other two implants were left untreated (control).	ZirTi surface	treated for 12 min at room temperature with plasma of argon in a plasma reactor (Diener electronic)	1 and 2 month	BIC (%) old bone total amount of mineralized bone	<p>1 month of healing: new bone in close contact with the implant surface was: treated (60.1% ± 15.6%; 95% CI 56.5%–78.0%) untreated (57.2% ± 13.1%; 95% CI 49.3%–67.5%) (p = .400). old bone was: treated (4.4% ± 3.0%; 95% CI .2%–5.4%) and untreated 3.4% ± 3.1%; 95% CI .6%–4.9%) (p=726) total amount of mineralized bone was: treated (95% CI 59.5%–82.3%) untreated (95% CI 53.3%–73.5%) (p = .208)</p> <p>2 months of healing: new bone: treated sites 72.5% ± 12.4% (95% CI 69.6%–86.8%) untreated: 64.7% ± 17.3% (95% CI 59.4%–83.3%) (p = .012) old bone was: treated 3.1% ± 1.7% (95% CI 1.8%–4.2%) . Untreated 3.8% ± 1.9% (95% CI 3.2%–5.8%) (p=.270) total amount of mineralized bone was : treated 75.6% ± 13.0% (95% CI 73.3%–91.3%). untreated 68.4% ± 16.8% (95% CI 64.2%–87.6%).</p>
--	-----------------	------	-----------------------	---	---------------	---	---------------	---	--

Effects of non thermal plasma on sandblasted titanium dental implants in beagle dogs	Hung YW et al	2018	9 dogs (adult beagle)	4 Implants each dog Control group: one implant without plasma for each jaw test group: one implant treated with plasma each jaw	Sandblasting and etching	Non thermal plasma apparatus (Line trough ISO 9001) generates plasma in a dielectric barrier. Each implant receive 60s of plasma spray	4,8 and 12 weeks	ISQ Value	ISQ values: Control group: Initial 68.04±3.37 4 weeks 66.53±7.40 8 weeks 69.20±2.55 12 weeks 74.20±2.68 Plasma group: Initial 67.36±0.52 4 weeks 70.17±0.76 8 weeks 71.50±1.41 12 weeks 77.00±5.87
Assessment of a chair-side argon-based non-thermal plasma treatment on the surface characteristics and integration of dental implants with textured surfaces	Teixeira H et al	2012	6 dogs (adult beagle)	3 root form endosseous grade IV titanium alloy implants placed into each limb test: 20s and 60s plasma treated implants control: untreated implants	alumina-blasted and acid-etched surface	20s or 60s of non thermal plasma per quadrant applied with a KinPen™ device	2 and 4 weeks	Removal torque (Ncm)	Torque value 2 weeks: control 35 plasma 20s 43 plasma 60s 55 Torque value 4 weeks: control 43 plasma 20s 67 plasma 60s 72

Tab 2: UV Photo-functionalization articles on animals included in quantitative evaluation

Study title	Author	Year	No of animals	Specimens	Surface treatment	UV treatment	Follow up	Outcome	Results
Photo-induced hydrophilicity enhances initial cell behavior and early bone apposition.	Sawase, T et al	2008	6 rabbits (tibia)	1 implant each side of the tibia cpTi screw implants (Nobel Biocare RP Mark III fixtures) (Nobel Biocare AB, Göteborg, Sweden	Post-annealed from titanium implant tetraisopoxide plasma by the plasma source ion implantation	UV irradiation for 24 hours	2 weeks	BIC (%)	BIC untreated 17.97% BIC UV treated 28.2%
The effect of ultraviolet C irradiation via a bactericidal ultraviolet sterilizer on an anodized titanium implant. A study in rabbits	Park K.H et al	2013	14 rabbits (tibia)	25 titanium discs and 56 screw type implants Each rabbits received 4 control or test implants (UV treated)	Anodized implants	UVC irradiation via 15W lamp for 24 hours	4 and 12 weeks	BIC (%)	4 weeks mean value: control group (12) 42.92% test group (12) 55.11% 12 weeks value: control group (14) 55.81% test group (14) 57.78%
The in vivo bone response of ultraviolet-irradiated titanium implants modified with spontaneously formed nanostructures	Shen J et al	2016	40 rabbits (femur and tibia)	160 screw shaped implants divided in 5 groups 1) SLA new 2) SLA old 3) modified SLA 4) UV SLA 5) UV modified SLA	Sandblasted and acid-etched	UV irradiation via 15W bactericidal lamp for 24 hours	3 and 6 weeks	BIC (%) RT (removal torque)	BIC mean value 3 weeks: group 1) 40,05% group 2) 30,2% group 3) 35,3% group 4) 59,6% group 5) 61,8% BIC mean value 6 weeks: group 1) 41,6% group 2) 31,3% group 3) 39,3% group 4) 69,5% group 5) 72,0% Torque removal mean value 3 weeks: group 1) 42 group 2) 30 group 3) 39 group 4) 70 group 5) 90 Toque removal mean value 6 weeks: group 1) 70 group 2) 42 group 3) 60 group 4) 82 group 5) 105

Effects of ultraviolet Photoactivation on osseointegration of commercial pure titanium dental implant after 8 weeks in a rabbit model	Sanchez -Perez A et al	2020	5 rabbits	20 commercial implants	Group 1 as received group 2 UV treated	6W Uvc source for 15 minutes (Analyzer VL 6c)	8 weeks	BIC (%)	BIC mean value: Control group 26.835% Test group 24.225%
---	------------------------	------	-----------	------------------------	--	---	---------	---------	--

Tab 3: UV photofunctionalization articles on animals non included in quantitative evaluation

Study title	Author	Year	No of animals	Specimens	Surface treatment	UV treatment	Follow up	Outcome	Results
Photofunctionalised Ti6Al4V implants enhance early phase osseointegration.	Yamauchi, R et al	2017	5 rats (femur)	1 implant each side; implant made from pure Ti and Ti6Al4V (B. Braun Aesculap Japan Co., Ltd Tokyo, Japan)	Specimens: pure Ti and Ti6Al4V with average surface roughness values of 0.66 and 0.34 μm , respectively	Exposure to UV irradiation for 15 minutes using a photo device (TheraBeam Affinity; Ushio Inc., Tokyo, Japan) at an intensity of 3 mW/ cm^2	2 and 4 weeks	BIC value (BV/TV %)	Pure Ti value: Untreated 2 weeks value 39,8% Treated 2 weeks value 56,8% Untreated 4 weeks value 61.6% treated 4 weeks value 80.7% Ti6Al4V value: Untreated 2 weeks value 44.4% Treated 2 weeks value 65.0% Untreated 4 weeks value 58.6% Treated 4 weeks value 76.3%

Tab 4: UV photofunctionalization articles on humans

<p>Photo-activated implants: a triple-blinded, split-mouth, randomized controlled clinical trial on the resistance to removal torque at various healing intervals</p>	<p>Puisys et al</p>	<p>2019</p>	<p>Randomized controlled clinical trial 180 patients randomly assigned to 6 group</p>	<p>306 implants control group 180 implants test group 180 implants</p>	<p>tapered design, a micro-textured surface morphology in the neck area, and an internal connection (BioHorizons® Tapered Plus, Birmingham, AL, USA</p>	<p>UV irradiation (180–300 nm) with a processing time of 12 min, using the TheraBeam® SuperOsseo Device (Ushio Inc., Sazuchi Bessho-cho, Himejij, Hyogo, Japan) immediately prior to implant placement</p>	<p>6 or 8 weeks (8 weeks for group 6)</p>	<p>Removal torque (RT) (Ncm)</p>	<p>Group 1 36 implants: Test RT T1 22.54 Control RT T1 25.75 test RT T2 31.44 control RT T2 29.80 Group 2 28 implants: Test RT T1 26.74 Control RT T1 22.95 Test RT T2 47.76 Control RT T2 35.53 Group 3 30 implants: Test RT T1 32.60 Control RT T1 28.56 Test RT T2 58.07 Control RT T2 44.00 Group 4 29 implants: Test RT T1 35.46 Control RT T1 25.60 Test RT T2 48.26 Control RT T2 37.77 Group 5 29 implants : Test RT T1 30.50 Control RT T1 20.30 Test RT T2 64.26 Control RT T2 59.28 Group 6 28 implants: Test RT T1 41.10 Control RT T1 29.94 Test RT T2 67.90 Control RT T2 58.85</p>
---	---------------------	-------------	--	--	---	--	--	----------------------------------	---

5.3 Articoli esclusi dalla revisione: le motivazioni a seguito dell'esclusione di 28 articoli sono indicate nelle seguenti tabelle:

Tab 5: Plasma Articles:

Article excluded	Reason for exclusion
Shon et al 2013	Specimens material (zirconia implants)
Naujok et al 2019	Sample size

Tab 6: UV Photo-functionalization articles on animals:

Article excluded	Reason for exclusion
Aita H et al 2009	Outcome
Suzuki T et al 2009	Outcome
Ueno T et al 2010	Outcome
Ueno T et al 2010	Outcome
Minamikaw et al 2014	Outcome
Hirota M et al 2016	Sample size
Ishijima M et al 2016	Outcome
Soltanzadeh P et al 2017	Outcome
Sugita Y et al 2014	Outcome
Taniyama et al 2020	Outcome
Jimbo R et al 2011	Specimens
Hayashi M et al 2014	Specimens
Yamazaki M et al 2015	Outcome
Kim H.S et al 2017	Farmacological treatment (alendronate)
Lee J.B et al 2019	Sample size
Miki T et al 2019	Specimens
Hirakawa et al 2013	Surface treatment
Pyo et al 2013	Sample size
Ishii et al 2016	Outcome
Mehl et al 2018	Sample size

Tab 6: UV Photo-functionalization articles on Human:

Article excluded	Reason for exclusion
Funato et al 2013	Case series
Suzuky et al 2013	Cross-sectional retrospective analysis
Funato et al 2013	Retrospective analysis
Kitajima et al 2016	Cross-sectional retrospective analysis
Hirota et al 2016	Complex cases
Hirota et al 2018	Outcome

5.4 Design degli studi inclusi:

Tutti gli studi inclusi nella seguente revisione sono studi eseguiti su animali cavie e/o su umani. Quattro studi sono stati eseguiti su conigli (Sawase et al 2008; Park K.H et al 2013; Shen J et al 2016; Sanchez-Perez A et al 2020); uno su ratti (Yamauchi R et al 2017); uno studio su umano (Puisys et al 2019).

Cinque studi sono stati eseguiti su cani Beagle (Coelho PG et al 2012; Giro G et al 2013; Canullo et al 2018; Hung YW et al 2018; Teixeira et al 2012).

Tutti gli studi presentano un gruppo studio ed un gruppo controllo ad eccezione di due studi (Shen J et al 2016) nel quale i soggetti dello studio vengono suddivisi in cinque gruppi; (Puisys et al 2019), nel quale i soggetti dello studio vengono suddivisi in sei gruppi.

5.5 Follow-up:

Il follow up atteso per la valutazione dei risultati presenta ampie variazioni tra i diversi studi inclusi nella revisione. Due studi presentano un follow-up di 1 e 3 settimane (Coelho PG et al 2012; Giro G et al 2013). Uno studio presenta un follow-up di 2 settimane (Sawase et al 2008). Uno studio presenta follow-up di 3 e 6 settimane (Shen J et al 2016). Due studi presentano un follow-up di 2 e 4 settimane (Yamauchi R et al 2017; Teixeira H et al 2012). Uno studio presenta follow-up di 8 settimane (Sanchez-Perez A et al 2020). Uno studio presenta follow-up di 4 e 12 settimane (Park K.H et al 2013). Uno studio presenta follow-up di 4 e 8 settimane (Canullo et al 2018). Uno studio presenta follow-up di 4-8-12 settimane (Hung et al 2018). Uno studio presenta follow-up di 6 e 8 settimane (Puisys et al 2019).

5.6 Valutazione Bias studi inclusi:

In accordo alle linee guida Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias; uno studio su umano (Puisys et al 2019), incluso nella revisione, mostra un basso rischio di bias.

In accordo alle linee guida SYRCLE's RoB tool (SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation); sono stati valutati i rischi di Bias degli studi su animale inclusi nella revisione; visibili nel dettaglio nella tabella 6.

A seguito di tali valutazioni due articoli (Canullo et al; Sanchez et al) risultano a basso rischio di Bias.

Due articoli (Coelho et al; Giro et al) risultano ad alto rischio di Bias.

Sei articoli (Teixeira et al; Hung et al; Sawase et al; Park et al; Shen J et al; Yamauchi et al) risultano in un non chiaro rischio di Bias.

Sequence generation	High risk	High risk	High risk	High risk	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	High risk
Baseline characteristics	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Allocation concealment	High risk	High risk	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk
Random housing	High risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
Blinding	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Random outcome assessment	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Blinding (detection bias)	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk
Incomplete outcome data	High risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
Selective outcome reporting	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Other sources of bias	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
	Giro et al	Canullo et al	Coelho et al	Teixeira et al	Hung et al	Sawase et al	Park et al	Shen J et al	Sanchez et al	Yamauchi et al

Low risk 
 Unclear risk 
 High risk 

Tab 7: Valutazione rischio Bias studi su animale

5.7 Valutazione qualitativa dei risultati:

Differenze nei valori di BIC (Bone to implant contact) tra gruppi test e gruppi controllo sono state valutate in 8 studi (Sawase et al 2008; Park K.H et al 2013; Shen J et al 2016; Sanchez-Perez A et al 2020; Yamauchi R et al 2017; Coelho PG et al 2012; Giro G et al 2013; Canullo et al 2018).

In questi studi il trattamento di funzionalizzazione delle Superfici implantari, sia mediante UV, sia mediante Plasma non termico ha portato a risultati di BIC migliori rispetto al gruppo controllo.

Solo uno studio ha riportato valori di BIC inferiori nei gruppi test rispetto ai gruppi controllo (Sanchez-Perez et al 2020)

Nello studio di Sanchez-Perez et al si nota a 8 settimane una minima variazioni dei valori di BIC tra il gruppo test ed il gruppo controllo, con valori di BIC 26.835% del gruppo controllo rispetto al 24.225% del gruppo test, pure notando una maggiore omogeneità della BIC nel gruppo test rispetto al controllo.

Differenze nei valori di ISQ tra gruppo test e gruppo controllo sono state valutate in uno studio (Hung YW et al 2018), nel seguente studio i valori di ISQ sono risultati superiori nel gruppo test a 8 e a 12 settimane di follow-up rispetto al gruppo controllo.

Differenze nei valori di Removal Torque tra gruppo test e gruppo controllo sono stati valutate in tre studi; di cui uno su umano (Puisys et al 2019) e due su animali (Shen J et al 2016; Teixeira et al 2012). In tutti gli studi i valori di Removal Torque (Ncm) sono risultati superiori nei gruppi test rispetto ai gruppi controllo.

5.8 Valutazione quantitativa dei risultati:

La meta-analisi è stata condotta solamente se almeno tre articoli presentavano la stessa modalità di trattamento di funzionalizzazione della superficie implantare e lo stesso outcome di interesse.

A seguito di tali considerazioni quattro articoli sono stati inclusi nella valutazione quantitativa (Sawase T et al; Park K.H et al; Shen J et al; Sanchez Perez et al); come visibile nel diagramma di flusso Fig 5.

In base alle peculiarità del follow-up registrato in alcuni tra gli studi rispondenti ai criteri di arruolamento (follow-up a diversi time-point), non è stato possibile utilizzare il file contenente la totalità dei row data. Si è quindi ritenuto di condurre l'analisi su più dataset, individuati sulla scorta dei diversi periodi di follow-up, fatto salvo il criterio di n = 1 studio con follow-up univoco per singolo dataset. A seguito di tali considerazioni sono stati valutati 4 dataset:

FU1: Vi è evidenza statisticamente significativa nel miglioramento della BIC nei gruppi test rispetto ai gruppi controllo (MD=12.17, 95%CI 1.29;23.05, I2 = 86,71%, Q=22,57, p < .001)

Studio FU1

Author	Year	Country	Stype	N.pat	N.imp	N.imp.t	N.imp.c	FU	tmean	tsd	cmean	csd
Sawase et al. 2008	2008	Japan	histological	6	24	12	12	2 weeks	28,20	10,86	17,97	6,15
Park et al. 2013	2013	Korea	histological	6	24	12	12	4 weeks	55,11	9,51	42,92	6,48
Shen et al. 2016	2016	China	histological	16	16	8	8	3 weeks	59,63	11,31	30,21	8,27
Sanchez-Perez et al. 2020	2020	Spain	histological	5	20	10	10	8 weeks	24,225	7,11	26,835	12,766

Random-Effects Model (k = 4)

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	12.17	5.55	2.19	0.028	1.29	23.05

Note. Tau² Estimator: DerSimonian-Laird

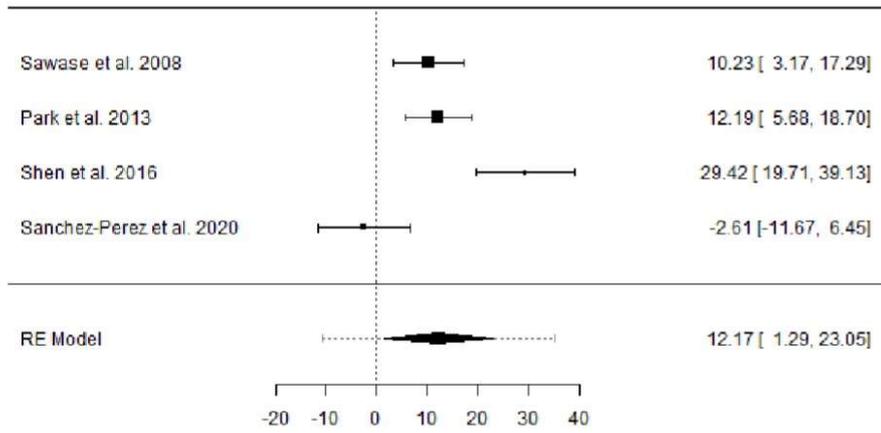
Heterogeneity Statistics

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
10.29	105.9651 (SE= 102.5527)	86.71%	7.52	.	3.00	22.57	<.001

Model Fit Statistics and Information Criteria

	log-likelihood	Deviance	AIC	BIC	AICc
Maximum-Likelihood	-15.32	12.06	34.64	33.41	46.64
Restricted Maximum-Likelihood	-11.99	23.99	27.99	26.18	39.99

Forest Plot

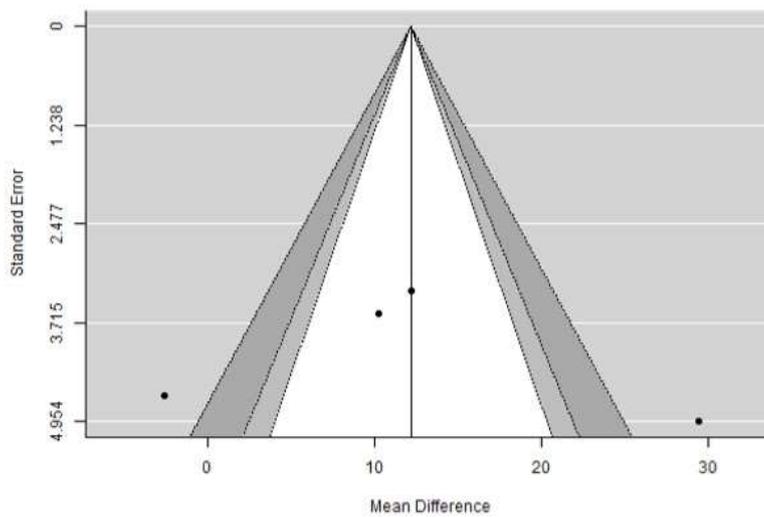


Publication Bias Assessment

Test Name	value	p
Fail-Safe N	49.00	< .001
Kendalls Tau	0.00	1.000
Egger's Regression	0.42	0.673
Trim and Fill Number of Studies	0.00	.

Note. Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach

Funnel Plot



Two One-Sided Tests Equivalence Testing

Z-Value Lower Bound	P-Value Lower Bound	Z-Value Upper Bound	P-Value Upper Bound	LL_CI_TOST	UL_CI_TOST	LL_CI_ZTEST	UL_CI_ZTEST
2.28	0.011	2.10	0.98	3.04	21.297	1.29	23.05

FU2: Vi è evidenza statisticamente significativa nel miglioramento della BIC nei gruppi test rispetto ai gruppi controllo (MD=11.92, 95%CI -4.82;28.67, I2 = 94,85%, Q=58.27, p < .001).

Studio FU2

Author	Year	Country	Stype	N.pat	N.imp	N.imp.t	N.imp.c	FU	tmean	tsd	cmean	csd
Sawase et al. 2008	2008	Japan	histological	6	24	12	12	2 weeks	28,2	10,86	17,97	6,15
Park et al. 2013	2013	Korea	histological	7	28	14	14	12 weeks	57,78	10,49	55,81	6,53
Shen et al. 2016	2016	China	histological	16	16	8	8	6 weeks	69,55	8,79	31,37	7,95
Sanchez-Perez et al. 2020	2020	Spain	histological	5	20	10	10	8 weeks	24,225	7,11	26,835	12,766

Random-Effects Model (k = 4)

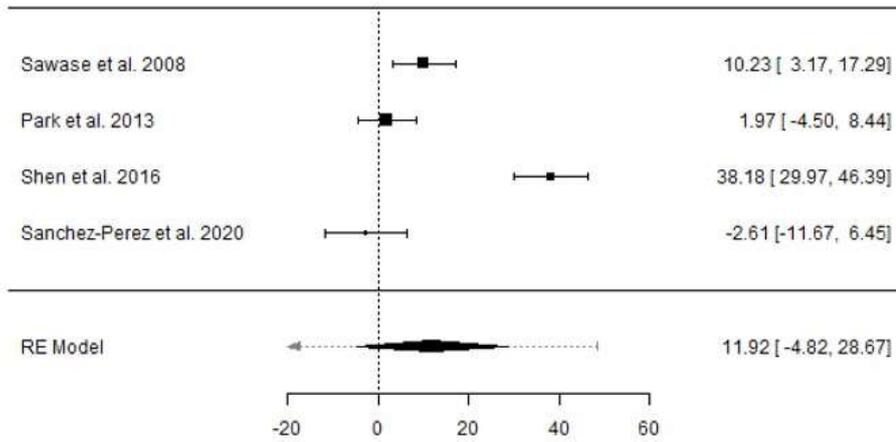
	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	11.92	8.55	1.40	0.163	-4.82	28.67

Note. Tau² Estimator: DerSimonian-Laird

Heterogeneity Statistics

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
16.63	276.4325 (SE= 242.7271)	94.85%	19.42	.	3.00	58.27	< .001

Forest Plot

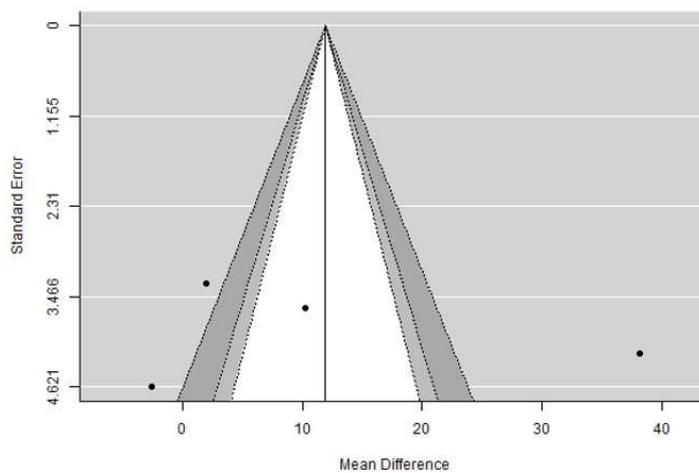


Publication Bias Assessment

Test Name	value	p
Fail-Safe N	50.00	< .001
Kendalls Tau	0.33	0.750
Egger's Regression	0.18	0.854
Trim and Fill Number of Studies	0.00	.

Note. Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach

Funnel Plot



Two One-Sided Tests Equivalence Testing

Z-Value Lower Bound	P-Value Lower Bound	Z-Value Upper Bound	P-Value Upper Bound	LL_CI_TOST	UL_CI_TOST	LL_CI_ZTEST	UL_CI_ZTEST
1.45	0.073	1.34	0.91	-2.13	25.980	-4.82	28.67

FU3: Vi è evidenza statisticamente significativa nel miglioramento della BIC nei gruppi test rispetto ai gruppi controllo (MD 11.24, , 95%CI 1.67; 20.82 , I2 = 81,91%, Q =16.58, p < .001).

Studio FU3

Author	Year	Country	Stype	N.pat	N.imp	N.imp.t	N.imp.c	FU	tmean	tsd	cmean	csd
Sawase et al. 2008	2008	Japan	histological	6	24	12	12	2 weeks	28,2	10,86	17,97	6,15
Park et al. 2013	2013	Korea	histological	6	24	12	12	4 weeks	55,11	9,51	42,92	6,48
Shen et al. 2016	2016	China	histological	16	16	8	8	3 weeks	61,87	11,46	35,35	10,81
Sanchez-Perez et al. 2020	2020	Spain	histological	5	20	10	10	8 weeks	24,225	7,11	26,835	12,766

Random-Effects Model (k = 4)

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	11.24	4.89	2.30	0.021	1.67	20.82

Note. Tau² Estimator: DerSimonian-Laird

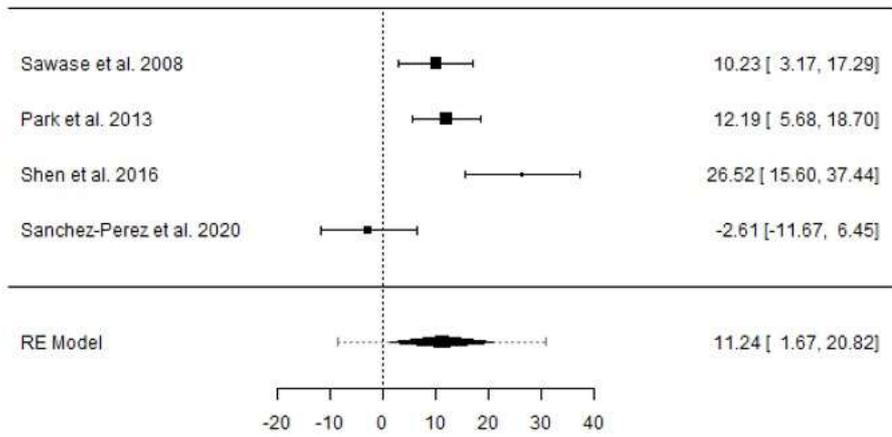
Heterogeneity Statistics

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
8.78	77.0426 (SE= 79.583)	81.91%	5.53	.	3.00	16.58	< .001

Model Fit Statistics and Information Criteria

	log-likelihood	Deviance	AIC	BIC	AICc
Maximum-Likelihood	-14.87	10.92	33.73	32.51	45.73
Restricted Maximum-Likelihood	-11.67	23.34	27.34	25.53	39.34

Forest Plot

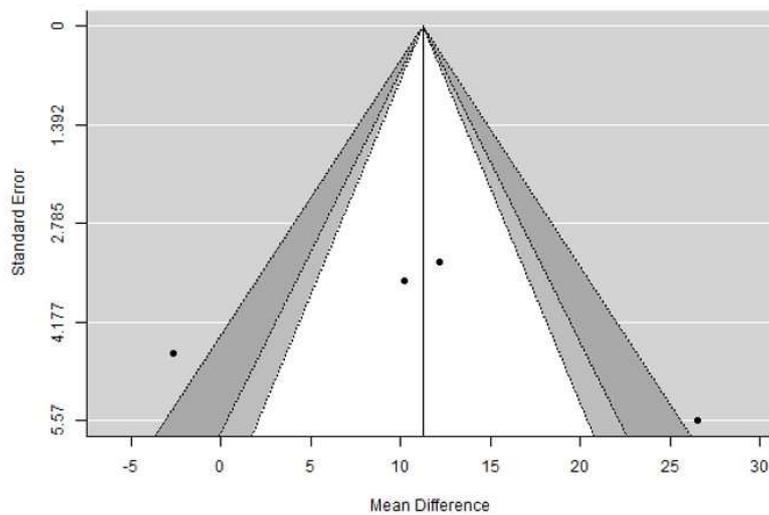


Publication Bias Assessment

Test Name	value	p
Fail-Safe N	39.00	< .001
Kendalls Tau	0.00	1.000
Egger's Regression	0.66	0.510
Trim and Fill Number of Studies	0.00	.

Note. Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach

Funnel Plot



Two One-Sided Tests Equivalence Testing

Z-Value Lower Bound	P-Value Lower Bound	Z-Value Upper Bound	P-Value Upper Bound	LL_CI_TOST	UL_CI_TOST	LL_CI_ZTEST	UL_CI_ZTEST
2.40	0.008	2.20	0.99	3.21	19.283	1.67	20.82

FU4: Vi è evidenza statisticamente significativa nel miglioramento della BIC nei gruppi test rispetto ai gruppi controllo (MD 10.08, 95%CI -2.33 ; 22,48 , I2 = 89,2%, Q =27.78, p < .001).

Studio FU4

Author	Year	Country	Stype	N.pat	N.imp	N.imp.t	N.imp.c	FU	tmean	tsd	cmean	csd
Sawase et al. 2008	2008	Japan	histological	6	24	12	12	2 weeks	28,2	10,86	17,97	6,15
Park et al. 2013	2013	Korea	histological	7	28	14	14	12 weeks	57,78	10,49	55,81	6,53
Shen et al. 2016	2016	China	histological	16	16	8	8	6 weeks	72,01	11,09	39,3	11,67
Sanchez-Perez et al. 2020	2020	Spain	histological	5	20	10	10	8 weeks	24,225	7,11	26,835	12,766

Random-Effects Model (k = 4)

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	10.08	6.33	1.59	0.111	-2.33	22.48

Note. Tau² Estimator: DerSimonian-Laird

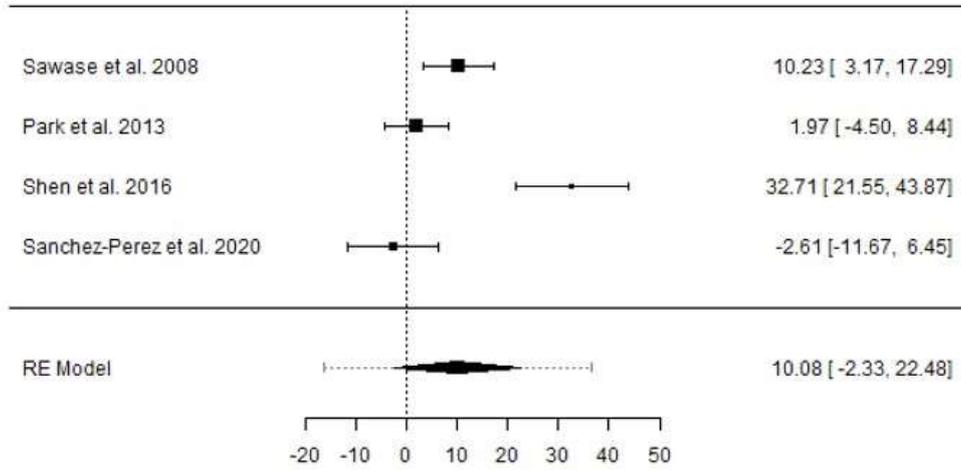
Heterogeneity Statistics

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
11.88	141.2365 (SE= 135.2688)	89.2%	9.26	.	3.00	27.78	< .001

Model Fit Statistics and Information Criteria

	log-likelihood	Deviance	AIC	BIC	AICc
Maximum-Likelihood	-16.02	13.19	36.04	34.81	48.04
Restricted Maximum-Likelihood	-12.56	25.12	29.12	27.32	41.12

Forest Plot

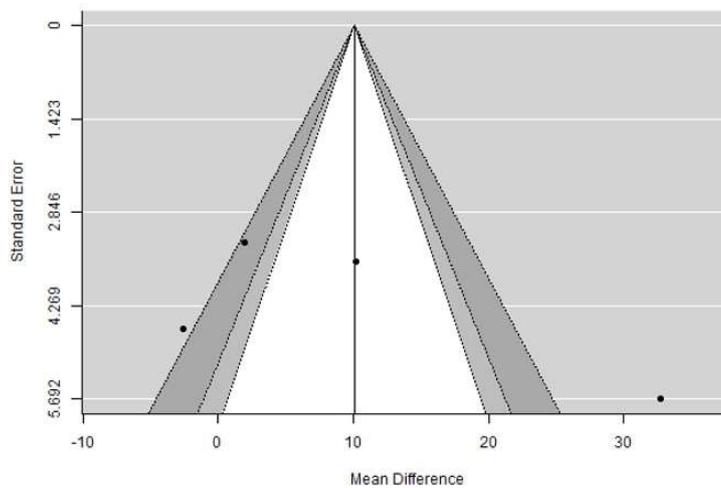


Publication Bias Assessment

Test Name	value	p
Fail-Safe N	24.00	< .001
Kendalls Tau	0.33	0.750
Egger's Regression	1.51	0.132
Trim and Fill Number of Studies	0.00	.

Note. Fail-safe N Calculation Using the Rosenthal Approach

Funnel Plot



Two One-Sided Tests Equivalence Testing

Z-Value Lower Bound	P-Value Lower Bound	Z-Value Upper Bound	P-Value Upper Bound	LL_CI_TOST	UL_CI_TOST	LL_CI_ZTEST	UL_CI_ZTEST
1.67	0.047	1.51	0.93	-0.33	20.488	-2.33	22.48

Discussione

6.1 Considerazioni generali e scopo della revisione sistematica:

La seguente revisione sistematica si è focalizzata sulla valutazione degli effetti del trattamento di funzionalizzazione delle superfici implantari, mediante UV o Plasma non termico, sull'osso peri-implantare e più specificatamente sugli effetti a carico del processo biologico di osseointegrazione, mediante la valutazione BIC (Bone to Implant contact); ISQ (implant stability quotient); Removal Torque.

Primariamente sono stati determinati i criteri di eleggibilità degli studi in modo da includere nella revisione sistematica quegli studi che presentavano un numero minimo di 5 animali/umani sani, che presentavano almeno un impianto dentale in titanio; che presentavano un gruppo test sottoposto a trattamento con UV o Plasma non termico ed un gruppo controllo; e che analizzavano con un follow-up minimo di due settimane il valore di BIC; ISQ e/o Removal Torque.

Secondariamente un'analisi qualitativa dei risultati ottenuti è stata eseguita per tutti gli studi inclusi ed un'analisi quantitativa per quattro degli otto studi inclusi.

6.2 Riassunto dei risultati e possibili limitazioni:

L'analisi qualitativa dei risultati dimostra per la quasi totalità degli studi valori di BIC (Bone to implant contact) superiori nei gruppi test, sottoposti a trattamento di funzionalizzazione della superfici di impianti in titanio, sia mediante UV sia mediante Plasma non termico. Relativamente agli studi che hanno utilizzato il trattamento mediante UV (Sawase et al 2008; Park K.H et al 2013; Shen J et al 2016; Yamauchi R et al 2017); i valori di BIC sono risultati migliori nel gruppo test, rispetto al gruppo controllo, sia al primo sia al secondo follow-up.

Due studi che hanno utilizzato il trattamento mediante Plasma non termico (Coelho PG et al 2012; Giro G et al 2013) non hanno dimostrato differenze significative della BIC al primo follow-up (1 settimana) tra il gruppo test e il gruppo controllo; ma al contrario hanno mostrato differenze significative nella BIC al secondo follow-up (3 settimane) tra il gruppo test e il gruppo controllo.

Il terzo studio, che ha utilizzato il trattamento mediante Plasma non termico (Canullo et al 2018) ha mostrato valori di BIC superiori nel gruppo test rispetto al gruppo controllo sia a quattro sia a otto settimane.

Solo uno studio (Sanchez-Perez et al) ha riportato valori di BIC lievemente superiori per il gruppo controllo rispetto al gruppo test trattato mediante UV. Nonostante ciò vi è una maggiore omogeneità della BIC nel gruppo test rispetto al gruppo controllo.

I valori di ISQ sono valutati in un singolo studio su animale (Hung YW et al) dimostrando valori di ISQ maggiori nei gruppi test, sottoposti a trattamento di funzionalizzazione con plasma ad argon non termico, rispetto ai gruppi controllo.

Valori di Removal sono stati valutati in tre studi; di cui uno su umano (Puisys et al 2019) e uno su animali (Shen J et al 2016) mediante trattamento di funzionalizzazione UV degli impianti. Uno studio (Teixeira et al 2012) mediante trattamento di funzionalizzazione con Plasma ad Argon non termico. In tutti gli studi i valori di Removal Torque (Ncm) sono risultati superiori nei gruppi test rispetto ai gruppi controllo.

L'analisi quantitativa è stata condotta per quattro studi (Sawase T et al; Park K.H et al; Shen J et al; Sanchez Perez et al); nei quali i gruppi test venivano sottoposti a trattamento mediante UV. L'outcome valutato è stato il valore di BIC. Un'analisi quantitativa degli studi nei quali i gruppi test venivano sottoposti a trattamento mediante Plasma non termico, presentando lo stesso outcome di interesse, non è stata possibile a causa della mancanza dei dati.

Per gli studi inclusi nella valutazione quantitativa, a seguito delle differenze nei follow è stata condotta una analisi su più dataset, individuati sulla scorta dei diversi periodi di follow-up, fatto salvo il criterio di $n = 1$ studio con follow-up univoco per singolo dataset (Sawase T et al).

L'analisi condotta mostra dati statisticamente significativi a favore dei gruppi test rispetto ad i gruppi controllo, infatti i valori medi (MD) con intervallo di confidenza (CI 95%); risultano superiori nei gruppi test rispetto ai gruppi controllo in tutti e quattro i dataset (fu1: MD=12.17, 95%CI 1.29;23.05, I2 = 86,71%, Q=22,57, $p < .001$); fu2: MD=11.92, 95%CI -4.82;28.67, I2 = 94,85%, Q=58.27, $p < .001$; fu3: MD 11.24, , 95%CI 1.67; 20.82 , I2 = 81,91%, Q =16.58, $p < .001$; fu4: MD 10.08, 95%CI -2.33 ; 22,48 , I2 = 89,2%, Q =27.78, $p < .001$). Limitazioni possono essere attribuite alla eterogeneità, soprattutto numerica, dei campioni esaminati tra i diversi studi, soprattutto in quelli che hanno utilizzato il trattamento mediante UV. Tali studi presentano ulteriore limitazione, secondaria alla diversa tipologia di dispositivo e tempo utilizzato per funzionalizzare le superfici degli impianti. Tre studi (Sawase T et al; Park K.H et al; Shen J et al) hanno utilizzato una fonte di radiazioni UV per 24 ore; due studi (Yamauchi R et al; Sanchez-Perez et al) hanno utilizzato un dispositivo ad emissione di UV per 15 minuti. Uno studio (Puisys et al) ha utilizzato un dispositivo ad emissione di UV per 12 minuti.

Tre studi sul Plasma non termico (Coelho PG et al 2012; Giro G et al 2013; Teixeira H et al) hanno utilizzato un dispositivo al Plasma (KinPen Device) rispettivamente, per 60 secondi e per 20 secondi a quadrante. Il terzo studio (Canullo L et al 2018) ha utilizzato un reattore al Plasma (Diener electronic) per 12 minuti. Il quarto studio (Hung YW et al) ha utilizzato un reattore al Plasma (Line trough ISO 9001) per 60 secondi.

Ulteriori limitazioni sono secondarie all'incompleta pubblicazione dei dati. Valori di BIC e Sd non vengono riportati in tre studi (Coelho PG et al 2012; Giro G et al 2013; Shen J et al 2016). Gli autori dei suddetti articoli sono stati contattati per integrare i dati mancanti; in seguito alla richiesta sono stati ottenuti i valori di BIC di un solo articolo (Shen J et al 2016).

Conclusioni

Sulla base della valutazione qualitativa e quantitativa condotta come parte della seguente revisione sistematica si può concludere che il trattamento delle superfici degli impianti dentali in titanio, mediante UV o Plasma non Termico, rappresentano metodi efficaci per il miglioramento del processo di osseointegrazione. Dal punto di vista clinico entrambe le metodiche possono essere utilizzate chair-side da parte del clinico. Studi randomizzati su umano sono necessari per validare i risultati ottenuti.

Bibliografia

- 1) Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 1977.
- 2) Albrektsson, T.; Branemark, P.I.; Hansson, H.A.; Lindstrom, J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop. Scand.* 1981, 52, 155–17
- 3) Byung Gyu Kim, Seog-Jin Seo, Jung-Hwan Lee and Hae-Won Kim, On-Site Surface Functionalization for Titanium Dental Implant with Nanotopography: Review and Outlook, *Journal of Nanomaterials*, 10.1155/2016/3429532, 2016, (1-8), (2016)
- 4) A. Jemat, M. J. Ghazali, M. Razali, and Y. Otsuka, “Surface modifications and their effects on titanium dental implants,” *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 791725, 11 pages, 2015.
- 5) Mariscal-Munoz E, Costa CA, Tavares HS, Bianchi J, Hebling J, Machado JP, Lerner UH, Souza PP (2016) Osteoblast differentiation is enhanced by a nano-to-microhybrid titanium surface created by Yb: YAG laser irradiation. *Clin Oral Investig* 20(3):503–51
- 6) Aita H, Hori N, Takeuchi M, Suzuki T, Yamada M, Anpo M, Ogawa T (2009) The effect of ultraviolet functionalization of titanium on integration with bone. *Biomaterials* 30(6):1015–1025
- 7) Canullo L, Cassinelli C, Gotz W, Tarnow D (2013) Plasma of argon accelerates murine fibroblast adhesion in early stages of titanium disk colonization. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28(4):957–962
- 8) Greenfield EJ: Implantation of artificial crowns and bridge abutments, *Dent Cosmos* 55:364–430, 1913.
- 9) Brånemark PI, 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* 16:1–132, 1977.
- 10) Van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C, et al: The applicability of osseointegrated oral implants in the rehabilitation of partial edentulism: a prospective multi-center study on 558 fixtures, *Int J Oral Maxillofac Impl* 3:272–281, 1990.

- 11) Chiapasco M. Manuale illustrato di chirurgia orale 332-335, Elsevier, 2008
- 12) Albrektsson T, Kang B.S Dohan, Coelho. Classification ofosseointegrated implant surface; materials, chemistry and topography. Trends Biotechnol. 2010. Apr; 28 (4): 198-206
- 13) Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. Int J Prosthodont. 2004; 17:536-43
- 14) Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. Acta Orthop Scand. 1981; 52:155-70
- 15) Branemark PI. USA: Quintessence Books; 2005. The Osseointegration Book – From Calvarium to Calcaneus;
- 16) Zarb G.A., Albrektsson T. Osseointegration – A requiem for periodontal ligament? Int. J Periodontics Restorative Dent 1991; 11:88-91
- 17) Albrektsson T., Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. European Spine Journal, 2001; 10: S96-S10
- 18) Thomas KA, Cook SD. An evaluation of variables influencing implant fixation by direct bone apposition. J Biomed Mater Res 1985;19(8):875-90
- 19) Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: Biological and biomechanical aspects and clinical implications. Periodontology 2000. 2008; 47:51-66
- 20) Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005;20(3): 425-31.
- 21) Fundamentals of Implant Dentistry: Prosthodontic Principles, 2015 Quintessence Publishing Co, Inc
- 22) Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. J Dent Res. 2004 Jul;83(7):529-33
- 23) Devlin H, Hoyland J, Newall JF, Ayad S. Trabecular bone formation in the healing of the rodent molar tooth extraction socket. J Bone Miner Res 1997; 12:2061–2067

- 24) Ogawa T, Nishimura I. Different bone integration profiles of turned and acid-etched implants associated with modulated expression of extracellular matrix genes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18:200–210
- 25) O’Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone* 2013; 54:258–263
- 26) Geblinger D, Zink C, Spencer ND, Addadi L, Geiger B. Effects of surface microtopography on the assembly of the osteoclast resorption apparatus. *J R Soc Interface* 2012; 9:1599–1608
- 27) Steigenga J, Misch C et al.: effects of implants thread geometry on percentage of osseointegration and resistance to reverse torque in the tibia of rabbits, *J Periodontol* 75: 1233-1241, 2004
- 28) Albrektsson T, Kang B.S Dohan, Coelho. Classification of osseointegrated implant surface; materials, chemistry and topography. *Trends Biotechnol.* 2010. Apr; 28 (4): 198-206
- 29) Sukumaran, ANIL & Anand, Pradeep & Alghamdi, Hamdan & Jansen, J.A. Dental Implant Surface Enhancement and Osseointegration. (2011) 10.13140/2.1.2991.2644.
- 30) Clark, P.A.; Rodriguez, A.; Sumner, D.R.; Hussain, M.A. & Mao, J.J. (2005) Modulation of bone ingrowth of rabbit femur titanium implants by in vivo axial micromechanical loading. *Journal of applied physiology*, 98, 1922-1929
- 31) Aparicio C,Barbosa M,Fonseca C,,Planell JA Corrosion behaviour of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials* 2003 Jan;24(2):263-73.
- 32) Ivanoff CJ1,Hallgren C,Widmark G,Sennerby L,Wennerberg A.Histologic evaluation of the bone integration of TiO(2) blasted and turned titanium microimplants in humans. *Clin Oral Implants Res.*2001 Apr;12(2):128-34.
- 33) Rasmusson L1,Kahnberg KE,Tan A.Effects of implant design and surface on bone regeneration and implant stability: an experimental study in the dog mandible. *Clin Implant Dent Related Res* 2001;3(1):2-8.
- 34) Astrand P1,Engquist B,Dahlgren S,Gröndahl K,Engquist E,Feldmann H Astra Tech and Brånemark system implants: a 5-year prospective study of marginal bone reactions. *Clin Oral Implants Res* 2004 Aug;15(4):413-20.

- 35) Abron A1 Hopfensperger M Thompson J, Cooper LF. Evaluation of a predictive model for implant surface topography effects on early osseointegration in the rat tibia model. *J Prosthet Dent* 2001 Jan;85(1):40-6.
- 36) Novaes AB jr, Souza SL, de Oliveira PT, Souza AM Histomorphometric analysis of the bone-implant contact obtained with 4 different implant surface treatments placed side by side in the dog mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002 May-Jun;17(3):377-83.
- 37) MacDonald, D.; Rapuano, B.; Deo, N.; Stranick, M.; Somasundaran, P. & Boskey, A. (2004) Thermal and chemical modification of titanium-aluminum-vanadium implant materials: effects on surface properties, glycoprotein adsorption, and MG63 cell attachment. *Biomaterials*, 25, 3135-3146
- 38) Braceras, I.; De Maeztu, M.A.; Alava, J.I. & Gay-Escoda, C. (2009) In vivo low-density bone apposition on different implant surface materials. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 38, 274-278
- 39) Cho, S.A. & Park, K.T. (2003) The removal torque of titanium screw inserted in rabbit tibia treated by dual acid etching. *Biomaterials*, 24, 3611-3617
- 40) Park, J.Y. & Davies, J.E. (2000) Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clinical oral implants research*, 12, 530-539
- 41) Orsini, G.; Assenza, B.; Scarano, A.; Piattelli, M. & Piattelli, A. (2000) Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 15, 779-784
- 42) Trisi, P.; Lazzara, R.; Rao, W. & Rebaudi, A. (2002) Bone-implant contact and bone quality: evaluation of expected and actual bone contact on machined and osseotite implant surfaces. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 22, 535-545
- 43) Buser, D.; Broggini, N.; Wieland, M.; Schenk, R.K.; Denzer, A.J.; Cochran, D.L.; Hoffmann, B.; Lussi, A. & Steinemann, S.G. (2004) Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *Journal of dental research*, 83, 529-533
- 44) Kassem, M.; Mosekilde, L.; Eriksen, E.F. Effects of fluoride on human bone cells in vitro: Differences in responsiveness between stromal osteoblast precursors and mature osteoblasts. *Eur. J. Endocrinol.* 1994, 130, 381–386
- 45) Choi, J.Y.; Kang, S.H.; Kim, H.Y.; Yeo, I.L. Control variable implants improve interpretation of surface modification and implant design effects on early bone responses: An in vivo study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2018, 33, 1033–1040

- 46) Ellingsen, J.E.; Johansson, C.B.; Wennerberg, A.; Holmen, A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants. *Int. J. Oral Max. Impl.* 2004, 19, 659–666
- 47) Hong, Y.S.; Kim, M.J.; Han, J.S.; Yeo, I.S. Effects of hydrophilicity and fluoride surface modifications to titanium dental implants on early osseointegration: An in vivo study. *Implant Dent.* 2014, 2, 529–533.
- 48) Windael, S.; Vervaeke, S.; Wijnen, L.; Jacquet, W.; De Bruyn, H.; Collaert, B. Ten-year follow-up of dental implants used for immediate loading in the edentulous mandible: A prospective clinical study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2018, 20, 515–521
- 49) Oxby, G.; Oxby, F.; Oxby, J.; Saltvik, T.; Nilsson, P. Early loading of fluoridated implants placed in fresh extraction sockets and healed bone: A 3-to 5-year clinical and radiographic follow-up study of 39 consecutive patients. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2015, 17, 898–907
- 50) Choi, J.Y.; Kang, S.H.; Kim, H.Y.; Yeo, I.L. Control variable implants improve interpretation of surface modification and implant design effects on early bone responses: An in vivo study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2018, 33, 1033–1040
- 51) Gagli, A.; Schultes, G.; Muller, W.D. & Karcher, H. (2000) Scanning electron microscopical analysis of laser-treated titanium implant surfaces--a comparative study. *Biomaterials*, 21, 1067-1073.
- 52) Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res.* 1991; 25:889-902.
- 53) Schwarz F, Wieland M, Schwartz Z, Zhao G, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Schedle A, Brogini N, Bornstein MM, Buser D, Ferguson SJ, Becker J, Boyan BD, Cochran DL. Potential of chemically modified hydrophilic surface characteristics to support tissue integration of titanium dental implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009; 88:544-57
- 54) Bornstein MM, Valderrama P, Jones AA, Wilson TG, Seibl R, Cochran DL. Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces: a histomorphometric study in canine mandibles. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19:233-41.
- 55) Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Specific proteins mediate enhanced osteoblast adhesion on nanophase ceramics. *J Biomed Mater Res* 2000; 51:475-83;

- 56) Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Specific proteins mediate enhanced osteoblast adhesion on nanophase ceramics. *J Biomed Mat Res* 2000; 51:475-83;
- 57) Nishimura I, Huang Y, Butz F, Ogawa T, Lin A, Wang CJ. Discrete deposition of hydroxyapatite nanoparticles on a titanium implant with predisposing substrate micro-topography accelerated osseointegration. *Nanotechnology* 2007; 18:245101109
- 58) Jansen, J.A.; Wolke, J.G.; Swann, S.; Van der Waerden, J.P. & de Groot, K. (1993) Application of magnetron sputtering for producing ceramic coatings on implant materials. *Clinical oral implants research*, 4, 28-34.
- 59) Vercaigne, S.; Wolke, J.G.; Naert, I. & Jansen, J.A. (2000b) A mechanical evaluation of TiO₂ grit blasted and Ca-P magnetron sputter coated implants placed into the trabecular bone of the goat: Part 1. *Clinical oral implants research*, 11, 305-313Li,
- 60) S.M.; Yao, W.H.; Liu, J.H.; Yu, M.; Wu, L.; Ma, K. Study on anodic oxidation process and property of composite film formed on Ti-10V-2Fe-3Al alloy in SiC nanoparticle suspension. *Surf. Coat Tech.* 2015, 277, 234–241
- 61) Zhang, L.; Duan, Y.; Gao, R.; Yang, J.; Wei, K.; Tang, D.; Fu, T. The Effect of Potential on Surface Characteristic and Corrosion Resistance of Anodic Oxide Film Formed on Commercial Pure Titanium at the Potentiodynamic-Aging Mode. *Materials* 2019, 12, 370
- 62) Koh, J.W.; Kim, Y.S.; Yang, J.H.; Yeo, I.S. Effects of a calcium phosphate-coated and anodized titanium surface on early bone response. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2013, 28, 790–797
- 63) Min, S.K.; Kang, H.K.; Jang, D.H.; Jung, S.Y.; Kim, O.B.; Min, B.M.; Yeo, I.S. Titanium surface coating with a laminin-derived functional peptide promotes bone cell adhesion. *Biomed Res Int* 2013, 2013, 638348
- 64) Chrcanovic, B.R.; Albrektsson, T.; Wennerberg, A. Turned versus anodised dental implants: A meta-analysis. *J. Oral Rehabil.* 2016, 43, 716–728
- 65) Degidi, M.; Nardi, D.; Piattelli, A. 10-year follow-up of immediately loaded implants with TiUnite porous anodized surface. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2012, 14, 828–838
- 66) Vidigal, G.M., Jr.; Aragonés, L.C.; Campos, A., Jr. & Groisman, M. (1999) Histomorphometric analyses of hydroxyapatite-coated and uncoated titanium dental implants in rabbit cortical bone. *Implant dentistry*, 8, 295-302.

- 67) Gan, L.; Wang, J.; Tache, A.; Valiquette, N.; Deporter, D. & Pilliar, R. (2004) Calcium phosphate sol-gel-derived thin films on porous-surfaced implants for enhanced osteoconductivity. Part II: Short-term in vivo studies. *Biomaterials*, 25, 5313-5321
- 68) Yeo, I.S.; Min, S.K.; Kang, H.K.; Kwon, T.K.; Jung, S.Y.; Min, B.M. Identification of a bioactive core sequence from human laminin and its applicability to tissue engineering. *Biomaterials* 2015, 73, 96–109
- 69) Kim, S.; Choi, J.Y.; Jung, S.Y.; Kang, H.K.; Min, B.M.; Yeo, I.L. A laminin-derived functional peptide, PPFEGCIWN, promotes bone formation on sandblasted, large-grit, acid-etched titanium implant surfaces. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2019, 34, 836–844
- 70) Min, S.K.; Kang, H.K.; Jung, S.Y.; Jang, D.H.; Min, B.M. A vitronectin-derived peptide reverses ovariectomy-induced bone loss via regulation of osteoblast and osteoclast differentiation. *Cell Death Differ*. 2018, 25, 268–28
- 71) Rogers, M.B.; Shah, T.A.; Shaikh, N.N. Turning Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2) on and off in Mesenchymal Cells. *J. Cell Biochem*. 2015, 116, 2127–2138
- 72) Kwak, H.B.; Kim, J.Y.; Kim, K.J.; Choi, M.K.; Kim, J.J.; Kim, K.M.; Shin, Y.I.; Lee, M.S.; Kim, H.S.; Kim, J.W.; Chun, C.H.; Cho, H.J.; Hong, G.Y.; Juhng, S.K.; Yoon, K.H.; Park, B.H.; Bae, J.M.; Han, J.K. & Oh, J. (2009) Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 32, 1193-1198
- 73) Meraw, S.J. & Reeve, C.M. (1999) Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *Journal of periodontology*, 70, 1228-1233.
- 74) Mundy, G.; Garrett, R.; Harris, S.; Chan, J.; Chen, D.; Rossini, G.; Boyce, B.; Zhao, M. & Gutierrez, G. (1999) Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*, 286, 1946-1949.
- 75) Du, Z.; Chen, J.; Yan, F. & Xiao, Y. (2009) Effects of Simvastatin on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. *Clinical oral implants research*, 20, 145-150.
- 76) Ayukawa, Y.; Okamura, A. & Koyano, K. (2004) Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. *Clinical oral implants research*, 15, 346-350.
- 77) Alt, V.; Bitschnau, A.; Osterling, J.; Sewing, A.; Meyer, C.; Kraus, R.; Meissner, S.A.; Wensch, S.; Domann, E. & Schnettler, R. (2006) The effects of combined

gentamicin-hydroxyapatite coating for cementless joint prostheses on the reduction of infection rates in a rabbit infection prophylaxis model. *Biomaterials*, 27, 4627-4634.

78) Herr, Y.; Woo, J.; Kwon, Y.; Park, J.; Heo, S. & Chung, J. (2008) Implant Surface Conditioning with Tetracycline-HCl: A SEM Study. *Key Engineering Materials*, 361, 849-8528]

79) X.Wang,O .Zakaria,M.Madi,andS.Kasugai,“Vertical osteoconductivity of sputtered hydroxyapatite-coated mini titanium implants after dura mater elevation: rabbit calvarial model,” *Journal of TissueEngineering*,vol.6,2015.

80) A.Arifin,A.B.Sulong,N.Muhamad,J.Syarif,andM.I.Ramli, “Material processing of hydroxyapatite and titanium alloy (HA/Ti) composite as implant materials using powder metallurgy:a review,”*Materials&Design*,vol.55,pp.165–175,2014

81) H.Y.Lin,Y.Liu,D.Wismeijer,W.Crielaard,andD.M.Deng, “Effects of oral implant surface roughness on bacterial biofilm formation and treatment efficacy,” *The International Journal of Oral&Maxillofacial Implants*,vol.28,no.5,pp.1226–1231,2013

82) Byung Gyu Kim, Seog-Jin Seo, Jung-Hwan Lee,and Hae-Won Kim. On-Site Surface Functionalization for Titanium Dental Implant with Nanotopography: Review and Outlook. *Journal of Nanomaterials Volume 2016, Article ID 3429532*

83) Smitha T, Chaitanya Babu N. Plasma in Dentistry: An update. *IJDA*.2010 ;2:210-14

84) Kong MG, Kroesen G, Morfill G, Nosenko T, Shimizu T, et al. Plasma medicine: an introductory review. *New J Phys*, 2009; 11: 115012

85) Hippler R, Kersten H, Schmidt M, Schoenbach KH. Low temperature plasma physics: Fundamental aspects and applications. Wiley-VCH, Weinheim, Germany; 2008.

86) Rajeev Ranjan, P. V. Krishnamraju,Thatapudi Shankar,Snigdha Gowd. Nonthermal Plasma in Dentistry: An Update *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017 May-Jun; 7(3): 71–75

87) J.-H. Lee, Y.-H. Kim, E.-H. Choi, K.-M. Kim, and K.-N. Kim, “Air atmospheric-pressure plasma-jet treatment enhances the attachment of human gingival fibroblasts for early peri-implant soft tissue seals on titanium dental implant abutments,” *Acta Odontologica Scandinavica*, vol.73, no.1, pp.67–75,2015

88) X. Pan, C. Chen, K. Zhu, and Z. Fan, “TiO₂ nanotubes infiltrated with nanoparticles for dye sensitized solar cells,” *Nanotechnology*, vol.22, no. 23, Article ID235402, 2011

- 89) H. Y. Seo, J.-S. Kwon, Y.-R. Choi, K.-M. Kim, E. H. Choi, and K.-N. Kim, "Cellular attachment and differentiation on titania nanotubes exposed to air- or nitrogen-based non-thermal atmospheric pressure plasma," *PLoS ONE*, vol.9, no.11, Article ID e113477, 2014
- 90) E.-J. Lee, J.-S. Kwon, S.-H. Uhm et al., "The effects of non thermal atmospheric pressure plasma jet on cellular activity at SLA-treated titanium surfaces," *Current Applied Physics*, vol.13, supplement1, pp. S36–S41, 2013
- 91) J.-H. Lee, E.-H. Choi, K.-M. Kim, and K.-N. Kim, "Effect of non-thermal air atmospheric pressure plasma jet treatment on gingival wound healing," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol.49, no.7, Article ID 075402, 2016.
- 92) Mohd Nasir N, Lee BK, Yap SS, Thong KL, Yap SL. Cold plasma inactivation of chronic wound bacteria. *Arch Biochem Biophys*. 2016; 605:76–85.
- 93) Conrads H, Schmidt M. Plasma generation and plasma sources. *Plasma Sources Science and Technology*. 2000; 9:441-54.
- 94) Hoffmann C, Berganza C, Zhang J. Cold Atmospheric Plasma: methods of production and application in dentistry and oncology. *Med Gas Res*, 2013; 3: 21
- 95) Flanagan, D. Photofunctionalization of dental implants. *J. Oral Implantol*. 2016, 42, 445–450
- 96) Wang, R.; Hashimoto, K.; Fujishima, A.; Chikuni, M.; Kojima, E.; Kitamura, A.; Shimohigoshi, M.; Watanabe, T. Light-induced amphiphilic surfaces. *Nature* 1997, 388, 431–432
- 97) T. Suzuki, N. Hori, W. Att et al., "Ultraviolet treatment overcomes time-related degrading bioactivity of titanium," *Tissue Engineering Part A*, vol.15, no. 12, pp.3679–3688, 2009.
- 98) Ogawa, T. Ultraviolet photofunctionalization of titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2014, 29, e95–e102
- 99) Att, W.; Hori, N.; Takeuchi, M.; Ouyang, J.; Yang, Y.; Anpo, M.; Ogawa, T. Time-dependent degradation of titanium osteoconductivity: An implication of biological aging of implant materials. *Biomaterials* 2009, 30, 5352–5363
- 100) Lee, J.B.; Jo, Y.H.; Choi, J.Y.; Seol, Y.J.; Lee, Y.M.; Ku, Y.; Rhyu, I.C.; Yeo, I.L. The effect of ultraviolet photofunctionalization on a titanium dental implant with machined surface: An in vitro and in vivo study. *Materials* 2019, 12, 2078.

- 101) Hirota, M.; Ozawa, T.; Iwai, T.; Ogawa, T.; Tohnai, I. Implant stability development of photofunctionalized implants placed in regular and complex cases: A case-control study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2016,31, 676–686
- 102) Funato, A.; Yamada, M.; Ogawa, T. Success rate, healing time, and implant stability of photofunctionalized dental implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2013, 28, 1261–1271
- 103) Hirota, M.; Ozawa, T.; Iwai, T.; Ogawa, T.; Tohnai, I. Effect of photofunctionalization on early implant failure. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2018, 33, 1098–1102.
- 104) Coelho PG, Giro G, Teixeira HS, et al. Argon-based atmospheric pressure plasma enhances early bone response to rough titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A.* 2012;100(7):1901-1906. doi:10.1002/jbm.a.34127
- 105) Giro G, Tovar N, Witek L, et al. Osseointegration assessment of chairside argon-based non thermal plasma-treated Ca-P coated dental implants. *J Biomed Mater Res A.* 2013;101(1):98-103. doi:10.1002/jbm.a.34304
- 106) Canullo L, Tallarico M, Botticelli D, Alccayhuaman KAA, Martins Neto EC, Xavier SP. Hard and soft tissue changes around implants activated using plasma of argon: A histomorphometric study in dog. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(4):389-395. doi:10.1111/clr.13134
- 107) Hung, Yi-Wen et al. “Effects of non-thermal plasma on sandblasted titanium dental implants in beagle dogs.” *Journal of the Chinese Medical Association* 81 (2018): 920–925.
- 108) Teixeira HS, Marin C, Witek L, et al. Assessment of a chair-side argon-based non-thermal plasma treatment on the surface characteristics and integration of dental implants with textured surfaces. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2012;9:45-49. doi:10.1016/j.jmbbm.2012.01.012
- 109) Sawase T, Jimbo R, Baba K, Shibata Y, Ikeda T, Atsuta M. Photo-induced hydrophilicity enhances initial cell behavior and early bone apposition. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(5):491-496. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01509.
- 110) Park KH, Koak JY, Kim SK, Han CH, Heo SJ. The effect of ultraviolet-C irradiation via a bactericidal ultraviolet sterilizer on an anodized titanium implant: a study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013;28(1):57-66. doi:10.11607/jomi.2638

111) Shen J, Liu J, Chen X, Wang X, He F, Wang H. The In Vivo Bone Response of Ultraviolet-Irradiated Titanium Implants Modified with Spontaneously Formed Nanostructures: An Experimental Study in Rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016;31(4):776-784. doi:10.11607/jomi.4309

112) Sanchez-Perez A, Cachazo-Jiménez C, Sánchez-Matás C, Martín-de-Llano JJ, Davis S, Carda-Batalla C. Effects of Ultraviolet Photoactivation on Osseointegration of Commercial Pure Titanium Dental Implant After 8 Weeks in a Rabbit Model. *J Oral Implantol*. 2020;46(2):101-107.

113) Yamauchi R, Itabashi T, Wada K, Tanaka T, Kumagai G, Ishibashi Y. Photofunctionalised Ti6Al4V implants enhance early phase osseointegration. *Bone Joint Res*. 2017;6(5):331-336. doi:10.1302/2046-3758.65.BJR-2016-0221.R1

114) Puisys A, Schlee M, Linkevicius T, Petrakakis P, Tjaden A. Photo-activated implants: a triple-blinded, split-mouth, randomized controlled clinical trial on the resistance to removal torque at various healing intervals. *Clin Oral Investig*. 2020;24(5):1789-1799. doi:10.1007/s00784-019-03041-5