

The role of hydrophilic implant surfaces to enhance the osseointegration process

Peran permukaan implan yang hidrofilik untuk meningkatkan proses osseointegrasi

¹Irfan Dammar, ²Fitrian Riksavianti, ¹Eri Hendra Jubhari

¹Departemen Prostodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

²Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin Makassar, Indonesia

Corresponding author: **Fitrian Riksavianti**, e-mail: **riksavianti91@gmail.com**

ABSTRACT

The hydrophilic surface of the implant is one of the factors to improve the stimulation of osseointegration. Modification of the implant surface has been done through increasing wettability to improve osseointegration and accelerate the healing time period. Protein adsorption and blood coagulation play an important role in the early stages of osseointegration and are strongly influenced by implant surface properties. This article reviews the literature on the effect of hydrophilic implant surface properties to improve the process of osseointegration. Literature searches were conducted using PubMed, ScienceDirect and Google Scholar. Hydrophilic implant surfaces modulate osteogenic gene expression at the healing site and stimulate osteoblasts. In the exudative phase, the hydrophilic implant surface interacts with water molecules and ions to better maintain protein conformation and function. In the inflammatory phase the hydrophilic implant allows fibroblast attachment to integrin binding regions. In the proliferation phase osteoprogenitor cells attach to the implant surface stimulating fibronectin formation. It is concluded that the wettability of the hydrophilic implant surface is essential to improve osseointegration and accelerate the healing time period.

Keywords: implant, hydrophilic, osseointegration

ABSTRAK

Permukaan implan yang hidrofilik menjadi salah satu faktor untuk meningkatkan stimulasi osseointegrasi. Modifikasi permukaan implan banyak dilakukan melalui peningkatan *wettability* untuk meningkatkan osseointegrasi serta mempercepat periode waktu penyembuhan. Adsorpsi protein dan pembekuan darah memainkan peran penting dalam tahap awal osseointegrasi dan sangat dipengaruhi oleh sifat permukaan implan. Artikel ini mengkaji pustaka mengenai pengaruh sifat permukaan implan yang hidrofilik untuk meningkatkan proses osseointegrasi. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Permukaan implan hidrofilik memodulasi ekspresi gen osteogenik di tempat penyembuhan dan menstimulasi osteoblas. Pada fase eksudatif, permukaan implan hidrofilik berinteraksi dengan molekul air dan ion mempertahankan konformasi dan fungsi protein dengan lebih baik. Pada fase inflamasi implan hidrofilik memungkinkan perlekatan fibroblas pada daerah pengikatan integrin. Pada fase proliferasi sel osteoprogenitor menempel pada permukaan implan merangsang pembentukan fibronektin. Disimpulkan bahwa sifat *wettability* pada permukaan implan yang hidrofilik sangat penting untuk meningkatkan osseointegrasi serta mempercepat periode waktu penyembuhan.

Kata kunci: implan, hidrofilik, osseointegrasi

Received: 10 April 2023

Accepted: 1 January 2024

Published: 1 August 2024

PENDAHULUAN

Implan gigi juga dikenal sebagai implan oral atau *endosseous implant* yang telah digunakan untuk menggantikan gigi yang hilang. Rehabilitasi menggunakan implan merupakan metode restorasi prostetik yang andal dan berkualitas pada pasien edentulus sebagian ataupun totalis. Keberhasilan penempatan implan tergantung pada penyembuhan peri-implan tulang dan jaringan lunak. Integrasi implan dan tulang didefinisikan sebagai osseointegrasi.¹ Sampai saat ini, bahan implan yang banyak digunakan untuk implan medis terutama pada bidang ortopedi dan kedokteran gigi adalah jenis aloi titanium.² Titanium memiliki sifat biokompatibilitas sehingga memenuhi syarat digunakan dalam tubuh atau implantasi, namun lapisan ini kurang bioaktif untuk menginduksi pengendapan *calcium phosphate* (CaP) pada saat implantasi di dalam tubuh, sehingga mengurangi osseointegrasi tulang dengan implan.³

Sifat permukaan biomaterial memainkan peran mendasar dalam proses osseointegrasi. Komposisi bahan implan dan topografi permukaan memengaruhi proses penyembuhan luka setelah implantasi. Topografi permukaan yang agak kasar secara positif memengaruhi reaksi interfasal jaringan; banyak metode modifikasi permukaan implan gigi untuk meningkatkan osseointegrasi.⁴ Topografi permukaan mencakup optimalisasi kekasaran permukaan mikro dengan *sandblasting* atau etsa asam,

aplikasi pelapis bioaktif dengan kalsium fosfat, bifosfat, dan kolagen), partikel *sintering* ke permukaan implan, nanoteknologi, dan teknologi laser.⁵⁻⁷

Penelitian untuk memperbaiki permukaan implan telah dilakukan sejak lama dengan membuatnya hidrofilik agar lebih merangsang osseointegrasi.⁷ Permukaan implan hidrofilik mengubah sifat fisikokimia permukaannya, salah satu caranya adalah membuat permukaan titanium menjadi bioaktif melalui modifikasi komposisi kimia dan topografi permukaan implan yang bersesuaian sebagai retensi sel tulang pada permukaan implan titanium;⁴ tujuannya adalah mempercepat pembentukan tulang peri-implan untuk pembebanan awal yang aman.⁶ Peningkatan energi permukaan dengan sifat hidrofilik yang kuat sangat diharapkan fase penyembuhan awal yang lebih baik. Faktor-faktor yang memengaruhi adalah pengikatan protein dan diferensiasi serta pematangan osteoblas,⁸ agar faktor-faktor awal tersebut memiliki efek positif pada kontak implan dan tulang sehingga stabilitas sekunder dapat terbentuk sehingga dikaji pengaruh sifat permukaan implan yang hidrofilik untuk meningkatkan proses osseointegrasi.

METODE

Data sekunder melalui penelusuran pustaka melalui *literature review* dilakukan dengan PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan kata kunci *hydrophilic*

implant, osseointegration, implant surfaces, titanium implant surfaces dan modified hydrophilic implant surfaces. Berdasarkan penelusuran pustaka, diperoleh 16 artikel yang memenuhi kriteria, yaitu terbitan tahun 2015-2021, *fulltext* berbahasa Indonesia dan Inggris, intervensi utama yang ditelaah adalah permukaan implan hidrofilik hubungannya dengan proses oseointegrasi.

TINJAUAN PUSTAKA

Komposisi permukaan, sifat hidrofilik dan kekasaran permukaan implan merupakan parameter yang mungkin berperan dalam interaksi jaringan implan dan proses oseointegrasi.⁶ Bahan bioaktif, keramik *glass* dan hidroksiapatit (HA), menyebabkan reaksi biologis penyatuan antara implan dan tulang. Biomaterial ini membentuk ikatan yang kuat dengan jaringan yang berdekatan melalui jembatan kalsium dan fosfor.⁵ Titanium tidak sesuai dengan klasifikasi ini karena adanya lapisan oksida titanium yang *inert* ketika kontak dengan jaringan.² Mekanisme mikro yang bertanggung jawab untuk kontak dengan tulang tergantung sifat kimia permukaan implan.

Beberapa bahan sintesis dan biologis digunakan untuk melapisi implan titanium agar menghasilkan permukaan ionik, yang memiliki termodinamika yang stabil dan hidrofilik, sehingga menghasilkan perlekatan yang berkekuatan besar pada tulang dan jaringan sekitarnya.³ Dari jenis bahan sintesis, kalsium fosfat yang paling sukses untuk pencangkokan dan augmentasi tulang; dua yang paling umum digunakan yaitu HA atau $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ dan trikalsium fosfat (TCP) atau $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.^{4,5} Penggunaan CaP sebagai bahan pelapis implan logam secara langsung berkaitan dengan kristalinitas mereka. Konsentrasi optimal kristal HA pada lapisan implan minimal 50%. Implan komersial dilapisi dengan HA berkisar dari 85% kristal HA dan 15% TCP sampai 97% *crystalline HA*.^{3,4,9} Hasil studi menunjukkan bahwa ada integrasi tulang ke implan yang lebih besar untuk implan dilapisi HA.

Permukaan titanium hidrofilik memiliki efek imunostimulasi pada makrofag manusia, dan penurunan yang signifikan dari ekspresi sitokin pro-inflamasi, yang merangsang penyembuhan luka yang lebih baik.⁷ Secara *in vitro*, banyak riset telah menunjukkan sifat positif dari permukaan hidrofilik.¹⁰ Permukaan titanium hidrofilik menunjukkan sifat positif pada jaringan keras dan lunak dengan perbedaan yang signifikan pada permukaan hidrofobik. Berbagai jenis sel dari fase penyembuhan awal dipengaruhi secara positif.⁵ Pada permukaan hidrofilik, *wettability* afinitas protein dan adesi osteoblas meningkat. Bentuk dan fungsi protein yang bersentuhan dengan permukaan hidrofilik dapat dipertahankan, sedangkan pada permukaan hidrofobik dapat terjadi denaturasi protein. Differensiasi osteoblas meningkat secara signifikan pada permukaan hidrofilik, dan osteoklastogenesis berkurang, menciptakan lingkungan osteoprotektif mikro.¹¹ Oseointegrasi implan melalui 4 fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodelling.

Fase hemostasis/eksudatif

Sel darah mengalir ke tempat pembedahan memberikan sinyal untuk proses penyembuhan, berikutnya dalam hitungan detik ion dan protein serum seperti *albumin*,

fibrinogen dan *fibronektin* mulai menempel pada permukaan titanium.¹² Perdarahan kemudian dihentikan oleh *blood platelets* yang dikenal sebagai trombosit. Ketika trombosit terpapar oleh kolagen dan protein lain dari jaringan yang mengalami trauma dan permukaan implan, trombosit berkumpul dan menutup pembuluh darah yang pecah. *Platelet* melepaskan berbagai *messenger substances* sebagai komunikasi dari sel ke sel seperti *thromboxane* yang mendorong agregasi *platelet* atau *platelet derived growth factor* (PDGF) yang merangsang pembelahan sel fibroblas.^{12,13} Monomer fibrin secara spontan berikatan silang membentuk jaringan fibrin. Bekuan darah mengisi luka dengan membentuk provisional matrix, begitupun pada permukaan implan.

Fase inflamasi

Selama tahap awal penyembuhan, sel imun membersihkan luka dari serpihan tulang, debris jaringan dan bakteri mulut selama prosedur pembedahan.⁵ Bradikinin dari platelet meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sebagai akibat dari sel-sel endotel yang bergerak sangat sedikit. Di bagian dalam dinding pembuluh darah, sel endotel mendukung perlekatan *leukosit polimorfonuklear* dari aliran darah. Leukosit ini juga dikenal sebagai PMN yang secara taktis menavigasi ke arah luka di sepanjang gradien konsentrasi molekul, molekul-molekul ini termasuk protein bakteri, fibrinopeptida dan interleukin pro inflamasi.⁸ Keberadaannya membunuh bakteri melalui pelepasan spesies oksigen. PMN juga melepaskan enzim pencernaan yang tinggi seperti *colonies* dan *elastase* pada luka dalam proses *healing*. Lingkungan luka yang aseptis serta peningkatan jumlah bakteri berpotensi menyebabkan infeksi pada luka dan kegagalan implan. PMN dapat mengirimkan sinyal untuk dukungan tambahan misalnya melalui pelepasan protein kemotaktik monosit atau MCP-1.^{12,13} Makrofag merespons dan merupakan aktor berikutnya untuk menghilangkan bakteri dengan fagositosis. Debris jaringan terdegradasi makrofag secara biokimia mensintesis sitokin pro-inflamasi dan protease makrofag mendominasi fase inflamasi akhir menggunakan inhibitor angiogenik untuk mencerna proteinase yang disebut TIMPs.⁸ Makrofag membantu menghentikan putaran penghancuran jaringan yang dimulai oleh PMN. Hal ini mempertahankan matriks protein dan proteoglikan di luka yang melindungi *growth factor messenger* seperti VEGF, PDGF, dan FGF merangsang fibroblas dan angiogenesis yang merangsang fase proliferasi.²

Fase proliferasi

Fibroblas muncul pada hari ke-3 atau ke-4 kemudian bermigrasi ke dalam luka menggunakan gerakan amoeboid mensekresi matriks metaloproteinase.⁶ yang mendegradasi fibrin yang berasal dari darah dalam bekuan dan membuka tempat pengikatan integrin dalam fragmen. Fibroblas mensintesis komponen pelindung dan penstabil dari matriks ekstrasel seperti kolagen, elastin dan proteoglikan. Konsentrasi oksigen yang rendah dalam jaringan mempengaruhi makrofag dan sel endotel, menstimulasi terbentuknya transkripsi *intracellular hy-*

poxia-inducible factor (HIF) yang kemudian membentuk VEGF memengaruhi sel perivaskular.^{9,12,14} Sel perivaskular adalah *mesenchymal stem cells* yang ditemukan di pembuluh darah. Sel ini bermigrasi sepanjang gradien VEGF ke daerah tekanan oksigen rendah membentuk pembuluh darah baru yang akhirnya berintegrasi ke dalam jaringan pembuluh darah yang ada. Angiogenesis mengembalikan suplai oksigen dan membentuk dasar dari *bone healing*.⁴ Dimulai sekitar hari ke-7 osteoklas teraktivasi melekatkan diri pada tepi fraktur dari tulang, meresorpsi dan menciptakan ruang bagi *bone healing*. Proses ini awalnya akan mengurangi stabilitas primer implan. Osteoklas melarutkan tulang menggunakan *hydrochloric acid* dan protease melepaskan BMP *tgf-beta* dan PDGF dari matriks tulang yang menginisiasi pembentukan tulang baru.⁶ Sel perivaskular tidak hanya membuat pembuluh darah baru tetapi juga bermigrasi menuju trabekula yang ada dan ke permukaan implan kemudian berdiferensiasi menjadi osteoblas baru di bawah pengaruh BMPs dari tulang yang terlarut. Protein yang teradsorpsi seperti fibronectin memiliki pengaruh penting pada perlekatan sel progenitor tulang ke permukaan implan.⁵ Osteoblas membentuk matriks organik yang dimineralisasi dengan kalsium fosfat.¹⁰ 1 minggu pascaoperasi, *woven bone* terbentuk pada permukaan implan meningkatkan stabilisasi sekunder implan yang menggantikan kehilangan tulang progresif. Pembentukan *woven bone* menutup fase proliferasi dari penyembuhan luka.¹¹

Fase remodelling

Remodelling tulang yang teratur dan terkoordinasi mengembalikan stabilitas.¹¹ Adaptasi beban sangat penting. Awalnya *woven bone* akan tumbuh di sekitar permukaan implan secara paralel. Remodelling sebagian besar tulang akan distrukturkan secara tegak lurus ke puncak implan pada sudut yang tepat ke permukaan implan. Arsitektur dan struktur tulang ini menjadi trabekular. Struktur ini dianggap responsif terhadap kekuatan yang dibebankan melalui implan ke jaringan interfasi.¹³ Hal ini dimungkinkan oleh sinergi osteoblas dan osteoklas. Osteoklas diaktifkan oleh *osteoblas messenger rankle* yang meresorpsi *woven bone*. Osteoblas kemudian meletakkan *lamellar bone*. Kedua sel bekerja dikoordinasikan oleh osteosit dan *sclerost*.¹⁵ Struktur lamellar bone terbentuk untuk menyerap tekanan dari beban sehingga dapat dikembalikan ke tulang trabekular.

PEMBAHASAN

Surface wettability atau hidrofilitas implan adalah salah satu aspek penting dari oseointegrasi dan dinyatakan oleh sudut kontak air mulai dari 0° untuk permukaan hidrofilik hingga lebih dari 90° pada permukaan hidrofobik.⁷ Setelah implantasi, interaksi awal protein dan komponen darah dengan permukaan implan titanium dapat memengaruhi adesi, migrasi dan diferensiasi sel osteogenik. Permukaan implan awalnya berkontak dengan molekul air dan ion natrium kemudian terjadi adsorpsi protein darah ke lapisan hidrasi yang terbentuk.¹⁰ Ad-

sorpsi protein adalah salah satu langkah pertama dalam proses biologis, seperti pembekuan darah. Plasma darah mengandung banyak protein yang berbeda, di antaranya fibrinogen dan fibronectin.

Pada fase hemostasis/eksudatif, pengaruh *surface wettability* pada adsorpsi protein dan pada perlekatan osteoblas telah mengarah pada simpulan bahwa baik komposisi maupun keadaan fungsional dari lapisan protein yang terbentuk sangat menentukan bagi respon sel selanjutnya.⁷ Penilaian kualitatif telah dengan jelas menunjukkan bahwa hidrofilitas meningkatkan tingkat pembekuan darah.⁴ Secara khusus, ditunjukkan bahwa fibronectin dan fibrinogen teradsorpsi dalam jumlah yang lebih tinggi menyebabkan lebih banyak gumpalan darah pada permukaan hidrofilik daripada permukaan hidrofobik dan pra-adsorpsi protein menyebabkan peningkatan perlekatan awal sel osteoblastik.⁶ Peningkatan trombo-genisitas dapat meningkatkan oseointegrasi dan pertumbuhan jaringan.

Hasil penelitian oleh Kopf dkk, tampak bahwa fibrinogen dan fibronectin teradsorpsi secara homogen pada permukaan hidrofilik.¹⁰ Pada area tanpa adsorpsi protein dari permukaan hidrofobik akibat rendahnya sifat *wettability* memperlihatkan adanya gelembung udara yang sangat kecil pada interface. Bekuan darah pada permukaan implan titanium super-hidrofilik membentuk jaringan fibrin yang padat, sedangkan jaringan tipis yang tidak terstruktur diamati pada permukaan implan titanium hidrofobik.¹¹

Pada fase inflamasi permukaan implan hidrofilik menunjukkan sifat anti-inflamasi dan berperan kunci dalam diferensiasi osteogenik sel punca mesenkim.¹¹ Pada penelitian Praneeth dkk, penambahan bahan Acemannan dalam upaya memodifikasi permukaan implan menjadi hidrofilik terlihat dapat mengontrol peradangan dari kontaminasi bakteri di sekitar implan gigi.⁷ Polisakarida Acemannan memiliki sitotoksitas yang dapat diabaikan terhadap sel stroma sumsum tulang. Acemannan bertindak sebagai molekul bioaktif dan menginduksi pembentukan tulang dengan merangsang proliferasi BMSC, diferensiasi osteoblas, dan sintesis matriks ekstrasel. Praneeth memanfaatkan *Moringa oleifera* yang mengandung banyak flavonoid (*kaempferol* dan *quercetin*).⁷ Flavonoid menghambat enzim siklooksigenase dan juga menghambat pelepasan histamin sehingga memiliki sifat anti-inflamasi. *Quercetin* menghambat diferensiasi dan aktivasi serta menginduksi apoptosis sel osteoklas dan dapat mengurangi jumlah osteoklas dan meningkatkan jumlah sel osteoblas.⁷

Pada fase proliferasi sel osteoprogenitor menempel pada permukaan implan melalui integrin⁶ yang menempel pada protein matriks ekstrasel seperti fibronectin melalui RGD. Osteoblas tidak langsung menempel pada logam, tetapi pada lapisan protein di atas implan sehingga permukaan implan yang hidrofilik memegang peranan penting. Sel prekursor tulang itu sendiri menghasilkan *insoluble cellular fibronectin* yang dibutuhkan untuk perlekatan seluler pada titanium.¹⁴ Setelah melekat kuat pada permukaan implan, sel osteoprogenitor menjadi se-

kreterik aktif disebut osteoblas. Sebagai penanda molekuler, osteoblas mulai mengekspresikan osteocalcin dan alkaline phosphatase. Penelitian Arya dkk memperlihatkan bahwa permukaan ultrahidrofilik yang dimodifikasi menghasilkan lebih banyak kontak awal tulang setelah 2 dan 4 minggu dibandingkan dengan permukaan standar.¹⁵ Hilangnya *woven bone* oleh osteoklas adalah awal dari fase remodelling.

Salah satu pemeran utama dari fase remodeling adalah osteoklas.¹³ Osteoklas muncul di luka setelah beberapa hari. Osteoklas mulai menciptakan ruang untuk pembentukan tulang baru dan menghilangkan *primary bone-implan contact*. Fase remodeling dapat berlangsung beberapa tahun sampai sebagian besar *woven bone* dan *old bone* dari *primary bone-implan contact* digantikan oleh tulang yang baru terbentuk.⁹ Permukaan implan hidrofilik memodulasi ekspresi gen osteogenik di tempat

penyembuhan dan menstimulasi osteoblas. Aksi osteoklas bergantung pada osteoblas yang mengontrol keseimbangan osteoklastogenesis. Osteoprotegerin mempertahankan tulang dengan menghambat osteoklastogenesis. Rasio RANKL/osteoprotegerin dapat dimodulasi, dan osteoblas adalah target untuk berbagai molekul pembawa pesan yang meningkatkan dan menghambat tulang termasuk IL-11, *sclerostin*, prostaglandin E2, protein terkait hormon paratiroid (PTH), vitamin D dan *estradiol*.¹⁶ PTH menghambat sekresi osteoprotegerin dari osteoblas dan dengan demikian meningkatkan aktivitas osteoklas dan degradasi tulang.

Sifat pada permukaan implan yang hidrofilik sangat penting untuk meningkatkan oseointegrasi serta mempercepat periode waktu penyembuhan. Absorpsi protein dan pembekuan darah dipengaruhi oleh sifat permukaan tertentu, seperti *wettability*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ferro KJ, Morgano SM, Carl Driscoll CF, Freilich MA, Guckes AD, Knoernschild KL, et al. The glossary of prosthodontic terms, 9th Ed. J Prosthet Dent 2017;117.
2. Wassmann T, Kreis S, Behr M, Buegers R. The influence of surface texture and wettability on initial bacterial adhesion on titanium and zirconium oxide dental implants. Int J Implant Dent 2017;3(1).
3. Tetelepta R, Machmud E. Effect of addition of bioactive materials on dental implantation based on the examination histology. J Dentomaxillofac Sci 2016;1(1).
4. Utami DP, Indrani DJ, Eriwati YK. Peran metode modifikasi permukaan implan terhadap keberhasilan osseointegrasi. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran 2019;31(2).
5. Ferraris S, Bobbio A, Miola M, Spriano S. Micro- and nano-textured, hydrophilic and bioactive titanium dental implants. Surface and Coatings Technology 2015;276.
6. Bosch G, Stübinger S, Rücker M, Stadlinger B. Hydrophilic implant surfaces-a clinical and scientific update (in German). Swiss Dent J 2018;128(1).
7. Pachimalla PR, Mishra SK, Chowdhary R. Evaluation of hydrophilic gel made from Acemannan and Moringa oleifera in enhancing osseointegration of dental implants. A preliminary study in rabbits. J Oral Biol Craniofac Res 2020;10(2).
8. Jinno Y, Stoccherio M, Galli S, Toia M, Becktor JP. Impact of a hydrophilic dental implant surface on osseointegration: Biomechanical results in rabbit. J Oral Implantol 2021;47(2).
9. Albrektsson T, Wennerberg A. On osseointegration in relation to implant surfaces. Clin Implant Dent Relat Res 2019;21:4-7.
10. Kopf BS, Ruch S, Berner S, Spencer ND, Maniura-Weber K. The role of nanostructures and hydrophilicity in osseointegration: In-vitro protein-adsorption and blood-interaction studies. J Biomed Mater Res - Part A 2015;103(8).
11. Lee JWY, Bance ML. Physiology of osseointegration. Otolaryngol Clin of North Am 2019; 52:231–42.
12. Kitajima H, Hirota M, Iwai T, Hamajima K, Ozawa R, Hayashi Y, et al. Computational fluid simulation of fibrinogen around dental implant surfaces. Int J Molec Sci 2020;21(2).
13. Vootla NR, Reddy KV. Osseointegration-key factors affecting its success-an overview. J Dent Med Sci 2017;16(04):62-8.
14. Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RL. Research on implants and osseointegration. Periodontol 2000; 79:178–89.
15. Arya G, Kumar V. Evaluation of osseointegration between traditional and modified hydrophilic titanium dental implants-systematic analysis. Nat J Maxillofac Surg 2020;11(2).
16. Nastri L, Moretti A, Migliaccio S, Paoletta M, Annunziata M, Liguori S, et al. Do dietary supplements and nutraceuticals have effects on dental implant osseointegration? A scoping review. Nutrients 2020; 12:268.