

BÖLÜM 9

PERİ-İMLANTİTİS TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Başak BIYIKOĞLU¹

GİRİŞ

Günümüzde kısmi veya tam dişsiz hastaların rehabilitasyonunda standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilen dental implantlarla ilgili yüksek sağkalım ve başarı oranları bildirilmiştir (1). İmplantı çevreleyen dokuların sağlığının korunması uzun dönem başarınının sağlanmasında önemli faktörlerden birisidir (2). Her geçen yıl uygulanmakta olan implant sayısı katlanarak artarken, özellikle son 20 yılda peri-implant dokuları ilgilendiren enfeksiyöz hastalıkların görüldüğü hasta sayısı da artmaktadır (3). Peri-implant hastalıklar, peri-implant biyofilm birikimi ve biyofilme karşı oluşan konak yanıtı arasındaki dengesizliğin yol açtığı disbiyozis ve doku yıkımından kaynaklanan enflamatuvar durumlardır. Peri-implant mukozitis, implant çevresi yumuşak dokularda destek kemik kaybı olmaksızın, enflamatuvar değişiklikler ve sondalamada kanama ile karakterize geri dönüşümlü bir durumdur (4). Periodontal ve Peri-implant Hastalıkların Sınıflandırılması (2017) için düzenlenen Uluslararası Çalıştay'a göre, peri-implantitis, mukozitisin ilerlemesi sonucunda gözlenen geri dönüşümsüz, ilerleyen tarzda destek kemik kaybı, sondalamada kanama ve/veya süpürasyonla karakterize bir tablodur (5). Son yıllarda yapılan çalışmalar, peri-implantitisin implantın fonksiyona girmesini takiben ilk birkaç yılda ortaya çıktığını ve uygun tedavinin uygulanmadığı durumda hızla ilerlediğini göstermektedir (6). Peri-implantitisin tedavisi ile ilgili çalışmalar ise birçok peri-implantitis olgusunda cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinin hastalığı kontrol altına almakta sınırlı etkiye sahip olduklarını göstermişlerdir (7,8). Bu bölümde, peri-implantitis tedavisi amacıyla uygulanmakta olan güncel cerrahi tedavi teknikleri, endikasyonları ve etkinliklerine değinilecektir.

¹ Doç. Dr., Altınbaş Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD., basak.biyikoglu@altinbas.edu.tr

PERİ-İMLANTİTİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ YÖNTEMLERİN HEDEFLERİ

Peri-implantitis tedavisinin genel amacı peri-implant mukozanın enflamasyonunun çözülmesi ile destek sert ve yumuşak dokuların korunmasıdır. Tedaviyi takiben sondalanan cep derinliğinin ve sondalamada kanamanın azalması, radyografik olarak implant çevresinde kemiğin korunması veya kazanımı tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulacak ana kriterlerdir. Periodontitiste olduğu gibi peri-implantitiste de tedavi aşamalı olarak gerçekleştirilmelidir. Tedavinin ilk basamağında cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinin uygulanması bir gereklilik olmakla beraber orta ve ileri peri-implantitis olgularında yetersiz kalmaktadır. Başlangıç tedavisini takiben peri-implant dokularda hastalığın klinik belirtilerinin devam ettiği durumda tedavinin cerrahi basamağına geçilmelidir. Cerrahide temel olarak implant yüzeyine direk erişim sağlayarak implant yüzeyinden biyofilm ve kalsifiye birikintilerin uzaklaştırılması amaçlanır (9).

Cerrahi yöntem seçiminde implant çevresindeki kemik kaybının tipi önem arz etmektedir. Alveolar kretin geniş olduğu durumda bukkal ve lingual duvarlar sağlam kalarak implant çevresinde krater tarzında kemik defekti oluşacaktır. Dar alveolar kret varlığında ise bukkal ve lingual duvarların kaybı sonucunda implantın mezyal ve distal yüzeylerinde tek duvarlı açılı kemik defektleri gözlenir (9). Horizontal kemik yıkımı olan, kret üstü defektlerde, yivleri açığa çıkan implantın estetik alanda olmadığı durumlarda ogmentasyon içermeyen yöntemler endikedir (10).

AÇIK FLEP CERRAHİSİ

Açık flep cerrahisi hastalıktan etkilenen implant yüzeyinin direk görüş sağlanarak dekontamine edilmesi ve yumuşak dokunun korunmasını amaçlayan bir yöntemdir (11). Tedavi sonrası sondalanan cep derinliği ve sondalamada kanama değerlerinde azalma ve çoğu olguda kemik yıkımının durduğunu gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır (12-15). Buna karşın, açık flep cerrahisini takiben 1-5 yıl içinde implant çevresi yumuşak dokuda 1,8-1,9 mm çekilme gözlenmektedir (15, 16). Enfeksiyonun ortadan kaldırılmasında implant yüzeyinin uygun şekilde dekontamine edilmesi önem taşımaktadır. İmplant yüzey özelliklerine bağlı olarak implant yüzeylerinde mikroorganizmaların sıkıca tutunduğu oldukça kompleks yapıda biyofilm bulunmaktadır. Her ne kadar biyofilmin tamamen eliminasyonu zor olsa da klinik çalışmalarda mekanik yöntemlerle yüzey dekontaminasyonunu takiben peri-implantitis lezyonlarının başarılı şekilde tedavi edilebildiği gösterilmiştir (9). Açık flep cerrahisi esnasında açığa çıkarılan implant yüzeylerinin de-

kontaminasyonu amacıyla mekanik yöntemlere ek olarak kimyasal yöntemlerin uygulanması da önerilmiştir (10). İmplant yüzeylerinin diyod lazer ile dekontamine edilmesi ile steril serum solüsyonu ve pamuk peletlerle uygulanan mekanik temizlik arasında tedaviye verilen yanıt açısından bir fark gözlenmemiştir (17). Cerrahi sırasında implant yüzeylerine lokal olarak minosiklin merhemini uygulandığı bir çalışmada sondalanan cep derinliğinde azalma miktarı ve kemik dolumunda artışın plasebo grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca, açık flep cerrahisine ek olarak sistemik antibiyotik uygulamasının etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise klinik, radyografik ve mikrobiyolojik açıdan kontrol grubuna göre herhangi bir fark gözlenmemiştir (12). İmplant yüzeyinin dekontaminasyonu amacıyla dönen veya salınım yapan titanyum fırçaların implant yüzeyine etkileri ve tedavi sonuçları değerlendirildiğinde metal ultrasonik aletlerin implantın makro ve mikro yapısında belirgin farklılıklara neden oldukları buna karşın dönen titanyum fırçaların implant yüzeyinde belirgin yapısal hasara yol açmaksızın yivli alanın tamamına ulaşabildiği gösterilmiştir (19).

Tedaviye karşın, açık flep cerrahisi uygulanan implantların %13'ünde ilk 1 yıl içinde, %14'ünde 5 yıl içinde peri-implantitisin rekürrensi gözlenirken, 5 yıllık takip süresinde implantların %11'i ise kaybedilmiştir (15).

REZEKTİF YÖNTEMLER

Rezektif yöntemler etkilenen implant çevresinde sondalanan cep derinliklerinin azaltılması ve ağız bakım yöntemlerinin uygulanabilmesi için elverişli alanların oluşturulmasını hedefler (18). Bu yöntemlerde patolojik peri-implant cep derinliğinin azaltılması ve mukoperiostal flebin daha apikalde konumlandırılması gerçekleştirilir. Estetik alanda yer almayan, yivlerin açığa çıktığı kemik üstü defektlerin varlığında rezektif yöntemler uygulanabilir (10).

İmplantoplasti

İmplant yüzeyinin aşındırılarak, yüzeyden yivlerin uzaklaştırılması ve açığa çıkan yüzeylerin parlatılmasını içeren agresif mekanik tekniklere implantoplasti denir (9). İmplant yivlerinin mekanik olarak uzaklaştırılması ile plak birikimine yatkın olmayan pürüzsüz bir yüzey elde edilmiş olur. İmplantoplasti, kemik rejenerasyonunun gerçekleşmesinin mümkün olmadığı kemik üstü defektlerde uygulanmalıdır. Bu amaçla, önce elmas frezler, ardından Arkansas taşı ve silikon lastiklerin kullanılması önerilmiştir (20). Uygun soğutma koşulları altında implantoplastinin aşırı ısı açığa çıkararak yumuşak dokuda veya kemikte hasara neden olmadığı gösterilmiş olsa da uygulama esnasında metal partiküllerinin yayılmasının engellenmesine de özen gösterilmelidir (9,20).

Rezektif peri-implantitis tedavisi sırasında mekanik debridman öncesinde klorheksidin diglukonat, hidrojen peroksit, steril serum solüsyonu, fosforik asit, antibiyotik jel veya lazerler gibi antibakteriyel ve kimyasal ajanlarla implant yüzey dekontaminasyonu yapılır (20).

Rezektif peri-implantitis tedavisinin sonuçları üzerinde olumsuz etkileri olan cerrahın deneyim eksikliği, sigara, operasyon öncesinde süpürasyon varlığı, 8 mm'den derin başlangıç sondalanan cep derinlikleri ve uygun olmayan post-operatif plak kontrolü gibi çok sayıda faktör bulunmaktadır (21). Ayrıca, implant yüzey özellikleri de tedavi sonuçları üzerinde etkili olan önemli bir faktördür.

İmplantoplastiyi takiben 3. yılda interproksimal kemik seviyelerinin stabil kaldığı, buna karşın kontrol grubunda radyografide belirgin kemik kaybı olduğu gözlenmiştir (22). Rezektif tedavi sonrasında daha ileri kemik kaybı gözlenip gözlenmeyeceği peri-implant mukozada 5 mm'yi geçmeyen sığ ceplerin varlığı ve kontrol seanslarında sondalamada kanamanın olmamasına bağlıdır (20).

OGMENTASYON YÖNTEMLERİ

Ogmentasyon tedavisinin amaçları peri-implant dokularda enflamasyonun çözümlenmesinin yanı sıra kemik defektlerinin rejenerasyonu, re-osteointegrasyonun sağlanması ve implant çevresinde yumuşak doku çekilmesinin engellenmesidir. Radyografide implant çevresindeki kemik defektinde dolun gözlenmesi re-osteointegrasyonun gerçekleştiğine işaret etmez. Re-osteointegrasyon terimi, peri-implantitis oluşması sırasında kemik-implant temas alanının kaybolması ile mikrobiyal kolonizasyona açık hale gelen implant yüzeylerinde yeni kemik oluşumu ve yeniden osteointegrasyonun gerçekleşmesi anlamına gelmektedir. Re-osteointegrasyonun değerlendirilebilmesi için histolojik analiz yapılmalıdır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda peri-implantitisin rekonstrüktif tedavisinde kemik içi defektin dolunu (%76,14 ± 39,50) ve re-osteointegrasyon (%29,41 ± 31,08) histolojik olarak gösterilmiştir (24,25). Radyografik olarak marjinal kemik kazancı ve re-osteointegrasyonun izlendiği gözlenirse de insanlarda daha önce kontamine olmuş implant yüzeylerinde ogmentasyon sonrası yeni kemik oluşumunu gösteren az sayıda histolojik kanıt bulunmaktadır (26, 27).

15. Periodontoloji Avrupa Çalışmayı fikir birliği raporlarına göre ogmentasyon yöntemleri keratinize mukozanın yeterli olduğu, en az 3 mm derinliğe sahip, 3 veya 4 duvarlı krater tarzındaki kemik içi defektlerde uygulanmalıdır (23).

Rekonstrüktif tedavi uygulanan peri-implantitis olgularının büyük çoğunluğunda 6 aydan 10 yıla kadar olan takip sonucunda klinik ve radyografik olarak başlangıca göre iyi sonuçlar elde edilmiştir (28).

Peri-implantitis tedavisi amacıyla uygulanan ogmentasyon işlemleri sırasında yüzey dekontaminasyonu amacıyla mekanik, kimyasal yöntemler, lazer ve ozon tedavileri ya da kombine yöntemler kullanılmaktadır (20). Farklı dekontaminasyon yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirildiği 12 ay takipli bir çalışmada ek olarak ozon terapi kullanımında, steril serum solüsyonu ile dekontaminasyona oranla belirgin olarak daha fazla kemik dolumu gözlemlendiği bildirilmiştir (29). Buna karşın bir sistematik derlemede, peri-implantitis lezyonlarının rekonstrüktif tedavisinde herhangi bir implant yüzey dekontaminasyon yönteminin üstünlüğünü gösteren klinik veri olmadığı bildirilmiştir (28).

İyileşme esnasında sistemik antibiyotiklerin etkinliği ile ilgili olarak ogmentasyon sonrasında ek faydaları olup olmadığını veya gömülü ya da gömülü olmayan implantlarda iyileşmeye katkılarını değerlendiren karşılaştırmalı çalışma bulunmamasına karşın (28), klinisyenlere mümkün olduğunca implantın gömülü bırakılarak, primer yara kapanması ile plaktan bağımsız, korunaklı fizyolojik bir iyileşme ortamının oluşturulması önerilmektedir (30). Ayrıca mümkünse, cerrahi girişim sırasında üst yapının uzaklaştırılması önerilmektedir (30).

Kemik içi peri-implant defektlerin ogmentasyonu amacıyla otojenik, allojenik, heterojenik veya alloplastik partikül kemik greftleri ile beraber bariyer membranlar kullanılır. Ogmentasyon işlemlerinde otojen greftlerin kullanımı hala altın standart olmakla beraber heterojenik greft kullanımının otojen greftlere göre klinik ve radyografik olarak daha iyi sonuçlar verdiğini gösterilmiştir (31). Hidroksiapatit gibi alloplastik materyallerle kıyaslandığında heterojenik kemik greftleri ile daha iyi klinik sonuçlar alınmaktadır (32). Kemik greft materyallerinin radyopasitelerindeki farklılıklar nedeniyle çalışmaların sonuçları dikkatle değerlendirilmelidir. Rezorbe olabilen ve olmayan bariyer membranların değerlendirildiği çalışmaların sonuçları çelişkilidir (20). Günümüzde rekonstrüktif cerrahi işlemlerin uzun dönem klinik sonuçlarında herhangi bir materyalin veya membranın diğerlerine göre daha üstün olduğunu destekleyen kanıt bulunmamaktadır (30).

Peri-implantitisin rekonstrüktif tedavisinde ek olarak mine matriks türevleri, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, kemik morfogenetik proteinlerini içeren heterojenik greftler, vasküler endotelial büyüme faktörü, trombosit zengin fibrin membran gibi biyolojik olarak aktif materyallerin kullanımının ek bir fayda sağlayıp sağlamadığını değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (33-39). İmplant çevresinde kemik dolumu amacıyla sadece açık flep cerrahisi ve ek olarak mine matriks türevlerinin karşılaştırıldığı 5 yıllık takip çalışmasında klinik değişkenler açısından gruplar arasında bir fark gözlenirse de mine matriks türevlerinin uygulandığı grupta 12. ayda marjinal kemik seviyelerinin daha yüksek olduğu göz-

lenmiştir. Fakat 3 ve 5. Yıllar arasında gruplar arasında marjinal kemik seviyeleri açısından bir fark gözlenmemiştir (33).

İmplant uygulanmış olan bölge, kemik defektinin tipi ve implantın yüzey özellikleri rekonstrüktif peri-implantititis tedavisinin sonuçları üzerinde etkili olan faktörlerdir (20). Özellikle üst çenede 5 mm'den az sondalanan cep derinliği, sondalamada kanama ve süpürasyonun olmaması, daha ileri kemik kaybının olmaması ve radyografik olarak en az 1 mm kemik dolumu gözlenmesi kriterleri ile değerlendirilen başarı oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29). Ayrıca ogmentasyon ile çevresel kemik defektlerinde, dehissens defektlerine göre daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir (40). İmplant yüzey özelliklerinin etkisi değerlendirildiğinde ise sondalamada kanama, sondalanan cep derinliği ve plak indeksinde azalma miktarı asit ile pürüzlendirilmiş implant yüzeylerinde titanyum plazma ile pürüzlendirilmiş yüzeylere göre daha fazladır (41).

Rekonstrüktif tedavi sonuçlarının en az 6 aylık iyileşme periyodunu takiben değerlendirilmesi önerilmektedir (23). Tedavinin başarısı enflamasyon belirtilerinin ortadan kalkması, sondalanan cep derinliğinin 5 mm'den az olması, daha ileri kemik kaybının olmaması, en az 1 mm radyografik kemik dolumunun gerçekleşmesi ve yumuşak doku çekilmesinin 1 mm'den az olması (estetik alanda 0,5 mm'den daha az) kriterleri ile değerlendirilir (20).

KOMBİNE TEDAVİ

Peri-implantitis gözlenen bölgelerin büyük çoğunluğunda (%79) kemik üstü ve kemik içi defektler kombine olarak bir arada bulunurlar (42). Kombine tedavi yaklaşımında defektin kemik üstü bileşeninde uygulanan implantoplastiyi takiben kemik içi bileşenin ogmentasyon ile tedavisi gerçekleştirilir (40). Kombine tedavi yöntemleri ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (20). İleri olgularda tedaviyi takiben bukkal yüzeyde uygulanan bağ doku grefti ile yumuşak doku yüksekliğinin artırılması mümkündür (43). Kombine rezektif ve rekonstrüktif tedavilere ek olarak yumuşak doku grefti uygulamalarının ileri peri-implantitis olgularının tedavi sonuçlarına ek fayda sağladığını gösteren sınırlı kanıt olmasına karşın cerrahi tedavi öncesinde implant çevresinde hareketsiz, keratinize mukoza yüksekliği ve kalınlığının artırılması mantıklı bir yaklaşımdır (30).

DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

Tedaviyi takiben destekleyici tedavi protokolüne uyumun zayıf olduğu olgularda mukozada kanama, artmış sondalanan cep derinlikleri, alveolar kemik kaybı ve nihayetinde implant kaybı çok daha sık görülmektedir (44). Başarılı peri-implan-

titis tedavisi sonrasında hasta bireyselleştirilmiş destekleyici tedavi programına dahil edilmeli ve hekim ve hasta tarafından implant ve diş yüzeylerinden biyo-filmin uzaklaştırılması sağlanmalıdır (45). Destekleyici tedavi aralıkları hastanın gereksinimleri ve risk profili göz önünde bulundurularak her 3-6 ayda bir olacak şekilde düzenlenmelidir (45).

SONUÇ

Her geçen yıl sayısı artmakta olan ve doğal diş çevresinde gözlenen hastalıklara nazaran çok daha hızlı ilerleyen peri-implantitis olguları klinikte hekimler için tedavi edilmesi güç olgulardır. Peri-implantitise neden olabilen hekim ve hasta ilişkili faktörlerin implant tedavisi öncesinde dikkatle değerlendirilmesi ile peri-implantitisin önlenmesi büyük önem arz etse de hastalık oluşuktan sonra uygun tedavi planlaması ve destekleyici tedavi protokolü ile başarılı sonuçlar elde etmek mümkündür. Kemik üstü defektlerde açık flep cerrahisi veya rezektif yöntemler cep derinliğini azaltmada etkilidirler, fakat tedavinin uzun dönem etkisi sınırlıdır. Kemik içi veya kombine defektlerde rekonstrüktif yöntemler uygulanabilir. Preklinik araştırmalarda, hastalık nedeniyle kontamine olmuş implant yüzeylerinde yeniden kemik oluşumu ile re-osteointegrasyonun gerçekleşebildiği gösterilmiştir ve tedavinin etkinliği implantın yüzey özellikleri ve dekontaminasyonun sağlanmasına bağlıdır. Rekonstrüktif işlemleri takiben radyografik kemik dolumu gösterilmiş olsa da klinik sonuçların değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalarına gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF, Barboza Edos S. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(3):377-388.
2. Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27:376-382.
3. Rocuzzo A, Stahli A, Monje A, Sculean A, Salvi GE. Peri-Implantitis: a clinical update on prevalence and surgical treatment outcomes. *J Clin Med.* 2021;10(5):1107.
4. Schwarz, F, Becker, J, Civalo, S. et al. Onset, progression and resolution of experimental peri-implant mucositis at different abutment surfaces: a randomized controlled two centre study. *J Clin Periodontol.* (2018a). 45, 471-483.
5. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of Workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018; 45:286-291.
6. Derks J, Schaller D, Håkansson J, et al. Peri-implantitis-onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol.* 2016;43(4):383-388.
7. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:282-285.

8. Schwarz F, Schmucker A, Becker J. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent.* 2015;1(1):22.
9. Berglundh T, Derks J, Lang NP, Lindhe J. Surgical Treatment of Peri-implantitis In: Land NP, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M (eds.) *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 7th ed. p.835-847.
10. Keeve PL, Koo KT, Ramanauskaite A, Romanos G, Schwarz F, Sculean A, Khoury F. Surgical Treatment of Periimplantitis With Non-Augmentative Techniques. *Implant Dent.* 2019 Apr;28(2):177-186.
11. Figuero E, Graziani F, Sanz I, et al. Management of peri-implant Mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2014;66(1):255-273.
12. Hallström H, Persson GR, Lindgren S, et al. Open flap debridement of peri-implantitis with or without adjunctive systemic antibiotics: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017;44(12):1285-1293.
13. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Mombelli A, et al. Anti-infective Surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(2):205-210.
14. Cha JK, Lee JS, Kim CS. Surgical therapy of peri-implantitis with local minocycline: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Dent Res.* 2019;98(3):288-295.
15. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Mombelli A, et al. Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(1):1-6.
16. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Persson GR. Surgical treatment of peri-implantitis lesions with or without the use of a bone substitute-a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018;45(10):1266-1274.
17. Papadopoulos CA, Vouros I, Menexes G, et al. The utilization of a diode laser in the surgical treatment of peri-implantitis. A randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2015;19(8):1851-1860.
18. Renvert S, Polyzois I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontol 2000.* 2018;76(1):180-190.
19. Cha JK, Paeng K, Jung UW, Choi SH, Sanz M, Sanz-Martín I. The effect of five mechanical instrumentation protocols on implant surface topography and roughness: A scanning electron microscope and confocal laser scanning microscope analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2019 Jun;30(6):578-587.
20. Schwarz F, Jepsen S, Obreja K, Galarraga-Vinueza ME, Ramanauskaite A. Surgical therapy of peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2022; 88:145-181.
21. de Waal YCM, Raghoobar GM, Meijer HJA, et al. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(12):1485-1491.
22. Romeo E, Lops D, Chiapasco M, et al. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: Radiographic outcome. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18:179-187.
23. Jepsen S, Schwarz F, Cordaro L, et al. Regeneration of alveolar ridge defects. Consensus report of Group 4 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *J Clin Periodontol.* 2019;46:277-286.
24. Schwarz F, Sahm N, Mihatovic I, et al. Surgical therapy of advanced ligature-induced peri-implantitis defects: cone-beam computed tomographic and histological analysis. *J Clin Periodontol.* 2011;38(10):939-949.
25. Almohandes A, Carcuac O, Abrahamsson I, et al. Re-osseointegration following reconstructive surgical therapy of experimental peri-implantitis. A pre-clinical in vivo study. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(5):447-456.
26. Wohlfahrt JC, Aass AM, Ronold HJ, et al. Micro CT and human histological analysis of a peri-implant osseous defect grafted with porous titanium granules: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26(1):9-14.

27. Fletcher P, Deluiz D, Tinoco EM, et al. Human histologic evidence of reosseointegration around an implant affected with peri-implantitis following decontamination with sterile saline and antiseptics: a case history report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(4):499-508.
28. Ramanauskaite A, Obreja K, Sader R, et al. Surgical treatment of periimplantitis with augmentative techniques. *Implant Dent.* 2019;28(2):187-209.
29. Isler SC, Unsal B, Soysal F, et al. The effects of ozone therapy as an adjunct to the surgical treatment of peri-implantitis. *J Periodontal Implant Sci.* 2018;48(3):136-151.
30. Khoury F, Keeve PL, Ramanauskaite A, et al. Surgical treatment of peri-implantitis consensus report of Working Group 4. *Int Dent J.* 2019;69:18-22.
31. Aghazadeh A, Rutger Persson G, et al. A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: results after 12 months. *J Clin Periodontol.* 2012;39(7):666-673.
32. Schwarz F, Sahm N, Bieling K, et al. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up report. *J Clin Periodontol.* 2009;36(9):807-814.
33. Ished C, Holmlund A, Renvert S, et al. Effectiveness of enamel matrix derivative on the clinical and microbiological outcomes following surgical regenerative treatment of peri-implantitis. A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2016;43(10):863-873.
34. Ished C, Svenson B, Lundberg P, et al. Surgical treatment of peri implantitis using enamel matrix derivative, an RCT: 3 and 5-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 2018;45(6):744-753.
35. Mercado F, Hamlet S, Ivanovski S. Regenerative surgical therapy for peri-implantitis using deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen, enamel matrix derivative and doxycycline-A prospective 3-year cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(6):583-591.
36. Froum SJ, Froum SH, Rosen PS. A regenerative approach to the successful treatment of peri-implantitis: a consecutive series of 170 implants in 100 patients with 2 to 10-year follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2015;35(6):857-863.
37. Sarmiento HL, Norton M, Korostoff J, et al. Surgical alternatives for treating peri-implantitis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2018;38(5):665-671.
38. Guler B, Uraz A, Yalim M, et al. The comparison of porous titanium granule and xenograft in the surgical treatment of peri-implantitis: a prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(2):316-327.
39. Wiltfang J, Zernial O, Behrens E, et al. Regenerative treatment of peri-implantitis bone defects with a combination of autologous bone and a demineralized xenogenic bone graft: a series of 36 defects. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(3):421-427.
40. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, et al. Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(5):449-455.
41. Rocuzzo M, Pittoni D, Rocuzzo A, et al. Surgical treatment of peri-implantitis intrabony lesions by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen: 7-year- results. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(16):1577-1583.
42. Schwarz F, Herten M, Sager M, et al. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2):161-170.
43. Schwarz F, Sahm N, Becker J. Combined surgical therapy of advanced peri-implantitis lesions with concomitant soft tissue volume augmentation. A case series. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(1):132-136.
44. Ramanauskaite A, Tervonen T. The efficacy of supportive peri implant therapies in preventing peri-implantitis and implant loss: a systematic review of the literature. *J Oral Maxillofac Res.* 2016;7(3):e12.
45. Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, et al. Group 4 ITI consensus report: risks and biologic complications associated with implant dentistry. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(16):351-358.