

**REGENERATIIVISET KIRURGISET HOITOMENETELMÄT PERI-
IMPLANTTIIN HOIDOSSA**

Silas Johannsson
Hammaslääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen Yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Hammaslääketieteen yksikkö/Parodontologia
Kesäkuu 2020

TIIVISTELMÄ

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Hammaslääketieteen yksikkö

Hammaslääketieteen koulutusohjelma

SILAS JOHANNSSON

Opinnäytetutkielma 40 sivua

Tutkielman ohjaaja: Prof. Päivi Mäntylä

Kesäkuu 2020

Avainsanat: Access flap, augmentaatio, osseointegraatio, osteokonduktiivinen, osteoinduktiivinen, osteopromotiiva, peri-implanttimukoosa, peri-implantiitti, regeneratiivinen, rekonstruktiivinen, resektiivinen, dekontaminaatio, intraosseaalinen, supraosseaalinen, kliininen kiinnitystaso CAL

Peri-implantiitti heikentää implantin ennustetta ja voi johtaa pahimmassa tapauksessa implantin menettämiseen. Peri-implantiitti ilmenee kliinisesti ympäröivän limakalvon punoituksena, turvotuksena, ja verenvuotona. Peri-implantiitissa implanttia ympäröivä implanttisulkus syvenee ja luutukea/osseointegraatiota menetetään. Myös märkävuotoa voi esiintyä. Implantoinnissa on huomioitava peri-implantiitin etiologiset tekijät ja tehdä potilasvalinta sen mukaan. Ennusteen arvioinnissa tulee huomioida potilaan yleissairaudet, tupakointi- ja parodontiittihistoria ja aikaisemmin menetetyt implantit sekä potilaan omahoidon taso. Peri-implantiitin hoidossa tulee ensilinjan hoito olla konservatiivista eli mekaaninen puhdistaminen implanteille suunniteltujen instrumenttien avulla. Kirurgiseen hoitoon siirryttäessä tulee hoitotekniikoiden valinnassa arvioida peri-implantiitin vaikeusaste, luudefektin muoto eli morfologia sekä käytettävissä olevien tekniikoiden ja materiaalien riskit. Potilaan säännöllinen ylläpitohoito ja seuranta ovat oleellisessa asemassa peri-implantiitin ehkäisyssä. Tämän kirjallisuuskatsauksen tehdyn tutkimuksen tarkoituksena on vertailla ja tutkia peri-implantiitin hoidossa käytettäviä regeneratiivisia tekniikoita ja materiaaleja sekä tarkastella niiden toimivuutta ja riskejä. Tutkimushypoteesina on, että regeneratiiviset tekniikat johtavat ennustettavampaan hoitotulokseen, kuin konservatiivinen ei-kirurginen hoito. Toisena hypoteesina on, että regeneratiivisten tekniikoiden välillä on eroavaisuuksia hoitotuloksissa. Tutkimusta pohjustamaan tehtiin systemaattinen kirjallisuushaku, käyttäen PubMed -ja Dentistry & Oral Sciences Source (EBSCO) sekä SCOPUS-tietokantoja. Hakulauseina käytettiin (reconstructive surgical therapy OR regenerative surgical therapy) AND peri-implantitis, aikavälinä 10 viime vuotta. Hakuun sisällytettiin englanninkielisiä artikkeleita. Systemaattisen haun tuloksena oli 56 artikkelia, joista kahdeksan sisällytettiin työn tutkimusosaan ja kahdeksan artikkelia sisällytettiin pohjustamaan peri-implantiitin ja regeneratiivisen kirurgian taustoja. Yleistä konsensusta regeneratiivisten tekniikoiden ja materiaalien vaikutuksesta peri-implantiitin hoitoon ei tutkimustulosten perusteella ole. Johtuen lukuisista eri menetelmistä ja pienistä tutkimusjoukoista sekä eripituisista seuranta-ajoista, tämän opinnäytetyön tulosten perusteella ei ole mahdollista tehdä selkeitä johtopäätöksiä regeneratiivisen kirurgian toimivuudesta ja riskeistä peri-implantiitin hoidossa.

1 JOHDANTO	1
2 PERI-IMPLANTIITIN MEKANISMI JA ETIOLOGIA.....	3
2.1 Peri-implanttikudosten normaalianatomia	3
2.2 Osseointegraatio	4
2.3 Peri-implantiitin määritelmä	5
2.4 Peri-implantiitin riskitekijät	6
2.5 Patogeneesi	9
3 PERI-IMPLANTIITIN HOIDON VAIHEET	10
3.1 Ei-kirurginen hoito	10
3.2 Peri-implantiitin aiheuttamien luudefektien luokittelu	11
3.3 Kirurginen hoito	13
4 REGENERATIIVINEN KIRURGIA	15
4.1 Potilasvalinta	15
4.2 Regeneratiivisen kirurgian tavoitteet ja tekniikat	16
4.3 Regeneratiivisen kirurgian materiaalit ja käytetyt menetelmät	17
4.4 Komplikaatioita aiheuttavat tekijät	17
5. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	19
6. AINEISTO JA MENETELMÄT	19
7. TULOKSET	20
7.1 Tutkielmaan sisällytetyt tutkimukset ja niiden tutkimusasetelmat	20
7.2 Tutkimuksissa saavutetut hoitotulokset	26
8 POHDINTA	31
9 LÄHDELUETTELO	34

1 JOHDANTO

Peri-implantiitti eli tulehdus implantin ympärillä käsittää sekä pehmytkudokset että implanttia ympäröivän luukudoksen. Tulehdus etenee hoitamattomana pehmytkudoksista luuhun. Tulehduksessa bakteerien aineenvaihduntatuotteet indusoivat isännän vasteen sekä luuta hajottavien osteoklastien lisääntymisen. Implanttimukoosassa alkaa välittäjäaineiden tuotanto, mikä edelleen aktivoi osteoklasteja. Myös osteoblastien toiminta ja määrä vähenevät. (1)

Tutkimusten mukaan peri-implantiittia aiheuttava mikrobisto vastaa pääosin parodontiitin mikrobikantaa, mutta esimerkiksi *Staphylococcus aureus* esiintyy enemmän peri-implantiitin biofilmissä ja sillä on todettu olevan suuri affiniteetti titaaniin. (2)

Peri-implantiittidiagnoosi perustuu sekä kliiniseen että radiologiseen tutkimukseen. Verenvuoto implantin ympärillä ientaskumittarilla tutkittaessa, punoittava mukoosa sekä turvotus ja kipu ovat ensimmäisiä merkkejä implanttia ympäröivän mukoosan reversiibelistä tulehduksesta eli perimukosiitista. (3) Syventynyt implanttitasku sekä röntgenkuvista havaittava luukato eli osseointegraation menetys kertovat tulehduksen edenneen peri-implantiitiksi. Myös purentakuormitus yhdessä bakteerien indusoiman inflammaation kanssa voi aiheuttaa luukatoa implantin ympärillä, mikä hyvä huomioida diagnoosia tehdessä. (4)

Biofilmiä muodostuu implantin ympärille samalla tavoin, kuin luonnon hampaan ympärille, joten biofilmin säännöllinen hajottaminen ja plakkiretenttioiden puhdistaminen on perimukosiitin ja peri-implantiitin ehkäisyä ja ensilinjan hoitoa. Kudoksen inflammaation hallinta konservatiivisella hoidolla on aina ensimmäinen toimenpide peri-implantiitin hoidossa. Joskus myös implanttikruunut voidaan irrottaa ja implantin jatkeosa eli abutmentti puhdistaa osana tulehduksen hoitoa. (5, 6, 7)

Tutkimusten mukaan biofilmin ja implantin pintarakenteiden mekaaninen puhdistus tulee aina olla peri-implantiitin ensilinjan hoitoa, muttei useinkaan yksin riittä tulehduksen rauhoittamiseen. Mekaaninen puhdistus tulee tehdä implanteille suunnatuilla kyreteillä ja ultraäänikärjillä, jotta vältetään vahingoittamista implantin pintarakennetta. Mekaanisen

hoidon tukena on kokeiltu paikallisia ja systeemisiä antibiootteja, klooriheksidiini-huuhteluita sekä laser-hoitoa ja jauhepuhdistinta.

Pintarakenteiden puhdistamisen tarkoitus on edesauttaa re-osseointegraatiota. Mekaanisella puhdistuksella joko yksinään tai yhdistettynä edellä mainittuihin tukihoitoihin ei kuitenkaan saada implantin menettämää luukudosta palautumaan ennalleen. Peri-implantiitin hoidossa tarvitaan aina lisäksi olosuhteista riippuen joko resektiivistä tai regeneratiivista kirurgiaa.

Niissä tapauksissa, joissa konservatiivisella hoidolla ei saavuteta riittävää tulehduksen hallintaa ennen suunniteltua regeneratiivista toimenpidettä, kirurgisessa ns. access flap -avauksessa (limakalvoperiostiläpän elevaatio) implantin pintarakenteet ja peri-implantiitin aiheuttama luudefektit paljastetaan. Läppäavauksessa implantin pintarakenteiden ja tulehtuneen kudoksen käsittely on mahdollista ja implantin pintarakenteiden puhdistaminen eli dekontaminaatio saadaan toteutettua. Toimenpidealueen parannuttua myöhemmin on mahdollista tehdä regeneratiivinen toimenpide (5, 6, 7)

Regeneratiivisessa toimenpiteessä kudusrakenteiden paranemista ja kasvua eli regeneraatiota edistävien tekniikoiden käyttö peri-implantin aiheuttamien defektien korjaamiseen on tutkimusten perusteella todettu jossain määrin toimivaksi tavaksi hoitaa peri-implantiittia. (5, 6, 7). Dekontaminaatiotekniikan ja regeneratiivisten keinomateriaalien valinnan vaikutuksia saavutettavaan hoitotulokseen tuleekin arvioida jatkuvasti muuttuvan tutkimustiedon perusteella. (5, 6, 7)

2 PERI-IMPLANTTIIN MEKANISMI JA ETIOLOGIA

2.1 Peri-implanttikudosten normaalianatomia

Parodontaalikudokset luonnon hampaan ympärillä ja peri-implanttikudokset implantin ympärillä muistuttavat toisiaan rakenteeltaan ja histologisesti, mutta eroavat kuitenkin tietyiltä osin toisistaan. Peri-implanttikudokset jaetaan pehmyt ja kovakudoksiin. Pehmytkudoksia implantin ympärillä kutsutaan peri-implanttimukoosiksi. Peri-implanttimukoosa muodostuu implantoinnin jälkeisen kudosten paranemisen yhteydessä. (7, 8).

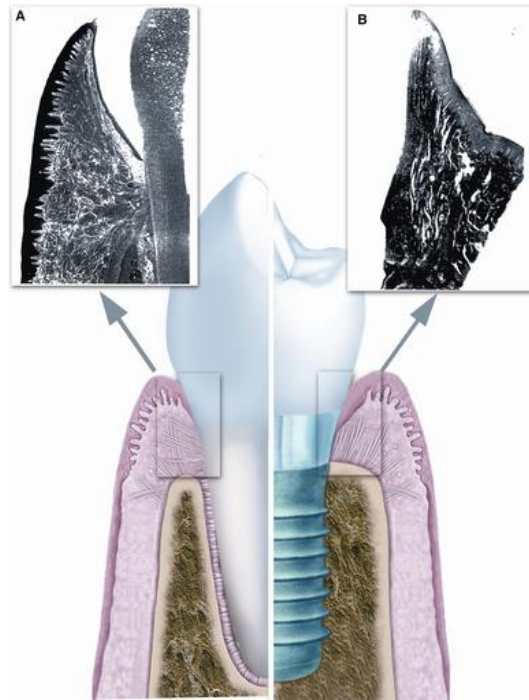
Terve peri-implanttimukoosa koostuu keratinisoituneesta tai ei-keratinisoituneesta oraaliepiteelistä, joka jatkuu syvemmällä implantin ympärillä sulkulaarisena epiteelinä, sekä luuharjanteen yläpuolella sijaitsevasta sidekudoksesta. Implantointialueen haavanreunojen epiteelisolut sitoutuvat implantin supraosseaaliseen pintaan hemidesmosomaalisten sidosten välityksellä muodostaen tyvikalvon kaltaisen liitoksen, joka muistuttaa luonnon hampaan junktionaalista epiteeliä. (7, 8, 9)

Implantin supraosseaalisen pinnan kanssa kulkee yhdensuuntaisesti kollageenisäikeitä, jotka lähtevät alveoliharjanteen tasolta alveoliluun periostista ja kulkevat implantin pinnan kanssa yhdensuuntaisesti marginaalisen peri-implanttimukoosan rajalle, toisin kuin luonnon hampaan juuripinnan sementtiin kohtisuoraan kiinnittyvät parodontaaliligamentista peräisin olevat supra-alveolaariset Sharpeyn säikeet. (1, 6, 8, 9)

Peri-implanttimukoosan verisuonitus on peräisin supraperiostealisista verisuonista (9). Implantin ja epiteelin välinen liitos suojaa implanttia mikrobi-invaasiolta ja edesauttaa osseointegraation eli luuimplanttiliitoksen ylläpitoa. Terveessä peri-implanttikudoksessa ei havaita tulehduksen merkkejä, kuten punoitusta, turvotusta ja verenvuotoa taskumittauksen yhteydessä, myöskään luukatoa ei esiinny. Syventynyttä implanttisulkusta kutsutaan implanttitaskuksi, joka kehittyy kun implantti-epiteeliliitos pettää. Implantin ympärillä ei ole parodontaaliligamenttia eikä luonnon hampaan juurisementtiä, vaan implantti on suoraan kontaktissa ympäröivän luun kanssa osseointegraation kautta (kuva 1).

Perimukosiitin diagnostiikassa huomio tulee kiinnittää tulehduksen merkkeihin ja mahdollisiin potilaan oireisiin. Vuotolinja sulkuksen suulla tai tihkumainen vuoto

taskumittauksen yhteydessä sekä muut tulehduksen merkit yhdessä viittaavat vahvasti perimukosiittiin. Lisäksi märkävuotoa voi esiintyä. (8, 10)



Kuva1. Poikkileikkaus luonnonhampaasta ja implantista. (9)

2.2 Osseointegraatio

Osseointegraatio on dynaaminen prosessi, jossa luu integroituu siihen asetetun biomateriaalin, kuten titaani-implantin, polymeerin, keraamin, luonnon biomateriaalin tai komposiitin eli yhdistelmämaterialin kanssa. Luun kanssa käytettävien biomateriaalien tulee olla kudostähtäviä, osteoindusiivisia, osteokonduktiivisia ja osteopromotoivia. Biomateriaaleja kutsutaan osteopromotoiviksi, kun ne edistävät luun kasvua, ovat huokoisia ja mekaanisilta ominaisuuksiltaan vastaavat biologista luuta. Osteoindusiivisuus tarkoittaa biomateriaalin kykyä indusoida mesenkymaalisten kantasolujen erilaistumista osteoblasteiksi. Osteokonduktiivisuus tarkoittaa, että biomateriaali on pintarakenteeltaan sellainen, joka sallii luun kasvun. (11, 12)

Osseointegraation muodostumisessa esiintyy sekä primääristabiliteetti että sekundaarinen stabiliteetti. Implantoinnin jälkeinen osseointegraation kehittyminen voidaan jakaa neljään vaiheeseen, joista ensimmäisessä tapahtuu hemostaasi ja hyytymän muodostuminen. Toisessa vaiheessa muodostuu granulaatiokudosta, kolmannessa vaiheessa uudisluun muodostusta ja neljännessä vaiheessa tapahtuu luun remodellaatio eli

uudelleenjärjestäytyminen. Primääristabiliteetti syntyy heti implantoinnin yhteydessä, kun luuhun asetettu implantti on suorassa kontaktissa ympäröivään luuhun. Primääristabiliteettiin vaikuttavat implantin pintarakenne, halkaisija, pituus, kierrakerakenne, kartiomaisuus ja sylinterimäisyys. (13)

Implantointisyvyys, implanttia ympäröivän luun määrä ja tiheys sekä luun ikä vaikuttavat primääristabiliteetin muodostumiseen. Implantoinnin jälkeen primääristabiliteetti heikkenee, koska implanttia ympäröivä luu resorboituu, kun biologinen luukontakti implantin ympärille alkaa muodostua eli syntyy sekundaaristabiliteetti. Muodostuva luu on aluksi trabekulaarista, mutta tiivistyy ajan kuluessa. Sekundaaristabiliteetin muodostumiseen vaikuttaa implanttia ympäröivän luun tiheysominaisuudet sekä implantin sijainti leukaluussa. Tutkimusten perusteella riittävä määrä sekä tiivistä että trabekulaariluuta tarvitaan, jotta implantin totaalistabiliteetti olisi mahdollisimman hyvä. Osseointegraation menetys on monitekijäinen kokonaisuus, johon voivat vaikuttaa esimerkiksi operatöörin kokemus, implantoinnissa käytetty implanttisysteemi, immunologiset reaktiot implantista vapautuville titaanipartikkeleille (implantin korroosio), ja luumetaboliaan vaikuttavat lääkkeet. (14)

Peri-implantiitti aiheuttaa osseointegraation heikentymistä ja pitkälle edenneessä peri-implantiitissa osseointegraation menetys voi johtaa implantin menettämiseen, mikäli tulehdusta ei saada kuriin ja implantin stabiliteettia palautettua.

2.3 Peri-implantiitin määritelmä

Peri-implantiitti määritellään implanttia ympäröivien kudosten patologiseksi tilaksi, joka ilmenee tulehduksena peri-implanttimukoosassa ja implanttia ympäröivässä luussa. Perimukosiitti eli tulehdus implanttimukoosassa edeltää peri-implantiittia. Peri-implantiitin kliininen kuva on pehmytkudosten tulehdus, joka voidaan havaita taskumittauksen yhteydessä esiintyvänä verenvuotona ja implanttisulkusten syventymisenä kuormituksen alkutilanteeseen verrattuna. Myös märkävuotoa voi esiintyä. Etenevä luukato implantin ympärillä voidaan havaita kliinisen tutkimuksen lisäksi röntgenkuvista. Implantista on suositeltavaa olla röntgenkuva alkutilanteesta, johon verrata. Peri-implantiitin ensimmäiset merkit saattavat näkyä jo implantoinnin jälkeisenä seuranta-aikana ja tulehdus edetä hyvin nopeasti kiihtyvään tahtiin. (3, 4, 8, 10)

Kliinisessä tutkimuksessa tulee huomioida suun yleinen hygieniataso, plakin määrä implantin ympärillä ja käyttää 0,25 N voimaa taskumittauksessa. Yksittäinen pistemäinen vuoto implantin kohdalla saattaa johtua esimerkiksi taskumittauksen aiheuttamasta traumasta implanttimukoosassa. Luukatoa implantin ympärillä saa olla korkeintaan kaksi millimetriä implantoinnin jälkeen ensimmäisen vuoden aikana tapahtuneen remodellaation jälkeen. (3, 8, 10)

Kliininen tutkimus on tärkeässä roolissa peri-implantiitin diagnosoinnissa ja ehkäisyssä. Suun, hampaiden ja implanttien säännöllinen tutkimus tulee tehdä jokaisen implantteja saaneen potilaan kohdalla, jotta pystytään tarpeeksi ajoissa puuttumaan tulehduksen etenemiseen ja välttämään implanttien menetyksiltä.

2.4 Peri-implantiitin riskitekijät

Etiologisten tekijöiden huomioiminen implantointia suunniteltaessa on tärkeää. Potilaan yleissairaudet ja elintavat saattavat heikentää implantin ennustetta. Diabetes, tupakointi, heikko omahoito, ylläpito- ja kontrollien puute ovat riskitekijöitä peri-implantiitin muodostumiselle. (3, 15)

Systemisairaudet, kuten diabetes, hidastavat tulehdusten paranemista, kuormittavat puolustusjärjestelmää ja ovat riskitekijöinä peri-implantiitille (16). Korkeat veren sokeriarvot diabeetikoilla saattavat altistaa sydän- ja verenkiertoelimistön ongelmille, munuaisten vajaatoiminnalle, ruuansulatuskanavan sairauksille ja esimerkiksi tekonivel tulehduksille. Lisäksi tutkimusten mukaan krooninen hyperglykemia hidastaa osseointegraatiota ja heikentää implantin stabiliteettia ja aikaansaa osteoklastien epänormaalia erilaistumista. (3)

Tutkimustulokset hyperglykemian vaikutuksista implantoinnin onnistumiseen ja ennusteeseen ovat kuitenkin ristiriidassa keskenään, johtuen muun muassa eroavaisuuksista tutkimusprotokollissa ja lyhyistä seuranta-ajoista. Yleinen konsensus on, että diabetesta sairastavalla potilaalta tulee säännöllisesti kontrolloida verensokeriarvot, eikä huonossa hoitotasapainossa olevalle diabeetikolle tule asentaa implantteja. (3, 17, 18)

Huono omahoidon taso altistaa parodontiumin tulehduksille ja siten myös peri-implantiitille. Biofilmi muodostuu implanttifikstuuran supraosseaaliselle pinnalle ja keraamisen implanttikruunun pinnalle nopeasti implantoinnin jälkeen. Tutkimusten perusteella biofilmin muodostumisessa titaanisille ja keraamisille pinnoille ei ole todettu olevan eroa. Biofilmi terveeseen implantaan ympärillä muistuttaa terveeseen luonnon hampaan biofilmiä, jossa vallitsevina mikrobeina ovat gram-positiiviset sauvat ja kokit. Biofilmin muodostumiseen implantaan ympärille vaikuttaa kuitenkin myös implantaan titaanirakenne sekä potilaan parodontiumin tila. Peri-implantiitissa biofilmi muistuttaa kroonisen parodontiitin biofilmiä, jossa vallitsevat anaerobiset gram-negatiiviset mikrobilajit. Ei ole kuitenkaan olemassa selvää konsensusta peri-implantiittisen biofilmin koostumuksesta. (3, 16, 19)

Tupakoinnin on todettu olevan etiologinen tekijä peri-implantiitin muodostumisessa. Runsas tupakointi lisää tutkimusten mukaan marginaalisen luurajan resorboitumista verrattuna tupakoimattomiin. Tutkimusten mukaan nikotiini ja nikotiinin aineenvaihduntatuote kotiniini haittaavat fibroblastien proliferaatiota ja neutrofiilien toimintaa, heikentävät kiinnityskudoksia sekä aktivoivat osteoklastien ja tulehdussytokiinin toimintaa. Lisäksi nikotiini aiheuttaa verisuonten vasokonstriktiota, verihitulehduksen yhteenliimautumista sekä fibrinogeeni - ja hemoglobiinitasojen nousua ja lisää veren viskositeettia (18). Tupakoinnin vaikutuksista peri-implantiittiriskiin tarvitaan kuitenkin enemmän tutkimusta. (3, 20)

Potilaan parodontiittihistorian on todettu lisäävän peri-implantiittiriskiä. Lyhytkestoisten tutkimusten perusteella parodontiittihistoria ei lisää peri-implantiitin riskiä verrattuna terveisiin potilaisiin. Pitkittäistutkimusten perusteella riski peri-implantiitin muodostumiselle kroonista parodontiittia sairastavilla potilailla on kuitenkin huomattavasti suurempi. Peri-implantiitin riskiä voidaan pienentää säännöllisellä ylläpito- ja hoitolla myös kroonista parodontiittia sairastavilla. (3, 21, 22)

Restauraatioiden suunnittelussa kookkaat tai liian suuret koverat ja kuperat muodot saattavat hankaloittaa oma- ja ylläpitohoitoa sekä hankaloittaa kliinistä tutkimusta, erityisesti taskumittauksia ja diagnostiikkaa. Myös restauration approksimaalisten kontaktipisteiden sijainnilla on merkitystä puhdistettavuuden ja taskumittauksen kannalta. Lisäksi implanttifikstuuran vertikaalinen sijainti, implanttifikstuuran ja abutmentin sekä

restauration koko suhteutettuna toisiinsa vaikuttavat implanttia ympäröivään luurakenteeseen sekä implanttisulkuksen saavutettavuuteen. (3, 23)

Myös pehmytkudosdefektit implantaatioalueella, keratinisoitumaton mukoosa, implanttifikstuuran asento luussa ja sementtiylimäärät ovat peri-implantiitin riskitekijöitä. Abutmentin ja implanttifikstuuran kiinnityksen väliin voi kolonisoitua mikrobeja. Abutmentin materiaali vaikuttaa kudosten paranemiseen ja peri-implantiitin riskiin. Pehmytkudosten paraneminen esimerkiksi kullan ja alumiinin seoksista valmistettujen sekä posliinabutmenttien kohdalla on heikompaa verrattuna zirkonia- ja titaanivalmisteisiin abutmentteihin (9). Lisäksi luun tiheyden on todettu vaikuttavan peri-implantiitin muodostumiseen. Tutkimuksissa maksillaan implantoitujen implanttien ympärillä luuresorbtiio on yleisempää kuin mandibulassa. (3, 24)

Purentavoimien epätasapaino voi olla riskitekijä peri-implantiitin muodostumiseen. Okklusaalivoimat välittyvät tutkimustiedon mukaan implanttikruunun kautta fikstuuraan sekä ympäröivään luuhun soluvälinesteen virtauksena. Luuhun välittyvät purentavoimat aiheuttavat muutoksia osteosyyttien, osteoklastien ja osteoblastien sekä mesenkymaalisten kantasolujen metaboliassa. Liian suuret purentavoimat saattavat haitata osseointegraation tasapainoa ja aiheuttaa implanttia ympäröivän luun resorbtiota. Lisäksi taktiilitunto ja mekanosensorinen tunto, jonka parodontaaliligamentti mahdollistaa, puuttuu implanttien ympäriltä, minkä voidaan ajatella vaikuttavan purentavoimien hienosäätelyyn (3, 24). Tarkkaa mekanismia purentavoimien vaikutuksista solu- ja molekyyylitasolla implantin osseointegraatioon ei kuitenkaan vielä tunneta. (13)

Myös aikaisemmin menetetyt implantit ovat riski-indikaattori peri-implantiitin muodostumiselle. Tutkimusten mukaan onkin tärkeää valita implantointiin oikeanlaiset potilaat sekä tehdä riskien kartoitus potilaan esitietojen perusteella. Lisää tutkimuksia aiemmin implanteja menettäneiden potilaiden peri-implantiitin riskistä tarvitaan. (3, 6, 18, 22)

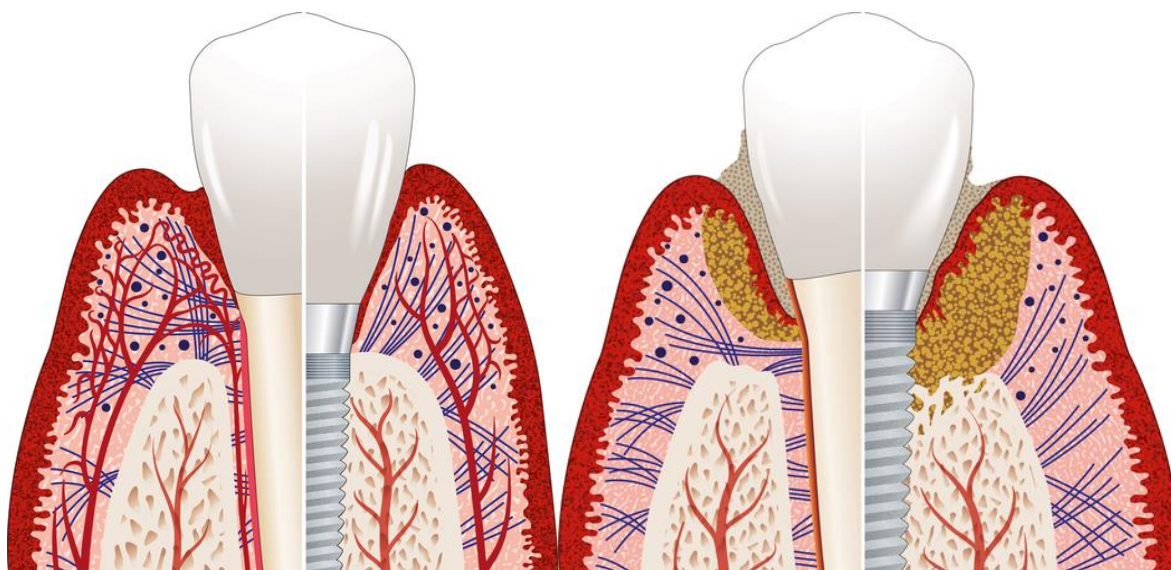
Peri-implantiitin ennaltaehkäisevä hoito voidaan aloittaa jo implantointia suunniteltaessa. Riskitekijät kartoitetaan potilaan esitiedot selvittämällä, jonka jälkeen voidaan arvioida potilaan kelpoisuus implanttihoitoon. Huonosti suunniteltu implanttihoito voi johtaa peri-

implantiittiin ja vaikuttaa myös peri-implantiitin hoitoon. Pahimmassa tapauksessa huono suunnittelu voi johtaa implantin menettämiseen.

2.5 Patogeneesi

Tarkkoja mekanismeja, joilla siirtymä peri-mukosiitista peri-implantiitiksi tapahtuu, ei vielä tunneta. Tutkimusten mukaan plakin indusoima perimukosiitti aikaansaa B- ja T-solulinfiltraatin implanttimukoosaan, joka plakkiärsytyksen jatkuessa etenee implanttia ympäröivään luuhun. (3, 4, 25)

Peri-implantiitin histologia poikkeaa parodontiitin histologiasta siten, että peri-implantiittiset kudokset sisältävät enemmän B-soluja sekä polymorfonukleaarisia leukosyyttejä (PMN) ja makrofageja. Lisäksi on todettu, että peri-implantiittileesiot esiintyvät kooltaan yli kaksinkertaisina parodontaalileesioihin verrattuna. Peri-implanttitaskunesteen tulehdussytokiinien TNF-alfan, IL-1b ja IL-8 ja VEGF sekä sRANK, RANKL ja OPG määrän on todettu kasvavan perimukosiitissa ja peri-implantiitissa verrattuna terveeseen tilanteeseen. (26, 27) Kuvassa 2 on havainnollistettu parodontiitin etenemistä luonnon hampaan ympärillä ja peri-implantiitin etenemistä peri-implanttimukoosassa ja luussa. Peri-implantiitissa tulehdussolulinfiltraatti etenee apikaalisuunnassa suorassa kontaktissa luuhun. (5, 7)



Kuva2. Vasemmassa kuvassa nähdään terveen luonnon hampaan parodontium ja implantin peri-implanttikudokset. Oikeanpuoleisessa kuvassa tilanne parodontiitin ja peri-implantiitin tapauksessa. (7)

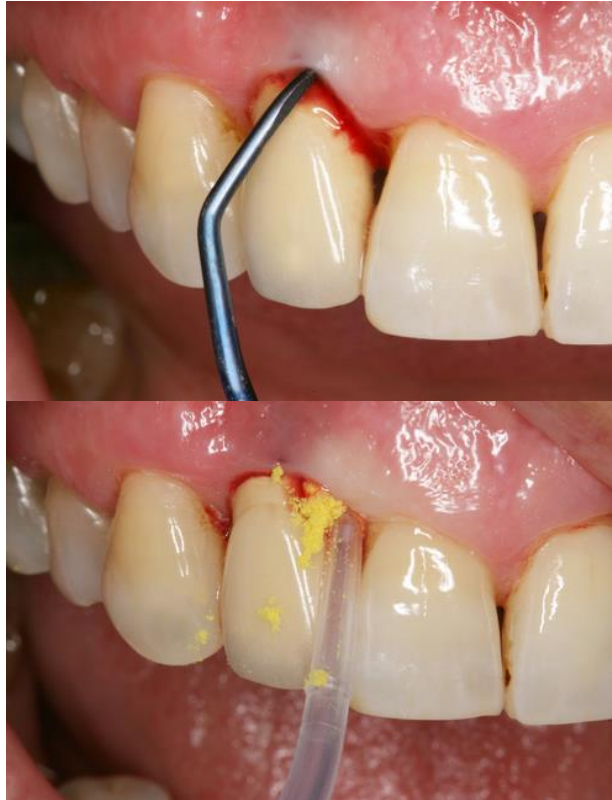
Peri-implantiitin patogeneesiin ymmärtäminen on tärkeää, koska kyseessä on suhteellisen nopeasti ja aggressiivisesti etenevä tulehdus, joka pitkälle edenneenä saattaa johtaa implantin menettämiseen. Lisäksi parodontiittiin verrattuna peri-implantiitissa tulehdus etenee suorassa kontaktissa luuhun, eikä implantin ympärillä ole luonnon hampaan tavoin parodontaaliligamenttia hidastamassa tulehduksen etenemistä. Peri-implantiitin ehkäisy säännöllisten tarkastusten ja parodontologisen ylläpito-hoidon avulla on tärkeää, koska peri-implantiitin kirurginen hoito on haastavaa, eivätkä hoitotekniikat takaa 100 %:sta regeneraatiota. Myös potilaan omahoidon merkitys on suuri, sillä jatkuva plakkiärsytys on yksi peri-implantiitin riskitekijöistä, johon on helppo vaikuttaa.

3 PERI-IMPLANTIITIN HOIDON VAIHEET

3.1 Ei-kirurginen hoito

Konservatiivisen hoidon tarkoituksena on tulehduksen rauhoittaminen ja bakteeribiofilmin implantaattiin kohdistaman kuormituksen pienentäminen tasolle, joka ei aiheuta tulehdusta. Tähän pyritään puhdistamalla mekaanisesti (dekontaminaatio) peri-implanttibiofilmi ja plakki supra- ja submukoottisesti implanttikruunun tai päällysrakenteen kaulaosan ja abutmentin pintarakenteista (vahingoittamatta implantin jatkeen sileää pintarakennetta). (5, 6, 7)

Abutmenttia ei pidä hoidolla karhentaa, jotta limakalvovyöhykkeen solut tarttuisivat paranemisen yhteydessä uudelleen. Dekontaminaatio tulee tehdä käyttäen kyrettejä ja ultraäänikärkiä, jotka materiaaliltaan vastaavat titaania, kuten esimerkiksi titaanikyretit, muovikyretit, teflonkyretit tai hiilikuitukyretit. (5, 6, 7) Kuva 3 havainnollistaa mekaanista ei-kirurgista peri-implantiitin hoitoa.



Kuva 3. Ylemmässä kuvassa nähdään ei-kirurginen mekaaninen hoito titaanikyretillä. Alemmassa kuvassa applikoidaan hitaasti liukenevia minosykliini-antibioottigranuloita (ei Suomessa markkinoilla) peri-implanttitaskuun. (7)

Lisäksi mekaanisen dekontaminaation tukena voidaan tutkimusten mukaan käyttää myös jauhepuhdistusta sekä laseria. Myös antimikrobituotteita, kuten klooriheksidiinipohjaisia geelejä tai liuoksia voidaan käyttää sekä paikallisesti applikoitavia antibiootteja (ei Suomen markkinoilla). Pidemmälle edenneessä peri-implantiitissa, jossa implanttimukoosa on vetäytynyt, implanttifikstuuran paljastuneita karkeampia pintarakenteita kuten kierteitä voidaan kirurgisessa avauksessa hiomalla (implantoplastia) muokata vähemmän retentoiviksi erityisesti ei-esteettisillä alueilla. (5, 6, 7)

Tutkimusten mukaan peri-implantiitin ei-kirurgisella hoidolla saavutettavat hoitotulokset ovat kirurgisiin hoitomuotoihin verrattuna tehottomampia. Ei-kirurgisen hoidon tulee kuitenkin aina edeltää kirurgista hoitoa. (5, 6, 7)

3.2 Peri-implantiitin aiheuttamien luudefektien luokittelu

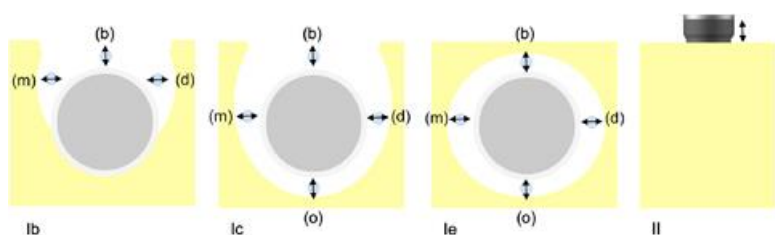
Tähän opinnäytetyöhön sisällytetyistä tutkimuksista kahdessa (28, 29) peri-implantiitin aiheuttamat luudefektit luokiteltiin laajuudeltaan ja muodoltaan, jotta voitiin vertailla

defektityyppien yleisyyttä, paranemista ja eri hoitomenetelmien tehoa. Tutkimusten mukaan luudefektien morfologia vaikuttaa osaltaan siihen, suositaanko hoitomenetelmäksi resektiivistä vai regeneratiivista hoitoa (5, 30).

Luudefektin morfologialla on merkitys myös regeneratiivisen hoidon vasteessa. Regeneraatiopotentiaalin on raportoitu olevan samanlainen syvissä ja matalissa defekteissä. Bukkaalinen ja linguaalinen semisirkulaarinen dehiskenssi tai molemmat yhdessä esiintyessä heikentävät regeneraation mahdollisuuksia. (6, 31)

Kaksiseinämaisten luudefektien korjaaminen keinoluumateriaaleja käyttäen on haastavaa, koska keinomateriaalin stabilointi defektialueelle on haasteellisempaa. Tutkimusten mukaan regeneratiivista kirurgiaa suositellaan etenkin kraatterimaisten, neliseinämaisten luudefektien sekä kolmiseinämaisten luudefektien korjaamiseen. (5, 6, 7, 28, 29, 32)

Schwarz et al. 2010 tutkimuksessa todettiin sirkulaaristen luudefektien paranemispotentiaalin regeneratiivisissa toimenpiteissä olevan semisirkulaarisia bukkaalisia ja linguaalisia luudefektejä tehokkaampaa, muun muassa implanttitaskujen mittauksen jälkeiset verenvuotoarvot (bleeding on probing, BOP) olivat pienemmät, ja implanttitaskujen paraneminen ja kliinisen kiinnitystason lisääntyminen oli tehokkaampaa (29). Luudefektien luokitteluperiaate on esitetty kuvassa 4.

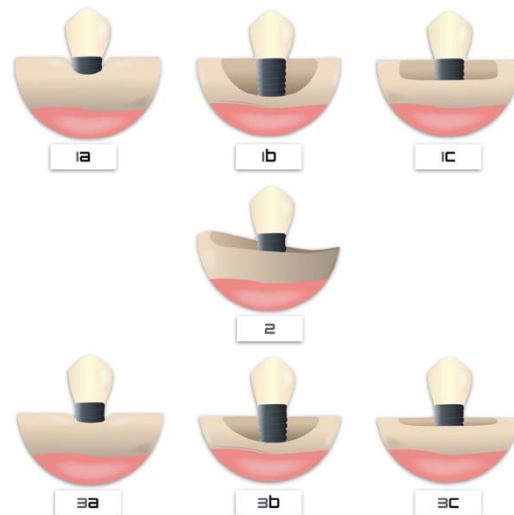


Kuva 4. Kaaviossa nähdään toimenpiteen aikainen luudefektien määrittäminen. Luokka 1b, jossa bukkaalista dehiskenssiä sekä semisirkulaarista luuresorptiota implantin rungon keskiosien ympärillä. Luokka 1c, jossa bukkaalista dehiskenssiä sekä semisirkulaarista luuresorptiota ja linguaalisen kompaktaluun resorbtiota. Luokka 1e sirkulaarinen eli implanttia kiertävä luuresorbtio bukkaalisen ja oraalisen kompaktaluun alueella. M=mesiaalinen D=distaalinen O=oraalinen B=bukkaalinen Luokan 2 luudefektii horisontaalista luukatoa. (29)

Monje et al. (2019) modifioivat edellä mainittua luokittelua (29). Modifioidun luokituksen mukaan luokan 1 intraossealidefektit käsittivät 1a luokan, jossa luukato on bukkaalista dehiskenssiä, 1b luokan, jossa luukato käsitti 2 – 3 seinämää, 1c luokan, jossa luukato oli sirkulaarista. Luokan 2 luudefektit muodostuivat horisontaalisesta alveoliharjanteen

luukadosta. Luokan 3 luudefektit muodostuivat luokkien 1 ja 2 yhdistelmästä siten, että luokan 3a luudefektin käsitti bukkaalisen dehiskenssin ja horisontaalisen luukadon. Luokan 3b luudefektin käsitti 2 – 3 seinämäisen luudefektin ja horisontaalista luukatoa. Luokan 3c luudefektin käsitti sekä sirkulaarisen että horisontaalisen luukadon. Lisäksi luudefektin vakavuusaste määritettiin. Kohtalainen vakavuusaste käsitti 3 – 4 millimetrin luupuutoksen eli noin 25 % implantin pituudesta. Keskinäinen vakavuusaste käsitti 4 – 5 mm:n luupuutoksen eli 25 – 50 % implantin pituudesta. Suurin vakavuusaste käsitti yli 6 mm luupuutoksen eli yli 50 % implantin pituudesta. (28)

Tutkimustuloksista kävi ilmi, että potilastasolla 87 % peri-implantiitin aiheuttamista luudefekteistä oli luokkaa 1b. Lisäksi tutkimuksessa ilmeni, että implanttitaskun bukkaaliseen seinämän luudehiskenssi oli yleisin luupuutos defekteissä. Defekteistä luokan 1c defektityyppi osoittautui vakavuusasteeltaan suurimmaksi luudefektiksi. (28) Kuvassa 5 on esitetty Monje et al. (2019) modifikaatio luudefektien morfologialle.



Kuva 5. Kuvassa nähdään Monje et al. (2019) tutkimuksessa KKT-kuvausten ja kliinisen tutkimuksen perusteella luokiteltuja peri-implantiittiluudefektien luokitukset. (28)

Luudefektien luokittelu morfologian perusteella luo vankemman pohjan peri-implantiitin kirurgiselle hoidolle. Toimenpiteen ja regeneratiivisten materiaalien valinnassa tulee huomioida luudefektin morfologian vaikutus tieteellisen tutkimustiedon valossa, jotta voidaan ehkäistä regeneratiivisen kirurgian komplikaatioita.

3.3 Kirurginen hoito

Kirurgisen hoidon tarkoituksena on re-osseointegraation mahdollistaminen. Tähän pyritään poistamalla läppätoimenpiteessä tulehduskudos eli granulaatiokudos, käsittelemällä

implantin pintarakenteita ja tarvittaessa muokkaamalla pehmyt- ja kovakudoksia implantin ympärillä. Regeneratiivinen kirurgia pyrkii korjaamaan peri-implantiitin aiheuttamia luu- ja pehmytkudosdefektejä augmentaatiotoimenpitein ja materiaalein sen jälkeen, kun tulehdus on saatu hallintaan. (5, 6, 7)

Kirurgisiin hoitomenetelmiin kuuluvat läppäleikkaukset, joissa puhdistetaan granulaatiokudos implantin ympäriltä ja dekontaminoidaan implantin pintarakenteet. Tällaisen ns. access flap-toimenpiteen tarkoituksena on luoda näköyhteys ja pääsy peri-implantiitin tulehduttamiin kudoksiin ja pysäyttää peri-implantiitin eteneminen esimerkiksi tapauksissa, joissa luukato implantin ympärillä on vähäinen. Access flap-toimenpide tehdään tarvittaessa esteettisille alueille ennen regeneratiivista toimenpidettä, mikäli ei-kirurgisella hoidolla ei ole saatu tulehdusta hallintaan. Access flap-toimenpide mahdollistaa myös peri-implantiitin aiheuttaman luudefektin morfologian määrittämisen. (5, 6, 7)

Apikaalisesti aseteltu läppätoimenpide on yksi access flap-toimenpiteen modifikaatio, jota voidaan käyttää esimerkiksi ei-esteettisille alueille, kun halutaan tehostaa implantin mekaanista puhdistamista sekä eliminoida syventyneet peri-implantiittitaskut, ja se luokitellaan resektiiviseksi toimenpiteeksi. Implantoplastiaa ja osteoplastiaa eli luun muotoilemista voidaan tehdä tarvittaessa. Lopuksi läpät ommellaan siten, että tulehduksen paljastama implantin osa jää luuharjanteen koronaalipuolelle. (5, 6, 7)

Mekaanisen dekontaminaation lisäksi implantin paljastettujen pintarakenteiden dekontaminaation tukena voidaan käyttää sitruunahappoa, vetyperoksidia ja klooriheksidiiniä sekä keittosuolaa eli nk. kemiallista dekontaminaatiota. Lisäksi tutkimuksissa on käytetty dekontaminaation tukena myös erbium-yttrium-laseria tai hiilidioksidilaseria. (5, 7, 33)

Luudefektin myötä myös implanttimukoosa on voinut vetäytyä ja implantin aiemmin intraosseaaliset rakenteet ovat voineet paljastua suontelon puolelle näkyviin. Tämä muodostaa ongelman erityisesti esteettisillä alueilla, joilla implanttifikstuuran paljastuminen ei ole useinkaan suotavaa. (5, 18)

4 REGENERATIIVINEN KIRURGIA

4.1 Potilasvalinta

Ympäristötekijät, fysiologiset tekijät ja geneettiset tekijät sekä potilaan elintavat voivat vaikuttaa regeneratiivisten toimenpiteiden hoitotuloksiin (25). Tupakoinnilla on yhteys heikompiin hoitotuloksiin (18). Heikko omahoidon taso ja huono plakkitasapaino ovat regeneratiivisten toimenpiteiden epäonnistumisen riskitekijöitä (19). Potilaan elintapoihin ja omahoidon tasoon voidaan vaikuttaa preoperatiivisesti, mikä tulee huomioida suunniteltaessa regeneratiivista toimenpidettä (7).

Alkoholin runsas käyttö, immunosuppressio sekä esimerkiksi verenvuototaudit ovat kontraindikaatioita regeneratiivisille toimenpiteille. Heikosti hoitoon vastaavat parodontiitit heikentävät myös osaltaan hoitotuloksia, minkä vuoksi on tärkeää selvittää, onko parodontiitin huonon hoitovasteen taustalla esimerkiksi jokin tietty patogeeni (34). Parodontiitti tulee saada hallintaan ennen regeneratiivisia toimenpiteitä. (7, 15, 31)

Edellä mainittujen peri-implantiitin hoitoon liittyvien riskitekijöiden ja kappaleessa 2.4 mainittujen peri-implantiitin riskitekijöiden perusteella peri-implantiitin hoitolinjoja mietittäessä tulee arvioida myös potilaaseen kohdistuva hyöty- ja haittasuhde eli tuottaako regeneratiivinen kirurgia potilaalle enemmän hyötyä, kuin haittaa. Tulee myös miettiä, onko peri-implantiittisen implantin säilyttäminen juuri kyseisen potilaan kohdalla mielekäästä, vai onko järkevämpää poistaa kyseinen implanti. Edellä mainittujen tekijöiden lisäksi potilasvalinnassa tulee myös huomioida tapauskohtaisesti peri-implantiitin aiheuttaman luudefektin morfologia, koska tutkimusten mukaan luudefektin morfologialla on vaikutusta regeneratiivisen hoidon onnistumiseen. (5, 6, 7, 28, 31, 32)

Kudoksen inflammaation hallinta konservatiivisella hoidolla on aina ensimmäinen tavoite peri-implantiitin hoidossa. Kirurgisia toimenpiteitä ei tule harkita ennen kuin ei-kirurginen hoito ja dekontaminaatio implanttialueella on tehty. Myös koko hampaiston ja suun tulee olla infektiotapaa ennen kirurgiaa.

4.2 Regeneratiivisen kirurgian tavoitteet ja tekniikat

Regeneratiivisessa kirurgiassa pyritään pehmyt- ja kovakudosten uudismuodostukseen, implanttia ympäröivän kudosanatomian palauttamiseen ja re-osseointegraatioon, tarkoituksena palauttaa implantin stabiliteetti. Tähän pyritään käyttämällä regeneraatiota edistäviä tekniikoita ja materiaaleja. (5, 6)

Luudefektin morfologia vaikuttaa valittavaan toimenpiteeseen. Luudefektien morfologiaa voidaan preoperatiivisesti arvioida röntgenkuvien ja kliinisen tutkimuksen avulla sekä access flap-toimenpiteen aikana. Jos defektialueelta puuttuu bukkaalinen tai linguaalinen seinämä tai molemmat, on syytä pitäytyä resektiivisellä hoitolinjalla ja resekoida sekä mesiaalinen että distaalinen luuharjanne, jolloin päämääränä on pehmytkudosadaptaation mahdollistaminen ja implanttitaskujen eliminoiminen. (5, 6, 7, 29)

Kaksiseinämaisten luudefektien tapauksessa regeneratiivinen toimenpide tuottaa heikompia tuloksia, koska regeneraatioissa käytettävien siirremateriaalien stabilointi toimenpidealueelle hankaloituu. Jos luudefekti on morfologialtaan sirkulaarinen eli implanttia kiertävä, syvä ja kapea (kraatterimainen), regeneratiivisella hoitolinjalla on paremmat mahdollisuudet saavuttaa optimaaliset hoitotulokset. (5, 6, 7, 28, 29, 32)

Access flap -toimenpiteen yhteydessä implantin pintarakenteet dekontaminoidaan ja tarvittaessa voidaan tehdä implantoplastiaa, jonka jälkeen arvioidaan peri-implantin aiheuttaman luudefektin morfologia ja valitaan toimenpidetekniikka. (5, 6, 7)

Infektion parannuttua defektialueelle asetellaan augmentaatiotoimenpiteenä yleensä luusiirre tai keinomateriaalia, jonka päälle voidaan asettaa resorboituva tai resorboitumaton kalvo, jolloin puhutaan GTR (Guided tissue regeneration) -tekniikasta. Sen jälkeen läpät asetellaan koronaalisesti ja ommellaan kiinni joko kokonaan limakalvon alle peitettynä siten, että vain implanttifikstuura ja suojaruuvi ovat paikoillaan, muut osat irrotettuna (submerged-tekniikka), tai siten, että implantin yläpuoliset osat läpäisevät limakalvon (nonsubmerged-tekniikka). (5, 6, 7)

4.3 Regeneratiivisen kirurgian materiaalit ja käytetyt menetelmät

Sculean et al. (2015) käsittelivät systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan luonnon hampaiden parodontaalikudosten regeneraatioissa käytettäviä biomateriaaleja ja eri biomateriaalien vaikutusta intraosseaalisten luudefektien hoidossa 58 histologisen tutkimuksen pohjalta. Katsauksessa biomateriaalit luokiteltiin seitsemään ryhmään, joita olivat autogeeninen eli potilaasta itsestään peräisin oleva luusiirre, allogeeninen eli toisesta saman lajin edustajasta peräisin oleva luusiirre, ksenogeeninen eli toisesta lajista peräisin oleva luusiirre, alloplastiset materiaalit eli synteettiset biologiset materiaalit, GTR-tekniikat (guided tissue regeneration), joissa käytetään resorboituvia tai resorboitumattomia kalvoja, EMD-kiilleatriksijohdannainen (enamel matrix derivative) sekä edellä mainittujen yhdistelmät eli komposiittimateriaalit. (12)

Autogeenisen eli saman potilaan sisällä siirretyn luumateriaalin regeneratiivista potentiaalia tarkasteltaessa noin 50 % tutkimuksista raportoi regeneraation tapahtuneen täysin, mutta tutkimustulosten raportoinnin ja eri toimenpideprotokollien käytön vuoksi selkeää konsensusta autogeenisen luumateriaalin regeneratiivisesta potentiaalista ei pystytty muodostamaan (12). Autogeeninen luusiirre voidaan yleensä ottaa suoliluun harjanteesta, tibiasta tai mandibulasta lateraalisen ramuksen tai alaleukaluun lihashaarakkeen eli processus coronoideuksen alueelta (18).

Allogeenisen eli toisesta saman lajin yksilöstä otetun luusiirteen kohdalla regeneratiivista potentiaalia tarkasteltaessa yhdessä tutkimuksessa ei päästy täydelliseen regeneraatioon. Ksenogeenisen luusiirteen ja EMD:n kohdalla yksikään tutkimus ei raportoinut täydellistä regeneraatiota. Myöskään edellä mainittujen materiaalien yhdistelmät eivät tutkimustulosten perusteella saavuttaneet parodontaalikudosten täydellistä regeneraatiota. Yksittäisten materiaalien välillä ei näyttäisi olevan suuria eroja. (12)

4.4 Komplikaatioita aiheuttavat tekijät

Regeneratiiviset augmentaatiomenetelmät eli menetelmät, joilla pyritään lisäämään luuta tai pehmytkudosta implantin ympärillä, saattavat epäonnistua monista syistä johtuen. Regeneratiivisen toimenpiteen suunnittelussa on huomioitava käytettävien augmentaatiomateriaalien hyödyt ja haitat sekä arvioida materiaalien ja toimenpiteiden

mahdolliset riskit. Potilaan yleissairaudet ja lääkitykset sekä elintavat, kuten tupakointi ja diabetes, sekä omahoidon onnistuminen ja potilaan mahdollisesti saama sädehoito ovat augmentaatiotoimenpiteiden epäonnistumisen riskitekijöitä. Lisäksi antiresorptiiviset lääkkeet, kuten laskimonsisäisesti, ihonalaisesti tai suun kautta annettava bisfosfonaatti on kontraindikaatio augmentaatiotoimenpiteille luometabolian hidastumisen vuoksi. Oraalisesti otettavien bisfosfonaattien kohdalla lääkkeen tauotus ennen ja jälkeen augmentaatiotoimenpiteen on suositeltavaa. (18)

Toimenpiteet tulee tehdä mahdollisimman aseptisesti, jotta välttyttäisiin infektioilta. Pehmytkudoksiin kohdistuvaa räsitusta augmentaatiotoimenpiteiden jälkeen tulee välttää, esimerkiksi diabeteksen aiheuttaman heikentyneen paranemistaipumuksen vuoksi. (15, 17, 18, 19, 20, 31)

Myös potilaan leukojen alueelle esimerkiksi suusyövän hoitoon annettava sädehoito saattaa aiheuttaa osteoradionekroosia ja heikentää augmentaatiotoimenpiteiden onnistumista. Säteilyn vaikutusta aikaisemmin sädehoitoa saaneen potilaan kohdalla on haastavaa arvioida. Säteilylähde, tyyppi ja annos sekä annosjako tulee huomioida. Lisäksi sädehoidon rinnakkaishoitona tai yksistään annettava kemoterapia on kontraindikaatio augmentaatiotoimenpiteelle, koska kemoterapia hidastaa myös terveiden solujen metaboliaa ja proliferaatiota. (18)

Autogeenisen luusiirteiden käyttämisessä riskeinä voivat olla toimenpiteeseen liittyvä siirteentokohdan tulehtuminen, kipu ja kudonvauriot sekä pitkä paranemisaika. Allogeenisen luusiirteiden osteoinduktiivisuus vaihtelee riippuen esimerkiksi potilaan iästä ja siirteiden preparointimenetelmistä. Ksenogeenisten siirtemateriaalien kohdalla riskeinä ovat niiden mukana mahdollisesti välittyvät prionitaudit. Alloplastisen luusiirteiden kohdalla riskitekijöitä ovat epäorgaaniset metalli, muovi tai keraamiset materiaalit, joilla on vain osteokonduktiivisia ominaisuuksia. Komposiittimateriaalien tapauksessa riskeinä ovat puutteet materiaalien käyttöohjeissa ja haasteet oikeanlaisten koostumussuhteiden arvioimisessa. (18)

GTR-tekniikoissa käytettävien kudoksia eristävien kalvojen kohdalla haasteita ovat eripaksuiset ja joustavuudeltaan erilaiset kalvot, joilla voi olla erimittaiset resorboitumisajat ja erilainen käsiteltävyys. GTR-kalvon valintaan vaikuttaa se, kuinka

nopeasti augmentaatioon käytettävä siirremateriaali resorboituu sekä saadaanko siirremateriaali stabiloitua luudefektiin. Kalvojen tulee myös olla sellaisia, etteivät ne eristä verenkiertoa toimenpidealueelta. Lisäksi kalvon tulee tukea ja stabiloida siirremateriaali paikoilleen. GTR-tekniikoiden ei ole havaittu tuottavan parempia hoitotuloksia verrattuna muihin augmentaatio-toimenpiteisiin, joissa ei käytetty kalvoja.
(5, 6, 18)

5. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän tutkimuksen tarkastelun kohteena ovat regeneratiivisessa parodontaalikirurgiassa käytettävät tekniikat ja materiaalit peri-implantiitin hoidossa sekä tekniikoiden ja materiaalien mahdolliset erot hoitotuloksissa. Ensimmäisenä tutkimushypoteesina on, että regeneratiiviset tekniikat johtavat ennustettavampaan hoitotulokseen, kuin konservatiivinen ei-kirurginen hoito. Toisena tutkimushypoteesina on, että regeneratiivisissa tekniikoissa on eroa saavutettavien hoitotulosten välillä.

6. AINEISTO JA MENETELMÄT

Avainsanat: **Access flap** = limakalvoperiostiläpän elevaatio, **augmentaatio** = lisääminen, kasvattaminen, **osseointegraatio** = implantin luutumisen, **osteokonduktiivinen** = pintarakenteeltaan luun kasvun salliva, **osteoinduktiivinen** = luun mesenkymaalisten kantasolujen erilaistumista edistävä, **osteopromotoiva** = ominaisuuksiltaan luun kasvua edistävä, rakenteeltaan luuta muistuttava, **peri-implanttimukoosa** = pehmytkudokset implantin ympärillä, **peri-implantiitti** = peri-implanttikudosten osseointegraatiota tuhoava tulehdus, **regeneratiivinen** = uudismuodostusta edesauttava, **resektiivinen** = kudosta poistava, **dekontaminaatio** = puhdistaminen, **intraosseaalinen** = luunsisäinen, **supraosseaalinen** = luun pintapuolinen, **CAL (Clinical Attachment Level)** = kliininen kiinnitystaso.

Tutkimusta pohjustamaan tehtiin systemaattinen kirjallisuushaku, käyttäen PubMed -ja Dentistry & Oral Sciences Source (EBSCO) sekä SCOPUS-tietokantoja. Hakulauseina käytettiin (reconstructive surgical therapy OR regenerative surgical therapy) AND peri-implantitis, aikavälinä 10 viime vuotta. Hakuun sisällytettiin englanninkielisiä artikkeleita. Systemaattisen haun tuloksena oli 56 artikkelia, joista kahdeksan puhtaasti regeneratiivisia

tekniikoita käsitteleviä artikkeleita sisällytettiin työn tutkimusosaan ja kahdeksan artikkelia sisällytettiin pohjustamaan peri-implantiittia ja regeneratiivista kirurgiaa yleisemmällä tasolla.

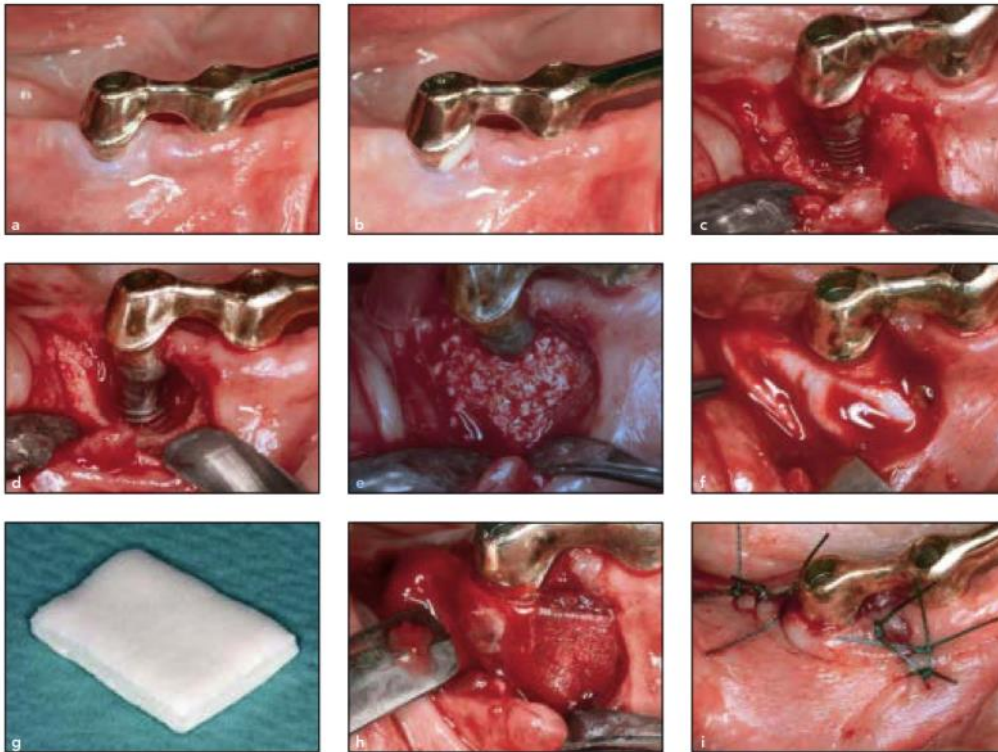
7. TULOKSET

Seuraavat kappaleet käsittelevät yksittäisiä tutkimuksia, joissa peri-implantiitin hoitoa on lähestytty joko regeneratiivisella lähestymistavalla tai yhdistäen resektiivistä ja regeneratiivista kirurgiaa toisiinsa. Tutkimusten tulokset ovat nähtävissä taulukossa 1. Tutkimustulosten tarkempi analyysi esitetään sivulta otsikon 7.2 Tutkimuksissa saavutetut hoitotulokset alta.

7.1 Tutkielmaan sisällytetyt tutkimukset ja niiden tutkimusasetelmat

Wiltfang et al. (2012) tutkivat autogeenisen ja ksenogeenisen luumateriaalin seosta peri-implantiitin hoidossa 26 potilaan kohdalla. Yhteensä tutkimuksessa oli mukana 36 peri-implantiittista implanttia. Peri-implanttifektit dekontaminoitiin mekaanisesti, jonka jälkeen tehtiin implantoplastia ja implanttien pintarakenteet dekontaminoitiin kemiallisesti happoetsauksella. Defektialueet täytettiin autogeenisen ja ksenogeenisen osteoinduktiivisia proteiineja sisältävän keinoluun seoksella. (35)

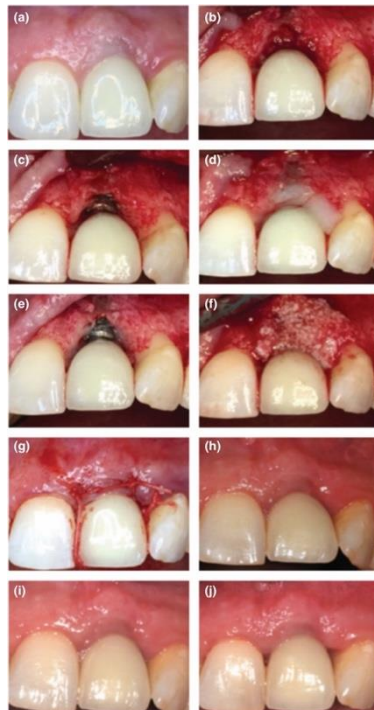
Schwarz et al. (2014) tutkimuksessa tehtiin resektiivinen ja regeneratiivinen toimenpide. Regeneratiivisessa toimenpiteessä hyödynnettiin GTR-tekniikkana kollageenikalvoa (Geistlich Bio-Gide[®]) ja sidekudossiirrettä. Tutkimus käsitti 10 potilaan 13 peri-implantiittista implanttia. Kullakin potilaalla oli sekä luokan 1 että luokan 2 luudefektit. Luokan 1 luudefektit olivat joko 1b tai 1e-luokan defektejä (kuva 4). Peri-implanttitaskut olivat yli 6 mm syviä ja intraosseaalinen luudefektit yli 3 mm. Luudefektit korjattiin ksenogeenisellä keinoluumineraalilla (Geistlich Bio-Oss[®]), jonka päälle asetettiin kaksinkertainen kollageenikalvo. Lisäksi suulaesta otettiin subepiteliaalinen sidekudossiirre tukemaan pehmytkudosten paranemista. (36) Toimenpiteenvaiheet on esitetty kuvassa 6.



Kuva 6. a) Alkutilanne. b) Taskumittauksen yhteydessä esiintyvää vuotoa ja märkäeritystä. c) Limakalvoperiostiläpän elevaatiossa paljastunut luokan 1 luudefekti, jossa mukana hieman luuharjanteen horisontaalista luukatoa distobukkaalikulmassa. d) Implantoplastiaa bukkaalisen paljastuneen implantin pintarakenteelle. e) Implantin ja luun pintarakenteiden siistiminen ja dekontaminaatio, jonka jälkeen defekti täytettiin keinoluulla. f) Sidekuduskalvo asetettiin keinoluun päälle kahdessa kerroksessa. g) Kollageenimatriksi asetettiin sidekuduskalvon päälle. h) Limakalvoläpän muotoilua. i) Limakalvoperiostiläpän uudelleenasetointia. (36)

Schwarz et al. (2009) vertailivat nanokristalliini hydroksiapatiittia (NHA) eli synteettistä luuminaalia (NHA-ryhmä) ja ksenogeenista luusiirrettä (NMB + CM-ryhmä, NBM = natural bone mineral ja CM = collagen membrane) (Geistlich Bio-Oss[®]) peri-implantiitin hoidossa. Ksenogeenisen luusiirteen kanssa käytettiin GTR-tekniikkana resorboituvaa kollageenikalvoa. Tutkimus käsitti 20 potilasta, joista tietokoneprotokollan perusteella satunnaistaen tehtiin läppäleikkauksessa yhdeksälle potilaalle nanokristalliini hydroksiapatiittisiirre ja 11 potilasta sai ksenogeenisen luusiirteen, joka eristettiin resorboituvalla kollageenikalvolla (Geistlich Bio-Gide[®]). Kliiniset ja radiologiset parametrit, kuten plakki-indeksi, taskumittauksen yhteydessä esiintyvä verenvuoto (BOP) sekä implanttitaskut, implanttimukoosan vetäymät ja kliininen kiinnitystaso implantin kaulaosasta implanttitaskun pohjaan mitattiin sekä alkutilanteessa että kolmen ja neljän vuoden kuluttua seurannassa. (33)

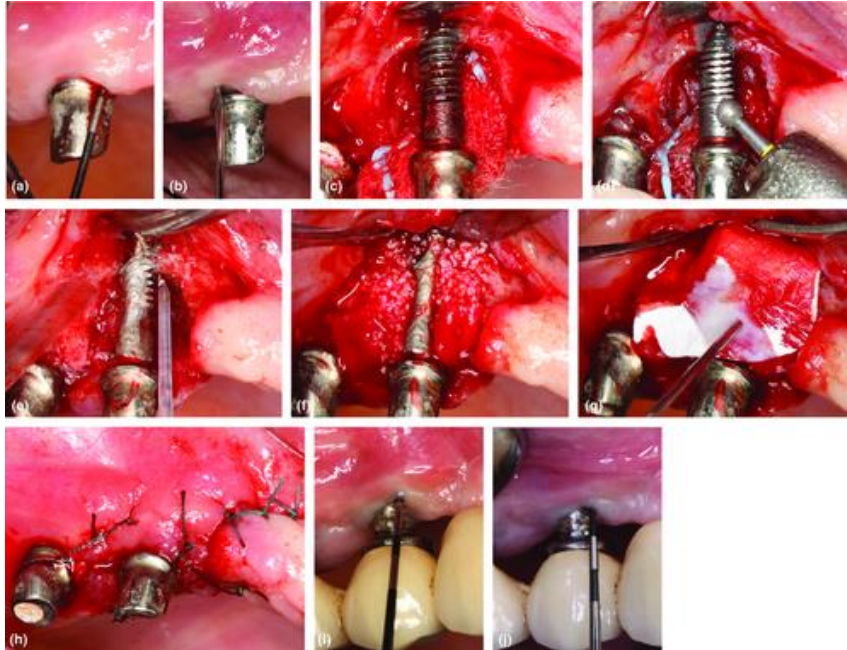
Mercado et al. (2018) tutkivat kohorttitutkimuksessaan peri-implantiitin hoitoa regeneratiivisella menetelmällä, jossa 30 peri-implantiittidiagnoosin saanutta potilasta sai deproteinisoitua ksenogeenista luumineraalia (Geistlich Bio-Oss[®]) sekä kiillematriksiproteiini johdannaista (EMD) ja doksisykliiniä peri-implantiittileesioiden hoitoon. Potilailla oli kullakin yksi peri-implantiittinen implantti, jossa oli kraatterimainen tai sirkulaarinen luudefekti. Hoitotuloksia seurattiin 36 kuukauden ajan vuosittain. Potilaat olivat yleisterveitä tupakoimattomia, suun omahoito oli hyvällä tasolla, parodontologinen ensivaiheen hoito oli tehty. (37) Kuvassa 7 on esitetty toimenpiteen eri vaiheita.



Kuva 7. a) Alkutilanteessa esiintyvää pehmytkudoksen tulehdusta ja märkävuotoa. b) Limakalvoperiostielevaation jälkeen nähtävissä granulaatiokudosta. c) Mekaaninen puhdistus ultraäänilaitteella, pienellä teholla. d) Dekontaminaatio 24 % EDTA:lla kahden minuutin ajan. e) Defekti dekontaminaation jälkeen. f) Deproteinisoitu 10 % kollageeniä sisältävä keinoluun ja doksisykliinin asemointi defektialueelle. g) Defektin peittäminen, sidekudossiirre ja läpän asettelu koronaalisesti. h) Tilanne kahden viikon kuluttua postoperatiivisesti. i) 12 kuukauden seuranta. j) 36 kuukauden seuranta. (37)

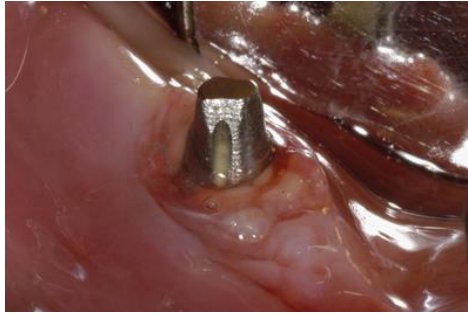
Schwarz et al. (2011) tutkimuksessa peri-implantiitin hoidossa verrattiin kahta dekontaminaatiotekniikkaa. Augmentaatiotoimenpiteet tehtiin käyttäen ksenogeenista luumineraalia (Geistlich Bio-Oss[®]) sekä GTR-tekniikkana resorboituvaa kollageenikalvoa (Geistlich Bio-Gide[®]). Tutkimukseen osallistui alkujaan 32 potilasta, joista kullakin oli sekä intraosseaalinen (luokka 1) että supraosseaalinen (luokka 2) luudefekti. Dekontaminaatio tehtiin mekaanisesti muovikyretein ja kemiallisesti käyttäen joko erbium-

rikastettua yttriumalumiinigranaattilaseriala (ERL-ryhmä) tai muovikyrettejä, puuvillapellettejä ja steriiliä keittosuolaliuosta (CPS-ryhmä (CPS = cotton pellet + sterile saline)). (38, 39, 40, 41) Regeneratiivisen toimenpiteen vaiheet on esitetty kuvassa kahdeksan.

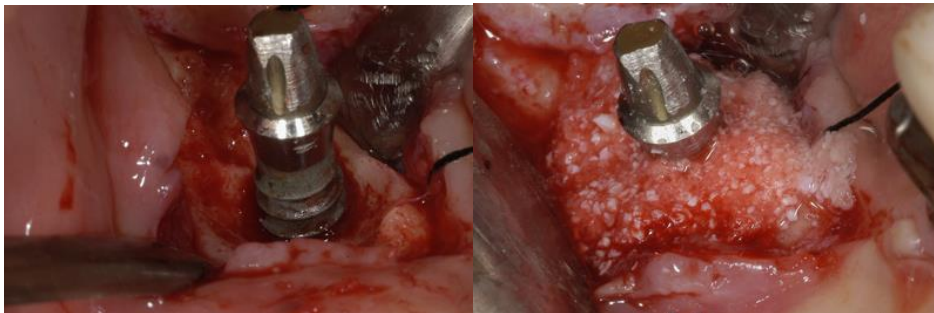


Kuva 8. Kuvassa nähdään yhdistelmähoito luokan 1- ja 2 luudefektiin. a) Taskumittauksen yhteydessä esiintyvää verenvuotoa ja märkävuotoa. b) Kliininen tilanne kahden viikon kuluttua ei-kirurgisen hoidon jälkeen. c) Defektien tila granulaatiokudoksen puhdistamisen jälkeen. d) Bukkaaliset ja alveoliharjanteen tasolla paljastuneet alueet ja implantin pintarakenteet puhdistettiin ja tasoiteltiin timanttikoralla. e) Dekontaminaatio ja pintarakenteiden puhdistaminen. f) Sidekudossiirteen ja keinoluun applikaatio. g) Kalvon applikaatio paikoilleen. h) Haavasulku. i) Paraneminen 12 kuukauden kohdalla, lisäksi hieman kudoksetäydennystä. j) 24 kuukauden seurannassa stabiili tilanne. (38, 39, 40, 41)

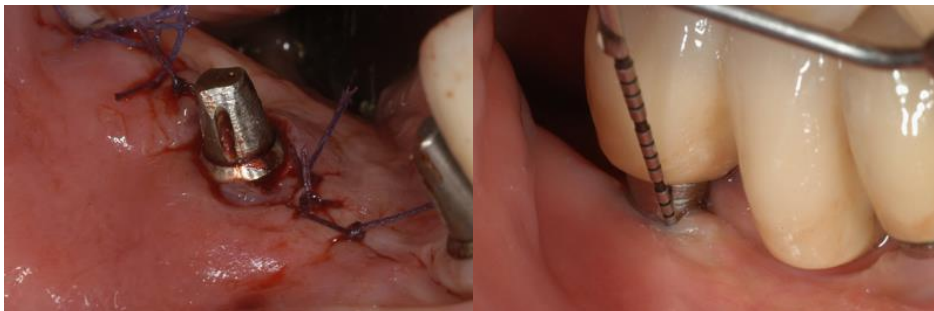
Rocuzzo et al. (2011) tutkivat peri-implantitiin hoitoa deproteinisoidulla 10 % kollageenia sisältävällä ksenogeenisellä luumineraalilla (Geistlich Bio-Oss[®]) pintarakenteeltaan kahden eri implanttityypin tapauksessa. Tutkimusjoukko käsitti 26 potilasta, joilla kullakin oli yksi kraatterimainen luudefekti. Kullakin potilaalla oli joko hiekkapuhallettu ja happoetsattu (SLA-testiryhmä) implantti tai plasma-titaanispray-käsitelty (TPS-kontrolliryhmä) implantti. Dekontaminaatio tehtiin mekaanisesti muovikyretein ja implantin pintarakenteet käsiteltiin 24 % EDTA-geelillä ja klooriheksidiinigeelillä, jonka jälkeen huuhdeltiin steriilillä keittosuolalla ja luudefektit täytettiin deproteinisoidulla 10 % kollageenia sisältävällä ksenogeenisellä luumineraalilla. Tarvittaessa alueille laitettiin myös sidekudossiirre stabiloimaan luusiirrettä. (42, 43) Regeneratiivisen toimenpiteen kulku esitetään kuvissa 9, 10 ja 11.



Kuva 9. Tulehdusta implantin ympärillä alkutilanteessa. (42)



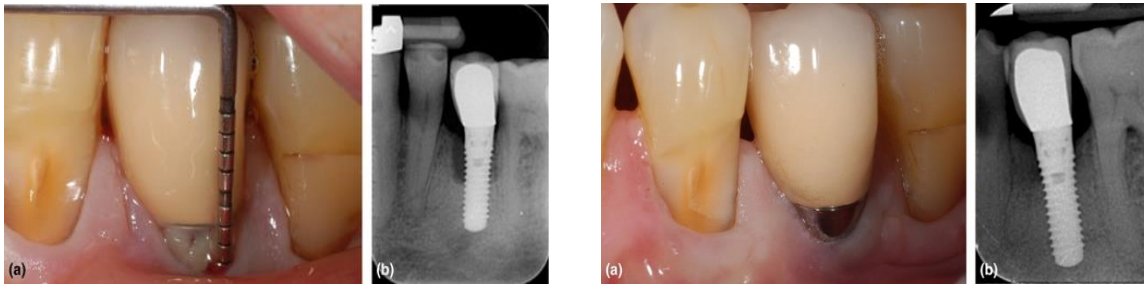
Kuva 10. Ylemmässä kuvassa nähdään peri-implantiittileesio granulaatiokudoksen poiston jälkeen, ennen implantin pintarakenteiden dekontaminaatiota. Alemmassa kuvassa nähdään nautaperäinen luusiirre implantin ympäristöön asetettuna. (42)



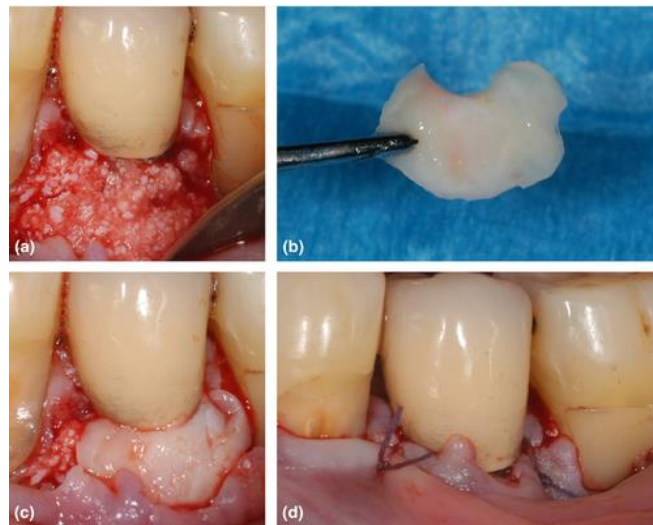
Kuva 11. Vasemmassa kuvassa limakalvoperiostiläppä on suljettu pinnallisilla ompeleilla. Oikealla kuvassa nähdään kliininen tilanne implantin ympärillä 12 kuukauden seurannassa. (42)

Roccuzzo et al. (2016) tutkivat yksittäisten luokan 1 luudefektien korjaamista ksenogeenisella keinoluumateriaalilla. Tutkimusjoukko käsitti 54 potilasta, joilla oli kraatterimainen luudefektivi syvyydeltään vähintään kuusi millimetriä. Dekontaminaatio tehtiin titaanikytrein ja harjoin. Implantin pintarakenteet käsiteltiin 24 % EDTA-geelillä ja 1 % klooriheksidiinigeelillä kahden minuutin ajan. Lopuksi implantti ja luupinnat huuhdeltiin steriilillä keittosuolaliuoksella. Defektialueelle laitettiin steriiliin keittosuolaan kostutettuna deproteinisoitu ksenogeeninen 10 % kollageenia sisältävä mineraali (Geistlich Bio-Oss®). Keratinisoitunutta kudosta vähän tai ei lainkaan sisältävät defektialueet saivat vielä lisäksi tuberalueelta otetun sidekudossiirteiden stabiloimaan luusiirrettä. (44) Kuvassa 12 on havainnollistettu tutkimuksessa mukana ollutta yhtä implanttia alkutilanteessa ja

hoidon seuranta-aikana. Kuvassa 13 nähdään tutkimuksessa käytetyt materiaalit ja toimenpiteen vaiheet.



Kuva 12. Vasemman puolisissa kuvissa nähdään a) Implanttikruunu, jonka ympärillä syventynyt ientasku ja marginaalisen ikenen vetäymää, keratinisoituneen limakalvon puuttuminen sekä märkäeritystä. b) Yhdeksän vuoden kuluttua implanttikruunun sementoinnista otetussa periapikaalikuvassa nähdään kraatterimainen periimplantiittidefektin. Oikean puoleisissa kuvissa nähdään a) 12 kuukauden kontrollissa kliininen tilanne implantin ympärillä. Ei merkkejä tulehduksesta. Ienvetäymä vähentynyt. b) Intraoraalikuvassa nähdään luudefektin paranemista 12 kuukauden kohdalla. (44)



Kuva 13. a) Deproteinisoitu 10 % kollageeniä sisältävä ksenogeeninen luusirre. b) Maksillasta tuberalueelta otettu sidekudossiirre trimmattuna. c) Sidekudossiirre aseteltuna defektin päälle stabilisoimaan luusirre. d) Pinnalliset Vicryl 4 – 0 ompelut läpän sulkuun. (44)

Matarasso et al. (2014) tutkivat peri-implantiittidefektien korjaamista resektiivisellä ja rekonstruktivisella kirurgialla. Kirurginen hoito tehtiin ensilinjan supra- ja subgingivaalisen mekaanisen puhdistuksen ja proteettisten rakenteiden muotoilujen jälkeen 10 viikon kuluttua. Supraossealisiin implantin pintarakenteisiin tehtiin implantoplastia ja kiillotus ja intraossealiset pintarakenteet hiekkapuhallettiin 30 sekunnin ajan, jonka jälkeen ne huuhdeltiin 30 sekunnin ajan keittosuoliuksella. Defektialue täytettiin

ksenogeenisellä luusiirteellä (Geistlich Bio-Oss[®]) ja implantin kaulaosan ympärille asetettiin GTR-tekniikkana resorboituva kalvo (Geistlich Bio-Gide[®]). (45)

Tähän opinnäytetyöhön sisällytetyissä tutkimuksissa regeneraatiotoimenpiteessä siirremateriaalina käytettiin pääsääntöisesti ksenogeenista luumineraalia (Geistlich Bio-Oss[®]) (33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45). Autogeenisen ja ksenogeenisen luumineraalin seosta käyttivät Wiltfang et al. (2012) (35). GTR-tekniikkana resorboituvia kollageenikalvoja (Geistlich Bio-Gide[®]) regeneratiivisen kirurgian tukena käyttivät Matarasso et al. (2014) (45) ja Schwarz et al. (2009) (33), (2011) (38) ja (2014) (36). Mercado et al. (2018) käyttivät regeneraation tukena EMD:tä ja doksisykliiniä (37). Resektiivistä kirurgiaa yhdistettynä regeneratiiviseen kirurgiaan käyttivät Matarasso et al. (2014) (45), Schwarz et al. (2014) (36).

7.2 Tutkimuksissa saavutetut hoitotulokset

Wiltfang et al. (2012) tutkimuksessa 12 kuukauden seurannassa 21 implantissa implanttitaskut pienenevät keskimäärin 7,5 mm:stä 3,5 mm:iin sekä CAL kasvoi yli 3 mm. Tutkimustulosten perusteella voi päätellä, että regeneratiivinen toimenpide käyttäen autogeenisen ja ksenogeenisen luun seosta toimii yli neljän millimetrin peri-implanttitaskujen hoidossa. Reosseointegraatiota saavutettiin keskimäärin 3,5 mm (35) Yksittäisen tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan voida luotettavasti arvioida autogeenisen ja ksenogeenisen luuseoksen vaikutusta regeneraation peri-implantiitin hoidossa.

Schwarz et al. (2014) tutkimuksen tulosten mukaan kuuden kuukauden seurannassa BOP ($p=0,000$), implanttitaskusyvytydet ($p=0,000$) sekä CAL-tasot ($p=0,003$) pienenevät ja radiologisesti marginaalisella luurajalla implanttien ympärillä havaittiin uudisluun muodostusta. Tutkimustuloksissa ei kuitenkaan mainita, oliko uudisluun muodostus tilastollisesti merkitsevää alkutilanteeseen verrattuna, vaan tutkimuksessa todetaan, että kliinisen kiinnitystason kasvu korreloi uudisluun muodostuksen kanssa. Tutkimusjoukko käsitti 13 implanttia. Tutkimuksessa todettiin, että peri-implantiitin hoito ksenogeenisellä luusiirteellä ja kollageenikalvolla vaikuttaa olevan tehokas regeneratiivinen hoitotekniikka. (36) Lyhyt seuranta-aika ja pieni potilasmäärä vaikuttavat kuitenkin tässäkin tutkimuksessa siihen, ettei varsinaisia johtopäätöksiä voida tehdä toimenpiteessä käytetyn regeneratiivisen toimenpiteen vaikuttavuudesta peri-implantiitin hoitoon yleisellä tasolla.

Schwarz et al. (2009) tutkimuksessa BOP-arvot laskivat prosentuaalisesti molemmissa ryhmissä. Implanttitaskuissa havaittiin paranemista, ksenogeenisen luusiirteen ja kollageenikalvon saaneiden kodalla, keskimäärin 2,5 (0,9) mm ja nanokristalliinihydroksiapatittisiirteen saaneiden kohdalla 1,1 (0,3) mm. CAL-tasot kasvoivat alkutilanteeseen verrattuna keskimäärin 2,0 (1,0) mm ksenogeenisen luusiirteen ja kollageenikalvon saaneen ryhmän kohdalla, kun taas nanokristalliinihydroksiapatiittisiirteen saaneiden kodalla CAL-tasojen kasvu alkutilanteeseen verrattuna oli keskimäärin 0,6 (0,5) mm. Selkeää eroa regeneratiivisten menetelmien välille on tutkimuksen perusteella haastavaa vetää. Tutkimusjoukko käsitti 20 implanttia ja tutkimustuloksia seurattiin neljän vuoden ajan. (33) Tutkimuksen seuranta-aika on pidempi kuin esimerkiksi Matarasso et al. (2014) tutkimuksen 12 kuukautta (45), mutta tutkimusjoukko edelleen pieni.

Mercado et al. (2018) tutkimustulosten mukaan 56,7 % implanteista täytti onnistumisen kriteerit, joita olivat implanttitaskusyvyys alle viisi millimetriä, toimenpiteen jälkeen alle 10 % luukatoa alkutilanteeseen verrattuna (Luukato arvioitiin röntgenkuvista alkutilanteessa abutmentin ja fikstuuran liitoskohdan sekä implanttia ympäröivän luutason välisenä etäisyytenä millimetreissä. Luukato ilmoitettiin myös prosentteina suhteutettuna abutmentin ja fikstuuran liitoskohdasta fikstuuran kärkeen.), ei märkävuotoa, alle puoli millimetriä implanttimukoosan vetäymää esteettisillä alueilla ja alle puolitoista millimetriä implanttimukoosan vetäymää ei-esteettisillä alueilla. Implanteista 43,3 % ei täyttänyt onnistumisen kriteereitä. Kuudessa implantissa BOP-tasot olivat 20 prosentin luokkaa ja neljässä implantissa luukato oli 13 %. Myös mukoosan vetäymät ylittivät onnistumisen kriteereihin asetetut raja-arvot. (37) Paranemisprosentin perusteella regeneratiivisen augmentaatiotoimenpiteen tehosta peri-implantiitin hoidossa ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Schwarz et al. (2011, 2012, 2013, 2017) (38, 39, 40, 41) satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa tarkasteltiin kahden eri dekontaminaatiotekniikan eroja hoitotuloksiin. Tutkimusjoukko käsitti alkutilanteessa 32 potilasta, joilla oli yhteensä 38 implanttia. Seitsemän vuoden seurannassa tutkimuksesta putosi 17 potilasta, joista 13:een ei saatu enää yhteyttä ja neljä jouduttiin tiputtamaan runsaan tulehduksen ja märkäerityksen vuoksi. CPS-ryhmästä seurannassa oli mukana yhdeksän potilasta ja ERL-ryhmästä kuusi potilasta.

Tutkimustulosten perusteella ei pystytty muodostamaan selkeää eroa regeneraatioon dekontaminaatiotekniikoiden välillä. (38, 39, 40, 41)

Roccuzzo et al. (2011) tutkimustuloksista kävi ilmi, että 14,3 % SLA-ryhmän ja 58,3 % TPS-ryhmän implanteista täytti onnistumisen kriteerit, joita olivat alle viiden millimetrin implanttitaskut, ei verenvuotoa eikä märkävuotoa taskumittauksen yhteydessä eikä lisääntyntä luukatoa toimenpiteen jälkeen. TPS-ryhmässä implanttitaskusyvyudet laskivat keskimäärin 2,1 (1,2) mm ($p=0,001$) ja SLA-ryhmässä keskimäärin 3,4 (1,7) mm ($p=0,003$). Ryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0,04$). (42) Tutkimustuloksista voi päätellä, että SLA-ryhmän kohdalla regeneratiivinen toimenpide tuotti paremman tuloksen verrattuna TPS-ryhmään, mutta selkeää konsensusta regeneratiivisen toimenpiteen vaikuttavuudesta peri-implantiitin hoitoon SLA-ryhmän kohdalla ei voitu muodostaa eli implantin pintarakenteen vaikutus regeneraatioon peri-implantiitin hoidossa jää kyseisen tutkimuksen perusteella epäselväksi.

Roccuzzo et al. (2016) tutkimustulosten perusteella 49,3 % implanteista täytti paranemisen kriteerit taskusyvyuden ≤ 5 mm osalta ja 56 % taskusyvyuden ≤ 6 mm osalta. Selkeää eroa luokan 1 luudefektien alaluokkien välillä ei pystytty muodostamaan, mikä todennäköisesti johtuu pienestä potilasmäärästä. (44) Tutkimustulosten perusteella on mahdotonta yleistää ksenogeenisen luusiirteen ja sidekudossiirteen vaikutusta peri-implantiitin hoidossa luokan yksi luudefektien tapauksessa.

Matarasso et al. (2014) tutkimuksessa 12 kuukauden seurannassa implanttitaskujen syvyys laski ja kliininen kiinnitystaso kasvoi tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,001$). Luudefektien täyttöaste oli 93,3 (13) %. Tutkimus toteaa, että resektiivinen ja regeneratiivinen GTR-augmentaatiotoimenpide ksenogeenistä luumateriaalia käyttäen on tehokas keino hoitaa peri-implantiittia (45). Tässäkin tutkimuksessa tutkittavia implanteja oli suhteellisen vähän ja seuranta-aika varsin lyhyt (12 kk).

Taulukko 1. REGENERATIIVISTEN TOIMENPITEIDEN MATERIAALIT JA TULOKSET

Tutkimus	Implanttien lkm alusta/lopusta	Implantin ominaisuudet	Implanttitaakun /taskujen keskimääräinen syvyys alkutilanteessa	Luudefektiivinen luokka	Siirremateriaalit	Dekontaminaatio	Seurantaaika	Tulokset
Mercado al. (2018)	et 30/30	-	8,9 mm	Kraatterimainen tai sirkulaarinen	Ksenogeeninen deproteinoitu luumineraali Geistlich Bio-Oss® + EMD + Doksisykliini 100 mg Tarvittaessa sidekudossiirre.	Mekaaninen (ultraääni) + 24% EDTA	36 kk	Implanttitaakusyvytydet laskivat 8,9 mm - 3,50 mm. Implanttimukoosan vetäymät kasvoivat, BOP ja plakki-indeksi 20 %, 56,7 % implanteista täytti paranemisen kriteerit.
Roccuzzo al. (2011)	et 26/20	Hiekkapuhallettu ja happoetsattu (SLA-testiryhmä) tai plasmataitaaniruiskutettu (TPS-kontrolliryhmä)	≥ 6 mm	Kraatterimainen	Deproteinoitu 10 % kollageeniä sisältävä ksenogeeninen luumineraali Geistlich Collagen Bio-Oss® + tarvittaessa sidekudossiirre	Mekaaninen dekontaminaatio muovikytrein + 24 % EDTA- ja 1 % CHX-geeli-käsittely.	12 kk - 84 vuotta	Implanttitaakusyvytydet laskivat SLA (testiryhmä)-ryhmässä 3,2 mm:iin (p=0,74) ja TPS (kontrolliryhmä)-ryhmässä 3,4 mm:iin (p=0,04) BOP-arvot laskivat SLA-ryhmässä enemmän verrattuna TPS-ryhmään (p=0,01). Onnistuneen regeneraation kriteerit täyttivät 14,3 % TPS-ryhmän implanteista ja 58,3 % SLA-ryhmän implanteista. Onnistumisen kriteereinä tutkimuksessa pidettiin implanttitaakusyvytyttä ≤ 5 mm, ei verenkävyvyyttä taskumittauksen yhteydessä, eikä lisääntyttä luukatoa.
Roccuzzo al. (2016)	et 75/71	-	≥ 6 mm	Kraatterimainen (Luokka 1)	Geistlich Collagen Bio-Oss®. Tarvittaessa sidekudossiirre tuberalueelta	Mekaaninen (titaanikytreitit + titaaniharja) +24 % EDTA- ja 1 % CHX-geeli-käsittely.	36 kk	Implanttitaakujen syvyys pieneni keskimäärin 3 mm, BOP-arvot laskivat 70 %. Myös merkävyyden prosentuaalinen määrä laski kaikkien luudefektiivien kohdalla ja oli 9,8 % (7/71 implanttia). Luokan 1a ja 1c luudefekteissä yhtään implantin menetystä ei tapahtunut, luokan 1b defektiivien kohdalla menetettiin yksi implantti 22:sta ja luokassa 1b sekä 1d kaksi implanttia 13:sta menetettiin. Luokassa 1e poistettiin kolme implanttia 13:sta peri-implanttiitien etenemisen vuoksi. 49,3 % implanteista täytti paranemisen kriteerit ≤ 5 mm taakusyvytyden osalta. 56 % implanteista täytti paranemisen kriteerit ≤ 6 mm taakusyvytyden osalta.

Schwarz et al. (2011)	38/35	-	CPS-ryhmä: 5,5 (1,8) mm ERL-ryhmä: 5,1 (1,6) mm	Luokan 1 ja 2	Geistlich Bio-Oss [®] ja Geistlich Bio-Gide [®]	Mekaaninen (muovikyretit), implantoplastia Erbium-yttrium-alumiini-kide-laser (ERL-ryhmä) tai puuvillapelletit + steriili keittosuola (CPS-ryhmä)	12kk, + 24kk, + 48kk ja 84kk	Ei eroja valitun dekontaminaatiotekniikan vaikutuksessa regeneraatioon.
Schwarz et al. (2009)	20/18	-	NHA-ryhmä 6,9 (0,6) mm ja NBM + CM-ryhmä 7,1 (0,7) mm	Sirkulaariset + intraosseaaliset	Geistlich Bio-Oss [®] + Geistlich Bio-Gide [®] (11 potilas) vs. nanokristalliini hydroksiapatiittisiirre (yhdeksän potilasta)	Mekaaninen (muovikyretit) + steriili keittosuolahuuhtelu	48 kk	BOP-arvot laskivat ja molemmissa ryhmissä implanttitaskuissa havaittiin paranemista, kuitenkin enemmän ksenogeenisen luusiirteen ja kollageenikalvon saaneiden kodalla. CAL -tasot kasvoivat molemmissa ryhmissä. Implanttimukoosan vetäymät implanttien ympärillä kasvoivat molemmissa ryhmissä. Selkeää eroa regeneraatiomenetelmien välillä ei tutkimuksen mukaan ole.
Wiltfang et al. (2012)	36/35	-	7,5 mm	-	Autogeenisen (mandibulasta otettu) ja ksenogeenisen luun seos	Happoetsaus, implantoplastia	12 kk	Implanttitaskujen paraneminen 7,5 mm:stä 3,5 mm:iin sekä CAL kasvoi yli 3 mm 21 implantissa. Reosseointegraatiota saavutettiin keskimäärin 3,5 mm.
Matarasso et al. (2014)	11/11	Kudostasoin implantteja, happoetsattuja, sileäkaulaisia 2,8 mm matkalta	≥ 5mm	-	Geistlich Bio-Oss [®] + Geistlich Bio-Gide [®] Regeneratiivinen hoito tehtiin 10 vkon kuluttua dekontaminoinnin ja resekoinnin jälkeen	Implantoplastia, pintarakenteiden kiillotus, 30 s hiekkapuhallus, 30 s keittosuolahuuhtelu	12 kk	Implanttitaskusyvyydet laskivat 8,1 (1,8) mm:stä 4,0 (1,3) mm, CAL-tasot kasvoivat (p=0,001). Implanttimukoosan vetäytymistä esiintyi. Luudefektien täyttöaste 93,3 (13) %. Tutkimuksessa todettiin hyvä vaste peri-implantiitin hoitoon.
Schwarz et al. (2014)	13/13	-	>6 mm	Luokan 1 (>3mm syvä) ja 2	Geistlich Bio-Oss [®] + Geistlich Bio-Gide [®] sekä tarvittaessa suulaesta otettu sidekudossiirre.	Erbium-yttrium-alumiini-kide-laserilla.	6 kk	BOP (p=0,000), implanttitaskusyvyydet (p=0,000) sekä CAL-tasot (p=0,003) pienenevät ja radiologisesti marginaalisella luurajalla implanttien ympärillä havaittiin uudislun muodostusta.

8 POHDINTA

Tarkasteltaessa ensimmäistä tutkimushypoteesia voidaan tämän tutkimuksen pohjalta todeta, että peri-implantiitin hoito regeneratiivisia tekniikoita käyttäen johtaa parempiin hoitotuloksiin verrattuna ei-kirurgiseen hoitoon. Kirurgista hoitoa tarvitaan aina peri-implantiitin hoidossa.

Peri-implantiitin hoidossa tärkeää on ymmärtää peri-implantiitin etiologia. Etiologian lisäksi ymmärrys peri-implanttikudosten anatomiasta terveessä tilanteessa ja verrattuna luonnon hampaan normaalianatomiaan on edellytyksenä kaikelle peri-implantiitin hoidolle. Koska peri-implantiitti on nopeasti etenevä tulehdus, joka aiheuttaa implanttimukoosan vetäytymistä ja heikentää osseointegraatiota, on mahdollisimman ajoissa tehty diagnoosi tärkeä keino pysäyttää tulehdus ja sen aikaansaama osseointegraation menetys.

Potilaan yleissairaudet, kuten diabetes, autoimmuunitaudit ja parodontiitti, vaikuttavat hoitoon esimerkiksi heikentyneen haavojen paranemistaipumuksen ja alentuneen immunitetin vuoksi. Potilaan lääkitykset, kuten bisfosfonaatit vaikuttavat luun metaboliaan ja siten myös verkkäiden toimenpiteiden, kuten regeneratiivisen kirurgian jälkeiseen paranemiseen. Lisäksi potilaan elintavat, kuten tupakointi, omahoidon taso sekä aikaisemmin menetetyt implantit ovat peri-implantiitin riskitekijöitä ja vaikuttavat myös regeneratiivisen kirurgian onnistumiseen. Sädehoito ja solunsalpaajahoito ovat regeneratiivisen kirurgian kontraindikaatioita.

Peri-implantiitin hoito aloitetaan aina konservatiivisella hoidolla, tarkoituksena tulehduksen rauhoittaminen. Tähän pyritään mekaanisella puhdistuksella, jossa peri-implanttibiofilmi ja plakki puhdistetaan supra- ja submukoottisesti implanttikruunun, päällysrakenteiden kaulaosista ja abutmentin pintarakenteista. Mekaaninen puhdistus tulee tehdä siten, että käytetään implantin pintarakenteille sopivia materiaaleja, kuten esimerkiksi muovi-, hiilikuitu- tai titaanikyrettejä ja titaaniharjoja (kirurgisen avauksen yhteydessä), jotta implanttimukoosan solut saavat mahdollisuuden tarttua uudelleen. Mekaanisen puhdistuksen tukena voidaan myös jauhepuhdistusta tai laseria.

Mikäli mekaanisella hoidolla ei saada tulehdusta rauhoittumaan, voidaan tehdä läppäleikkaus, nk. access flap, jossa peri-implantiitin tulehduttama alue puhdistetaan

granulaatiokudoksesta ja implantin pintarakenteet dekontaminoidaan. Toimenpiteessä arvioidaan luudefektin morfologia. Tulehduksen parannuttua läppätoimenpiteen jälkeen voidaan suunnitella regeneratiivista kirurgiaa, tarkoituksena korjata luu- ja pehmytkudosdefektit augmentaatiota edesauttavilla materiaaleilla ja toimenpiteillä, jotta osseointegraation ja implantin stabiliteetin palautuminen on mahdollista.

Syvä, kapea ja kraatterimainen luudefektin vaikuttaa olevan regeneratiivisen kirurgian näkökulmasta hoidettavuudeltaan parhaimmasta päästä. Regeneratiivista kirurgiaa suunniteltaessa tulee huomioida augmentaatioon käytettävien materiaalien ja tekniikoiden ominaisuudet ja riskit.

Regeneratiivisessa kirurgiassa defektialueelle asetellaan luusiirre, yleensä ksenogeenista alkuperää oleva, jonka päälle voidaan asettaa resorboituva tai resorboitumaton kalvo. Tutkimuksissa on yleensä käytetty kollageenikalvoja. EMD:tä ja paikallisesti applikoitavia antibiootteja voidaan käyttää regeneraation tukena haava-alueen paranemisen edistämiseksi. Tutkimuksissa yleensä yhdistellään eri materiaalien käyttöä ja useissa tutkimuksissa on verrattu myös eri dekontaminaatiotekniikoiden vaikutusta regeneraatioon.

Regeneratiivisten toimenpiteiden hoitotuloksiin vaikuttaa potilaasta riippuvien tekijöiden lisäksi esimerkiksi toimenpiteen aikainen aseptinen työskentely. Toimenpidealueen bakteerikontaminaatio heikentää hoitotuloksia, acces flap-toimenpiteen aikana läppien bakteerikontaminaatiota tulee välttää.

Myös itse kirurginen toimenpide, jossa läppien suunnittelu, toimenpidealueen kudosten käsittely ja toimenpidealueen sulkutekniikat saattavat vaikuttaa toimenpidealueen paranemiseen. Toimenpidealueen puhdistettavuus sekä potilaan kyky ylläpitää hyvää suuhygieniaa vaikuttavat myös hoidon onnistumiseen.

Regeneratiivisen kirurgian epäonnistuminen saattaa johtua myös toimenpiteessä käytettävien materiaaleihin liittyvistä riskeistä, kuten esimerkiksi eristävän kalvon paljastumisesta submerge-suturointitekniikan käytöstä huolimatta. Myös implantin paljastuneet pintarakenteet voivat toimenpiteen jälkeen vaikuttaa epäsuotuisasti biofilmiin ja johtaa tulehduksen uusimiseen ja edelleen hoitotulosten menettämiseen.

Tämän opinnäytetyön perusteella regeneratiivisen kirurgian materiaaleilla ja tekniikoilla on mahdollista korjata peri-implantiitin aiheuttamia pehmyt- ja kovakudosdefektejä. Yksikään tutkimus ei kuitenkaan raportoinut 100 % regeneraatiota ja usein tutkimustuloksissa raportoitiin noin 50 %:ssa hoidetuista implanteissa paranemista, joka täytti tutkimuksiin asetetut paranemiskriteerit. Regeneratiivisessa kirurgiassa käytettävien materiaalien ja tekniikoiden regeneratiopotentiaali näyttää tutkimustuloksia tarkastelemalla olevan "kolikonheiton" luokkaa. Tutkimustulosten perusteella on haastavaa vetää johtopäätöksiä. Selkeitä eroja regeneratiivisissa tekniikoissa saavutettavien hoitotulosten välillä ei tutkimustulosten perusteella tuntuisi olevan.

Tutkimukset regeneratiivisen kirurgian materiaaleista ja tekniikoista peri-implantiitin hoidossa käsittävät pääosin yksittäisiä tutkimuksia, joissa on hyvin pienet potilasmäärät ja lyhyet seuranta-ajat. Tutkimusten keskinäinen vertailu on haastavaa/vaikeaa erilaisten tutkimusmenetelmien vuoksi. Lisäksi tutkimusmuuttujien, kuten implanttitaskusyvyyden, ienverenvuodon (BOP) ja kliinisen kiinnitystason (CAL) sekä reosseointegraation esittäminen tutkimustuloksissa vaihtelee. Joissain tutkimuksissa oli käytetty p-arvoja ja keskihajontoja, toisissa taas alkutilanteen ja seurantahetken väliset muutokset oli esitetty prosentuaalisina arvoina. Edellä mainittujen seikkojen lisäksi haasteita tutkimustulosten tarkasteluun tuo myös tutkimuksissa käytettyjen implanttijärjestelmien erot.

Tutkimustiedon kartuttamisen haasteina näyttää olevan tutkittavien potilasmäärien kasvattaminen ja seuranta-aikojen pidentäminen. Potilaiden tippuminen pois pidempiaikaisista seurantajaksoista hankaloittaa myös osaltaan tutkimustulosten tulkintaa. Peri-implantiitin parasta hoitoa tuntuu tämän tutkimuksen pohjalta olevan implantointikyynnyksen kasvattaminen eli huomiota tulee kiinnittää potilasvalintaan sekä peri-implantiitin etiologiaan. Peri-implantiitin ehkäisy pitkällä aikavälillä implantin kuormitusvaiheessa implanttihoitoa saaneiden potilaiden kohdalla käsittää säännölliset tarkastukset ja implanttien mekaanisen puhdistamisen.

9 LÄHDELUETTELO

1. Fermin A, Carranza, Paulo M, Camargo, and Henry H Takei. Bone loss and patterns of bone destruction. Kirjassa: Newman Michael G, Takei Henry H, Klokkevold Perry R Carranza, Fermin A, s.290-294.
2. Salvi GE, Fürst MM, Lang NP, Persson GR. One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(3):242-248.
3. Schwarz F, Derks J, Monje A & Wang H. (2018) Peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 45: S246-S266.
4. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1: S1-S8.
5. Figuero E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2014;66(1):255-273.
6. Renvert S, Polyzois IN. Clinical approaches to treat peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2015;68(1):369-404.
7. Renvert S, Polyzois I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontol 2000* 2018 Feb;76(1):180-190.
8. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol* 2018;89: S249-S256.
9. Ivanovski S, Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontol 2000* 2018;76(1):116-130.
10. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* 2018;45: S278-S285.
11. Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RL. Research on implants and osseointegration. *Periodontol 2000* 2019;79(1):178-189.
12. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple ILC, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol 2000* 2015;68(1):182-216.
13. Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL, Romanos GE, Romanos GE. Effects of occlusal forces on the peri-implant-bone interface stability. *Periodontol 2000* 2019;81(1):179-193.
14. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontol 2000* 2017;73(1):22-40.

15. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, et al. *Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. J Periodont Res* 2018;53(5):657-681.
16. Lindhe J, Meyle J; Group D of European Workshop on Periodontology. *Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):282-285.
17. Javed F, Romanos GE. *Chronic hyperglycemia as a risk factor in implant therapy. Periodontol 2000* 2019;81(1):57-63.
18. Moy PK, Aghaloo T. *Risk factors in bone augmentation procedures. Periodontol 2000* 2019;81(1):76-90.
19. Daubert DM, Weinstein BF. *Biofilm as a risk factor in implant treatment. Periodontol 2000* 2019;81(1):29-40.
20. Javed F, Rahman I, Romanos GE. *Tobacco-product usage as a risk factor for dental implants. Periodontol 2000* 2019;81(1):48-56.
21. Heitz-Mayfield LJ. *Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):292-304.
22. Smith MM, Knight ET, Al-Harathi L, Leichter JW. *Chronic periodontitis and implant dentistry. Periodontol 2000* 2017;74(1):63-73.
23. Dixon DR, London RM. *Restorative design and associated risks for peri-implant diseases. Periodontol 2000* 2019;81(1):167-178.
24. Mameno T, Wada M, Otsuki M, Okuno I, Ozeki K, Tahara A, et al. *Risk indicators for marginal bone resorption around implants in function for at least 4 years: A retrospective longitudinal study. Journal of periodontology (1970)* 2019;91(1):37-45.
25. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. *Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review. Head Face Med.* 2014; 10:34. Published 2014 Sep 3.
26. Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. *Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. Clin Oral Implants Res* 2013;24(10):1110-1116.
27. Renvert S, Widén C, Persson GR. *Cytokine expression in peri-implant crevicular fluid in relation to bacterial presence. J Clin Periodontol* 2015;42(7):697-702.
28. Monje A, Pons R, Insua A, Nart J, Wang HL, Schwarz F. *Morphology and severity of peri-implantitis bone defects. Clin Implant Dent Relat Res.* 2019;21(4):635-643.
29. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J&C, rgen. *Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. J Clin Periodontol* 2010;37(5):449-455.

30. Schwarz F, Herten M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs [published correction appears in *Clin Oral Implants Res.* 2007 Jun;18(3):397]. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2):161-170.
31. Cortellini P, Tonetti MS. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol 2000* 2000;22(1):104-132.
32. Khoshkam V, Chan HL, Lin GH, et al. Reconstructive procedures for treating peri-implantitis: a systematic review. *J Dent Res.* 2013;92(12 Suppl):131S-8S.
33. Schwarz F, Sahm N, Bieling K, Becker J. 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.
34. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(6):783-793.
35. Wiltfang J, Zernial O, Behrens E, Schlegel A, Warnke PH, Becker ST. 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.
36. 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 Jan;25(1):132-136.
37. 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 Jun;29(6):583-591.
38. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J. Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 276–284.
39. Schwarz F, John G, Mainusch S, Sahm N, Becker J. Combined surgical therapy of peri-implantitis evaluating two methods of surface debridement and decontamination. A two-year clinical follow up report. *J Clin Periodontol* 2012;39(8):789-797.
40. Schwarz F, Hegewald A, John G, Sahm N, Becker J. Four-year follow-up of combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination. *J Clin Periodontol* 2013;40(10):962-967.
41. Schwarz F, John G, Schmucker A, Sahm N, Becker J. Combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination: a 7-year follow-up observation. *J Clin Periodontol* 2017;44(3):337-342.

42. Rocuzzo M, Bonino F, Bonino L, Dalmaso P. Surgical therapy of peri-implantitis lesions by means of a bovine-derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces. *J Clin Periodontol* 2011 Aug;38(8):738-745.

43. Rocuzzo M, Pittoni D, Rocuzzo A, Charrier L, Dalmaso P. 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(12):1577-1583.

44. Rocuzzo M, Gaudio L, Lungo M, Dalmaso P. Surgical therapy of single peri-implantitis intrabony defects, by means of deproteinized bovine bone mineral with 10 % collagen. *J Clin Periodontol* 2016;43(3):311-318.

45. Matarasso S, Iorio Siciliano V, Aglietta M, Andreuccetti G, Salvi GE. Clinical and radiographic outcomes of a combined resective and regenerative approach in the treatment of peri-implantitis: a prospective case series. *Clin Oral Implants Res* 2014 Jul;25(7):761-767.