



ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ
RANKL ΚΑΙ OPG ΣΤΟ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΟ ΥΓΡΟ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια για την εκπόνηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας κα.
ΞΑΝΘΙΠΠΗ ΔΕΡΕΚΑ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Περιοδοντολογίας, ΕΚΠΑ**

Τριμελής Επιτροπή για την Αξιολόγηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας:

1. Ξανθίππη Δερέκα
2. Γεώργιος Μπομπέτσης
3. Παναγιώτης Κορομάντζος

Αντί προλόγου

Επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που συνέβαλαν άμεσα ή έμμεσα στην επιτυχή περάτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας και κατά συνέπεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κυρία Ξανθίππη Δερέκα για την αμέριστη, διαρκή και πολύτιμη υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Υπεύθυνο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Περιοδοντολογίας Καθηγητή κύριο Φοίβο Μαδιανό καθώς και στον Διευθυντή του εργαστηρίου της Περιοδοντολογίας Καθηγητή κύριο Ιωάννη Βρότσο για την υποστήριξή τους σε όλα τα στάδια της διπλωματικής εργασίας, συμβάλλοντας ποικιλοτρόπως στην ολοκλήρωσή της και παρέχοντας μεταξύ άλλων πολύτιμες συμβουλές και καθοδήγηση όπου κρίθηκε αναγκαίο.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω θερμά τον Υπεύθυνο της Μεταπτυχιακής Κλινικής της Περιοδοντολογίας, Επίκουρο Καθηγητή κύριο Σπύρο Βασιλόπουλο, για την αμέριστη βοήθεια και καθοδήγηση στο κλινικό σκέλος της συγκεκριμένης εργασίας. Η άμεση ανταπόκρισή του στις ανάγκες και τα ζητήματα που ανέκυπταν καθώς και η βαθιά γνώση του αντικειμένου και των δεδομένων υπήρξε καθοριστική.

Θερμές ευχαριστίες στον Αναπληρωτή Καθηγητή Πειραματικής Φυσιολογίας & Φυσιολογίας της Άσκησης της Ιατρικής Σχολής κύριο Φιλίππου Αναστάσιο καθώς και σε όλο το προσωπικό του Εργαστηρίου του Τμήματος Παθολογικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για τη συνεισφορά τους στο εργαστηριακό σκέλος της παρούσας εργασίας. Η επιστημονική τους κατάρτιση και η υποστήριξή τους στη διενέργεια των πειραμάτων ήταν καθοριστικής σημασίας στην επιτυχή ολοκλήρωση της διπλωματικής αυτής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συμφοιτητές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα για τη βοήθειά τους, όποτε αυτή χρειάστηκε και κυρίως τον συμφοιτητή μου και συνοδοιπόρο σε αυτή τη διπλωματική εργασία κύριο Αλέξανδρο Πασιά.

Τέλος, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον σύζυγό μου για την αγάπη, κατανόηση και υποστήριξή τους, χωρίς τις οποίες δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ.....	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΟΙ ΙΣΤΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΟΙ ΙΣΤΟΙ.....	14
Περιεμφυτευματικός βλεννογόνος.....	14
Περιεμφυτευματικό οστόν	17
Κύριες διαφορές υγιών περιεμφυτευματικών και περιοδοντικών ιστών	17
2. ΟΡΙΣΜΟΙ.....	18
2.1 Περιεμφυτευματική υγεία/Περιοδοντική υγεία	18
Περιεμφυτευματική υγεία	18
Περιοδοντική υγεία.....	20
2.2 Περιεμφυτευματίτιδα/Περιοδοντίτιδα.....	21
Περιεμφυτευματίτιδα.....	21
Περιοδοντίτιδα.....	22
3. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ.....	27
4. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ	28
Αιτιοπαθογένεια Περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας vs Ουλίτιδας.....	29
Αιτιοπαθογένεια Περιεμφυτευματίτιδας vs Περιοδοντίτιδας	30
5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΤΙΔΑΣ	32
Ιστορικό περιοδοντίτιδας	32
Κάπνισμα	34
Σακχαρώδης διαβήτης	35
Ανεπαρκής έλεγχος της πλάκας/απουσία τακτικής υποστηρικτικής θεραπείας	37
Ύπαρξη κερατινοποιημένου βλεννογόνου.....	38
Περίσσεια κονίας	40
Γενετικοί παράγοντες	41
Συστημικά νοσήματα	42
Υπέρμετρες συγκλεισιακές δυνάμεις	44
Ιατρογενείς παράγοντες	45

Επιφάνεια εμφυτευμάτων	46
Σωματίδια τιτανίου	47
6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ	48
6.1 Κλινική εικόνα	48
6.2 Ακτινογραφική εικόνα	48
6.3 Ιστολογική εικόνα	49
6.4 Εκτίμηση επιπέδων κυτοκινών.....	50
6.4.1 Επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών στο υγρό της ουλοδοντικής και περιεμφυτευματικής σχισμής σε υγεία και φλεγμονή.....	51
6.4.2 Ο ρόλος των RANKL, OPG στην υγεία και τη φλεγμονή δοντιών και εμφυτευμάτων.....	55
7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ	59
7.1 Μη χειρουργική θεραπεία.....	60
7.2 Χειρουργική θεραπεία.....	62
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	70
ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	70
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	82
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	84
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	98
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	107
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ.....	108

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι: 1) η εκτίμηση της επίδρασης της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στις κλινικές παραμέτρους και τα επίπεδα των RANKL και OPG στο υγρό του περιεμφυτευματικού θυλάκου, και 2) η σύγκριση αυτών των επιπέδων με τα επίπεδα των RANKL και OPG στο υγρό της περιεμφυτευματικής σχισμής υγιών εμφυτευμάτων-μαρτύρων.

Υλικά & Μεθοδολογία: Στην ερευνητική μελέτη συμμετείχαν συνολικά 27 άτομα εκ των οποίων α) τα 13 άτομα είχαν υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς (ΥΕ), και β) τα 14 άτομα είχαν εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα (ΠΕ) τα οποία είχαν ήδη αντιμετωπισθεί με μη χειρουργική θεραπεία (στο πλαίσιο παράλληλης ερευνητικής μελέτης) και έχρηζαν χειρουργικής αντιμετώπισης. Η χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας που εφαρμόστηκε περιελάμβανε τις εξής μεθόδους: α) ασθενείς των οποίων τα εμφυτεύματα αντιμετωπίστηκαν με «κρημνό προσπέλασης» για την απομάκρυνση του μικροβιακού φορτίου από τις σπείρες τους (open flap debridement) (OFD) και β) ασθενείς των οποίων τα εμφυτεύματα αντιμετωπίστηκαν με λείανση των σπειρών (implantoplasty) (IMP). Για τα εμφυτεύματα που αντιμετωπίστηκαν με OFD, πραγματοποιήθηκε απομάκρυνση του βιοϋμενίου και των τρυγικών εναποθέσεων με τη χρήση συσκευών υπερήχων με ειδικό ρύγχος με περίβλημα PEEK (PIEZON® PI INSTRUMENT EMS), ειδικών βουρτσών τιτανίου (NiTi brush Regular) και αεροστίλβωσης (AIRFLOW® EMS) με τη χρήση σκόνης ερυθριτόλης 14μm (EMS AIR-FLOW® PLUS Powder). Για τα εμφυτεύματα που αντιμετωπίστηκαν με IMP, πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετα και λείανση των σπειρών τους με διαμάντι μέσης αδρότητας. Η επιλογή της χειρουργικής τεχνικής που εφαρμόστηκε έγινε με τη μέθοδο της τυχαιοποίησης. Στις περιπτώσεις που διεγχειρητικά εκτιμήθηκε ότι η περιεμφυτευματική βλάβη για την καλύτερη αντιμετώπισή της επιδεχόταν κάποιας αναπλαστικής τεχνικής, τότε αυτή εφαρμόστηκε και το εμφύτευμα εξαιρέθηκε από την μελέτη. Οι ακόλουθοι κλινικοί παράμετροι αξιολογήθηκαν πριν τη χειρουργική θεραπεία και τρεις μήνες μετά το πέρας αυτής: μέσο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου, μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων και αιμορραγία κατά την ανίχνευση (BOP). Επίσης, υγρό από τον περιεμφυτευματικό θύλακο συλλέχθηκε με τη χρήση 4 ταινιών απορροφητικού χάρτου Dugarore μήκους 6mm και πλάτους 2mm από τα εμφυτεύματα πριν τη χειρουργική θεραπεία και τρεις μήνες μετά

προκειμένου να εκτιμηθούν τα επίπεδα των βιοδεικτών RANKL και OPG και του λόγου RANKL/OPG μέσω της δοκιμασίας ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Κλινικές μετρήσεις και συλλογή υγρού έγινε επίσης κατά την αρχική εξέταση (χρονική στιγμή T0) και 3 μήνες μετά την μη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T1) σε παράλληλη μελέτη.

Αποτελέσματα: Σε χειρουργική θεραπεία περιεμφυτευματίτιδας υποβλήθηκαν τελικά 10 εμφυτεύματα σε ισάριθμους ασθενείς, ενώ διεγχειρητικά εξαιρέθηκαν 2 εμφυτεύματα. Έτσι, μετρήσεις 3 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία περιεμφυτευματίτιδας (χρονική στιγμή T2) πραγματοποιήθηκαν σε 8 εμφυτεύματα. Όλες οι κλινικές και εργαστηριακές μετρήσεις τη χρονική στιγμή T0 ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες σε σχέση με τις αντίστοιχες μετρήσεις τη χρονική στιγμή T2, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση του BOP. Τη χρονική στιγμή T1, το μέσο βάθος του περιεμφυτευματικού θυλάκου των εμφυτευμάτων ήταν 6,45mm (τ.α.= 1,44mm) ενώ τη χρονική στιγμή T2 ήταν 3,25mm (τ.α.= 0,89mm), διαφορά η οποία είναι στατιστικά σημαντική (p-value<0,001). Το μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων τη χρονική στιγμή T1 ήταν 3,07mm (τ.α.= 0,60mm) ενώ τη χρονική στιγμή T2 ήταν 2,51mm (τ.α.= 0,55mm), διαφορά η οποία είναι στατιστικά σημαντική (p-value=0,004). BOP εντοπίστηκε στο 62,50% των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα τη χρονική στιγμή T2 χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων συγκριτικά με τη χρονική στιγμή T1. Αντίστοιχα, τα μέσα επίπεδα RANKL ήταν 3,86 pg/60sec (τ.α.=5,62) τη χρονική στιγμή T1 και 0,91 pg/60sec (τ.α.=0,85) τη χρονική στιγμή T2, τα μέσα επίπεδα OPG ήταν 6,70 pg/60sec (τ.α.=2,55) τη χρονική στιγμή T1 και 6,56 pg/60sec (τ.α.=7,08) τη χρονική στιγμή T2, ενώ ο μέσος λόγος των επιπέδων RANKL/OPG ήταν 0,65 (τ.α.=0,94) τη χρονική στιγμή T1 και 0,16 (τ.α.=0,12) τη χρονική στιγμή T2. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των μετρήσεων RANKL, OPG και τον λόγο αυτών RANKL/OPG, μετά την εφαρμογή της χειρουργικής θεραπείας, αν και παρατηρείται τάση για μείωση των επιπέδων RANKL, σταθεροποίηση των επιπέδων OPG και μείωση του λόγου RANKL/OPG. Τη χρονική στιγμή T1, το μέσο βάθος του περιεμφυτευματικού θυλάκου στους ασθενείς με υγιή εμφυτεύματα ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το αντίστοιχο βάθος περιεμφυτευματικών θυλάκων των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα που υποβλήθηκαν σε μη χειρουργική θεραπεία (p-value<0,001). Αντίθετα, μη στατιστικά σημαντική διαφορά

παρατηρήθηκε μεταξύ του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων στην ομάδα των υγιών εμφυτευμάτων και αυτών με περιεμφυτευματίτιδα τη χρονική στιγμή T1. Επίσης, οι εργαστηριακές μετρήσεις OPG καθώς και ο λόγος των μετρήσεων RANKL/OPG δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά (p -value=0,111 και 0,124 αντίστοιχα), ενώ στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των μετρήσεων RANKL (p -value=0,030). Στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε και στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας κατά την ανίχνευση μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα τη χρονική στιγμή T1 (p -value<0,001). Η μέση τιμή βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου στην ομάδα των υγιών εμφυτευμάτων ήταν 4,38mm (τ.α.=0,87mm) ενώ στα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα τη χρονική στιγμή T2 ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη (μέση τιμή=3,25mm, τ.α.=0,89mm, p -value=0,010). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων στα υγιή εμφυτεύματα και σε αυτά μετά τη χειρουργική θεραπεία (p -value=0,199). Ο μέσος λόγος των μετρήσεων RANKL/OPG στα υγιή εμφυτεύματα ήταν 0,76 (τ.α.=0,58) ενώ μετά τη χειρουργική θεραπεία 0,16 (τ.α.=0,12), με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0,001). Αντίστοιχα, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές μετά τη χειρουργική θεραπεία συγκριτικά με τα υγιή εμφυτεύματα παρατηρήθηκαν για τις εργαστηριακές μετρήσεις RANKL και OPG. Στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε και στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας κατά την ανίχνευση μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων μετά τη χειρουργική θεραπεία (p -value=0,001). Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κλινικών μετρήσεων του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου των εμφυτευμάτων και του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων με τον λόγο RANKL/OPG. Η συσχέτιση ελέγχθηκε ξεχωριστά στα υγιή εμφυτεύματα και σε αυτά με περιεμφυτευματίτιδα, πριν και μετά τις διαφορετικές θεραπείες. Επιπλέον, έγινε έλεγχος για ύπαρξη συσχέτισης του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου με τις μετρήσεις RANKL και OPG ανάλογα την κατάσταση των εμφυτευμάτων κατά τις διαφορετικές χρονικές στιγμές μέτρησης, και βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου και της μέτρησης OPG στα υγιή εμφυτεύματα (Συντελεστής συσχέτισης= 0,58, p -value=0,037).

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά και λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης:

α. Η χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας φαίνεται να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση του μέσου βάθους τόσο των περιεμφυτευματικών όσο και των περιοδοντικών θυλάκων στο σύνολο του φραγμού, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση.

β. Τρείς μήνες μετά το πέρας της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα στις μετρήσεις των βιοδεικτών RANKL, OPG και στην αναλογία τους RANKL/OPG συγκριτικά με τις αρχικές μετρήσεις.

γ. Η χειρουργική θεραπεία δε φαίνεται να μετέβαλε τα επίπεδα των μετρήσεων RANKL, OPG και τον λόγο αυτών σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο συγκριτικά με πριν την εφαρμογή της, αν και παρατηρήθηκε τάση για μείωση των επιπέδων RANKL, σταθεροποίηση των επιπέδων OPG και μείωση του λόγου RANKL/OPG.

δ. Συγκριτικά με τα υγιή εμφυτεύματα, τα εμφυτεύματα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο μέσο βάθος περιεμφυτευματικών θυλάκων καθώς και επίπεδα RANKL, OPG και του λόγου RANKL/OPG.

ε. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κλινικών μετρήσεων του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου και του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων με τον λόγο των εργαστηριακών μετρήσεων RANKL/OPG, ενώ βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου και της μέτρησης των επιπέδων OPG στα υγιή εμφυτεύματα.

ABSTRACT:

Aim: The purpose of this study is to: 1) assess the effect of surgical treatment of peri-implantitis on clinical parameters and levels of RANKL and OPG in the peri-implant crevicular fluid, and 2) compare these levels with levels of RANKL and OPG in the peri-implant crevicular fluid of healthy control implants.

Materials & Methodology: The research study involved a total of 27 subjects, of whom a) 13 subjects had healthy peri-implant tissues (HI), and b) 14 subjects had peri-implantitis implants (PI) which had already been treated with non-surgical treatment (as part of a parallel research study) and required surgical treatment of peri-implantitis. The surgical treatment of peri-implantitis applied included the following methods: a) patients whose implants were treated with an "access flap" to remove microbial biofilm from their threads (open flap debridement) (OFD) and b) patients whose implants were treated with implantoplasty (IMP). For implants treated with OFD, the biofilm and the hard deposits of calculus were removed using ultrasound devices with a special implant tip by PEEK (PIEZON® PI INSTRUMENT EMS), titanium-specific brushes (NiTi brush Regular) and Air-Flowing (AIRFLOW® EMS) using erythritol powder 14µm (EMS AIR-FLOW® PLUS Powder). For the implants treated with IMP, their threads were additionally polished with a medium-hardness diamond. The surgical technique used was selected by a randomization method. When intraoperatively was determined that peri-implant damage for optimal management was tolerable for a regenerative technique then this was performed and the implant was excluded from the study. The following clinical parameters were evaluated prior to and three months after surgical treatment: mean depth of peri-implant pocket, mean periodontal pocket depth and bleeding on probing (BOP). Moreover, peri-implant crevicular fluid was collected using 4 Durapore paper absorbent strips of 6mm length and 2mm width from the implants before surgical treatment and three months later to assess the levels of the biomarkers RANKL and OPG and the RANKL/OPG ratio via the ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) assay. Clinical measurements and peri-implant crevicular fluid collection were also performed during the initial examination (timepoint T0) and 3 months after non-surgical treatment (timepoint T1) in a parallel study.

Results: 10 implants were included in surgical therapy of peri-implantitis, while intraoperatively 2 implants were excluded. Thus, measurements 3 months after the surgical treatment of peri-implantitis (timepoint T2) were performed in 8 implants. All clinical and laboratory measurements at the timepoint T0 were statistically significantly greater than the corresponding values at the timepoint T2, however no statistically significant difference of BOP was observed. At the timepoint T1, the mean depth of the peri-implant pocket was 6,45mm (s.d.= 1,44mm) while at the timepoint T2 was 3,25mm (s.d.= 0,89mm), which is statistically significant (p-value<0,001). The mean periodontal pocket depth at the timepoint T1 was 3,07mm (s.d.= 0,60mm) while at the timepoint T2 was 2,51mm (s.d.= 0,55mm), which is statistically significant (p-value=0,004). BOP was detected in 62.50% of implants with peri-implantitis at the timepoint T2 with no statistically significant change in levels compared to timepoint T1. Respectively, mean RANKL levels were 3,86 pg/60sec (s.d.=5.62) at the timepoint T1 and 0,91 pg/60sec (s.d.=0.85) at the timepoint T2, mean OPG levels were 6,70 pg/60sec (s.d.=2.55) at the timepoint T1 and 6,56 pg/60sec (s.d.=7.08) at the timepoint T2, whereas the mean RANKL/OPG ratio was 0.65 (s.d.=0.94) at the timepoint T1 and 0.16 (s.d.=0.12) at the timepoint T2. No statistically significant changes in RANKL, OPG levels and ratio RANKL/OPG were observed following surgical treatment, although a tendency to decrease RANKL levels, stabilize OPG levels and decrease RANKL/OPG ratio was observed. At the timepoint T1, the mean depth of the peri-implant pocket in patients with healthy implants was statistically significantly lower than the corresponding pocket depth of the implants with peri-implantitis receiving non-surgical treatment (p-value<0,001). In contrast, non-statistically significant difference was observed between the mean periodontal pocket depth in the group of healthy implants and those with peri-implantitis at the timepoint T1. Also, the levels of OPG and the ratio of the RANKL/OPG do not differ statistically significantly (p-value=0,111 and 0.124 respectively), while a statistically significant difference was observed between the RANKL measurements (p-value=0,030). Statistically significant difference was also seen in the incidence of bleeding on probing between healthy implants and peri-implantitis implants at the timepoint T1 (p-value<0,001). The mean peri-implant pocket depth in the healthy implant group was 4,38mm (s.d.=0,87mm) while in peri-implantitis implants at the timepoint T2 was statistically

significantly lower (mean=3,25mm, s.d.=0,89mm, p-value=0,010). In contrast, no statistically significant difference in mean periodontal pocket depth was observed in healthy implants and in post-surgical implants (p-value=0,199). The mean ratio of RANKL/OPG measurements in healthy implants was 0.76 (s.d. =0.58) while after surgical treatment was 0.16 (s.d. =0.12), this difference being statistically significant (p-value=0,001). Correspondingly, statistically significantly lower post-surgical values compared to healthy implants were observed for the laboratory measurements of RANKL and OPG. A statistically significant difference was also seen in the incidence of bleeding on probing between healthy implants and implants after surgical treatment (p-value=0,001). No statistically significant correlation was found between clinical measurements of the mean peri-implant pocket depth and the mean periodontal pocket depth with the RANKL/OPG ratio. The correlation was tested separately in healthy implants and those with peri-implantitis, prior to and following different treatment modalities. In addition, a correlation was checked for the mean peri-implant pocket depth with RANKL and OPG measurements based on the status of the implants at different time points of measurement, and a statistically significant correlation was found between the mean depth of the peri-implant pocket and the OPG measurement in healthy implants (Correlation Factor= 0.58, p-value=0,037).

Conclusions: In conclusion and taking into account the limitations of this study:

- a. Surgical treatment of peri-implantitis results in a statistically significant reduction in the mean depth of both the peri-implant and periodontal pockets, and no statistically significant variability of bleeding on probing was observed.
- b. Three months after surgical treatment of peri-implantitis, statistically significantly lower levels were observed for the biomarkers RANKL, OPG and their RANKL/OPG ratio compared to baseline.
- c. Surgical treatment did not appear to change the RANKL, OPG levels and their ratio at a statistically significant level compared to pre-surgical treatment, although a tendency to decrease RANKL levels, stabilize OPG levels and decrease RANKL/OPG ratio was observed.
- d. Compared with healthy implants, surgically treated implants showed statistically significantly lower mean peri-implant pocket depth as well as RANKL, OPG and RANKL/OPG ratio levels.

e. No statistically significant correlation was found between clinical measurements of the mean peri-implant pocket depth and the mean periodontal pocket depth with the ratio of RANKL/OPG, and a statistically significant correlation was found between the mean peri-implant pocket depth and the measurement of OPG levels in healthy implants.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΟΙ ΙΣΤΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΟΙ ΙΣΤΟΙ

Οι περιεμφυτευματικοί ιστοί διαμορφώνονται γύρω από τα οστεοενσωματούμενα οδοντικά εμφυτεύματα και διακρίνονται σε μαλακούς και σκληρούς περιεμφυτευματικούς ιστούς. Το τμήμα του μαλακού ιστού καλείται «περιεμφυτευματικός βλεννογόνος» και σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επούλωσης που ακολουθεί την τοποθέτηση εμφυτεύματος / προσθετικού στηρίγματος (Berglundh et al. 2007). Ανάμεσα στο οστόν και την επιφάνεια του εμφυτεύματος αποκαθίσταται μία μεσόφαση ώστε να εξασφαλισθεί η σταθερότητα του εμφυτεύματος (Albrektsson & Sennerby 1991). Οι περιεμφυτευματικοί ιστοί εκτελούν δύο βασικές λειτουργίες: ο βλεννογόνος προστατεύει το υποκείμενο οστόν, ενώ το οστόν συγκρατεί το εμφύτευμα.

Η γνώση των χαρακτηριστικών των υγιών περιεμφυτευματικών ιστών επιτρέπει την αναγνώριση της νόσου, ενώ είναι σημαντική η κατανόηση των διαφορών και ομοιοτήτων μεταξύ περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών ιστών .

Περιεμφυτευματικός βλεννογόνος

Ο περιεμφυτευματικός βλεννογόνος αποτελείται από καλά κερατινοποιημένο στοματικό επιθήλιο, καταδυόμενο επιθήλιο και προσπεφυκός επιθήλιο, καθώς και από τον υποκείμενο συνδετικό ιστό. Η σύνδεση του επιθηλίου με την επιφάνεια του εμφυτεύματος γίνεται μέσω βασικής μεμβράνης και ημιδεσμοσωμάτων (Dhir et al. 2013). Μετά τη χειρουργική επέμβαση τοποθέτησης του εμφυτεύματος, οι περιβάλλοντες μαλακοί ιστοί προσφύονται γύρω από αυτό καθώς τα επιθηλιακά κύτταρα των χειλέων του τραύματος ενεργοποιούνται για πολλαπλασιασμό προκειμένου να διασφαλιστεί η σύγκλεισή του. Κατά αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένας επιθηλιακός φραγμός που προσομοιάζει το προσπεφυκός επιθήλιο γύρω από τα δόντια (Lindhe & Berglundh 1998). Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα δομικά χαρακτηριστικά του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου προέρχονται από μελέτες σε ζώα που χρησιμοποιούν πειραματικά μοντέλα σκύλων (Abrahamsson et al. 1996, 1997, 1998, 1999). Οι μελέτες αυτές καταδεικνύουν ότι ο περιεμφυτευματικός βλεννογόνος έχει ύψος κατά μέσο όρο

παρειαικά περίπου 3 έως 4 mm από την παρυφή του βλεννογόνου έως την κορυφή του περιεμφυτευματικού οστού. Επιπρόσθετα, αυτός ο βλεννογόνος περιέχει ένα κεντρικό τμήμα συνδετικού ιστού, που αποτελείται κυρίως από ίνες κολλαγόνου και στοιχεία θεμέλιας ουσίας (85%), συγκριτικά λίγες ινοβλάστες (3%) και αγγεία (5%). Η εξωτερική (στοματική) επιφάνεια του συνδετικού ιστού καλύπτεται από ένα συχνά ορθοκερατινοποιημένο επιθήλιο. Το τμήμα του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου που έρχεται σε επαφή με το εμφύτευμα (προσθετικό στήριγμα) αποτελείται από δύο μέρη, ένα που εντοπίζεται «μυλικότερα» και περιβάλλεται από έναν λεπτό επιθηλιακό φραγμό (παρόμοιο με το προσπεφυκός επιθήλιο των ούλων) και το καταδυόμενο επιθήλιο, και ένα που εντοπίζεται «ακρορριζικότερα» στο οποίο ο συνδετικός ιστός φαίνεται να βρίσκεται σε άμεση επαφή με την επιφάνεια του εμφυτεύματος. Αυτό το «ακρορριζικότερο» τμήμα του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου χαρακτηρίζεται ως ζώνη πρόσφυσης συνδετικού ιστού (Araujo & Lindhe 2018).

Η αιμάτωση του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου προέρχεται από τελικούς κλάδους μεγαλύτερων αγγείων του περιosteού ενώ αντίθετα, η αιμάτωση των ούλων και των υπερφατνιακών ινών του συνδετικού ιστού στα δόντια προέρχεται από τα υπερπεριστικά αγγεία της φατνιακής ακρολοφίας και τα αγγεία του περιρριζίου (Berglundh et al. 1994).

Οι διαστάσεις του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου, που συχνά ονομάζεται «βιολογικό εύρος πρόσφυσης», έχουν μελετηθεί σε βιοψίες που λήφθηκαν κυρίως από μελέτες σε σκύλους (Cochran et al. 2014) αλλά και κάποιες σε ανθρώπους (Schwarz et al. 2013).

Ο όρος «βιολογικό εύρος πρόσφυσης» γύρω από τα δόντια, βασίζεται στη μελέτη των Gargiulo και συν., οι οποίοι περιέγραψαν τις διαστάσεις των μαλθακών ιστών γύρω από αυτά, σε ανθρώπινα πτώματα (Gargiulo et al. 1961). Βρέθηκε μία μέση διάσταση 2,04 mm η οποία αποτελείται από τις υπερφατνιακές ίνες του συνδετικού ιστού (1,07 mm) και το προσπεφυκός επιθήλιο (0,97 mm).

Τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών σε ανθρώπους και πειραματόζωα αναφορικά με τις διαστάσεις του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου τεκμηριώνουν ότι ο περιεμφυτευματικός βλεννογόνος έχει ύψος περίπου 3 έως 4 mm· το επιθήλιο έχει μήκος περίπου 2 mm, ενώ το ύψος της ζώνης πρόσφυσης συνδετικού ιστού παρουσιάζει μεγαλύτερη διακύμανση (μεταξύ 1 και 2 mm). Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορούν

να επηρεάσουν τη διάσταση του βιολογικού εύρους γύρω από τους περιεμφυτευματικούς ιστούς, όπως η σχεδίαση και τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας των εμπορικά διαθέσιμων συστημάτων εμφυτευμάτων καθώς και τα διάφορα πρωτόκολλα τοποθέτησης. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να καθορίσουν τις διαστάσεις του βιολογικού εύρους πρόσφυσης επηρεάζοντας τη φυσιολογική οστική αναδιαμόρφωση και/ή την ακεραιότητα του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου (Ivanovski & Lee 2018).

Τα ούλα και ο περιεμφυτευματικός βλεννογόνο, καθώς και η πρόσφυσή τους στην επιφάνεια των δοντιών και των εμφυτευμάτων, αντίστοιχα, δέχονται συνεχή ερεθίσματα από το στοματικό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένης της διαρκούς έκθεσης σε μικροοργανισμούς του βιοϋμενίου που καλύπτει τις επιφάνειες των δοντιών και των εμφυτευμάτων. Στον κλινικά υγιή περιεμφυτευματικό βλεννογόνο, όπως και στα υγιή ούλα, η συνεχής απόκριση του ξενιστή περιλαμβάνει τόσο κυτταρικές όσο και αγγειακές διεργασίες. Έτσι, ευδιάκριτο αγγειακό δίκτυο εμφανίζεται στον συνδετικό ιστό πλαγίως του επιθηλίου, καθώς και μικρές ομάδες φλεγμονωδών κυττάρων (T-λεμφοκύτταρα και B-λεμφοκύτταρα). Τα μακροφάγα παρατηρούνται σε ολόκληρη τη μεσόφαση, ενώ τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα εμφανίζονται κυρίως στον συνδετικό ιστό παραπλεύρως του επιθηλίου (Tomasi et al. 2016).

Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου μπορούν επίσης να επηρεάσουν τις μετρήσεις του βάθους των περιεμφυτευματικών σχισμών/θυλάκων. Το κλινικό βάθος ανίχνευσης είναι μεγαλύτερο γύρω από τα εμφυτεύματα συγκριτικά με τα δόντια, καθώς το άκρο του περιοδοντικού ανιχνευτήρα καταλήγει ακρορριζικά στο προσπεφυκός επιθήλιο εντός του συνδετικού ιστού κοντά στην οστική παρυφή (Mombelli & Lang 1994). Στα δόντια, το βάθος της ουλοδοντικής σχισμής έχει βρεθεί ότι είναι ≤ 3 mm, ενώ αυτό της περιεμφυτευματικής σχισμής 2,5 mm έως 4 mm. Η αιμορραγία κατά την ανίχνευση είναι ένα πιο αξιόπιστο σημάδι φλεγμονής γύρω από ένα δόντι αλλά θεωρείται λιγότερο αξιόπιστο γύρω από τα εμφυτεύματα.

Περιεμφυτευματικό οστού

Ο όρος οστεοενσωμάτωση επινοήθηκε από τους Brånemark και συν. (Brånemark et al. 1969) και περιγράφηκε ως επαφή οστού-εμφυτεύματος κατόπιν παρατήρησης σε οπτικό μικροσκόπιο. Αργότερα, οι Albrektsson και Sennerby (Albrektsson & Sennerby 1991) όρισαν την οστεοενσωμάτωση ως «μία άμεση λειτουργική και δομική σύνδεση μεταξύ οστού και της επιφάνειας ενός εμφυτεύματος σε λειτουργική φόρτιση».

Μετά την τοποθέτηση και τη φόρτιση του εμφυτεύματος, πραγματοποιείται αναδιαμόρφωση του περιβάλλοντος οστού και κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας παρατηρείται άλλοτε άλλο βαθμού απορρόφηση της οστικής παρυφής. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι ο τύπος της σύνδεσης μεταξύ εμφυτεύματος και διαβλεννογόνιου προσθετικού στηρίγματος (κολοβώματος) μπορεί να καθορίσει την έκταση αυτής της αρχικής απώλειας στην οστική παρυφή (Hermann et al. 1997). Έτσι, η απορρόφηση της οστικής παρυφής που λαμβάνει χώρα σε αυτή τη φάση της επούλωσης ποικίλλει προφανώς μεταξύ των εμπορικών συστημάτων και φαίνεται να σχετίζεται με τα διαφορετικά σχεδιαστικά χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου συστήματος εμφυτευμάτων (Albrektsson & Zarb 1993). Απώλεια οστού στην παρυφή > 1 mm φαίνεται να σχετίζεται με φλεγμονή των μαλακών ιστών, παρόλο που ορισμένες περιοχές μπορεί να έχουν έναν φαινομενικά υγιή περιεμφυτευματικό βλεννογόνο (Derks et al. 2015).

Κύριες διαφορές υγιών περιεμφυτευματικών και περιοδοντικών ιστών

Το εμφύτευμα στερείται χαρακτηριστικών οδοντικών δομών όπως η οστεΐνη της ρίζας, το περιρρίζιο και το δεσμιδωτό οστού (σκληρό ενδοφατνιακό πέταλο). Οι οδοντο-φατνιακές και οδοντο-ουλικές ίνες συνδέουν τους μαλακούς ιστούς με το δόντι (οστεΐνη της ρίζας), ενώ παρόμοιες ίνες δεν είναι εμφανείς στους περιεμφυτευματικούς ιστούς. Οι οδοντο-ουλικές ίνες εισέρχονται στην οστεΐνη της ρίζας κατακόρυφα, ενώ αντίθετα διατρέχουν παράλληλα τον αυχένα του εμφυτεύματος χωρίς να εισέρχονται στην επιφάνεια του εμφυτεύματος. Στο δόντι το προσπεφυκός επιθήλιο είναι στέρα προσφυόμενο, λιγότερο διαπερατό και με υψηλό αναγεννητικό δυναμικό σε αντίθεση με το προσπεφυκός επιθήλιο του εμφυτεύματος. Ο συνδετικός ιστός του δοντιού έχει λιγότερες κολλαγόνες ίνες, αλλά υψηλότερη αναλογία ινοβλαστών, ενώ του εμφυτεύματος έχει περισσότερες κολλαγόνες ίνες και χαμηλότερη

αναλογία ινοβλαστών. Οι περιεμφυτευματικοί ιστοί παρουσιάζουν μειωμένη αιματική παροχή συγκριτικά με τους περιοδοντικούς ιστούς η οποία προέρχεται αποκλειστικά από τους τελικούς κλάδους μεγαλύτερων υπερπερισσοτικών αγγείων και στερούνται αιμάτωσης από το αγγειακό δίκτυο του περιρριζίου. Το δόντι εμφανίζει έναν βαθμό κινητικότητας (φυσιολογική κινητικότητα) εντός του φατνίου του και δεν έρχεται σε άμεση επαφή με το οστούν (οστούν-περιρριζιο-οστεΐνη ρίζας), ενώ το εμφύτευμα είναι οστεοενσωματωμένο και επομένως έρχεται σε άμεση επαφή με το οστούν (Dhir et al. 2013, Araujo & Lindhe 2018).

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

2.1 Περιεμφυτευματική υγεία/Περιοδοντική υγεία

Περιεμφυτευματική υγεία

Παρά το γεγονός ότι η περιεμφυτευματική υγεία εμφανίζει πολλά κοινά κλινικά χαρακτηριστικά με την περιοδοντική υγεία γύρω από τα φυσικά δόντια, είναι σαφές ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο καταστάσεων, ιδίως όσον αφορά στη σχέση τους με τους περιβάλλοντες ιστούς και τη βιολογική πρόσφυση.

Οι Araujo & Lindhe (Araujo & Lindhe 2018) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι για τον ορισμό της περιεμφυτευματικής υγείας απαιτείται η απουσία κλινικών σημείων φλεγμονής (δηλ. ερυθρότητα και οίδημα) συμπεριλαμβανομένης της απουσίας αιμορραγίας κατά την ανίχνευση. Δεδομένα από την βιβλιογραφία που αφορούν στις περιοδοντικές νόσους τεκμηριώνουν ότι η απουσία αιμορραγίας κατά την ανίχνευση συνάδει με την περιοδοντική υγεία. Στην περιεμφυτευματική υγεία, ο περιεμφυτευματικός βλεννογόνος σχηματίζει μία στενή πρόσφυση γύρω από το διαβλεννογόνιο τμήμα του ίδιου του εμφυτεύματος, το προσθετικό στήριγμα ή την αποκατάσταση. Το ύψος του μαλακού ιστού γύρω από το εμφύτευμα μετά την τοποθέτηση επηρεάζει το αρχικό βάθος ανίχνευσης της περιεμφυτευματικής σχισμής/περιεμφυτευματικού θυλάκου. Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, το βάθος ανίχνευσης που σχετίζεται με την υγεία του εμφυτεύματος θα πρέπει να είναι $\leq 5\text{mm}$ (Renvert et al. 2018).

Ο μαλακός ιστός που περιβάλλει τα εμφυτεύματα παρουσιάζει λιγότερη αντίσταση στην ανίχνευση από τα ούλα γύρω από τα δόντια (Lang et al. 1994). Αυτή η ιδιότητα του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου μπορεί να οδηγήσει σε μηχανικά επαγόμενη αιμορραγία κατά την ανίχνευση σε οδοντικά εμφυτεύματα που είναι κλινικά υγιή (Abrahamsson & Soldini 2006). Η κλινική συσχέτιση ενός τέτοιου φαινομένου είναι ότι η παρουσία μιας τοπικής κηλίδας αίματος μπορεί, ως εκ τούτου, να αντιπροσωπεύει ένα τραυματικό επεισόδιο και όχι ένα σημείο φλεγμονής που προκαλείται από το βιοϋμένιο. Η αιμορραγία κατά την ανίχνευση θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά χρησιμοποιώντας ήπιες δυνάμεις (0,25 N) για να αποφευχθούν πιθανές επιπτώσεις τραύματος που προκαλούνται από τη διαδικασία. Μια τέτοια αιμορραγία που προκαλείται από τραύμα κατά την ανίχνευση μπορεί όχι μόνο να είναι αποτέλεσμα υπερβολικών δυνάμεων ανίχνευσης, αλλά μπορεί επίσης να είναι συνέπεια κλινικών δυσκολιών σωστής τοποθέτησης του περιοδοντικού ανιχνευτήρα στην περιεμφυτευματική σχισμή/περιεμφυτευματικό θύλακο (π.χ. λόγω της κακής σχεδίασης της επιεμφυτευματικής αποκατάστασης, θέσης του εμφυτεύματος κ.τ.λ.). Η απουσία περιρριζίου γύρω από τα εμφυτεύματα αλλά και ο προσθετικός σχεδιασμός δυσχεραίνουν την πραγματοποίηση και ερμηνεία των μετρήσεων του βάθους της περιεμφυτευματικής σχισμής/περιεμφυτευματικού θυλάκου (Serino et al. 2013).

Σύμφωνα με τους Berglundh και συν. (Berglundh et al. 2018) ο ορισμός της περιεμφυτευματικής υγείας απαιτεί:

- Απουσία κλινικών σημείων φλεγμονής (ερυθρότητα, οίδημα)
- Απουσία αιμορραγίας / εκροής πύου κατά την ανίχνευση με ήπιους χειρισμούς (0,25N)
- Απουσία αύξησης του βάθους ανίχνευσης συγκριτικά με προηγούμενες μετρήσεις ($\leq 5\text{mm}$)
- Απουσία απώλειας οστού ακτινογραφικά πέραν αυτής που προκύπτει και αναμένεται μετά τη φυσιολογική διαδικασία της οστικής αναδιαμόρφωσης ($\geq 2\text{mm}$)

Περιοδοντική υγεία

Ο καθορισμός της περιοδοντικής υγείας είναι πολύ σημαντικός εάν θέλουμε να έχουμε ένα κοινό σημείο αναφοράς για την αξιολόγηση της περιοδοντικής νόσου και τον καθορισμό κριτηρίων αποτελεσματικότητας της περιοδοντικής θεραπείας.

Οι Lang & Bartold πρότειναν την ύπαρξη 4 κατηγοριών περιοδοντικής υγείας, οι οποίες περιλαμβάνουν: 1) “ακέραια” περιοδοντική υγεία, η οποία ορίζεται ως η πλήρης απουσία κλινικής φλεγμονής (απουσία αιμορραγίας κατά την ανίχνευση (BOP), απουσία βάθους ανίχνευσης σχισμής > 3 mm και απουσία ερυθρότητας, οιδήματος ή πυορροής) και παρουσία της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης σε ένα περιοδόντιο με φυσιολογικά επίπεδα κλινικής πρόσφυσης και οστικής στήριξης (απουσία απώλειας πρόσφυσης και οστικής απώλειας), 2) “κλινική” περιοδοντική υγεία, που χαρακτηρίζεται από απουσία ή μικρού βαθμού κλινικά έκδηλης φλεγμονής σε ένα περιοδόντιο με φυσιολογικά επίπεδα στήριξης, 3) σταθερότητα περιοδοντικής νόσου σε μειωμένο περιοδόντιο, και 4) ύφεση / έλεγχος περιοδοντικής νόσου σε μειωμένο περιοδόντιο (Lang & Bartold 2018).

Για άθικτο περιοδόντιο αλλά και μειωμένο και σταθεροποιημένο περιοδόντιο, για επιδημιολογικούς σκοπούς, η υγεία των ούλων ορίζεται ως <10% περιοχές που αιμορραγούν κατά την ανίχνευση με βάθος ανίχνευσης σχισμής ≤ 3 mm. Μετά την περιοδοντική θεραπεία, οι ασθενείς με περιοδοντίτιδα ενδέχεται να μην αποκτήσουν κατάσταση πλήρους υγείας των ούλων με βάση τον παραπάνω ορισμό. Ωστόσο, επιστημονικά δεδομένα έχουν καταδείξει ότι ένας ασθενής μπορεί να επιτύχει περιοδοντική σταθερότητα. Η περιοδοντική σταθερότητα χαρακτηρίζεται από επιτυχημένη θεραπεία μέσω ελέγχου τοπικών και συστημικών παραγόντων κινδύνου, με αποτέλεσμα ελάχιστο (<10% των περιοχών) BOP, χωρίς βάθη θυλάκων ≥ 4 mm ή μεγαλύτερο που αιμορραγούν κατά την ανίχνευση, βελτίωση σε άλλες κλινικές παραμέτρους και απουσία προοδευτικής περιοδοντικής καταστροφής (Chapple et al. 2018).

2.2 Περιεμφυτευματίτιδα/Περιοδοντίτιδα

Περιεμφυτευματίτιδα

Η περιεμφυτευματίτιδα είναι μια παθολογική κατάσταση σχετιζόμενη με την οδοντική μικροβιακή πλάκα που προσβάλλει τους ιστούς γύρω από οδοντικά εμφυτεύματα και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου και προοδευτική απώλεια του στηρικτικού οστού (Lindhe & Meyle 2008, Lang & Berglundh 2011).

Ιστολογικά, οι βλάβες της περιεμφυτευματίτιδας επεκτείνονται ακρορριζικά του προσπεφυκώτος επιθηλίου/επιθηλίου του θυλάκου και περιέχουν μεγάλο αριθμό πλασματοκυττάρων, μακροφάγων και ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων.

Η έναρξη της περιεμφυτευματίτιδας μπορεί να παρατηρηθεί νωρίς κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, και τεκμηριώνεται εκτός από τα κλινικά και από ακτινογραφικά ευρήματα. Η περιεμφυτευματίτιδα, απουσία θεραπείας, παρουσιάζει επιταχυνόμενο ρυθμό εξέλιξης, ενώ τα επιστημονικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η εξέλιξη της περιεμφυτευματίτιδας φαίνεται να είναι ταχύτερη από εκείνη που παρατηρείται στην περιοδοντίτιδα.

Σύμφωνα με τους Berglundh και συν. (Berglundh et al. 2018) ο ορισμός της περιεμφυτευματίτιδας απαιτεί:

- Παρουσία αιμορραγίας ή/και εκροής πύου κατά την ανίχνευση με ήπιους χειρισμούς (0,25N)
- Αυξημένο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου συγκριτικά με προηγούμενη κλινική μέτρηση
- Παρουσία ακτινογραφικής οστικής απώλειας πέραν αυτής που προκύπτει και αναμένεται μετά τη φυσιολογική διαδικασία της οστικής αναδιαμόρφωσης ($\geq 2\text{mm}$).

Σε περίπτωση απουσίας προηγούμενων κλινικών και ακτινογραφικών δεδομένων:

- Παρουσία αιμορραγίας ή/και εκροής πύου κατά την ανίχνευση με ήπιους χειρισμούς (0,25N)
- Βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου $\geq 6\text{ mm}$
- Ακτινογραφικά, επίπεδο οστού $\geq 3\text{ mm}$ ακρορριζικά του μυλικότερου σημείου του ενδοοστικού τμήματος του εμφυτεύματος.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα κλινικά σημεία φλεγμονής μπορεί να ποικίλλουν και ότι η υφίζηση του περιεμφυτευματικού βλεννογόνου θα πρέπει να συνεκτιμάται στην αξιολόγηση του βάθους θυλάκου.

Περιοδοντίτιδα

Η περιοδοντίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος, μικροβιακής αιτιολογίας, που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της περιοδοντικής πρόσφυσης.

Κατά τα τελευταία έτη έχουν προταθεί ποικίλοι ορισμοί περιπτώσεων περιοδοντίτιδας. Μεταξύ αυτών, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ο ορισμός των American Academy of Periodontology (AAP) και Centers for Disease Control and Prevention (CDC) με σκοπό την επιδημιολογική παρακολούθηση της περιοδοντίτιδας, καθώς και ο ορισμός της European federation of Periodontology (EFP) για την διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου της περιοδοντίτιδας (Tonetti & Claffey 2005, Eke et al. 2012).

Οι Tonetti και συν. (Tonetti et al. 2018) στα πλαίσια του παγκόσμιου Workshop του 2017, προτείνουν την υιοθέτηση ενός κοινού ορισμού για την περίπτωση περιοδοντίτιδας.

Ένας ασθενής χαρακτηρίζεται περιοδοντικός στο πλαίσιο της κλινικής πράξης εάν:

1. Ανιχνεύεται μεσοδόντια κλινική απώλεια πρόσφυσης (ΚΑΠ) σε ≥ 2 μη γειτονικά δόντια ή
2. Ανιχνεύεται παρειακά ή γλωσσικά ΚΑΠ ≥ 3 mm με θύλακο > 3 mm σε ≥ 2 δόντια και η παρατηρούμενη ΚΑΠ δεν μπορεί να αποδοθεί σε μη περιοδοντικές αιτίες όπως: 1) υφίζηση των ούλων τραυματικής αιτιολογίας, 2) οδοντική τερηδόνα που εκτείνεται στην αυχενική περιοχή του δοντιού, 3) παρουσία ΚΑΠ στην άπω επιφάνεια ενός δευτέρου γομφίου που σχετίζεται με κακή θέση ή την εξαγωγή ενός τρίτου γομφίου, 4) ενδοπεριοδοντική βλάβη, και 5) εμφάνιση επιμήκους κατάγματος ρίζας.

Κάθε περίπτωση περιοδοντίτιδας θα πρέπει να χαρακτηρίζεται περαιτέρω χρησιμοποιώντας μια μέθοδο ταξινόμησης που περιλαμβάνει τη σταδιοποίηση (staging) και τη βαθμονόμηση (grading) της νόσου. Η σταδιοποίηση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη βαρύτητα της νόσου καθώς και από την αναμενόμενη πολυπλοκότητα διαχείρισης της νόσου, ενώ περιγράφει την έκταση και την κατανομή της νόσου στο σύνολο του φραγμού. Η βαθμονόμηση παρέχει συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τα βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, συμπεριλαμβανομένης μιας ανάλυσης, με βάση το ιστορικό του ασθενούς, του ρυθμού εξέλιξης της περιοδοντίτιδας, αξιολόγηση του κινδύνου για περαιτέρω εξέλιξη, ανάλυση πιθανής κακής ανταπόκρισης στη θεραπεία και εκτίμηση του κινδύνου ότι η νόσος ή η θεραπεία της μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γενική υγεία του ασθενούς (Πίνακας 1 & 2) (Papapanou et al. 2018).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Σταδιοποίηση (staging) περιοδοντίτιδας

Στάδιο περιοδοντίτιδας		Στάδιο I	Στάδιο II	Στάδιο III	Στάδιο IV
Βαρύτητα	Όμορη κλινική απώλεια πρόσφυσης (ΚΑΠ) στο σημείο με τη μεγαλύτερη απώλεια	1-2 χιλ.	3-4 χιλ.	≥5 χιλ.	≥5 χιλ.
	Ακτινογραφική οστική απώλεια (ΑΟΑ)	Αυχενικό τριτημόριο (<15%)	Αυχενικό τριτημόριο (15-33%)	Εκτείνεται στο μέσο τριτημόριο της ρίζας και πέρα	Εκτείνεται στο μέσο τριτημόριο της ρίζας και πέρα
	Απώλεια δοντιών	Καμία απώλεια δοντιών λόγω περιοδοντίτιδας		Απώλεια ≤4 δοντιών λόγω περιοδοντίτιδας	Απώλεια ≥5 δοντιών λόγω περιοδοντίτιδας
Πολυπλοκότητα	Τοπικοί παράγοντες	Μέγιστο βάθος θυλάκου (ΒΘ)≤4χιλ. Κυρίως οριζόντια οστική απώλεια	Μέγιστο ΒΘ≤5χιλ. Κυρίως οριζόντια οστική απώλεια	Επιπλέον του σταδίου II: ΒΘ≥6 χιλ. Γωνιώδη οστική απώλεια ≥3 χιλ. Προσβολή του διχασμού II ή III βαθμού Μέτριο έλλειμμα φατνιακής ακρολοφίας	Επιπλέον του σταδίου III: Ανάγκη για πολύπλοκη αποκατάσταση λόγω: Μασητικής δυσλειτουργίας Δευτεροπαθούς τραύματος σύγκλεισης (κινητικότητα ≥2 βαθμού) Σοβαρό έλλειμμα φατνιακής ακρολοφίας Απώλεια οπίσθιας στήριξης, μετανάστευση, παρειακή μετατόπιση Λιγότερα από 20 παραμένοντα δόντια (10 ζεύγη ανταγωνιστών)
Έκταση και κατανομή	Προσθήκη στο στάδιο περιγραφή	Για κάθε στάδιο, περιγραφή της έκτασης ως εντοπισμένη (<30% του φραγμού), γενικευμένη ή μοτίβο γομφίων/τομέων			

Το αρχικό στάδιο πρέπει να καθορίζεται βάσει της ΚΑΠ και εφόσον αυτό το στοιχείο δεν είναι διαθέσιμο τότε πρέπει να χρησιμοποιείται η ΑΟΑ. Πληροφορίες για την απώλεια των δοντιών που μπορούν να αποδοθούν στην περιοδοντίτιδα, αν είναι διαθέσιμες, μπορούν να μεταβάλουν το στάδιο. Αυτό συμβαίνει ακόμη και επί απουσίας παραγόντων πολυπλοκότητας. Οι παράγοντες πολυπλοκότητας μπορεί να μετατοπίσουν το στάδιο σε υψηλότερο επίπεδο, για παράδειγμα, η προσβολή του σημείου συμβολής των ριζών II ή III βαθμού θα μετατοπίσει σε στάδιο III ή IV ανεξάρτητα από την ΚΑΠ. Η διάκριση μεταξύ του σταδίου III και του σταδίου IV βασίζεται κυρίως στους παράγοντες πολυπλοκότητας. Για παράδειγμα, υψηλού βαθμού κινητικότητα των δοντιών και / ή απώλεια οπίσθιας στήριξης θα οδηγήσει στη διάγνωση σταδίου IV. Πρέπει να τονιστεί ότι αυτοί οι ορισμοί των περιπτώσεων είναι κατευθυντήριες οδηγίες που θα πρέπει να εφαρμόζονται σε συνδυασμό με την ορθή κλινική κρίση για να επιτευχθεί η πλέον σωστή κλινική διάγνωση.

Για τους ασθενείς μετά τη θεραπεία, η ΚΑΠ και ΑΟΑ εξακολουθούν να είναι οι πρωταρχικοί καθοριστικοί παράγοντες. Εάν ένας παράγοντας (παράγοντες) πολυπλοκότητας εξαλειφθεί με τη θεραπεία, το στάδιο δεν πρέπει να μετατοπισθεί σε χαμηλότερο, καθώς ο παράγοντας πολυπλοκότητας του αρχικού σταδίου θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν στη φάση διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Βαθμονόμηση (grading) περιοδοντίτιδας

Βαθμός			Βαθμός A	Βαθμός B	Βαθμός C
Πρωτεύοντα κριτήρια	Άμεση ένδειξη της εξέλιξης	Διαχρονικά δεδομένα (ΑΟΑ ή ΚΑΠ)	Ένδειξη μη ΚΑΠ για πάνω από 5 έτη	<2 mm για πάνω από 5 έτη	≥2 mm για πάνω από 5 έτη
		% οστική απώλεια/ηλικία	<0.25	0.25 - 1.0	>1.0

	Έμμεση ένδειξη της εξέλιξης	Φαινότυπος περίπτωσης	Υψηλές εναποθέσεις βιοϋμενίου με χαμηλά επίπεδα καταστροφής	Καταστροφή ανάλογη με τις εναποθέσεις βιοϋμενίου	Η καταστροφή ξεπερνά τις εναποθέσεις του βιοϋμενίου, συγκεκριμένα κλινικά μοτίβα καταδεικνύουν ταχεία εξέλιξη της νόσου ή πρόωμη έναρξή της (π.χ πρότυπο γομφίων /τομέων), έλλειψη της αναμενόμενης απόκρισης στις συνήθειες θεραπείες ελέγχου των μικροβιακών εναποθέσεων
Τροποποιητές του βαθμού	Παράγοντες κινδύνου	Κάπνισμα	Μη-καπνιστές	Καπνιστές < 10 τσιγάρα/μέρα	Καπνιστές ≥ 10 τσιγάρα/μέρα
		Σακχαρώδης Διαβήτης	Καλή ρύθμιση/ Όχι διάγνωση διαβήτη	HbA1c < 7.0% σε διαβητικούς ασθενείς	HbA1c ≥ 7.0% σε διαβητικούς ασθενείς
Κίνδυνος συστημικής	Φλεγμονώδες φορτίο	Υψηλής ευαισθησίας CRP	< 1 mg/L	1-3 mg/L	> 3 mg/L

επίδρασης της περιοδοντίτιδας ^α		(hsCRP)			
Βιοδείκτες	Δείκτες απώλειας πρόσφυσης/οστική ς απώλειας	Σίελος, υγρό ουλοδοντικής σχισμής, ορός	?	?	?

Ο βαθμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως δείκτης του ρυθμού εξέλιξης της περιοδοντίτιδας. Τα βασικά κριτήρια είναι είτε άμεσες είτε έμμεσες ενδείξεις προοδευτικής εξέλιξης της νόσου. Εφόσον είναι διαθέσιμα, χρησιμοποιούνται τα άμεσα στοιχεία. Σε περίπτωση απουσίας τους, γίνεται έμμεση εκτίμηση της απώλειας οστού σε συνάρτηση με την ηλικία, στο δόντι που έχει επηρεαστεί περισσότερο. Οι κλινικοί θα πρέπει αρχικά να κατατάξουν τον ασθενή στον βαθμό Β και να αναζητήσουν συγκεκριμένα αποδεικτικά στοιχεία για να τον κατατάξουν στον βαθμό Α ή C, εάν υπάρχουν. Μόλις καθοριστεί ο βαθμός με βάση τα πρωτεύοντα κριτήρια (άμεσες και έμμεσες ενδείξεις της εξέλιξης της νόσου), μπορεί να τροποποιηθεί με βάση την ύπαρξη τροποποιητικών παραγόντων κινδύνου.

^αΑναφέρεται σε αυξημένη πιθανότητα η περιοδοντίτιδα να αποτελεί μια φλεγμονώδη συννοσηρότητα για τον συγκεκριμένο ασθενή. Οι τιμές CRP αντιπροσωπεύουν μια εκτίμηση της συνολικής συστημικής φλεγμονής του ασθενούς, η οποία μπορεί εν μέρει να επηρεάζεται από την περιοδοντίτιδα.

Το γκρίζο χρώμα των κελιών του πίνακα αναφέρεται στην ανάγκη περαιτέρω επιστημονικής τεκμηρίωσης για την επίδραση στη βαθμονόμηση των στοιχείων της συστημικής επίδρασης της περιοδοντίτιδας καθώς και των βιοδεικτών.

Τα ερωτηματικά στην τελευταία σειρά δείχνουν ότι συγκεκριμένοι βιοδείκτες και τα κατώτατα όριά τους μπορούν να ενσωματωθούν στον πίνακα μόλις είναι διαθέσιμη η απαιτούμενη επιστημονική τεκμηρίωση.

3. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Προκειμένου να αναπτυχθούν κατάλληλες στρατηγικές για την έγκαιρη αντιμετώπιση των περιεμφυτευματικών νόσων, απαιτείται διεξοδική κατανόηση της επιδημιολογίας όσον αφορά στον επιπολασμό, καθώς και στην έκταση και τη σοβαρότητα της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας και της περιεμφυτευματίτιδας. Ο επιπολασμός των περιεμφυτευματικών νόσων έχει εκτενώς μελετηθεί στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων μελετών.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση από τους Berglundh και συν. (Berglundh et al. 2002) καταγράφηκαν οι βιολογικές και μηχανικές επιπλοκές της αποκατάστασης με εμφυτεύματα μέσα από τη μελέτη ενός μεγάλου αριθμού διαχρονικών προοπτικών μελετών. Η περιεμφυτευματίτιδα, όπως ορίστηκε από τους Albrektsson και Isidor (Albrektsson & Isidor 1994), παρατηρήθηκε στο 6,47% των εμφυτευμάτων. Αντίθετα, οι Zitzmann και Berglundh (Zitzmann & Berglundh 2008) έδειξαν ότι η περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα εμφανίστηκε σε περίπου 80% των ατόμων και στο 50% των εμφυτευμάτων, ενώ η συχνότητα της περιεμφυτευματίτιδας κυμάνθηκε μεταξύ 28% και $\geq 56\%$ των συμμετεχόντων και 12% και 43% των εμφυτευμάτων. Στο 6ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Περιοδοντολογίας (6th European Workshop on Periodontology, 2008) συζητήθηκαν θέματα που σχετίζονται με τις περιεμφυτευματικές νόσους. Η περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα βρέθηκε να εμφανίζεται σε περισσότερο από το 50% του συνόλου των ατόμων, ενώ η περιεμφυτευματίτιδα βρέθηκε να επηρεάζει μεταξύ 28% και 56% των ατόμων (Lindhe & Meyle 2008). Η συστηματική ανασκόπηση από τους Atieh και συν. (Atieh et al. 2013) κατέδειξε ότι η συχνότητα της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας ήταν 63,4% σε επίπεδο συμμετεχόντων και 30,7% σε επίπεδο εμφυτευμάτων, ενώ η συχνότητα της περιεμφυτευματίτιδας εκτιμήθηκε στο 18,8% των συμμετεχόντων και 9,6% των εμφυτευμάτων. Στη συστηματική ανασκόπηση των Derks και Tomasi (Derks & Tomasi 2015), ο επιπολασμός της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας και της περιεμφυτευματίτιδας κυμαινόταν από 19 έως 65% και από 1 έως 47%, αντίστοιχα. Η μετα-ανάλυση των στοιχείων οδήγησε στους σταθμισμένους μέσους επιπολασμούς περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας και περιεμφυτευματίτιδας 43% (CI: 32-54%) και 22% (CI: 14-30%), αντίστοιχα. Επιπρόσθετα,

καταδείχθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού της περιεμφυτευματίτιδας και του χρόνου λειτουργίας του εμφυτεύματος καθώς και μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού της περιεμφυτευματίτιδας και του ουδού οστικής απώλειας, ενώ σπάνια αναφερόταν η έκταση και η βαρύτητα των περιεμφυτευματικών νόσων.

Οι αιτίες της ασυμφωνίας στα αποτελέσματα που αναφέρονται σε αυτές τις συστηματικές ανασκοπήσεις θα μπορούσαν να αποδοθούν στην μεγάλη ετερογένεια που παρατηρείται μεταξύ των μελετών λόγω έλλειψης τυποποιημένων κριτηρίων για τη διάγνωση της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας και της περιεμφυτευματίτιδας, των διαφορετικών συστημάτων εμφυτευμάτων που χρησιμοποιήθηκαν ή των διαφορών στις περιόδους παρακολούθησης στις επιμέρους μελέτες (Atieh et al. 2013).

4. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Ένας σημαντικός όγκος επιστημονικών δεδομένων υποστηρίζει την μικροβιακή αιτιολογία των περιεμφυτευματικών νόσων. Έχει αποδειχθεί ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά των μαλακών ιστών και τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά της πλάκας γύρω από τα δόντια και τα εμφυτεύματα είναι παρόμοια κατά την αρχική περίοδο συσσώρευσης της πλάκας (Leonhardt et al. 1992, Pontoriero et al. 1994). Επιπρόσθετα, οι Zitzmann και συν. (Zitzmann et al. 2001) έδειξαν ότι σε ιστολογικό επίπεδο, η φλεγμονώδης αντίδραση των περιεμφυτευματικών ιστών είναι παρόμοια με αυτή των περιοδοντικών ιστών, ενώ έχουν αναφερθεί σημαντικές ομοιότητες στους μικροοργανισμούς που σχετίζονται με τις περιοδοντικές και περιεμφυτευματικές νόσους. Υψηλά ποσοστά δυνητικών περιοδοντοπαθογόνων μικροοργανισμών — όπως *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* και *T. Denticola* — έχουν βρεθεί σε δείγματα βιοϋμενίου από την επιφάνεια των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα (Mombelli et al. 1988, Leonhardt et al. 1992, Hultin et al. 2002). Υπάρχουν, ωστόσο, ορισμένα μικροβιακά στελέχη που έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται με την περιεμφυτευματίτιδα αλλά η συσχέτισή τους με την περιοδοντίτιδα δεν είναι τόσο συχνή και περιλαμβάνουν τα *Staphylococcus spp*, *Enterobacter*, *Klebsiella* και *Candida spp* (Leonhardt et al. 1999, Quirynen & Teughels 2003, Klinge et al. 2005).

Η περιεμφυτευματίτιδα φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα της φλεγμονώδους ανοσιακής

απόκρισης του ξενιστή στο βιοϋμένιο και χαρακτηρίζεται από απορρόφηση του οστού και ακρορριζική μετανάστευση του επιθηλίου (Klinge et al. 2005, Heitz-Mayfield & Lang 2010). Ωστόσο, αν και η πρώιμη ανοσοαπόκριση του ξενιστή γύρω από ένα εμφύτευμα στη βακτηριακή προσβολή είναι παρόμοια σε έκταση και ένταση με αυτή που παρατηρείται γύρω από ένα φυσικό δόντι, η φλεγμονή γύρω από τα εμφυτεύματα είναι πιο έντονη και εξελίσσεται σε μεγαλύτερο βαθμό μετά από μια περίοδο 90 ημερών.

Αιτιοπαθογένεια Περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας vs Ουλίτιδας

Σύγκριση των ιστοπαθολογικών ομοιοτήτων και διαφορών μεταξύ της πειραματικής ουλίτιδας και της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας έχει πραγματοποιηθεί από τους Lang και συν. (Lang et al. 2011). Αν και η πρώιμη ανοσοαπόκριση του ξενιστή στη βακτηριακή προσβολή (π.χ. μετά από 3 εβδομάδες) εμφάνισε παρόμοια χαρακτηριστικά συγκρίνοντας τον περιεμφυτευματικό βλεννογόνο με τα ούλα, μετά από μια περίοδο έως και 9 μηνών συσσώρευσης βιοϋμενίου, η ακρορριζική επέκταση και το μέγεθος του φλεγμονώδους διηθήματος ήταν εντονότερα στον περιεμφυτευματικό βλεννογόνο σε σύγκριση με την φλεγμονώδη διήθηση των ούλων. Η παρατήρηση αυτή δείχνει μια ισχυρότερη ανοσιακή απάντηση του ξενιστή στη βακτηριακή προσβολή στους μαλακούς ιστούς γύρω από τα εμφυτεύματα σε σύγκριση με εκείνη γύρω από τα δόντια. Η ανάλυση των βιοψιών σε ζώα των υπερφατνιακών ινών του συνδετικού ιστού αποκάλυψε ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές όσον αφορά στην πυκνότητα των ινών κολλαγόνου και των ινοβλαστών, τον προσανατολισμό των ινών κολλαγόνου και τις αγγειακές δομές μεταξύ των ούλων γύρω από τα δόντια και του βλεννογόνου γύρω από εμφυτεύματα τιτανίου (Berglundh et al. 1991, Berglundh et al. 1994).

Η φλεγμονώδης απόκριση των μαλακών ιστών γύρω από οδοντικά εμφυτεύματα τιτανίου στην συσσώρευση βιοϋμενίου διερευνήθηκε και σε ανθρώπους (Pontoriero et al. 1994, Zitzmann et al. 2001, Salvi et al. 2012, Meyer et al. 2017). Στη μελέτη των Pontoriero και συν. (Pontoriero et al. 1994), η σύγκριση της πειραματικής συσσώρευσης βιοϋμενίου και της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή που εκφράζεται στους ουλικούς ιστούς και τους περιεμφυτευματικούς ιστούς δεν κατέδειξε διαφορές στην ανάπτυξη πειραματικής ουλίτιδας και βλεννογονίτιδας, αντίστοιχα. Οι

βιοψίες που ελήφθησαν γύρω από κλινικά υγιή εμφυτεύματα και δόντια καθώς και μετά από 21 ημέρες πειραματικής συσσώρευσης βιοϋμενίου, έδειξαν ότι ο συνδετικός ιστός που περιβάλλει τα δόντια και τα εμφυτεύματα εμφάνισε αυξημένο όγκο λεμφοκυττάρων T και B (Zitzmann et al. 2001). Ωστόσο, το μέγεθος του φλεγμονώδους κυτταρικού διηθήματος και ο αριθμός αρκετών πληθυσμών ανοσοκυττάρων δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των βιοψιών ουλίτιδας και βλεννογονίτιδας, αντίστοιχα. Επιπλέον, σημαντικά περισσότερες περιοχές που αιμορραγούν γύρω από τα εμφυτεύματα από ότι γύρω από τα δόντια καταγράφηκαν μετά από 3 εβδομάδες πειραματικής συσσώρευσης βιοϋμενίου (Salvi et al. 2012). Εντούτοις, μετά από 3 εβδομάδες ελέγχου της πλάκας υπήρχαν περιοχές γύρω από τα εμφυτεύματα που αιμορραγούσαν κατά την ανίχνευση, υποδεικνύοντας ότι η πλήρης άρση της πειραματικής βλεννογονίτιδας στους ανθρώπους είτε απαιτεί > 3 εβδομάδες είτε ενδέχεται να μην επιτυγχάνεται. Σε αντίθεση με τη μελέτη των Salvi και συν., πιο πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι όλες οι κλινικές παράμετροι που αξιολογήθηκαν σε ένα δείγμα ατόμων ηλικίας άνω των 70 ετών, επέστρεψαν σε προ-πειραματικά επίπεδα μετά από 3 εβδομάδες ελέγχου της πλάκας (Meyer et al. 2017). Επιπρόσθετα, και στις δύο μελέτες τεκμηριώθηκε η πλήρης άρση της πειραματικής βλεννογονίτιδας με την παρατήρηση ότι οι βιοδείκτες του ξενιστή (όπως IL-1b, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-c, MIP-1b, MMP-8, TNF-a, VEGF) στο περιεμφυτευματικό ουλικό υγρό μειώθηκαν σε προ-πειραματικά επίπεδα.

Αιτιοπαθογένεια Περιεμφυτευματίτιδας vs Περιοδοντίτιδας

Πειραματικές μελέτες που συνέκριναν την αιτιοπαθογένεια της περιοδοντίτιδας με εκείνη της περιεμφυτευματίτιδας διεξήχθησαν σε σκύλους (Lindhe et al. 1992, Marinello et al. 1995, Zitzmann et al. 2004) και σε πιθήκους (Lang et al. 1993, Schou et al. 1993, Warrer et al. 1995). Σύγκριση των ιστοπαθολογικών ομοιοτήτων και διαφορών μεταξύ πειραματικής περιοδοντίτιδας και περιεμφυτευματίτιδας πραγματοποιήθηκε από τους Berglundh και συν. (Berglundh et al. 2011). Τα αποτελέσματα αυτών των πειραματικών μελετών σε ζώα έδειξαν ότι η τοποθέτηση περιδέσεων γύρω από τα δόντια και τα οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια στηρικτικών ιστών και την δημιουργία μεγάλων φλεγμονωδών διηθημάτων στον συνδετικό ιστό γύρω από τα δόντια και τα εμφυτεύματα. Επιπρόσθετα, η

απομάκρυνση της περίδεσης οδήγησε σε μια διαδικασία περιορισμού της φλεγμονώδους διήθησης γύρω από τα δόντια, ενώ στους περιεμφυτευματικούς ιστούς, η φλεγμονώδης διήθηση επεκτάθηκε μέχρι την φατνιακή ακρολοφία και συσχετίστηκε με αυξημένη παρουσία οστεοκλαστών. Παρόλο που η αναχαίτιση της εξέλιξης της νόσου επιτεύχθηκε στο 20% των περιπτώσεων, αποδείχθηκε ότι, μετά την απομάκρυνση της περίδεσης, η πλειονότητα των εγκατεστημένων περιεμφυτευματικών βλαβών εμφάνισε επιπρόσθετη απώλεια οστού εντός χρονικής περιόδου 1 έτους (Zitzmann et al. 2004). Στη μελέτη των Carcuac και συν. (Carcuac et al. 2013), η ιστολογική ανάλυση έδειξε ότι οι βλάβες της περιεμφυτευματίτιδας εμφάνισαν φλεγμονώδεις διηθήσεις στον συνδετικό ιστό που 1) ήταν μεγαλύτερες σε μέγεθος, 2) εντοπιζόνταν πιο κοντά στην φατνιακή ακρολοφία, και 3) περιείχαν μεγαλύτερες αναλογίες ουδετερόφιλων και οστεοκλαστών συγκριτικά με τις βλάβες της περιοδοντίτιδας. Μελέτες που αναλύουν ιστοπαθολογικά δεδομένα από περιοχές με περιοδοντίτιδα και περιεμφυτευματίτιδα διεξήχθησαν και σε ανθρώπους (Gualini & Berglundh 2003, Carcuac & Berglundh 2014). Οι Gualini & Berglundh (Gualini & Berglundh 2003) παρατήρησαν ότι οι βλάβες της περιεμφυτευματίτιδας περιείχαν σημαντικά μεγαλύτερες αναλογίες Β-λεμφοκυττάρων και ουδετερόφιλων σε σύγκριση με τις βλάβες της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας, καταδεικνύοντας ότι η περιεμφυτευματίτιδα και η περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα διέφεραν μεταξύ τους όχι μόνο όσον αφορά το μέγεθος και την έκταση του φλεγμονώδους διηθήματος αλλά και την διαφορετική αναλογία ανοσοκυττάρων. Παρά το γεγονός ότι η περιοδοντίτιδα και η περιεμφυτευματίτιδα έχουν κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες (Heitz-Mayfield & Lang 2010), συγκριτικές αναλύσεις βιοψιών σε ανθρώπινους ουλικούς και περιεμφυτευματικούς ιστούς έδειξαν σημαντικές ιστοπαθολογικές διαφορές. Σε σύγκριση με τις περιοδοντικές βλάβες, στις βλάβες της περιεμφυτευματίτιδας παρατηρήθηκαν 1) ακρορριζικότερη μετανάστευση του επιθηλίου και 2) απουσία μη διηθημένου από κύτταρα της ανοσιακής απάντησης συνδετικού ιστού (Carcuac & Berglundh 2014). Έτσι, από κλινική άποψη, οι βλάβες της περιεμφυτευματίτιδας δυνατόν να εμφανίζουν έναν πιο επιθετικό χαρακτήρα και περισσότερο ταχεία εξέλιξη σε σύγκριση με τις βλάβες της περιοδοντίτιδας. Επιπλέον, οι βλάβες της περιεμφυτευματίτιδας παρουσιάζουν αυξημένη πυκνότητα αγγειακών στοιχείων στις μη διηθημένες έναντι των διηθημένων περιοχών του συνδετικού ιστού, υποδηλώνοντας ότι τα

κύτταρα της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή πρέπει να διανύσουν μεγαλύτερη απόσταση για να αντιμετωπίσουν την μικροβιακή προσβολή.

5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Ο όρος παράγοντας κινδύνου αναφέρεται σε μια πτυχή της προσωπικής συμπεριφοράς ή του τρόπου ζωής, μιας περιβαλλοντικής έκθεσης ή ενός κληρονομικού χαρακτηριστικού, το οποίο βάσει επιδημιολογικών δεδομένων είναι γνωστό ότι σχετίζεται με μια κατάσταση υγείας (Last 1988). Οι παράγοντες κινδύνου αποτελούν μέρος της αιτιοπαθογένειας για μια συγκεκριμένη νόσο ή μπορούν να οδηγήσουν στην έκθεση του ξενιστή σε μια νόσο (Beck 1994). Η παρουσία ενός παράγοντα κινδύνου συνεπάγεται άμεση αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης μιας νόσου. Οι περιεμφυτευματικές όπως και οι περιοδοντικές νόσοι θεωρείται ότι έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Παρά το γεγονός ότι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί έχουν αναγνωρισθεί ως πιθανά παθογόνοι, είναι πλέον γνωστό ότι είναι απαραίτητοι αλλά δεν αρκούν για την εμφάνιση της νόσου (Socransky & Haffajee 1992).

Οι περιεμφυτευματικές αλλά και περιοδοντικές νόσοι είναι συνέπεια της αλληλεπίδρασης γενετικών, περιβαλλοντικών, μικροβιακών παραγόντων αλλά και παραγόντων που σχετίζονται με τον ξενιστή.

Αναφορικά με την περιεμφυτευματίτιδα, έχουν αναγνωρισθεί πιθανοί παράγοντες κινδύνου για τους οποίους υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση, ενώ για κάποιους άλλους τα επιστημονικά δεδομένα είναι περιορισμένα και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Πιο συγκεκριμένα:

Ιστορικό περιοδοντίτιδας

Σε δύο διαχρονικές μελέτες δεκαετίας, η περιεμφυτευματίτιδα αξιολογήθηκε και συσχετίστηκε με ιστορικό περιοδοντίτιδας. Στη μελέτη των Karoussis και συν. (Karoussis et al. 2003), η δεκαετής επίπτωση της περιεμφυτευματίτιδας στην ομάδα των μη περιοδοντικών ασθενών ήταν 6% (σε επίπεδο εμφυτεύματος) σε σύγκριση με 29% σε ασθενείς με ιστορικό περιοδοντίτιδας. Οι Rocuzzo και συν. (Rocuzzo et al. 2010 & 2012) παρακολούθησαν 101 ασθενείς με οδοντικά εμφυτεύματα αφού είχαν κατηγοριοποιηθεί ως 1) μη περιοδοντικοί, 2) με μέσης βαρύτητας περιοδοντίτιδα, και 3) προκεχωρημένη περιοδοντίτιδα, και διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές

μεταξύ των ομάδων κατηγοριοποίησης τόσο στη συχνότητα εμφάνισης εμφυτευμάτων με βάθος θυλάκου $B\theta \geq 6$ mm (2%, 16%, 27%, αντίστοιχα) όσο και στην απώλεια οστού ≥ 3 mm (5%, 11%, 15%, αντίστοιχα). Η μελέτη των Costa και συν. (Costa et al. 2012) παρακολούθησε 80 εμφυτεύματα με περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα για χρονικό διάστημα 5 έτη και έδειξε ότι η επίπτωση της περιεμφυτευματίτιδας ήταν 31% στα 5 έτη παρακολούθησης και ότι οι ασθενείς με περιοδοντίτιδα κατά την τελική επανεξέταση είχαν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες να εμφανίσουν περιεμφυτευματίτιδα σε σύγκριση με άτομα χωρίς περιοδοντίτιδα (αναλογία κινδύνου (OR) 9). Ορισμένες μελέτες συγχρονικής επισκόπησης αναφέρονται στον επιπολασμό της περιεμφυτευματίτιδας και αναλύουν τις συσχετίσεις είτε με το ιστορικό περιοδοντίτιδας είτε με την παρούσα περιοδοντική κατάσταση. Οι Roos-Jansåker και συν. (Roos-Jansåker et al. 2006) έδειξαν ότι τα εμφυτεύματα που τοποθετήθηκαν σε ασθενείς με ιστορικό περιοδοντίτιδας είχαν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες (OR 5) για να αναπτύξουν περιεμφυτευματίτιδα σε σύγκριση με εμφυτεύματα σε μη περιοδοντικούς ασθενείς. Παρόμοια αποτελέσματα (OR 6) ανέφεραν και οι Koldslund και συν. (Koldslund et al. 2010 & 2011) μετά την παρακολούθηση 109 ασθενών για χρονικό διάστημα 1-16 έτη. Αρκετές μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση με διαφορετικούς βαθμούς συσχέτισης (Renvert et al. 2014, Dalago et al. 2017). Άλλες μελέτες συσχετίζουν την παρουσία περιοδοντίτιδας με την περιεμφυτευματίτιδα, καταδεικνύοντας ισχυρές συσχετίσεις (Daubert et al. 2015). Ενώ η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών συμφωνεί για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ περιοδοντίτιδας και περιεμφυτευματίτιδας, ωστόσο υπάρχουν και αντικρουόμενες βιβλιογραφικές αναφορές (Marrone et al. 2013, Rokn et al. 2017). Η διαφωνία μεταξύ των μελετών μπορεί να εξηγηθεί από διαφορές στον ορισμό που χρησιμοποιείται για την περιεμφυτευματίτιδα όπως και για το ιστορικό ή την παρουσία περιοδοντίτιδας.

Συμπερασματικά, υπάρχει ισχυρή επιστημονική τεκμηρίωση από διαχρονικές μελέτες και μελέτες συγχρονικής επισκόπησης ότι το ιστορικό περιοδοντίτιδας συνιστά παράγοντα / δείκτη κινδύνου για την περιεμφυτευματίτιδα.

Κάπνισμα

Έχει τεκμηριωθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και χρόνιας περιοδοντίτιδας, απώλειας πρόσφυσης καθώς και απώλειας δοντιών (Axelsson et al. 1998, Tomar & Asma 2000). Ο κίνδυνος περιοδοντίτιδας είναι σημαντικά μεγαλύτερος για τους καπνιστές, με εκτιμώμενες OR στο εύρος 2,5-7,0 ή ακόμη υψηλότερες για τους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Salvi et al. 1997). Η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και περιοδοντίτιδας φαίνεται να είναι δόσο-εξαρτώμενη. Οι πιθανότητες για σοβαρή απώλεια πρόσφυσης κυμαίνονται από 2,05 για ελαφρείς καπνιστές έως 4,75 σε βαριά καπνιστές (Grossi et al. 1994), ενώ υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βάθους των περιοδοντικών θυλάκων και του καπνίσματος (Alragot et al. 1996). Η ανταπόκριση στη μη χειρουργική και χειρουργική περιοδοντική θεραπεία έχει αποδειχθεί λιγότερο ευνοϊκή στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές όσον αφορά στη μείωση του βάθους των θυλάκων και το κέρδος στο επίπεδο πρόσφυσης, ακόμη και με αποτελεσματική υποστηρικτική περιοδοντική θεραπεία σε τακτά χρονικά διαστήματα (Ah et al. 1994, Preber & Bergstrom 1990). Επιπρόσθετα, σε μια ομάδα ασθενών με υποτροπή της περιοδοντίτιδας κατόπιν εφαρμογής τόσο μη χειρουργικής όσο και χειρουργικής θεραπείας, το 90% των ασθενών ανέφεραν ότι ήταν καπνιστές (MacFarlane et al. 1992). Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα οδηγεί σε απώλεια πρόσφυσης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Έχει προταθεί ότι το κάπνισμα επηρεάζει το αγγειακό σύστημα, τη χυμική και κυτταρική ανοσολογική απόκριση και την φλεγμονώδη αντίδραση με επιπτώσεις στην απελευθέρωση και την λειτουργία των κυτοκινών και των μορίων προσκόλλησης (Haber 1994). Οι καπνιστές με περιοδοντική νόσο παρουσιάζουν μειωμένα κλινικά σημεία φλεγμονής (όπως αιμορραγία κατά την ανίχνευση) σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Feldman et al. 1983). Έχει υποτεθεί ότι αυτό οφείλεται στη μειωμένη αγγειακή πυκνότητα και αγγειογένεση που παρατηρείται στους φλεγμαίνοντες ιστούς των καπνιστών συγκριτικά με τους μη καπνιστές, επιδρώντας έτσι αρνητικά στην φλεγμονώδη απόκριση και την επούλωση των ιστών (Persson & Bergstrom 1998). Βασιζόμενοι στα ανωτέρω επιστημονικά δεδομένα που τεκμηριώνουν συσχέτιση περιοδοντίτιδας και καπνίσματος, αρκετές είναι και οι μελέτες που διαπίστωσαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της περιεμφυτευματίτιδας. Στην μελέτη των Karoussis και συν. (Karoussis et al. 2003), το 18% του συνόλου των εμφυτευμάτων σε ασθενείς καπνιστές ανέπτυξαν περιεμφυτευματίτιδα, ενώ

στους μη καπνιστές μόνο το 6% των εμφυτευμάτων εμφάνισαν περιεμφυτευματίτιδα. Τρεις μελέτες συγχρονικής επισκόπησης επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα, αναφέροντας OR 32 (Rinke et al. 2011), OR 3 (Becker et al. 2017) και OR 5 (Roos-Jansåker et al. 2006), αντίστοιχα. Η πλειονότητα των δημοσιευμένων μελετών, ωστόσο, απέτυχε να τεκμηριώσει το κάπνισμα ως παράγοντα / δείκτη κινδύνου για την περιεμφυτευματίτιδα (Koldsland et al. 2011, Aguirre-Zorzano et al. 2015, Daubert et al. 2015, Dalago et al. 2017). Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες ανέφεραν μια συσχέτιση καπνίσματος και περιεμφυτευματίτιδας στις αντίστοιχες αρχικές μονοπαραγοντικές αναλύσεις τους. Ωστόσο, στους επακόλουθους υπολογισμούς με προσαρμογές για συγχυτικούς παράγοντες και αλληλεπιδράσεις (πολυπαραγοντικές αναλύσεις), το κάπνισμα δεν διατηρήθηκε ως σχετικός προγνωστικός παράγοντας για την περιεμφυτευματίτιδα (Renvert et al. 2014, Derks et al. 2016). Αυτό δείχνει ότι το κάπνισμα μπορεί να συγχέεται από άλλες μεταβλητές, π.χ. ιστορικό περιοδοντίτιδας. Η αιτιολογία αυτών των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων και η φαινομενικά αδύναμη συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της περιεμφυτευματίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητά, αλλά μπορεί να σχετίζονται με διαφορές στην κατηγοριοποίηση των καπνιστών και των μη καπνιστών. Έτσι, τα κριτήρια για τον παράγοντα «κάπνισμα» ποικίλουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών, ενώ η πλειονότητα αυτών των μελετών βασίστηκαν αποκλειστικά στη μέθοδο της αυτοαναφοράς από τον ασθενή για την αξιολόγηση της κατάστασης του καπνίσματος. Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα δεν τεκμηριώνουν ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα / δείκτη κινδύνου για την περιεμφυτευματίτιδα.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη στον ενήλικο πληθυσμό παγκοσμίως εκτιμάται σε περίπου 8% (Shaw et al. 2010), ενώ η νόσος έχει αναγνωριστεί και τεκμηριωθεί ως παράγοντας κινδύνου για την περιοδοντίτιδα (Genco & Borgnakke 2013). Η περιοδοντική νόσος έχει χαρακτηριστεί ως η έκτη επιπλοκή του διαβήτη (Loe 1993), ενώ επιπλέον έχει τεκμηριωθεί και η ύπαρξη άμεσης και αμφίδρομης συσχέτισης σακχαρώδους διαβήτη και περιοδοντικής νόσου (Kinane & Chestnutt 1997, Chapple & Genco 2013). Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο περιοδοντίτιδας και απώλειας πρόσφυσης και ο βαθμός επίδρασης ποικίλει

ανάλογα με την επιρρέπεια του ασθενούς στην περιοδοντίτιδα. Επιπρόσθετα, το επίπεδο της γλυκαιμικής ρύθμισης (ικανοποιητική ή όχι) είναι ένας σημαντικός παράγοντας σε αυτήν τη συσχέτιση και μπορεί να τροποποιήσει την απόκριση στην οδοντική πλάκα, ενώ η ίδια η διάρκεια του διαβήτη δεν φαίνεται να είναι σημαντική και ότι οι καλά ρυθμιζόμενοι διαβητικοί ασθενείς με περιοδοντίτιδα μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς, μη χειρουργικά ή χειρουργικά και να διατηρηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα (Kinane et al. 2006). Αναφορικά με την επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στη γλυκαιμική ρύθμιση, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει ακριβώς ομοφωνία στην επιστημονική βιβλιογραφία, είναι πολλές οι μελέτες που δείχνουν μία θετική επίδραση μετρίου βαθμού της περιοδοντικής θεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Janket et al. 2005, Engebretson & Kocher 2013, Madianos & Koromantzos 2017).

Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για περιεμφυτευματίτιδα. Οι Ferreira και συν. (Ferreira et al. 2006), σε μία μελέτη συγχρονικής επισκόπησης με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 3,5 έτη (0.5-5 έτη), κατέγραψαν περιεμφυτευματίτιδα στο 24% των ασθενών που είτε ελάμβαναν θεραπεία για γλυκαιμική ρύθμιση είτε παρουσίασαν σάκχαρο αίματος νηστείας ≥ 126 mg /dL κατά την τελική επανεξέταση, σε αντίθεση με το 7% των μη διαβητικών ασθενών αντίστοιχα, ενώ οι συγγραφείς ανέφεραν OR 1,9. Στη μελέτη κοορτής των Tawil και συν. (Tawil et al. 2008) με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 3,5 έτη (1-12 έτη), σε ασθενείς με μέσο επίπεδο HbA1c $\leq 7\%$ κανένα από τα εμφυτεύματα δεν παρουσίασε περιεμφυτευματίτιδα, ενώ σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα HbA1c 7% έως 9%, το 4,3% των εμφυτευμάτων εμφάνισαν περιεμφυτευματίτιδα και για επίπεδα HbA1c $>9\%$, το 9.1% των εμφυτευμάτων. Νεότερες μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης περιεμφυτευματίτιδας έως και 3 φορές μεγαλύτερο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Daubert et al. 2015). Ωστόσο, αρκετές μελέτες απέτυχαν να αναγνωρίσουν τον διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου για την περιεμφυτευματίτιδα, ενώ σε αρκετές μελέτες συγχρονικής επισκόπησης φάνηκε η απουσία συσχέτισης σακχαρώδους διαβήτη και περιεμφυτευματίτιδας (Roos-Jansaker et al. 2006, Marrone et al. 2013, Derks et al. 2016, Dalago et al. 2017).

Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα είναι ασαφή για το κατά πόσον ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παράγοντα / δείκτη κινδύνου για την περιεμφυτευματίτιδα.

Ανεπαρκής έλεγχος της πλάκας/απουσία υποστηρικτικής θεραπείας

Οι κλασικές μελέτες για τις περιοδοντικές νόσους έχουν καταστήσει σαφές ότι η έλλειψη αποτελεσματικού ελέγχου της οδοντικής μικροβιακή πλάκας καθώς και η απουσία σωστά σχεδιασμένης υποστηρικτικής περιοδοντικής θεραπείας σχετίζεται με την απώλεια των δοντιών καθώς και την απώλεια του επιπέδου κλινικής πρόσφυσης στα δόντια (Axelsson & Lindhe 1978, 1981, Axelsson et al. 2004). Για το λόγο αυτό, η συμμόρφωση των ασθενών με την υποστηρικτική περιοδοντική θεραπεία είναι υψίστης σημασίας για τη μακροπρόθεσμη επιτυχία της περιοδοντικής θεραπείας, ενώ συμβάλλει στη μείωση των δεικτών πλάκας και αιμορραγίας κατά την ανίχνευση και ελαχιστοποιεί την περαιτέρω εξέλιξη και υποτροπή της νόσου, και μειώνει την απώλεια δοντιών (Echeverría et al. 2019).

Αρκετές είναι οι μελέτες που εξετάζουν την πιθανή συσχέτιση ανεπαρκούς ελέγχου της πλάκας ή απουσίας τακτικής υποστηρικτικής θεραπείας και περιεμφυτευματίτιδας. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης κοορτής με χρονική διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών, στην οποία συμπεριελήφθησαν και ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα, κατέδειξαν τη σημασία του ελέγχου της μικροβιακής πλάκας στην πρόληψη της περιεμφυτευματίτιδας. Η ανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση της περιεμφυτευματίτιδας ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που ελάμβαναν υποστηρικτική φροντίδα (18%) σε σύγκριση με άτομα χωρίς υποστηρικτική φροντίδα (44%) (Costa et al. 2012). Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα από την μελέτη των Rocuzzo και συν. (Rocuzzo et al. 2010 & 2012). Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι ασθενείς που, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 10 ετών, δεν κατάφεραν να συμμορφωθούν στο προτεινόμενο πρόγραμμα επανακλήσεων για τη διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, παρουσίαζαν αυξημένες ανάγκες για παροχή θεραπείας για την περιεμφυτευματίτιδα (41%) συγκριτικά με τους ασθενείς που συμμορφώνονταν στο πρόγραμμα επανακλήσεων (27%). Επιπρόσθετα, και η μελέτη των Monje και συν. (Monje et al. 2017) έδειξε ότι οι ασθενείς που συμμορφώθηκαν με το πρόγραμμα επανακλήσεων μετά την τοποθέτηση εμφυτευμάτων κατά το μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 3,8 ετών, ήταν λιγότερο πιθανό να διαγνωστούν με περιεμφυτευματίτιδα σε σύγκριση με τους μη συμμορφωμένους ασθενείς (OR 0,14). Μελέτες συγχρονικής επισκόπησης αξιολόγησαν τον έλεγχο της πλάκας που πραγματοποιείται από τον ασθενή σχετικά με την εμφάνιση περιεμφυτευματίτιδας. Σε τέσσερις μελέτες, ο ανεπαρκής

έλεγχος της πλάκας κατά την τελική επανεξέταση ήταν ο ισχυρότερος στατιστικά προγνωστικός παράγοντας για περιεμφυτευματίτιδα με ORs που κυμαινόταν από 5 έως 14 (Ferreira et al. 2006, Aguirre-Zorzano et al. 2015, Rokn et al. 2017, Schwarz et al. 2017).

Ωστόσο, στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί και αντιφατικά δεδομένα μελετών που δεν κατάφεραν να αναδείξουν συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών πλάκας και της περιεμφυτευματίτιδας (Roos-Jansåker et al. 2006, Dvorak et al. 2011, Koldslund et al. 2011, Marrone et al. 2013). Αυτό μπορεί να οφείλεται και στο γεγονός ότι η αξιολόγηση της πλάκας σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζει απαραίτητα το μακροπρόθεσμο επίπεδο στοματικής υγιεινής και ελέγχου πλάκας από τον ασθενή. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη στοματική υγιεινή στα εμφυτεύματα όπως για παράδειγμα το εύρος των κερατινοποιημένων ιστών γύρω από τα εμφυτεύματα (Souza et al. 2016) και η δυνατότητα πρόσβασης των επιεμφυτευματικών προσθετικών αποκαταστάσεων για εφαρμογή αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής (Serino & Strom 2009).

Συμπερασματικά, υπάρχει βιβλιογραφική τεκμηρίωση ότι ο ανεπαρκής έλεγχος της πλάκας και η απουσία υποστηρικτικής θεραπείας συνιστούν παράγοντες / δείκτες κινδύνου για την περιεμφυτευματίτιδα.

Ύπαρξη κερατινοποιημένου βλεννογόνου

Η σημασία της ύπαρξης κερατινοποιημένου βλεννογόνου στη διατήρηση της υγείας των περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών ιστών έχει συζητηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία με αντιφατικά συμπεράσματα.

Αναφορικά με τους περιοδοντικούς ιστούς, η κλασική μελέτη των Lang και Loe (Lang & Loe 1972), μέσω της παρατήρησης των δεικτών φλεγμονής, έδειξε ότι για τη διατήρηση της περιοδοντικής υγείας απαιτείται εύρος κερατινοποιημένων ιστών τουλάχιστον 2mm εκ των οποίων το 1mm να αφορά προσπεφυκότητα ούλα. Η μελέτη των Friedman και συν. (Friedman et al. 1992), διατυπώνει την άποψη πως η ανεπαρκής ζώνη προσπεφυκώτων ούλων διευκολύνει την υποουλική συσσώρευση πλάκας λόγω της κινητικότητας που παρουσιάζουν οι μη κερατινοποιημένοι ιστοί. Στον αντίποδα αυτών των απόψεων, οι Miyasato και συν. (Miyasato et al. 1977) μέσα από

ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έδειξαν πως η διατήρηση της υγείας των μαλακών ιστών είναι δυνατή ακόμα και σε περιοχές με εύρος κερατινοποιημένων ούλων μικρότερο από 1mm. Σε μία μελέτη σε σκύλους των Wennstrom και Lindhe (Wennström & Lindhe 1983), εξετάστηκε η σημασία των προσπεφυκτών ούλων στη διατήρηση της περιοδοντικής υγείας όχι μόνο σε κλινικό αλλά και σε ιστολογικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσίασαν σημαντική διαφοροποίηση στους κλινικούς δείκτες φλεγμονής ανάμεσα σε περιοχές με και χωρίς κερατινοποιημένους ιστούς. Ωστόσο, σε ιστολογικό επίπεδο δεν εμφανίστηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στη φλεγμονώδη διήθηση περιοχών με και χωρίς ζώνη προσπεφυκτών ούλων. Η κλινική εξήγηση αυτής της διαπίστωσης έγκειται στο γεγονός ότι οι μη κερατινοποιημένοι ιστοί φαίνονται περισσότερο εξέρυθροι συγκριτικά με τους κερατινοποιημένους καθώς το αγγειακό δίκτυο είναι περισσότερο ορατό εξαιτίας της απουσίας της κερατίνης στοιβάδας.

Η βιβλιογραφική τεκμηρίωση για την αναγκαιότητα ύπαρξης κερατινοποιημένου βλεννογόνου για τη διατήρηση της υγείας του εμφυτεύματος είναι περιορισμένη (Wennstrom & Derks 2012, Gobatto et al. 2013, Esfahanizadeh et al. 2016). Συστηματικές ανασκοπήσεις κατέδειξαν ότι ένα εύρος κερατινοποιημένων ιστών <2 mm συσχετίστηκε με περισσότερη συσσώρευση πλάκας και φλεγμονή των μαλακών περιεμφυτευματικών ιστών σε σύγκριση με εμφυτεύματα που περιβάλλονταν από εύρος κερατινοποιημένων ιστών ≥ 2 mm (Gobatto et al. 2013, Lin et al. 2013). Συγκεκριμένα, η μετα-ανάλυση των Lin και συν. (Lin et al. 2013) έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ των περιοχών με μεγαλύτερο εύρος κερατινοποιημένων ιστών, όσον αφορά στον δείκτη πλάκας, τον τροποποιημένο ουλικό δείκτη, την υφίζηση του βλεννογόνου και την απώλεια πρόσφυσης. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίχθηκαν επίσης και από πιο πρόσφατες μελέτες παρατήρησης. Σε μια μελέτη συγχρονικής επισκόπησης, οι Ladwein και συν. (Ladwein et al. 2015) αξιολόγησαν 211 ασθενείς (n = 967 εμφυτεύματα) μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 8 ετών και διαπίστωσαν ότι οι περιοχές των εμφυτευμάτων που δεν είχαν κερατινοποιημένους ιστούς συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερους δείκτες πλάκας, αιμορραγίας στην παρυφή και αιμορραγίας κατά την ανίχνευση συγκριτικά με τις περιοχές με κερατινοποιημένους ιστούς. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στα βάθη θυλάκων και το ακτινογραφικό οστικό επίπεδο. Οι Souza και συν. (Souza et al. 2016),

παρατήρησαν ότι οι περιοχές εμφυτευμάτων με εύρος κερατινοποιημένων ιστών <2 mm είχαν σημαντικά υψηλότερους δείκτες πλάκας και αιμορραγίας κατά την ανίχνευση και αυξημένη δυσφορία κατά το βούρτσισμα συγκριτικά με τις περιοχές εμφυτευμάτων με εύρος κερατινοποιημένων ιστών ≥ 2 mm. Σε μία μελέτη συγχρονικής επισκόπησης, 10 έτη μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων, οι Rocuzzo και συν. (Rocuzzo et al. 2016) ανέφεραν ότι, ακόμη και σε ασθενείς με ικανοποιητική στοματική υγιεινή, η απουσία κερατινοποιημένων ιστών συσχετίζεται με υψηλότερους δείκτες πλάκας.

Συμπερασματικά, ενώ οι μελέτες καταδεικνύουν ότι η απουσία ή το μειωμένο εύρος κερατινοποιημένων ιστών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη δυνατότητα εφαρμογής αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής, υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφική τεκμηρίωση ότι αυτός ο παράγοντας συνιστά κίνδυνο για ανάπτυξη περιεμφυτευματίτιδας.

Περίσσεια κονίας

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει συσχέτιση της περίσσειας κονίας και της περιεμφυτευματικής υγείας. Η παρουσία περίσσειας κονίας συνδέθηκε στενά με την εμφάνιση είτε της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας είτε της περιεμφυτευματίτιδας, αν και πρέπει να σημειωθεί ότι στις μελέτες καταγράφηκαν αρκετοί διαφορετικοί ορισμοί για αυτές τις νόσους (Linkevicius et al. 2013, Korsch et al. 2014). Ωστόσο, τα ποσοστά των νοσούντων εμφυτευμάτων που παρουσιάζουν περίσσεια κονίας ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών και κυμαίνονταν μεταξύ 9% και 81%. Κατά συνέπεια, υπάρχουν και αρκετές περιοχές εμφυτευμάτων με περίσσεια κονίας που δεν εκδήλωσαν νόσο. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες, οι συγκολλούμενες επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις δεν βρέθηκε να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για περιεμφυτευματίτιδα σε σύγκριση με τις κοχλιούμενες αποκαταστάσεις (Marrone et al. 2013, Daubert et al. 2015, Derks et al. 2016, Kotsakis et al. 2016). Παρόλα αυτά, μια συστηματική ανασκόπηση τόνιζει ότι η αδρή επιφάνεια των υπολειμμάτων κονίας μπορεί να διευκολύνει την κατακράτηση και τον σχηματισμό βιοϋμενίου (Staubli et al. 2017).

Συμπερασματικά, προτείνεται ότι η περίσσεια κονίας είναι ένας δυνητικός παράγοντας / δείκτης κινδύνου για την περιεμφυτευματίτιδα.

Γενετικοί παράγοντες

Μελέτες αναφέρουν γενετικούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την περιοδοντίτιδα αλλά και την περιεμφυτευματίτιδα. Είναι γνωστό ότι η παρουσία γονιδιακών πολυμορφισμών δυνατόν να επηρεάσει την γονιδιακή έκφραση, την παραγωγή και την έκκριση πρωτεϊνών και κυτοκινών (Hart & Kornman 1997).

Ο σύνθετος γονότυπος IL-1 σχετίζεται σημαντικά με τη βαρύτητα της περιοδοντίτιδας των ενηλίκων (McDevitt et al. 2000). Ο κίνδυνος για περιοδοντίτιδα δεν κατανέμεται εξίσου εντός των πληθυσμών. Είναι σαφές ότι η περιοδοντίτιδα επηρεάζει σοβαρά μια ομάδα υψηλού κινδύνου που αντιπροσωπεύει περίπου το 10-15% του πληθυσμού, στην οποία η νόσος εξελίσσεται ταχέως από χρόνια ουλίτιδα σε καταστροφική περιοδοντίτιδα (Johnson et al. 1988). Αυτός ο διαφορετικός κίνδυνος για περιοδοντίτιδα σχετίζεται με κληρονομικά χαρακτηριστικά ευπάθειας στη νόσο, ενώ η άμεση επιστημονική τεκμηρίωση για διαφορετικού βαθμού γενετική συμβολή στην περιοδοντίτιδα προέρχεται από διάφορες μελέτες. Οι μελέτες αυτές αναφέρονται στον οικογενή χαρακτήρα των περιοδοντικών νόσων, αλλά λόγω διαφορετικής ορολογίας, συστημάτων ταξινόμησης και έλλειψης τυποποιημένων μεθόδων κλινικής εξέτασης, καθίσταται δύσκολη η άμεση σύγκρισή τους. Οι περισσότερες οικογενείς αναφορές για την περιοδοντίτιδα αφορούν μορφές πρώιμης έναρξης της νόσου (περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης-επιθετική περιοδοντίτιδα) (Boughman et al. 1988, Marazita et al. 1994). Ο οικογενής αυτός χαρακτήρας υποδηλώνει έντονα μια γενετική προδιάθεση, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τα οικογενή πρότυπα μπορεί να αντανακλούν την έκθεση και σε κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες εντός αυτών των οικογενειών. Επιπλέον, πρέπει να συνυπολογίζονται και οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος. Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν εξετάσει την πιθανή συσχέτιση διαφόρων γονιδιακών πολυμορφισμών και της εμφάνισης της περιεμφυτευματίτιδας ή άλλων βιολογικών επιπλοκών (απώλεια εμφυτεύματος, απώλεια οστού στην παρυφή μετά τη φόρτιση, πυορροή, παρουσία συριγγίου), με την πλειοψηφία να εστιάζεται στην IL-1 (Gruica et al. 2004, Laine et al. 2006, Lachmann et al. 2007, Hamdy & Ebrahim 2011, Melo et al. 2012, Garcia-Delaney et al. 2015). Σε ορισμένες από αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με περιεμφυτευματίτιδα ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό θετικοί στον πολυμορφισμό σύνθετου γονιδίου IL-1 (Gruica et al. 2004, Laine et al.

2006, Hamdy & Ebrahem 2011). Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή δεν τεκμηριώθηκε σε άλλες μελέτες συγχρονικής επισκόπησης (Lachmann et al. 2007, Melo et al. 2012, Garcia-Delaney et al. 2015). Η συστηματική ανασκόπηση των Dereka και συν. (Dereka et al. 2011) δεν έδειξε εμφανή συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, TGFβ1) και βιολογικών επιπλοκών στα εμφυτεύματα (απώλεια εμφυτεύματος, περιεμφυτευματίτιδα, απώλεια οστού στην παρυφή μετά τη φόρτιση), αν και διαπιστώθηκε μια τάση πιθανής συσχέτισης μεταξύ του γονότυπου της IL-1 και της περιεμφυτευματίτιδας. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν επίσης μια πιθανή συσχέτιση με γονιδιακούς πολυμορφισμούς της οστεοπροτεγερίνης (Zhou & Zhao 2016), IL-6 (Casado et al 2013), CD14-159 C / T και TNFα -308 A / G (Rakic et al. 2015). Πιο πρόσφατα, η συστηματική ανασκόπηση των Dereka και συν. (Dereka et al. 2022) αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών (IL-6 G174C, TNF-α -308, IL-1A-889, IL-1B+3954, CD14-159 C/T) με την ύπαρξη βιολογικών επιπλοκών στα εμφυτεύματα σε ασθενείς με χρονική διάρκεια παρακολούθησης 12 μήνες μετά τη φόρτιση, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επιστημονική τεκμηρίωση είναι περιορισμένη και ανεπαρκής στο να τεκμηριώσει πιθανή συσχέτιση.

Συμπερασματικά, παρά την απουσία προοπτικών κλινικών μελετών και μελετών με επαρκές μέγεθος δείγματος, τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα αναδεικνύουν μια πιθανή επίδραση διαφόρων γονιδιακών πολυμορφισμών στην παθογένεια της περιεμφυτευματίτιδας.

Συστημικά νοσήματα

Πενήντα επτά συστημικά νοσήματα έχουν υποτεθεί ότι συνδέονται με τις περιοδοντικές νόσους (Monsarrat et al. 2016). Η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Περιοδοντολογίας (EFP) και η Αμερικανική Ακαδημία Περιοδοντολογίας (AAP) το 2012 οργάνωσαν ένα “Workshop” για την περιοδοντίτιδα και τα συστημικά νοσήματα, όπου εξέτασαν τη συσχέτιση πολλών συστημικών νοσημάτων με τις περιοδοντικές νόσους. Οι ομάδες εργασίας ασχολήθηκαν με τις παρακάτω νοσολογικές ενότητες: 1) Αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή Νόσος, 2) Σακχαρώδης διαβήτης, 3) Ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης, 4) Καρκίνος, Μεταβολικό Σύνδρομο, Παχυσαρκία, Χρόνια Νεφρική Νόσος, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Γνωστική Ανεπάρκεια, Χρόνια αναπνευστικά νοσήματα. Επιπλέον, πιθανές συσχετίσεις μεταξύ περιοδοντικών νοσημάτων και στυτικής

δυσλειτουργίας, γαστρεντερικής νόσου, οστεοπόρωσης, πνευμονίας ή προστατίτιδας έχουν αναφερθεί, αλλά με ελάχιστα δεδομένα (Gulati et al. 2013). Τα αποτελέσματα των μελετών τεκμηριώνουν συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με συστηματικά νοσήματα χωρίς όμως να καταδεικνύεται αυστηρά αιτιολογική σύνδεση, ενώ η συσχέτιση αυτή δεν είναι το ίδιο αποσαφηνισμένη και ισχυρή για όλες τις παθολογικές καταστάσεις. Η περιοδοντική νόσος δεν θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας για την πρόκληση ενός συστημικού νοσήματος, αλλά μπορεί να αποτελέσει έναν επιβαρυντικό παράγοντα, ο οποίος δυνατόν να επιδεινώσει το υπάρχον συστηματικό νόσημα. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει ισχυρή τεκμηρίωση ότι 1) η περιοδοντίτιδα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (Tonetti & Van Dyke 2013), 2) οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο περιοδοντίτιδας και η περιοδοντίτιδα μπορεί να δυσχεράνει τον γλυκαιμικό έλεγχο (Chapple & Genco 2013), και 3) υπάρχει μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση της περιοδοντίτιδας και των επιπλοκών κύησης (Sans & Kornman 2013). Για τα υπόλοιπα συστηματικά νοσήματα η βιβλιογραφική τεκμηρίωση είναι αρκετά περιορισμένη (Linden & Hersberg 2013).

Η συσχέτιση των συστημικών νοσημάτων με την περιεμφυτευματίτιδα έχει πολύ λίγο μελετηθεί και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα. Μία μελέτη συγχρονικής επισκόπησης ανέφερε υψηλότερο κίνδυνο περιεμφυτευματίτιδας σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρδιαγγειακή νόσο (OR 9) και ρευματοειδή αρθρίτιδα (OR 7) (Renvert et al. 2014). Οι Koldslund και συν. (Koldslund et al. 2011) αξιολόγησαν τις καρδιαγγειακές παθήσεις και δεν παρατήρησαν κάποια συσχέτιση με την περιεμφυτευματίτιδα. Άλλοι ερευνητές αξιολόγησαν διαφορετικές συστημικές παθήσεις και δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο για περιεμφυτευματίτιδα στις αντίστοιχες αναλύσεις τους (Roos-Jansaker et al. 2006, Casado et al. 2013, Canullo et al. 2016). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με την οστεοπόρωση ή την οστεοπενία (Dvorak et al. 2011), τις νόσους του θυρεοειδούς (Dalago et al. 2017), την ηπατίτιδα (Marrone et al. 2013), τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) (Máximo et al. 2008), καθώς και την ακτινοβολία και χημειοθεραπεία (de Araujo Nobre et al. 2015) με την περιεμφυτευματίτιδα. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι οι υπάρχουσες μελέτες που αξιολογούν τους παράγοντες κινδύνου / δείκτες για την περιεμφυτευματίτιδα δεν έχουν την απαιτούμενη ισχύ για τον εντοπισμό συσχετίσεων.

Συμπερασματικά, υπάρχουν περιορισμένα επιστημονικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι τα

συστημικά νοσήματα αποτελούν παράγοντα / δείκτη κινδύνου για την περιεμφυτευματίτιδα.

Υπέρμετρες συγκλεισιακές δυνάμεις

Μελέτες σε προκλινικά μοντέλα καθώς και σε ανθρώπους έχουν δείξει συσχέτιση του τραύματος σύγκλεισης και της εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου. Παρόλα αυτά, οι ερευνητές συμφωνούν ότι οι υπέρμετρες συγκλεισιακές δυνάμεις δεν προκαλούν περιοδοντικές νόσους ή απώλεια περιοδοντικής πρόσφυσης. Επιπρόσθετα, με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν φαίνεται να υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι υπέρμετρες συγκλεισιακές δυνάμεις προκαλούν αποσπάσεις ή υφιζήσεις των ούλων (Fan & Caton 2018).

Μελέτες σε ζώα εξέτασαν, παρουσία πλάκας, την πιθανή επίδραση των υπέρμετρων συγκλεισιακών δυνάμεων στην περιεμφυτευματίτιδα (Gotfredsen et al. 2002, HeitzMayfield et al. 2004, Kozlonsky et al. 2007). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, η εφαρμογή υπέρμετρων συγκλεισιακών δυνάμεων σε θέσεις εμφυτευμάτων με ικανοποιητικό έλεγχο πλάκας, δεν είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του βάθους των θυλάκων ή της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση συγκριτικά με τα εμφυτεύματα ελέγχου που δεν είχαν υποστεί φόρτιση. Δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά στις αλλαγές στο επίπεδο της οστικής παρυφής μεταξύ των εμφυτευμάτων που είχαν υποστεί φόρτιση και αυτών χωρίς φόρτιση, ενώ οι πλάγιες συγκλεισιακές φορτίσεις δεν προκάλεσαν απώλεια οστού σε θέσεις περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας. Σε μελέτες συγχρονικής επισκόπησης, διαπιστώθηκε ότι η αναλογία κλινικών σημείων συγκλεισιακής υπερφόρτισης (π.χ. κάταγμα προσθετικού στηρίγματος, απώλεια συγκράτησης, κάταγμα πορσελάνης) ήταν μεγαλύτερη σε εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα συγκριτικά με υγιή εμφυτεύματα (OR 19) (Canullo et al. 2016), και ότι η παρουσία σημείων αποτριβής (φασέτες) στις επιεμφυτευματικές στεφάνες συσχετιζόταν με περιεμφυτευματίτιδα (OR 2) (Dalago et al. 2017).

Συμπερασματικά, προς το παρόν δεν υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση ότι η συγκλεισιακή υπερφόρτιση συνιστά παράγοντα / δείκτη κινδύνου για την έναρξη ή την εξέλιξη της περιεμφυτευματίτιδας.

Ιατρογενείς παράγοντες

Η σχεδίαση, η κατασκευή και τα υλικά οδοντικών προθέσεων συχνά σχετίζονται με την κατακράτηση πλάκας και την απώλεια πρόσφυσης, ενώ αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν σε οδοντιατρικά υλικά. Η οριοθέτηση της προσθετικής αποκατάστασης εντός της ουλοδοντικής σχισμής (ενδοσχισμικά) δεν προκαλεί ουλίτιδα εφόσον οι ασθενείς συμμορφώνονται με την στοματική υγιεινή και την υποστηρικτική περιοδοντική θεραπεία. Τα όρια των προσθετικών αποκαταστάσεων που τοποθετούνται εντός του προσπεφυκώτος επιθηλίου και των υπερφατνιακών ινών συνδετικού ιστού δυνατόν να συσχετίζονται με φλεγμονή και, ενδεχομένως, υφίζηση των ούλων. Ωστόσο, δεν υπάρχει σαφής τεκμηρίωση και εξακρίβωση των βιολογικών μηχανισμών με τους οποίους αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν το περιοδόντιο (Ercoli & Caton 2018).

Σύμφωνα με το 7ο Ευρωπαϊκό “Workshop” Περιοδοντολογίας, η έναρξη και η εξέλιξη της περιεμφυτευματίτιδας μπορεί να επηρεάζεται από ιατρογενείς παράγοντες όπως «ανεπαρκής έδραση αποκατάστασης-στηρίγματος, υπερμεγέθεις αποκαταστάσεις ή κακή τοποθέτηση εμφυτευμάτων» (Lang & Berglundh 2011). Η θέση του εμφυτεύματος αλλά και ο σχεδιασμός της υπερκατασκευής θα πρέπει να διευκολύνουν την πρόσβαση για εφαρμογή στοματικής υγιεινής και επαγγελματικής αφαίρεσης της πλάκας (Jepsen et al. 2015). Ωστόσο, οι μελέτες που εξετάζουν το ρόλο των ιατρογενών παραγόντων στην ανάπτυξη περιεμφυτευματικών νόσων εξακολουθούν να είναι ελάχιστες. Σε μια αναδρομική μελέτη, προτάθηκε ότι η περιεμφυτευματίτιδα συσχετίζεται με κακή τοποθέτηση εμφυτεύματος (OR 48) και οστική ανάπλαση (OR 2) (Canullo et al. 2016). Η πιθανή συσχέτιση των διαδικασιών οστικής ανάπλασης και της περιεμφυτευματίτιδας εξετάστηκε επίσης σε δύο μελέτες συγχρονικής επισκόπησης. Στη μελέτη των Canullo και συν. (Canullo et al. 2016), το 18% των νοσούντων εμφυτευμάτων είχαν υποβληθεί σε διαδικασία οστικής ανάπλασης κατά την τοποθέτηση, ενώ το ποσοστό των υγιών εμφυτευμάτων με ιστορικό οστικής ανάπλασης ήταν σημαντικά μικρότερο (7%). Οι Schwarz και συν. (Schwarz et al. 2012) αξιολόγησαν την επίδραση του αποτελέσματος της καθοδηγούμενης οστικής ανάπλασης σε οστικά ελλείμματα στην υγεία του εμφυτεύματος, και μετά από 4 έτη παρακολούθησης, παρατήρησαν ότι τα εμφυτεύματα με υπολειπόμενα ελλείμματα > 1 mm είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης περιεμφυτευματικής νόσου.

Συμπερασματικά, παρότι δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα, ωστόσο, φαίνεται λογικό ότι η θέση του εμφυτεύματος και ο σχεδιασμός της υπερκατασκευής μπορούν να αποτελέσουν παράγοντες που δύναται να επηρεάσουν την πρόσβαση για εφαρμογή στοματικής υγιεινής και επαγγελματικής αφαίρεσης της πλάκας.

Επιφάνεια εμφυτευμάτων

Τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας των εμφυτευμάτων ποικίλουν σε σχέση με την τοπογραφία, την αδρότητα της επιφάνειας και τη χημική σύνθεση (Heitz-Mayfield 2008). Είναι γνωστό ότι τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας των εμφυτευμάτων μπορούν να επηρεάσουν τον αρχικό σχηματισμό βιοϋμενίου, και ειδικά για τα προσθετικά στηρίγματα, αυτό μπορεί να έχει κλινική σημασία καθώς διαπερνούν τους μαλακούς ιστούς (Rasperini et al. 1998).

Τα περισσότερα εμφυτεύματα που διατίθενται σήμερα έχουν μέτρια αδρή επιφάνεια (Sa μεταξύ 1,0 και 2,0 mm), καθώς δείχνουν βελτιωμένη οστική απόκριση σε σύγκριση με πιο λείες ή πιο αδρές επιφάνειες (Albrektsson & Wennerberg 2004 a, b). Η επιστημονική τεκμηρίωση για την επίδραση της επιφάνειας του εμφυτεύματος και του σχεδιασμού ως παράγοντα κινδύνου για την περιεμφυτευματική νόσο είναι περιορισμένη με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε ορισμένες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν τόσο αδρές όσο και μετρίως αδρές επιφάνειες εμφυτεύματος, η οστική απώλεια στην παρυφή αναφέρθηκε ότι ήταν μεγαλύτερη στις αδρές επιφάνειες (Ellegaard et al. 1997a, b, Baelum & Ellegaard 2004). Οι Astrand και συν. (Astrand et al. 2004), σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη με χρονική διάρκεια παρακολούθησης 3 έτη που συνέκρινε εμφυτεύματα διαφορετικής αδρότητας, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα της περιεμφυτευματίτιδας ήταν υψηλότερη για τα αδρά εμφυτεύματα συγκριτικά με τα λεία. Αντίθετα, οι Wennstrom και συν. (Wennstrom et al. 2004) σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 51 ασθενών που έλαβαν θεραπεία για περιοδοντίτιδα, ανέφεραν παρόμοιες αλλαγές στο επίπεδο του οστού για τα εμφυτεύματα με λεία (Sa 0,5 mm) και σχετικά αδρή επιφάνεια.

Σωματίδια τιτανίου

Η ανάλυση ανθρώπινων βιοψιών στο φασματοφωτόμετρο ενεργειακής διασποράς ανέδειξε υπολείμματα σωματιδίων τιτανίου σε 7 από τις 36 βιοψίες φλεγμονώδους κυτταρικού διηθήματος από περιοχές περιεμφυτευματίτιδας (Wilson et al. 2015). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν επίσης και από τους Fretwurst και συν. (Fretwurst et al. 2016), αφού μεταλλικά σωματίδια (δηλ. τιτάνιο και σίδηρος) εντοπίστηκαν σε 9 από τις 12 ανθρώπινες βιοψίες σκληρού και μαλακού ιστού που ελήφθησαν από περιοχές περιεμφυτευματίτιδας. Σε μια κυτταρολογική ανάλυση στοματικών επιχρισμάτων που ελήφθησαν από τον περιεμφυτευματικό βλεννογόνο 30 ασθενών, οι Olmedo και συν. (Olmedo et al. 2013) ταυτοποίησαν σωματίδια που μοιάζουν με μέταλλο τόσο σε υγιή όσο και σε εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα. Ωστόσο, η συγκέντρωση τιτανίου φάνηκε να είναι υψηλότερη σε ασθενείς που πάσχουν από περιεμφυτευματίτιδα.

Συμπερασματικά, προς το παρόν, τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα δεν επιτρέπουν την αξιολόγηση του ρόλου των σωματιδίων τιτανίου ή μετάλλου στην παθογένεια των περιεμφυτευματικών νόσων.

Πιο πρόσφατα, η μελέτη των Moraschini και συν. (Moraschini et al. 2022) εξέτασε την επίδραση της θέσης τοποθέτησης του εμφυτεύματος στις γνάθους και του κινδύνου εμφάνισης περιεμφυτευματίτιδας, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η περιεμφυτευματίτιδα εμφανίζεται συχνότερα στην άνω γνάθο συγκριτικά με την κάτω, ενώ οι πρόσθιες περιοχές της άνω και κάτω γνάθου διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης περιεμφυτευματίτιδας συγκριτικά με τις οπίσθιες. Οι Rocuzzo και συν. (Rocuzzo et al. 2023) μελέτησαν τα πιθανά λάθη και αστοχίες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην εμφάνιση περιεμφυτευματίτιδας όπως: μη σωστή επιλογή ασθενούς για την τοποθέτηση αλλά και συντήρηση των εμφυτευμάτων, όχι αποτελεσματική περιοδοντική θεραπεία με εμμένοντες βαθείς θυλάκους >5mm με BOP, λανθασμένη τοποθέτηση εμφυτεύματος (λεπτό παρειακό πέταλο <1,5mm, εμφύτευμα τοποθετημένο πολύ βαθιά ή αβαθώς, εμφυτεύματα τοποθετημένα πολύ κοντά μεταξύ τους <3mm), απουσία εκτίμησης και διαχείρισης των ελλειμμάτων κερατινοποιημένων ιστών γύρω από τα εμφυτεύματα, όχι καλή μετεγχειρητική φροντίδα, όχι σωστή έδραση και σχεδίαση της

προσθετικής εργασίας, απουσία τακτικής υποστηρικτικής θεραπείας, απουσία διάγνωσης και αντιμετώπισης της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας.

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

6.1 Κλινική εικόνα

Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας είναι η αιμορραγία κατά την ανίχνευση με τον περιοδοντικό ανιχνευτήρα με ήπιους χειρισμούς (0.25N). Δυνατόν επίσης να συνυπάρχουν ερυθρότητα, οίδημα ή / και πυορροή. Τα κλινικά σημεία φλεγμονής είναι απαραίτητα για τη διάγνωση της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας. Μια αύξηση στο βάθος της περιεμφυτευματικής σχισμής ($\leq 5\text{mm}$) παρατηρείται συχνά παρουσία περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας λόγω οιδήματος ή μείωσης της αντίστασης ανίχνευσης.

Η περιεμφυτευματίτιδα χαρακτηρίζεται από κλινικά σημεία φλεγμονής (ερυθρότητα, οίδημα), αιμορραγία κατά την ανίχνευση ή / και πυορροή, αυξημένα βάθη θυλάκων και / ή υφίζηση της παρυφής του βλεννογόνου (Berglundh et al. 2018). Επιπρόσθετα, μπορούν να παρατηρηθούν πόνος/δυσφορία (σπάνια) και κινητικότητα του εμφυτεύματος η οποία υποδηλώνει πλήρη απώλεια οστεοενσωμάτωσης και οδηγεί στην αφαίρεση του εμφυτεύματος (Ramanauskaite & Juodzbaly 2016).

6.2 Ακτινογραφική εικόνα

Η περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα χαρακτηρίζεται από απουσία απώλειας οστού ακτινογραφικά πέραν αυτής που προκύπτει και αναμένεται μετά τη φυσιολογική διαδικασία της οστικής αναδιαμόρφωσης ($\geq 2\text{mm}$). Αντίθετα, η περιεμφυτευματίτιδα χαρακτηρίζεται από παρουσία ακτινογραφικής οστικής απώλειας πέραν αυτής που προκύπτει και αναμένεται μετά τη φυσιολογική διαδικασία της οστικής αναδιαμόρφωσης και σε σύγκριση με τα αρχικά ακτινογραφικά δεδομένα. Κατώτατο όριο οστικής απώλειας για την ακτινογραφική διάγνωση της περιεμφυτευματίτιδας επί απουσίας προηγούμενων ακτινογραφικών δεδομένων και για επιδημιολογικούς σκοπούς είναι: επίπεδο οστού $\geq 3\text{mm}$ ακρορριζικά του μυλικότερου σημείου του ενδοοστικού τμήματος του εμφυτεύματος (Berglundh et al. 2018).

Ακτινογραφικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένης της πανοραμικής ακτινογραφίας και της

οπισθοφατνιακής ακτινογραφίας με την τεχνική του παράλληλου κώνου, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αξιολόγηση των οστικών επιπέδων στα εμφυτεύματα και τη διάγνωση της οστικής απώλειας στις όμορες περιοχές (Kullman et al. 2007). Η απόσταση από ένα σταθερό σημείο αναφοράς (π.χ. αυχένα του εμφυτεύματος ή σύνδεση εμφυτεύματος-προσθετικού στηρίγματος) έως το επίπεδο του οστού στις όμορες επιφάνειες καταγράφεται κατά την αρχική εξέταση και παρακολουθείται μακροπρόθεσμα. Ενώ ένας πανοραμικός τομογράφος επιτρέπει την οπτικοποίηση ολόκληρου του εμφυτεύματος, υπάρχουν περιορισμοί αναφορικά με την ανάλυση της εικόνας και την παραμόρφωση. Στους περιορισμούς της συμβατικής ακτινογραφίας περιλαμβάνονται επίσης η αδυναμία παρακολούθησης των γλωσσικών / υπερώϊων οστικών επιπέδων, η χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση πρώιμων μεταβολών στα οστικά επίπεδα και η υποεκτίμηση της οστικής απώλειας (De Smet et al. 2002). Η χρήση της ψηφιακής αφαιρετικής ακτινογραφίας μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια καθώς επιτρέπει την ανίχνευση μικρών αλλαγών στην οστική πυκνότητα (Nicozoulou-Karayianni et al. 1997). Η χρήση αξονικής τομογραφίας (CT) και αξονικής τομογραφίας κωνικής δέσμης (CBCT) πλεονεκτούν καθώς δίνουν τη δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης των βλαβών του περιεμφυτευματικού οστού (Mengel et al. 2006).

6.3 Ιστολογική εικόνα

Ιστολογικά, η περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα χαρακτηρίζεται από μια καλά καθορισμένη φλεγμονώδη βλάβη υποκείμενη του προσπεφυκώτος επιθηλίου/επιθηλίου θυλάκου με ένα διήθημα πλούσιο σε αγγειακά στοιχεία, πλασματοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Το φλεγμονώδες αυτό διήθημα δεν επεκτείνεται «ακρορριζικά» του προσπεφυκώτος επιθηλίου/επιθηλίου θυλάκου εντός της ζώνης του συνδετικού ιστού η οποία εντοπίζεται μυλικά της φατνιακής ακρολοφίας. Αντίθετα, οι βλάβες της περιεμφυτευματίτιδας είναι μεγαλύτερες σε μέγεθος από εκείνες της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας, επεκτείνονται ακρορριζικά του προσπεφυκώτος επιθηλίου/επιθηλίου θυλάκου και περιέχουν μεγάλο αριθμό πλασματοκυττάρων, μακροφάγων και ουδετερόφιλων (Berglundh et al. 2018).

6.4 Εκτίμηση επιπέδων κυτοκινών

Η έγκαιρη διάγνωση των περιεμφυτευματικών νόσων αποτελεί μεγάλη πρόκληση, καθώς οι συνήθεις διαγνωστικές μέθοδοι κλινικής και ακτινογραφικής αξιολόγησης ενδέχεται να μην είναι απόλυτα ακριβείς. Επιπλέον, οι μέθοδοι αυτές συχνά δεν είναι εύκολο να εφαρμοσθούν και να ερμηνευθούν, ενώ ενδέχεται να μην διαθέτουν την απαιτούμενη ευαισθησία για να διακρίνουν την έναρξη της νόσου, την εξέλιξή της καθώς και το ποσοστό κινδύνου εμφάνισής της. Επιπρόσθετα, τεκμηριώνουν μόνο προϋπάρχουσα καταστροφή καθώς και την παρούσα κατάσταση της νόσου χωρίς να παρέχουν τη δυνατότητα πρόβλεψης της εξέλιξης των περιεμφυτευματικών νόσων (Alassy et al. 2019). Σε μια προσπάθεια να συμπληρωθούν οι κλινικές και ακτινογραφικές μέθοδοι και να βελτιωθεί η διάγνωση των περιεμφυτευματικών νόσων, έχουν προταθεί εναλλακτικές διαγνωστικές μη επεμβατικές διαδικασίες. Η αξιολόγηση των βιοδεικτών μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη ανίχνευση των περιεμφυτευματικών νόσων. Ως βιοδείκτης ορίζεται μια παράμετρος που υπολογίζεται με αντικειμενικά κριτήρια και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών και παθολογικών διεργασιών ή αποκρίσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση (Strimbu & Tavel 2010). Οι βιοδείκτες του υγρού της ουλοδοντικής σχισμής (GCF) έχουν μέτρια διαγνωστική εγκυρότητα στην περιοδοντίτιδα, ενώ οι βιοδείκτες του περιεμφυτευματικού υγρού (PISF) υπόσχονται περισσότερο ακριβή αποτελέσματα όσον αφορά στη διαγνωστική και προγνωστική τους αξία. Μεταξύ των πολυάριθμων βιοδεικτών, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες [π.χ. TNF- α , ιντερφερόνη- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17], αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. IL-4, IL-10 και IL -1 ανταγωνιστής υποδοχέα), χημειοκίνες [π.χ. IL-8, η πρωτεΐνη χημειοταξίας μονοκυττάρων (MCP)-1 και η φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγων (MIP)-1 α], βιοδείκτες οστικού μεταβολισμού [πρωτεΐνες οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin - OPG) και προσδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του NF- κ B (RANKL)] και ένα πεπτίδιο ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular endothelial growth factor – VEGF) έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία (Duarte et al. 2016, Alassy et al. 2019).

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι για τη συλλογή και την ανάλυση συστατικών του GCF και PISF που στοχεύουν στη διάγνωση των περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων. Η συνήθης χρησιμοποιούμενη μέθοδος συλλογής PISF είναι οι απορροφητικές ταινίες χάρτου που

τοποθετούνται εντός της περιεμφυτευματικής σχισμής για συνήθως 30 δευτερόλεπτα. Το PISF απορροφάται από τις ταινίες και στην συνέχεια οι ταινίες εμβαπτίζονται σε ένα ρυθμιστικό ή αραιωτικό μέσο και το υγρό αξιολογείται χρησιμοποιώντας αναλύσεις ειδικές για κάθε βιοδείκτη. Μελέτες έχουν επίσης χρησιμοποιήσει για τη συλλογή PISF κώνους χάρτου, μεμβράνες και μικροπιπέτες που επιτρέπουν την προσρόφηση του υγρού μέσω της τριχοειδικής ιδιότητας που αυτές διαθέτουν. Η ανάλυση των συστατικών του PISF πραγματοποιείται με διάφορες μεθόδους όπως είναι συνηθέστερα η τεχνική ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), η κυτταρομετρία ροής, το Luminex και η φασματοφωτομετρία (Duarte et al. 2016).

6.4.1 Επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών στο υγρό της ουλοδοντικής και περιεμφυτευματικής σχισμής σε υγεία και φλεγμονή

Το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής (GCF) είναι ένα ορώδες έκκριμα των υγρών περιοδοντικών ιστών ή ένα εξίδρωμα των νοσούντων ιστών που προέρχεται από το πλέγμα των αιμοφόρων αγγείων των ούλων και περιέχει κυτταρικά στοιχεία (π.χ. βακτήρια, επιθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα), ηλεκτρολύτες (π.χ. κάλιο, νάτριο, ασβέστιο), οργανικά συστατικά (π.χ. γλυκόζη), αντιγόνα κι άλλα συστατικά των μικροοργανισμών (π.χ. ένζυμα, όπως όξινη και αλκαλική φωσφατάση, κολλαγενάση, υαλουρονιδάση, φωσφολιπάσες A και C), ανοσοσφαιρίνες IgA, IgG, IgM, στοιχεία της κυτταρικής ανοσοαπάντησης του ξενιστή όπως οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, συστατικά του συμπληρώματος κ.ά. Σε κατάσταση υγείας των ούλων ανιχνεύεται σε πολύ μικρές ποσότητες, ενώ η παραγωγή του αυξάνεται σε κατάσταση φλεγμονής. Το ουλικό υγρό ρέει μέσω της βασικής μεμβράνης και του προσπεφυκώτος επιθηλίου για να φθάσει στην ουλοδοντική σχισμή (Barros et al. 2016). Οι κυτοκίνες είναι βιολογικά ενεργά μόρια που απελευθερώνονται από συγκεκριμένα κύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες) και επιδρούν σε άλλα κύτταρα προκαλώντας μια συγκεκριμένη απόκριση (Greenwold et al. 2007). Μια φλεγμονώδης κυτοκίνη είναι μια κυτοκίνη που παράγεται κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους απόκρισης και σχετίζεται στενά με την έναρξη και / ή την εξέλιξη της φλεγμονής. Οι κυτοκίνες IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8 και TNF-α ταξινομούνται ως προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (Okada & Murakami 1998). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ενισχύουν τη βακτηριοκτόνο ικανότητα των φαγοκυττάρων, την μετανάστευση των

κυττάρων της φυσικής ανοσίας στις περιοχές της λοίμωξης και την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων, ενώ κατευθύνουν την ειδική ανοσιακή απάντηση στη μικροβιακή προσβολή (Hornef et al. 2002). Οι αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες εμποδίζουν αυτήν τη διαδικασία ή τουλάχιστον καταστέλλουν την ένταση του “καταρράκτη” των κυτοκινών (cytokine cascade). Οι κυτοκίνες IL-4, IL-10, IL-13 και TGF- β καταστέλλουν την παραγωγή IL-1, TNF, των χημειοκινών όπως IL-8, και των μορίων αγγειακής προσκόλλησης (Dinarello 2000). Στην περιοδοντική νόσο, η ισορροπία μεταξύ προ- και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών διαταράσσεται προς την κατεύθυνση της προφλεγμονώδους δραστηριότητας (Graves & Cochran 2003). Τα άτομα με περιοδοντικές λοιμώξεις έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων φλεγμονωδών δεικτών και η σοβαρότητα της περιοδοντικής καταστροφής σχετίζεται άμεσα με τις συγκεντρώσεις αυτών των δεικτών στον ορό (Savage et al. 2009). Πολλές κυτοκίνες και χημειοκίνες έχουν ανιχνευτεί στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής καθώς και στο υγρό της περιεμφυτευματικής σχισμής.

Η ογκομετρική ανάλυση του GCF και του PISF έδειξε ότι οι υγιείς περιοδοντικοί και περιεμφυτευματικοί ιστοί παρήγαγαν συγκρίσιμες ποσότητες υγρού που ήταν σημαντικά χαμηλότερες συγκριτικά με τις ποσότητες σε νοσούσες περιοχές, ενώ παρουσία νόσου, οι όγκοι του GCF και του PISF ήταν παρόμοιοι (Bevilacqua et al. 2016). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη των Bhardwaj & Prabhuji (Bhardwaj & Prabhuji 2013) με το PISF να δείχνει ισχυρότερη συσχέτιση με τις κλινικές παραμέτρους συγκριτικά με το GCF. Η μελέτη των Recker και συν. (Recker et al. 2015) έδειξε διαφορετική έκφραση συγκεκριμένων βιοδεικτών στο GCF έναντι των επιπέδων τους στο PICF σε ασθενείς στη φάση διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Πιο συγκεκριμένα, από τη μελέτη ποικίλων βιοδεικτών (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17A, TNF- α , CRP, OPG, λεπτίνη και αδιπονεκτίνη), μόνο τα επίπεδα των IL-17A και TNF- α ήταν σημαντικά υψηλότερα στο PICF, σε σύγκριση με τα επίπεδα τους στο GCF. Οι Schierano και συν. (Schierano et al. 2008), σε ένα δείγμα 25 ασθενών, διερεύνησαν τα επίπεδα των κυτοκινών TNF- α , TGF- β 2 και IL-1 β στο GCF και στο PISF μετά από μια περίοδο 21 ημερών συσσώρευσης πλάκας στον ίδιο ασθενή και διαπίστωσαν ότι ο όγκος των GCF και PISF αυξήθηκε σημαντικά μετά από 21 ημέρες συσσώρευσης πλάκας γύρω από τα δόντια και τα εμφυτεύματα και μειώθηκε σημαντικά στις 69 ημέρες, ενώ τα εμφυτεύματα εμφάνισαν χαμηλότερα, στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, επίπεδα IL-1 β σε σύγκριση με τα δόντια. Μια άλλη μελέτη

συνέκρινε τα επίπεδα κυτοκινών και μικροβίων γύρω από εμφυτεύματα και δόντια στον ίδιο ασθενή και ανέδειξε αρκετές ομοιότητες, αλλά και ορισμένες διαφορές στα επίπεδα της IL-1β και του διαλυτού sRANKL καθώς και των μικροβιακών στελεχών μεταξύ περιεμφυτευματικών και περιοδοντικών περιοχών, υποδηλώνοντας παρόμοιους παθογενετικούς μηχανισμούς (Gurlek et al. 2017). Οι Xu και συν. (Xu et al. 2008) συνέκριναν το ουλικό υγρό ασθενών με ουλίτιδα, χρόνια περιοδοντίτιδα και περιεμφυτευματίτιδα και εξέτασαν τη δραστηριότητα της κολλαγενάσης και των επιπέδων μεταλλοπρωτεϊνάσης αποδόμησης εξωκυττάριας ουσίας (MMP). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το PISF των περιοχών με περιεμφυτευματίτιδα περιείχε υψηλότερα επίπεδα καθώς και δραστηριότητα κολλαγενάσης-2 συγκριτικά με το GCF από περιοχές χρόνιας περιοδοντίτιδας. Μια 10ετής αναδρομική μελέτη που συνέκρινε τους βιοδείκτες των ουλικών υγρών από εμφυτεύματα και δόντια κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αυξημένα επίπεδα των MMP-8 και IL-1β σε PISF και GCF μπορεί να σχετίζονται με φλεγμονή γύρω από τα εμφυτεύματα και τα δόντια, ενώ τα χαμηλότερα επίπεδα των MMP-1 / TIMP-1 μπορεί να είναι ένας δείκτης εξέλιξης της νόσου γύρω από τα εμφυτεύματα (Ramseier et al. 2016). Η μελέτη των Yakar και συν. (Yakar et al. 2018) αξιολόγησε στο GCF και το PISF τα επίπεδα βιοδεικτών οστικού μεταβολισμού [σκληροστίνης, RANKL, OPG και TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis)] στους περιοδοντικούς και περιεμφυτευματικούς ιστούς σε κατάσταση υγείας και νόσου και διαπίστωσε ότι οι ομάδες της περιεμφυτευματίτιδας και της περιοδοντίτιδας παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αυτών των βιοδεικτών (με εξαίρεση την σκληροστίνη για την ομάδα της περιοδοντίτιδας) συγκριτικά με τις ομάδες της περιεμφυτευματικής και περιοδοντικής υγείας, ενώ διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των βιοδεικτών (κυρίως TWEAK) και των κλινικών παραμέτρων. Η συστηματική ανασκόπηση των Kalsi και συν. (Kalsi et al. 2021) αξιολόγησε την ύπαρξη διαφοροποίησης στα επίπεδα διαφόρων βιοδεικτών και της αναλογίας τους μεταξύ περιεμφυτευματίτιδας και περιοδοντίτιδας και διαπίστωσε πιθανή διαφοροποίηση με υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών στην περιεμφυτευματίτιδα συγκριτικά με την περιοδοντίτιδα.

Πλήθος μελετών συμπεριλαμβανομένων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων εξετάζουν τις διαφορές στα επίπεδα των κυτοκινών μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα. Σε μια μελέτη συγχρονικής επισκόπησης των Zanι και

συν. (Zani et al. 2016) εξετάστηκε η πιθανή ύπαρξη διαφορών στα επίπεδα 20 βιοδεικτών μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στους 12 από τους 20 βιοδείκτες σε σύγκριση με τα υγιή εμφυτεύματα και έρχονται σε συμφωνία με άλλες μελέτες που καταδεικνύουν ότι περιοχές με περιεμφυτευματική νόσο παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α, IL-10, IL-12 και IL-17 στο PISF (Duarte et al. 2009, de Mendonca et al. 2009, Petkovic et al. 2010, Severino et al. 2011, Guncu et al. 2012, Darabi et al. 2013, Fonseca et al. 2014, Renvert et al. 2015, Ramseier et al. 2016). Ωστόσο, υπάρχουν επίσης και αντικρουόμενες αναφορές που δείχνουν ότι η μέση συγκέντρωση PISF των IL-1β και IL-6 δεν διέφερε μεταξύ των υγιών και των περιοχών με περιεμφυτευματίτιδα (Melo et al. 2012). Άλλοι συγγραφείς ανέφεραν επίσης υψηλότερο επίπεδο IL-10 σε αβαθείς περιεμφυτευματικούς θυλάκους σε σύγκριση με την περιεμφυτευματίτιδα (Casado et al. 2013, Fonseca et al. 2014) ή απέτυχαν να αναδείξουν διαφορές μεταξύ της περιεμφυτευματίτιδας και των υγιών εμφυτευμάτων στα επίπεδα της IL-6 (Severino et al. 2011), IL-10 (Duarte et al. 2009, Severino et al. 2011) ή IL-12 (Duarte et al. 2009).

Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των Faot και συν. (Faot et al. 2015), η IL-1β είναι η πιο μελετημένη κυτοκίνη, ακολουθούμενη από τον TNF-α, ενώ άλλες κυτοκίνες που συσχετίστηκαν επίσης με την περιεμφυτευματίτιδα ήταν οι IL-4, IL-6, IL8, IL-10, IL-12 και IL-17. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν όταν συγκρίθηκε η απελευθέρωση IL-1β μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και περιεμφυτευματίτιδας ή περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας, αντίστοιχα, ενώ όταν συγκρίθηκαν η περιεμφυτευματίτιδα και η βλεννογονίτιδα, δεν μπορούσαν να ανιχνευθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αναφορικά με την απελευθέρωση του TNF-α, βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα. Στη συστηματική ανασκόπηση των Duarte και συν. (Duarte et al. 2016) συμπεριελήφθησαν 18 μελέτες που αξιολόγησαν τα επίπεδα 9 διαφορετικών κυτοκινών. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1β, IL-6, IL-12, IL-17 και ο TNF-α) ήταν οι συχνότερα μελετώμενες κυτοκίνες, ακολουθούμενες από τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-4 και IL-10), τις κυτοκίνες που σχετίζονται με την οστεοκλαστογένεση (RANKL) και τις χημειοκίνες (IL-8). Εννέα μελέτες ανέφεραν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών στο PISF

εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα συγκριτικά με το PISF υγιών εμφυτευμάτων. Οι περισσότερες μελέτες δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και του RANKL στο PISF μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα, ενώ η IL-8 ήταν η μόνη χημειοκίνη που μελετήθηκε και τα επίπεδα της δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ υγιών και νοσούντων εμφυτευμάτων. Στην συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Ghassib και συν. (Ghassib et al. 2018), έγινε προσπάθεια να διερευνηθούν τα επίπεδα στο PISF των IL-1β, IL-6, TNF-α και MMP-8 με σκοπό την διάκριση μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με βλεννογονίτιδα και περιεμφυτευματίτιδα. Τα επίπεδα IL-1β, IL-6 και TNF-α ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα της περιεμφυτευματικής βλεννογονίτιδας και της περιεμφυτευματίτιδας συγκριτικά με τα υγιή εμφυτεύματα, ενώ η IL-6 ήταν στατιστικά υψηλότερη στις περιοχές με περιεμφυτευματίτιδα σε σύγκριση με τις περιοχές με βλεννογονίτιδα.

6.4.2 Ο ρόλος των RANKL, OPG στην υγεία και τη φλεγμονή δοντιών και εμφυτευμάτων

Τόσο η περιοδοντίτιδα όσο και η περιεμφυτευματίτιδα χαρακτηρίζονται από απώλεια οστού. Ως εκ τούτου, ποικίλες μελέτες έχουν εξετάσει βιοδείκτες οστικής απορρόφησης όπως ο RANKL και η OPG στο GCF ή το PISF στην υγεία και τη νόσο. Στο φατνιακό οστόν, ο λόγος RANKL/OPG διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστική δραστηριότητα και την ομοιοστασία του οστού. Διαταραχή στην ισορροπία αυτών των βιοδεικτών δυνατόν να οδηγήσει σε αύξηση της έκφρασης του RANKL με επακόλουθο τον σχηματισμό οστεοκλαστών και την καταστροφή του οστού (Hofbauer & Heufelder 2001). Οι πρωτεΐνες οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin - OPG) και προσδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του NF-κB (RANKL) ανήκουν στην υπερ-οικογένεια του παράγοντα νέκρωσης των όγκων [Tumour Necrosis Factor TNF Receptor (TNFR)/TNF-like proteins]. Ο RANKL εκφράζεται ως δεσμευμένος στην μεμβράνη (ή εκκρινόμενος) προσδέτης από έναν αριθμό κυτταρικών τύπων όπως οι οστεοβλάστες, οι ινοβλάστες, τα κύτταρα του μυελού των οστών ή ενεργοποιημένα T και B λεμφοκύτταρα και ενεργοποιεί την οστεοκλαστική δραστηριότητα και διαφοροποίηση, ενώ αναστέλλει την απόπτωση των οστεοκλαστών. Η OPG

δρα ως 'παραπλανητικός' υποδοχέας για τον RANKL με τον οποίο ενώνεται και αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα (Lacey et al. 1998). Όταν ο RANKL συνδέεται με τον συγγενή υποδοχέα RANK στην επιφάνεια των προ-οστεοκλαστών (κύτταρα της κυτταρικής σειράς των μονοκυττάρων / μακροφάγων), ενεργοποιεί μια σειρά ενδοκυτταρικών διεργασιών που οδηγούν στη σύντηξή τους και διαφοροποίηση σε πολυπύρηνους ώριμους οστεοκλάστες (διαδικασία που ονομάζεται «οστεοκλαστογένεση»). Οι οστεοκλάστες προσκολλούνται στην επιφάνεια του οστού με αποτέλεσμα την αποδόμησή του. Η δράση του RANKL μπορεί να αποκλειστεί από τον διαλυτό υποδοχέα του την OPG, η οποία έχει δομική ομολογία με το RANK. Όταν η OPG συνδέεται με το RANKL, αποτρέπει την περαιτέρω αλληλεπίδρασή του με το RANK, αναστέλλοντας έτσι όλα τα μοριακά γεγονότα που θα οδηγούσαν στην διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση. Ως εκ τούτου, η OPG είναι ένας αναστολέας της οστικής απορρόφησης (Belibasakis & Bostanci 2012). Η παραγωγή RANKL και OPG από διάφορους τύπους κυττάρων ελέγχεται από συστημικά και τοπικά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων ορμονών, φλεγμονωδών μεσολαβητών και μικροβιακών προϊόντων (Lerner 2006, Liu et al. 2010).

Οι μελέτες που αξιολογούν την έκφραση του RANKL και της OPG στους περιοδοντικούς και περιεμφυτευματικούς ιστούς αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Σε μια ανασκόπηση των Belibasakis & Bostanci (Belibasakis & Bostanci 2012) αναφέρεται ότι τόσο ο RANKL όσο και η OPG μπορούν να ανιχνευθούν σε ουλικούς ιστούς και βιολογικά υγρά, συμπεριλαμβανομένων των GCF, του σάλιου και του ορού. Τα αποτελέσματα της ανωτέρω ανασκόπησης καταδεικνύουν ότι ο RANKL αυξάνεται, ενώ η OPG μειώνεται στην περιοδοντίτιδα σε σύγκριση με την υγεία ή την ουλίτιδα και η αυξημένη τιμή του λόγου RANKL/OPG είναι ενδεικτική της εμφάνισης περιοδοντίτιδας. Ωστόσο, ο λόγος RANKL / OPG δεν φαίνεται να μειώνεται μετά από επιτυχή μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία. Η αυξημένη τιμή του λόγου RANKL/OPG δυνατόν να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης που υποδηλώνει την εμφάνιση περιοδοντίτιδας, αλλά μπορεί να μην προβλέπει απαραίτητα την τρέχουσα δραστηριότητα της νόσου. Τα σταθερά αυξημένα επίπεδα μετά τη θεραπεία μπορεί να υποδηλώνουν ότι οι μοριακοί μηχανισμοί της απορρόφησης του οστού εξακολουθούν να είναι ενεργοί, υποδεικνύοντας έναν επικείμενο κίνδυνο για υποτροπή της νόσου (Belibasakis & Bostanci 2012).

Η μελέτη των Bostanci και συν. (Bostanci et al. 2007) συνέκρινε τα επίπεδα των RANKL, OPG και τη σχετική τους αναλογία στο GCF υγιών και περιοδοντικών ασθενών και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα RANKL ήταν χαμηλά στις ομάδες της υγείας και της ουλίτιδας, αλλά αυξήθηκαν και στις τρεις μορφές περιοδοντίτιδας (χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης, χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, χρόνια περιοδοντίτιδα προκαλούμενη από ανοσοκατασταλτική αγωγή). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα OPG ήταν υψηλότερα στην υγεία συγκριτικά και με τις τρεις ομάδες περιοδοντίτιδας ή ουλίτιδας. Δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα RANKL και OPG μεταξύ βραδείας και ταχείας εξέλιξης ομάδων περιοδοντίτιδας, ενώ αυτά ήταν χαμηλότερα στην ομάδα ανοσοκατασταλμένης χρόνιας περιοδοντίτιδας. Η αναλογία RANKL/OPG αυξήθηκε σημαντικά και στις τρεις μορφές περιοδοντίτιδας, σε σύγκριση με την υγεία ή την ουλίτιδα, και συσχετίστηκε θετικά με το βάθος θυλάκου και το επίπεδο κλινικής πρόσφυσης. Η ίδια ομάδα ερευνητών στο ίδιο δείγμα ασθενών εξέτασαν και την έκφραση mRNA του RANKL και της OPG, καθώς και τη σχετική αναλογία τους, στους ουλικούς ιστούς λαμβάνοντας βιοψίες. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες περιοδοντίτιδας, αλλά όχι εκείνοι με ουλίτιδα, εμφάνισαν ισχυρότερη έκφραση RANKL και υψηλότερη σχετική αναλογία RANKL/OPG. Επιπλέον, η έκφραση της OPG ήταν ασθενέστερη σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης. Όταν συγκρίθηκαν ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας και βραδείας εξέλιξης, οι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης εμφάνισαν ισχυρότερη έκφραση RANKL, ενώ αυτοί με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης εμφάνισαν ασθενέστερη έκφραση OPG και δεν υπήρχε καμία διαφορά στη σχετική αναλογία τους. Όταν οι ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης συγκρίθηκαν με ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα που έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, η έκφραση της OPG, αλλά όχι του RANKL, ήταν ισχυρότερη στην ομάδα των ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα προκαλούμενη από ανοσοκατασταλτική αγωγή (Bostanci et al. 2007). Οι Crotti και συν. (Crotti et al. 2003) διερεύνησαν την έκφραση των RANKL, RANK και OPG σε ιστούς περιοδοντικών ασθενών και μη περιοδοντικών ατόμων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης RANKL στους ιστούς των περιοδοντικών ασθενών, ενώ αντίθετα, η πρωτεΐνη OPG ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε αυτούς τους ιστούς. Η μελέτη των Dereka και συν. (Dereka et al. 2009) εξέτασε τα επίπεδα της έκφρασης mRNA του RANKL και της OPG στους

περιοδοντικούς ιστούς ασθενών με χρόνια προκεχωρημένη περιοδοντίτιδα μετά την εφαρμογή μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας και συνέκρινε την αναλογία RANKL/OPG με αυτή των υγιών περιοδοντικών ιστών, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η έκφραση και του RANKL και της OPG ήταν μειωμένη στα ιστοτεμάχια των ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα σε σύγκριση με αυτά των υγιών ατόμων, ενώ η αναλογία RANKL/OPG ήταν ελαφρώς αυξημένη (χωρίς την ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας) στην ομάδα των περιοδοντικών συγκριτικά με τα υγιή ιστοτεμάχια.

Η μελέτη των Rakic και συν. (Rakic et al. 2013) διερευνά τα επίπεδα των RANKL, RANK και OPG σε ασθενείς με περιεμφυτευματίτιδα και τα συγκρίνει με τα επίπεδα σε ασθενείς με περιεμφυτευματική υγεία και προκεχωρημένη χρόνια περιοδοντίτιδα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις RANKL, RANK και OPG στις περιοχές με περιεμφυτευματίτιδα σε σύγκριση με τις υγιείς περιοχές, αλλά δεν υπήρχαν διαφορές στην αναλογία sRANKL/OPG. Επιπρόσθετα, κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ περιεμφυτευματίτιδας και περιοδοντίτιδας, ο RANK ήταν σημαντικά υψηλότερος στις περιοχές περιεμφυτευματίτιδας, ενώ οι αναλογίες sRANKL και sRANKL/OPG ήταν σημαντικά υψηλότερες στις περιοχές περιοδοντίτιδας. Μεταξύ της περιοδοντίτιδας και των υγιών εμφυτευμάτων παρατηρήθηκαν οι ίδιες διαφορές τόσο για την αναλογία sRANKL όσο και για την αναλογία sRANKL/OPG, ενώ ο RANK ήταν υψηλότερος και στις περιοχές περιοδοντίτιδας.

Οι Arikan και συν. (Arikan et al. 2011) ανέφεραν ότι οι συγκεντρώσεις sRANKL, οι συνολικές ποσότητες OPG και οι συγκεντρώσεις OPG στο PISF ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της περιεμφυτευματίτιδας σε σύγκριση με την υγιή ομάδα. Η μελέτη των Rakic και συν. (Rakic et al. 2014) ανέλυσε 164 δείγματα PISF από 52 ασθενείς με περιεμφυτευματίτιδα, 54 με περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα και 58 άτομα με υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς, για να αξιολογήσει τα επίπεδα των RANK, sRANKL, OPG, καθεψίνης-K και σκληροστίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις των RANK, sRANKL, OPG και σκληροστίνης αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με περιεμφυτευματίτιδα συγκριτικά με τους υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς, ενώ οι συγκρίσεις μεταξύ περιεμφυτευματίτιδας και βλεννογονίτιδας έδειξαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σκληροστίνης σε δείγματα περιεμφυτευματίτιδας. Οι συγκρίσεις μεταξύ βλεννογονίτιδας και υγιών περιεμφυτευματικών

ιστών έδειξαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα RANK και καθεψίνης-K στη βλεννογονίτιδα. Οι Sarlati και συν. (Sarlati et al. 2010) προσπάθησαν να προσδιορίσουν την παρουσία του RANKL σε δείγματα PISF εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα, περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα και υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση sRANKL μεταξύ των ομάδων, ενώ δεν υπήρχε επίσης στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του sRANKL και του βάθους θυλάκων ή οποιασδήποτε άλλης κλινικής παραμέτρου. Η συστηματική ανασκόπηση των Dursun & Tozum (Dursun & Tozum 2016) μέσα από την ανάλυση 41 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πλειονότητα των μελετών δεν εντοπίζει σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των βιοδεικτών οστικού μεταβολισμού μεταξύ υγιών περιοχών και περιοχών με περιεμφυτευματίτιδα. Προσφάτως, η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Theodoridis και συν. (Theodoridis et al. 2021) συνέκρινε τα επίπεδα των RANKL, OPG καθώς και του λόγου RANKL/OPG σε δείγματα PISF μεταξύ εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα, περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα και υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς και δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των RANKL, OPG και RANKL/OPG μεταξύ υγιών και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα.

7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Ιδανικός στόχος της θεραπείας των περιεμφυτευματικών νόσων είναι η άρση της φλεγμονής, η ανάσχεση της περαιτέρω οστικής απώλειας και η εγκατάσταση και διατήρηση υγιών μαλακών και σκληρών περιεμφυτευματικών ιστών. Ποικίλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, τόσο μη χειρουργικές όσο και χειρουργικές, έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της περιεμφυτευματίτιδας. Η διαχείριση των περιεμφυτευματικών βλαβών περιλαμβάνει πρωτίστως τη μηχανική απομάκρυνση του βιοϋμενίου και των τρυγιακών εναποθέσεων από την επιφάνεια του εμφυτεύματος, ενώ εναλλακτικές και επικουρικές προσεγγίσεις όπως η χορήγηση αντιμικροβιακών (αντισηπτικά, τοπικά ή συστηματικά αντιβιοτικά), αεροστίλβωσης και εφαρμογών laser δυνατόν να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα των μη χειρουργικών

θεραπευτικών μεθόδων (Heitz-Mayfield & Mombelli 2014). Οι χειρουργικές προσεγγίσεις μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορετικά πρωτόκολλα απολύμανσης της επιφάνειας του εμφυτεύματος, σε συνδυασμό με κρημνούς προσπέλασης καθώς και αφαιρετικές (εξάλειψη θυλάκων, οστεοπλαστική/οστεκτομή, εμφυτευματοπλαστική) ή/και αναγεννητικές (π.χ. οστικά μοσχεύματα με ή χωρίς τη χρήση μεμβρανών) τεχνικές (Figuero et al. 2014, Schwarz et al. 2015). Ωστόσο, ελάχιστα είναι τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την επίδραση των θεραπευτικών αυτών προσεγγίσεων στα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών.

7.1 Μη χειρουργική θεραπεία

Η βάση της μη χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας είναι ο έλεγχος της λοίμωξης μέσω του καθαρισμού της επιφάνειας του εμφυτεύματος, με στόχο την απομάκρυνση του βιοϋμενίου και τη μείωση του μικροβιακού φορτίου χωρίς κατά το δυνατόν την πρόκληση βλαβών ή αλλοιώσεων της επιφάνειας. Για τον σκοπό αυτό έχουν προταθεί διαφορετικά πρωτόκολλα σε συνδυασμό με επικουρικές θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως (Figuero et al. 2014):

- Μηχανική απομάκρυνση των εναποθέσεων με τη χρήση ειδικών ξέστρων (πλαστικά, τιτανίου, από ανθρακονήματα, από τεφλόν), συστημάτων αεροστίλβωσης με τη χρήση χαμηλής αποτριπτικής ικανότητας σκονών γλυκίνης και ερυθριτόλης, συσκευών υπερήχων με ειδικά ξέστρα με περίβλημα PEEK και συστημάτων laser (Er:YAG, CO₂, Diode)
- Συνδυαστική χορήγηση αντισηπτικών με βάση την χλωρεξιδίνη υπό τη μορφή γέλης ή διαλυμάτων και τοπικών ή συστημικών αντιβιοτικών

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η μη χειρουργική θεραπεία τείνει να αφαιρεί μόνο τον τοπικό παράγοντα από την επιφάνεια του εμφυτεύματος βελτιώνοντας τις κλινικές παραμέτρους της φλεγμονής αλλά δεν επιφέρει βελτίωση στο επίπεδο του οστού (Mahato et al. 2016). Συνεπώς, φαίνεται ότι η μη χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της νόσου, καθώς παρατηρείται μόνο περιορισμένη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων και υπάρχει σαφής τάση για υποτροπή της νόσου. Ως εκ

τούτου, συνιστάται η εφαρμογή χειρουργικών ή/και αναπλαστικών τεχνικών για την αντιμετώπιση των περιεμφυτευματικών βλαβών.

Αναφορικά με την επίδραση της μη χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στα επίπεδα διαφόρων κυτοκινών στο περιεμφυτευματικό υγρό, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Οι Renvert και συν. το 2017 (Renvert et al. 2017), εξέτασαν την επίδραση της μη χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας, με τη χρήση είτε υποουλικής αεροστίλβωσης, είτε laser Er:YAG, σε δείγμα περιεμφυτευματικού υγρού 41 εμφυτευμάτων. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των IL-1β, IL-6, TNF-α, PDGF-BB και VEGF, στο περιεμφυτευματικό υγρό 6 μήνες μετά την θεραπεία. Η μελέτη κοορτής των Hentenaar και συν. (Hentenaar et al. 2021) αξιολόγησε την επίδραση της μη χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας με τη χρήση του συστήματος Airflow Master Piezon® (Electro Medical Systems, EMS) στα επίπεδα των βιοδεικτών IL-1β, TNF-α, IL-6, G-CSF, MMP-8, MCP-1, MIP-1α/CCL3, OPG, RANKL και IFN-γ στο περιεμφυτευματικό υγρό 20 υγιών εμφυτευμάτων και 20 εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα και δεν διαπίστωσε κάποια βελτίωση στα επίπεδα των βιοδεικτών μετά τη μη χειρουργική θεραπεία με τα επίπεδα της IL-1β και MMP-8 να παραμένουν υψηλά. Στην ανωτέρω μελέτη δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά για το OPG πριν και μετά τη θεραπεία, ενώ το RANKL ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης σε όλα τα δείγματα. Όσον αφορά στην επίδραση της μη χειρουργικής θεραπείας της περιοδοντίτιδας στα επίπεδα των RANKL και OPG στο ουλικό υγρό, μελέτες αναφέρουν αντιφατικά αποτελέσματα. Η μελέτη των Bostanci και συν. (Bostanci et al. 2011) εξέτασε τις μεταβολές στα επίπεδα των RANKL, OPG καθώς και της αναλογίας αυτών στο GCF ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας αλλά και ταχείας εξέλιξης μετά την εφαρμογή μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας και έδειξε ότι ο λόγος RANKL/OPG δεν μεταβλήθηκε μετά το πέρας της θεραπείας και δεν συσχετίστηκε με τις κλινικές παραμέτρους σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 2, 3 και 4 μηνών παρά τη βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος, γεγονός που δείχνει την ευπάθεια του ασθενούς σε περαιτέρω περιοδοντική καταστροφή. Σε αντίθεση, οι Lopez και συν. (Lopez et al. 2020) έδειξαν μείωση των επιπέδων RANKL και μη μεταβολή των επιπέδων OPG και άρα μείωση του λόγου RANKL/OPG μετά το πέρας της θεραπείας σε ένα δείγμα 15 περιοδοντικών ασθενών συγκρινόμενο με ένα

δείγμα 10 μη περιοδοντικών ασθενών, συμπεραίνοντας ότι η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία επιδρά στον λόγο RANKL/OPG μειώνοντας την οστεοκλαστογένεση.

7.2 Χειρουργική θεραπεία

Η λογική της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας είναι διττή: αποσκοπεί τόσο στη βελτίωση της ικανότητας καθαρισμού της επιφάνειας του εμφυτεύματος αλλά και στην τροποποίηση της ανατομίας των μαλακών και σκληρών περιεμφυτευτικών ιστών με σκοπό την επίτευξη επαναοστεοενσωμάτωσης (Figuero et al. 2014).

Ποικίλες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί για την απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας, συμπεριλαμβανομένων μηχανικών και χημικών τεχνικών και θεραπειών με εφαρμογή laser. Συνδυαστικά μπορούν να χορηγηθούν αντισηπτικοί παράγοντες με βάση την χλωρεξιδίνη, υπό τη μορφή γέλης ή διαλυμάτων, καθώς και τοπικά ή συστηματικά αντιβιοτικά (Figuero et al. 2014).

Η μηχανική απολύμανση περιλαμβάνει την απομάκρυνση μαλακών και σκληρών εναποθέσεων από τη μολυσμένη επιφάνεια του εμφυτεύματος με τη χρήση ειδικών ξέστρων (πλαστικά, τιτανίου, από ανθρακονήματα, από τεφλόν), με την εφαρμογή συστημάτων αεροστύλβωσης με τη χρήση χαμηλής αποτριπτικής ικανότητας σκόνης γλυκίνης και ερυθριτόλης, συσκευών υπερήχων με ειδικά ξέστρα με περίβλημα PEEK (Figuero et al. 2014). Πρόσφατα, για την απομάκρυνση των εναποθέσεων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας, έχει κυκλοφορήσει στην αγορά και ένα νέο βουρτσάκι τιτανίου από τρίχες τιτανίου και στέλεχος από ανοξείδωτο χάλυβα. *In vitro* μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της ομοεστιακής μικροσκοπίας σάρωσης laser και προφίλομετρίας επαφής έδειξαν ότι αυτά τα βουρτσάκια τιτανίου δεν άλλαξαν σημαντικά τη μικρο-τοπογραφία της επιφάνειας των εμφυτευμάτων (Park, Jeon, & Ko 2015). Επιπλέον, παρατηρήθηκε βελτιωμένη απομάκρυνση της πλάκας συγκριτικά με τα ξέστρα από ανοξείδωτο χάλυβα (John, Becker, & Schwarz, 2014). Η τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη των de Taria και συν. (de Taria et al. 2019) αξιολόγησε την επιπρόσθετη χρήση της βούρτσας τιτανίου (μαζί με ειδικά πλαστικά ξέστρα υπερήχων και χρήση 3% H₂O₂) στην απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος κατά την εφαρμογή αναπλαστικής χειρουργικής τεχνικής για την θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας, και έδειξε

στατιστικά σημαντικά οφέλη στη μείωση του βάθους των περιεμφυτευματικών θυλάκων στο 1 έτος παρακολούθησης. Επιπρόσθετα, έχει προταθεί μια πιο «επιθετική» προσέγγιση μηχανικής απολύμανσης/κατεργασίας της επιφάνειας του εμφυτεύματος που χαρακτηρίζεται από λείανση της επιφάνειας και αφαίρεση των σπειρών, με αποτέλεσμα μια πιο γυαλισμένη και λεία επιφάνεια χωρίς αδρότητες που δεν ευνοεί την κατακράτηση μικροβιακής πλάκας και διευκολύνει την απομάκρυνσή της με τις συνήθεις μεθόδους στοματικής υγιεινής. Αυτή η διαδικασία, που ονομάζεται «εμφυτευματοπλαστική», πραγματοποιείται με φρέζες και λίθους υπό άφθονο καταιονισμό ύδατος για την αποφυγή σημαντικής αύξησης της θερμοκρασίας και εκτεταμένης τοπικής μόλυνσης με σωματίδια τιτανίου (Teughels et al. 2006). Η εμφυτευματοπλαστική πραγματοποιείται στις περιπτώσεις όπου λόγω της μορφολογίας της βλάβης δεν αναμένεται κάποια βελτίωση από την εφαρμογή αναπλαστικής τεχνικής. Πράγματι, μερικές κλινικές μελέτες έχουν αναφέρει επιτυχημένα κλινικά και ακτινογραφικά αποτελέσματα μετά τη χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας σε συνδυασμό με εμφυτευματοπλαστική (Schwarz et al. 2013, Matarasso et al. 2014, Pommer et al. 2016). Η συστηματική ανασκόπηση των Stavrourouλος και συν. (Stavrourouλος et al. 2019) μελέτησε την επίδραση της εμφυτευματοπλαστικής στην πιθανότητα εμφάνισης μηχανικών ή/και βιολογικών επιπλοκών (π.χ διάτρηση σώματος εμφυτεύματος, καταστροφή σύνδεσης εμφυτεύματος-προσθετικού στηρίγματος, απώλεια εμφυτεύματος λόγω υπερθέρμανσης, χρώση βλεννογόνου από τα σωματίδια τιτανίου, παραμόρφωση του αυχένα του εμφυτεύματος, επαναλαμβανόμενη χαλάρωση/αποκοχλίωση της υπερκατασκευής, κάταγμα βίδας, κάταγμα εμφυτεύματος και φλεγμονή από τα σωματίδια τιτανίου). Η συστηματική ανασκόπηση, η οποία περιελάμβανε 26 άρθρα εκ των οποίων 6 εργαστηριακές μελέτες, 2 *in vivo* προκλινικές μελέτες και 18 κλινικές μελέτες, δεν έδειξε κάποιες αξιοσημείωτες βιολογικές ή μηχανικές επιπλοκές βραχυπρόθεσμα ή μεσοπρόθεσμα.

Η εφαρμογή χημικών μεθόδων σε πειραματικές μελέτες για την απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος περιλαμβάνει ουσίες όπως το κιτρικό οξύ, το φωσφορικό οξύ, το αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA), το υπεροξείδιο του υδρογόνου, την χλωρεξιδίνη ή/και τον φυσιολογικό ορό με παρόμοια αποτελέσματα (Khoury & Buchmann 2001, Schou et al. 2004). Τα lasers έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος,

παρά το γεγονός ότι η επιστημονική βιβλιογραφία δεν έχει αναδείξει κλινικά οφέλη. Οι Schwarz και συν. (Schwarz et al. 2011) παρατήρησαν ότι τα lasers ερβίου είχαν σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά στην αιμορραγία κατά την ανίχνευση και το κλινικό επίπεδο πρόσφυσης, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε σύγκριση με τα συμβατικά μέσα μηχανικής απομάκρυνσης των εναποθέσεων. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της χρήσης laser CO₂ και συμβατικής μηχανικής απομάκρυνσης των εναποθέσεων για την απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος σε συνδυασμό με τη διενέργεια αφαιρετικών και αναγεννητικών τεχνικών (Deppe et al. 2007).

Η χρήση των συστημάτων αεροσίλβωσης έχει επίσης προταθεί για τη μηχανική απομάκρυνση των εναποθέσεων και την απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος. Η σκόνη διττανθρακικού νατρίου έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν όμως είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μεταβολές στην επιφάνεια του εμφυτεύματος συγκριτικά με την χαμηλής αποτριπτικής ικανότητας σκόνη γλυκίνης (Schwarz et al. 2009). Η αεροσίλβωση με χαμηλής αποτριπτικής ικανότητας σκόνη γλυκίνης και ερυθριτόλης συμβάλλει στην αποτελεσματική απομάκρυνση του βιοϋμενίου εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα την ακεραιότητα της επιφάνειας του εμφυτεύματος. Η αναδρομική μελέτη των Toma και συν. (Toma et al. 2014), η οποία περιλάμβανε 22 ασθενείς με 22 εμφυτεύματα, συνέκρινε την επίδραση στις κλινικές και ακτινογραφικές παραμέτρους της αεροσίλβωσης με χρήση σκόνης γλυκίνης στη χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας με κρημό προσπέλασης συγκριτικά με τη χρήση πλαστικών ξέστρων και τολυπίων εμποτισμένων με φυσιολογικό ορό. Έξι και 12 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όταν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο ασθενούς, ενώ όταν η ανάλυση έγινε σε επίπεδο εμφυτεύματος, τόσο ο ουλικός δείκτης όσο και το βάθος των περιεμφυτευματικών θυλάκων παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα της αεροσίλβωσης. Οι Lasserre και συν. (Lasserre et al. 2020) σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη παράλληλου σχεδιασμού κλινική μελέτη, συνέκριναν την επίδραση στις κλινικές παραμέτρους της αεροσίλβωσης με σκόνη γλυκίνης με την εμφυτευματοπλαστική 6 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας και έδειξαν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων χωρίς στατιστικά σημαντικές

διαφορές. Η ερυθριτόλη είναι ένα υποκατάστατο ζάχαρης, με αντιμικροβιακές και αντιτερηδογονόγες ιδιότητες, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στον σχεδιασμό μίας χαμηλής αποτριπτικής ικανότητας σκόνης. Η εφαρμογή της σκόνης ερυθριτόλης μέσω των συσκευών αεροστίλβωσης στη φάση διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος της περιοδοντικής θεραπείας έχει καταδειχθεί ότι προσφέρει παρόμοια κλινικά αποτελέσματα με αυτά της χρήσης υπερήχων και εργαλείων χειρός (Müller et al. 2014, Hägi et al. 2015), καθώς και μεγαλύτερη μείωση των περιοχών θετικών στον *A. Actinomycetemcomitans* (Müller et al. 2014). *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η ερυθριτόλη δεν προκαλεί αλλαγές στην τοπογραφία του αυχένα του εμφυτεύματος (Schmidt et al. 2017) και παρουσιάζει ανασταλτική και βακτηριοστατική δράση έναντι των μικροβίων που έχουν καλλιεργηθεί σε αμμοβολημένους δίσκους τιτανίου με ισχυρότερη δραστηριότητα κατά του βιοϋμενίου συγκριτικά με τη σκόνη γλυκίνης (Drago et al. 2014). Η μελέτη των Hentenaar και συν. (Hentenaar et al. 2021) συνέκρινε την επίδραση στις κλινικές, ακτινογραφικές και μικροβιολογικές παραμέτρους της χρήσης αεροστίλβωσης με σκόνη ερυθριτόλης με τη χρήση ξέστρων υπερήχων στη μη χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας και δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Με βάση τον τελικό στόχο της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας, έχουν προταθεί διάφορες χειρουργικές τεχνικές: α) πρόσβαση για καθαρισμό και απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος (κρημνοί προσπέλασης), β) πρόσβαση για καθαρισμό και απολύμανση καθώς και έκθεση των προσβεβλημένων επιφανειών για καθαρισμό (ακρορριζικά μετατοπιζόμενοι κρημνοί), και γ) πρόσβαση για καθαρισμό με σκοπό την οστική ανάπλαση και επαναοστεοενσωμάτωση (αναγεννητικές τεχνικές) (Figuro et al. 2014).

Στόχος των κρημνών προσπέλασης είναι η διατήρηση των μαλακών ιστών γύρω από το εμφύτευμα καθώς και η απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος. Πραγματοποιούνται ενδοσχισμικές τομές και αναπέταση βλεννογονοπεριστικού κρημού παρειακά και υπερώια/γλωσσικά και μετά τον καθαρισμό του εμφυτεύματος οι κρημνοί επανατοποθετούνται και συρράπτονται.

Οι ακρορριζικά μετατοπιζόμενοι κρημνοί συμβάλουν στη μείωση των περιεμφυτευματικών θυλάκων και στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της στοματικής υγιεινής. Διενεργούνται τομές με ανάστροφη λοξοτομή ανάλογα με το βάθος των θυλάκων και το εύρος και το πάχος του

περιεμφυτευματικού βλεννογόνου με ή χωρίς κάθετες απελευθερωτικές τομές. Γίνεται αναπέταση βλεννογονοπερισσικών κρημών παρειικά και υπερία/γλωσσικά, αφάιρηση του κολλάρου των προσβεβλημένων ιστών και απολύμανση των επιφανειών του εμφυτεύματος. Συχνά πραγματοποιείται και οστεκτομή/οστεοπλαστική και οι κρημοί συρράπτονται με σκοπό την έκθεση στη στοματική κοιλότητα του προσβεβλημένου τμήματος του εμφυτεύματος.

Οι αναπλαστικές τεχνικές αποσκοπούν στην αύξηση της πιθανότητας επίτευξης επαναοστεοενσωμάτωσης με τη χρήση αναπλαστικών υλικών. Τα οστικά μοσχεύματα περιλαμβάνουν αυτομοσχεύματα, αλλομοσχεύματα, ξενομοσχεύματα ή αλλοπλαστικά μοσχεύματα και μπορεί να καλύπτονται από απορροφήσιμες ή μη απορροφήσιμες μεμβράνες (Figuro et al. 2014).

Τα χαρακτηριστικά και η μορφολογία των περιεμφυτευματικών οστικών βλαβών καθορίζουν την επιλογή της καταλληλότερης χειρουργικής τεχνικής (Schwarz et al. 2010, Monje et al. 2019). Σε κυκλοτερείς οστικές βλάβες με άθικτα οστικά τοιχώματα και ενδοοστικές βλάβες, η χρήση αναπλαστικών χειρουργικών προσεγγίσεων υπερτερεί και παρουσιάζει βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα (Schwarz et al. 2010). Από την άλλη πλευρά, σε υπεροστικές βλάβες και σε μη αισθητικές περιοχές μπορεί να εφαρμοστεί ο ακρορριζικά μετατοπιζόμενος κρημός, ενώ οι κρημοί προσπέλασης ενδείκνυνται κυρίως σε αβαθείς οστικές βλάβες και σε αισθητικές περιοχές μετά από την μη χειρουργική θεραπεία για καλύτερη πρόσβαση και απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος.

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός ελεγχόμενων μελετών που αξιολογούν τη χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας και έχουν μικρό μέγεθος δείγματος, περιορισμένη περίοδο παρακολούθησης και υψηλό κίνδυνο μεροληψίας (Graziani et al. 2012). Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφική τεκμηρίωση, η θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας αποτελεί μια μη προβλέψιμη προσέγγιση για την αναχαίτιση της φλεγμονής αλλά αποτελεσματική στην αποτροπή της περαιτέρω οστικής απώλειας και απώλειας του εμφυτεύματος. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφή επιστημονικά δεδομένα τόσο για την υπεροχή κάποιας θεραπευτικής προσέγγισης όσο και για τον καθορισμό ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου για την απολύμανση της επιφάνειας του εμφυτεύματος (Garaicoa-Pazmino et al. 2019).

Αναφορικά με την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στα επίπεδα διαφόρων βιοδεικτών στο περιεμφυτευματικό υγρό, ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών είναι εξαιρετικά περιορισμένος. Η μελέτη των Duarte και συν. το 2009, σε ένα δείγμα 20 εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα, εξέτασε την επίδραση της ανοιχτής ριζικής απόξεσης με τη χρήση αεροστίλβωσης με σκόνη διττανθρακικού νατρίου και πλαστικών ξέστρων τόσο στις κλινικές παραμέτρους όσο και στα επίπεδα των IL-4, -10, και -12, TNF- α , RANKL και OPG σε ένα χρονικό διάστημα 3 μηνών μετά την θεραπευτική παρέμβαση και διαπίστωσε σημαντική βελτίωση των κλινικών παραμέτρων και μείωση των επιπέδων του TNF- α στο περιεμφυτευματικό υγρό. Επιπρόσθετα, διαπίστωσε ότι τα επίπεδα του RANKL έτειναν να είναι υψηλότερα στα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα πριν την εφαρμογή της θεραπείας συγκριτικά με τις άλλες ομάδες (υγιή και με περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα), ο λόγος OPG/RANKL ήταν υψηλότερος για τα υγιή εμφυτεύματα συγκριτικά με τα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα πριν την εφαρμογή της θεραπείας, ενώ παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου με τα επίπεδα του TNF- α και RANKL και αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα του OPG και θετική συσχέτιση της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση με τον TNF- α και αρνητική με τον OPG (Duarte et al. 2009). Η μελέτη των de Mendonca και συν. το 2009 εξέτασε την επίδραση της ανοιχτής ριζικής απόξεσης με τη χρήση αεροστίλβωσης με σκόνη διττανθρακικού νατρίου και πλαστικών ξέστρων σε ένα δείγμα 10 εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα στις κλινικές παραμέτρους και στα επίπεδα του TNF- α , 12 μήνες μετά την θεραπεία, και διαπίστωσε σημαντική βελτίωση στις κλινικές παραμέτρους και μείωση στα επίπεδα του TNF- α στο περιεμφυτευματικό υγρό, συσχετίζοντας τα δύο φαινόμενα μεταξύ τους (de Mendonca et al. 2009). Η μελέτη των Luengo και συν. το 2022, σε ένα δείγμα 30 ασθενών, εξέτασε την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας σε κλινικές και μικροβιολογικές παραμέτρους καθώς και στα επίπεδα των βιοδεικτών IL-1 β , IL-6, IL-8, και TNF- α , εφαρμόζοντας κρημνούς προσπέλασης και απολύμανσης της επιφάνειας του εμφυτεύματος με ξέστρα υπερήχων και συστημάτων αεροστίλβωσης με σκόνη γλυκίνης καθώς και συστημακή χορήγηση αντιβιοτικών. Έξι μήνες μετά την θεραπεία, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στις κλινικές παραμέτρους, όχι αξιοσημείωτες μεταβολές στις μικροβιολογικές παραμέτρους και μείωση των επιπέδων της IL-8 στο περιεμφυτευματικό υγρό (Luengo et al. 2022).

Από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω αλλά και από τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα ερευνητικά δεδομένα προκύπτει ότι η επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στα επίπεδα των RANKL και OPG δεν έχει πλήρως μελετηθεί και αποσαφηνιστεί.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι: 1) η εκτίμηση της επίδρασης της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στις κλινικές παραμέτρους και τα επίπεδα των RANKL και OPG στο υγρό του περιεμφυτευματικού θυλάκου, και 2) η σύγκριση αυτών των επιπέδων με τα επίπεδα των RANKL και OPG στο υγρό της περιεμφυτευματικής σχισμής υγιών εμφυτευμάτων-μαρτύρων.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Επιλογή ασθενών/εμφυτευμάτων

Στην ερευνητική μελέτη συμμετέχουν συστημικά υγιή άτομα στα οποία έχουν τοποθετηθεί οδοντικά οστεοενσωματούμενα εμφυτεύματα και τα οποία συμμετέχουν στο σύστημα επανακλήσεων της Μεταπτυχιακής Κλινικής της Περιοδοντολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ ή έχουν προσέλθει στο τμήμα αυτό για περιοδοντική ή/και περιεμφυτευματική θεραπεία. Συγκεκριμένα συμμετείχαν α) 13 άτομα με υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς (ΥΕ), και β) 14 άτομα με εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα (ΠΕ) τα οποία έχουν ήδη αντιμετωπισθεί με μη χειρουργική θεραπεία (στο πλαίσιο παράλληλης ερευνητικής μελέτης) και χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης.

Έχει γίνει καταγραφή της περιοδοντικής κατάστασης με βάση τη νέα ταξινόμηση των περιοδοντικών νόσων (Tonetti et al. 2018) και της κατάστασης καπνίσματος με τη μέθοδο της αυτοαναφοράς (καπνίζοντες ≥ 10 τσιγάρα/ημέρα) για κάθε συμμετέχοντα στην μελέτη.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ (Αρ. Πρωτ. 407/06.03.2019). Οι ασθενείς έχουν ενημερωθεί πλήρως για τα χαρακτηριστικά και τους σκοπούς της μελέτης και έχει ληφθεί η ενυπόγραφη συναίνεσή τους προκειμένου να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Κριτήρια επιλογής ασθενών/εμφυτευμάτων

- Άτομα με καλή γενική υγεία ≥ 35 ετών
- Πλήρως ή μερικώς νωδοί ασθενείς με ένα τουλάχιστον εμφύτευμα και σε λειτουργική φόρτιση για τουλάχιστον 1 έτος
- Συνθήκες που επιτρέπουν τη συλλογή περιεμφυτευματικού υγρού με τη χρήση απορροφητικών ταινιών
- Εφόσον οι ασθενείς έχουν >1 εμφύτευμα με περιεμφυτευματίτιδα θα επιλέγεται αυτό με τη σοβαρότερη κλινική εικόνα
- Εμφυτεύματα που φέρουν κοχλιούμενες επιεμφυτευματικές προσθετικές αποκαταστάσεις ή συγκολλούμενες με προσωρινή κονία
- Να υπάρχει ολοκληρωμένο οδοντιατρικό ιστορικό των ασθενών και λεπτομερειών σχετικά με την τοποθέτηση και την λειτουργική αποκατάσταση των εμφυτευμάτων

Κριτήρια επιλογής υγιών εμφυτευμάτων (Berglundh et al. 2018, Renvert et al. 2018)

- Απουσία κλινικών σημείων φλεγμονής
- Απουσία αιμορραγίας / εκροής πύου κατά την ανίχνευση με ήπιους χειρισμούς
- Απουσία απώλειας οστού ακτινογραφικά πέραν αυτής που προκύπτει και αναμένεται μετά τη φυσιολογική διαδικασία της οστικής αναδιαμόρφωσης ($>2\text{mm}$)

Κριτήρια επιλογής εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα (Berglundh et al. 2018, Renvert et al. 2018)

- Παρουσία αιμορραγίας ή/και εκροής πύου κατά την ανίχνευση με ήπιους χειρισμούς
- Αυξημένο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου συγκριτικά με προηγούμενη κλινική μέτρηση

- Παρουσία απώλειας οστού συγκριτικά με προηγούμενη ακτινογραφική εξέταση

Σε περίπτωση απουσίας προηγούμενων κλινικών και ακτινογραφικών δεδομένων:

- Παρουσία αιμορραγίας ή/και εκροής πύου κατά την ανίχνευση με ήπιους χειρισμούς
- Βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου ≥ 6 mm
- Ακτινογραφικά, επίπεδο οστού ≥ 3 mm ακρορριζικά του μυλικότερου σημείου του ενδοοστικού τμήματος του εμφυτεύματος

Κριτήρια επιλογής εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίδα που έχουν υποβληθεί σε μη χειρουργική θεραπεία και χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης (Luengo et al. 2022)

Τα κριτήρια για τη διενέργεια χειρουργικής θεραπείας περιεμφυτευματίτιδας 3 μήνες μετά τη μη χειρουργική θεραπεία και την επανεξέταση ήταν η ύπαρξη ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα: βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου >5 mm, παρουσία αιμορραγίας ή/και εκροής πύου κατά την ανίχνευση με ήπιους χειρισμούς, επιπρόσθετη ακτινογραφική οστική απώλεια >1 mm.

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών/εμφυτευμάτων

Άτομα για τα οποία ισχύει ένα από τα παρακάτω, αποκλείονται από την μελέτη:

- Ιστορικό μη ελεγχόμενου σακχαρώδους διαβήτη ($HbA1c > 7$), ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας και καρδιαγγειακών παθήσεων
- Λήψη φαρμακευτικής αγωγής που προκαλεί διόγκωση των ούλων (φαινυντοΐνη, κυκλοσπορίνη, ανταγωνιστές ιόντων ασβεστίου)
- Νοσήματα που καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα, αυτοάνοσα νοσήματα ή λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

- Λήψη αντιβιοτικών, αντιφλεγμονωδών, ή φαρμάκων που επιβραδύνουν την πήξη του αίματος τους προηγούμενους 6 μήνες
- Φάρμακα που επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό
- Λήψη αντισυλληπτικών
- Εγκυμοσύνη ή θηλασμός
- Εμφυτεύματα με μηχανικές επιπλοκές
- Εμφυτεύματα με κινητικότητα
- Εμφυτεύματα που έχουν τοποθετηθεί σε αναπλασθέν οστόν (κατευθυνόμενη οστική ανάπλαση, ανύψωση εδάφους ιγμορείου άντρου)
- Εμφυτεύματα στα οποία διεγχειρητικά εκτιμήθηκε ότι η περιεμφυτευματική βλάβη για την καλύτερη αντιμετώπισή της επιδεχόταν κάποιας αναπλαστικής τεχνικής

Κλινικές μετρήσεις

Οι κλινικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την αρχική εξέταση (χρονική στιγμή T0), 3 μήνες μετά την μη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T1) και 3 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T2), σε δόντια και εμφυτεύματα από 2 εξεταστές (μεταπτυχιακοί φοιτητές Περιοδοντολογίας). Οι ακόλουθες κλινικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε 6 θέσεις (εγγύς-παρειακά, μέσο-παρειακά, άπω-παρειακά, εγγύς-υπερώια, μέσο-υπερώια, άπω-υπερώια) για κάθε δόντι και εμφύτευμα με τη χρήση περιοδοντικού ανιχνευτήρα (UNC-15):

Κλινικές μετρήσεις περιοδοντικών ιστών:

- i. Απλουστευμένος δείκτης πλάκας (Silness et al. 1964)
- ii. Απλουστευμένος ουλικός δείκτης (Loe et al. 1963)
- iii. Αιμορραγία κατά την ανίχνευση
- iv. Εκροή πύου ή εξιδρώματος κατά την ανίχνευση

- v. Μέτρηση του βάθους της περιοδοντικής σχισμής και των περιοδοντικών θυλάκων
- vi. Μέτρηση του κλινικού επίπεδου πρόσφυσης

Κλινικές μετρήσεις περιεμφυτευματικών ιστών (Εικ. 1):

- i. Αιμορραγία κατά την ανίχνευση
- ii. Εκροή πύου ή εξιδρώματος κατά την ανίχνευση
- iii. Μέτρηση του βάθους της περιεμφυτευματικής σχισμής και των περιεμφυτευματικών θυλάκων



Εικ.1

Ακτινογραφική αξιολόγηση

Κατά την αρχική εξέταση πραγματοποιήθηκαν οπισθοφατνιακές ακτινογραφίες με την τεχνική του παραλλήλου κώνου για κάθε εμφύτευμα που συμμετείχε στη μελέτη. Η αξιολόγηση των ακτινογραφιών προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη ακτινογραφικής οστικής απώλειας πραγματοποιήθηκε από 2 εξεταστές (μεταπτυχιακοί φοιτητές Περιοδοντολογίας) λαμβάνοντας ως σημεία αναφοράς τα προσθετικά κολοβώματα και τις σπείρες των εμφυτευμάτων. Τα εμφυτεύματα εντάσσονταν στη μελέτη αν υπήρχε ομοφωνία και από τους δύο εξεταστές ότι πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής (Εικ. 2).



Εικ. 2

Χειρουργική θεραπεία περιεμφυτευματίτιδας

Από τους 14 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη χειρουργική θεραπεία περιεμφυτευματίτιδας προσήλθαν οι 11 ασθενείς τη χρονική στιγμή T1 (οι 3 διέκοψαν την θεραπεία τους λόγω φόβου για τον κορωνοϊό).

Με τη μέθοδο τυχαιοποίησης της ρίψης νομίσματος, ορίστηκαν 6 ασθενείς των οποίων τα εμφυτεύματα αντιμετωπίστηκαν με «κρημνό προσπέλασης» για την απομάκρυνση του μικροβιακού φορτίου από τις σπείρες τους (open flap debridement) (OFD) και 5 ασθενείς των οποίων τα εμφυτεύματα αντιμετωπίστηκαν με λείανση των σπειρών (implantoplasty) (IMP).

Πραγματοποιήθηκαν ενδοσχισμικές τομές και αναπέταση κρημνών παρειακά και υπερώρια/γλωσσικά ολικού πάχους υπό τοπική αναισθησία. Έγινε αφαίρεση κοκκιώδους ιστού και έκθεση των σπειρών του εμφυτεύματος και του οστικού ελλείμματος.

1. Για τα εμφυτεύματα που αντιμετωπίστηκαν με OFD, πραγματοποιήθηκε απομάκρυνση του βιοϋμενίου και των τρυγιακών εναποθέσεων με τη χρήση συσκευών υπερήχων με ειδικό ρύγχος με περίβλημα PEEK (PIEZON® PI INSTRUMENT EMS) (**Εικ. 3**), ειδικών βουρτσών τιτανίου (NiTi brush Regular) (**Εικ. 4**) και αεροστίλβωσης (AIRFLOW® EMS) (**Εικ. 5**) με τη χρήση σκόνης ερυθριτόλης 14μm (EMS AIR-FLOW® PLUS Powder) (**Εικ. 6**).



Εικ. 3



Εικ. 4



Εικ. 5



Εικ. 6

2. Για τα εμφυτεύματα που αντιμετωπίστηκαν με IMP, πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετα και λείανση των σπειρών τους με διαμάντι μέσης αδρότητας (Εικ. 7).



Εικ. 7

Μετά το πέρας των παρεμβάσεων πραγματοποιήθηκε συρραφή του τραύματος για επούλωση κατά πρώτο σκοπό με απλή διακεκομμένη συρραφή και ράμμα PGA 5-0. Έγινε σύσταση για χρήση στοματοπλύματος χλωρεξιδίνης 0.12%, 2 φορές την ημέρα για 14 ημέρες και μη εφαρμογή στοματικής υγιεινής στην χειρουργηθείσα περιοχή για χρονικό διάστημα 7 ημερών. Η αφαίρεση των ραμμάτων πραγματοποιήθηκε στις 7 ημέρες.

Στις περιπτώσεις που διεγχειρητικά εκτιμήθηκε ότι η περιεμφυτευματική βλάβη για την καλύτερη αντιμετώπισή της επιδεχόταν κάποιας αναπλαστικής τεχνικής, τότε αυτή εφαρμόσθηκε και το εμφύτευμα εξαιρέθηκε από την μελέτη.

Επιλογή θέσης συλλογής περιεμφυτευματικού υγρού

Η λήψη των δειγμάτων του περιεμφυτευματικού υγρού έγινε κατά τις χρονικές στιγμές T0, T1 και T2, και η συλλογή του πραγματοποιήθηκε από ένα εμφύτευμα ανά συμμετέχοντα, στο μέσο της παρειακής πλευράς για τα υγιή εμφυτεύματα και στο βαθύτερο σημείο για τα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα. Εφόσον, το εμφύτευμα είχε πάνω από μία θέση με παρόμοιο βάθος θυλάκου επιλέχθηκε αυτή που παρείχε μεγαλύτερη ευχέρεια προσπέλασης για την δειγματοληψία.

Συλλογή περιεμφυτευματικού υγρού

Η συλλογή του περιεμφυτευματικού υγρού πραγματοποιήθηκε με τη χρήση 4 ταινιών απορροφητικού χάρτου Durapore μήκους 6mm και πλάτους 2mm (Durapore® Membrane Filter, 0.22 μm 0.22 μm pore size, hydrophilic PVDF). Πριν από την συλλογή, γινόταν απομόνωση της περιοχής με τολύπια βάμβακος και εφαρμογή υπόθερμου αέρα. Ο χρόνος δειγματοληψίας ήταν 60 sec. Ταινίες που διαβρέχονταν με αίμα ή σάλιο εξαιρούνταν (**Εικ. 8**).



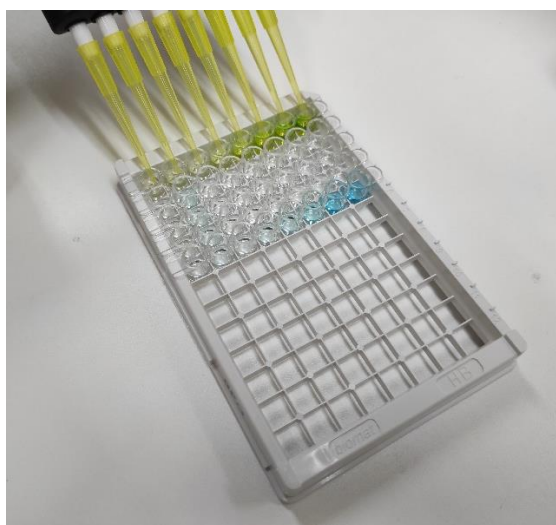
Εικ. 8

Οι ταινίες με το περιεμφυτευματικό υγρό τοποθετούνταν σε πλαστικά φιαλίδια Eppendorf που περιείχαν 600 μl phosphate buffered saline (PBS) και protease inhibitor και αρχικά φυλάσσονταν μέχρι να φυγοκεντρηθούν στους -19°C . Κατόπιν πραγματοποιούνταν φυγοκέντρηση των δειγμάτων με τις εξής παραμέτρους: 4°C , $100 \times 100 \text{rpm}$ για $10'$ και επανάληψη της διαδικασίας με τις ίδιες παραμέτρους και τις ταινίες να απέχουν από το υγρό. Τα δείγματα φυλάσσονταν στους -80°C μέχρι να γίνει η επεξεργασία τους για την δοκιμασία ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) και την μέτρηση των επιπέδων των RANKL και OPG.

Δοκιμασία ELISA:

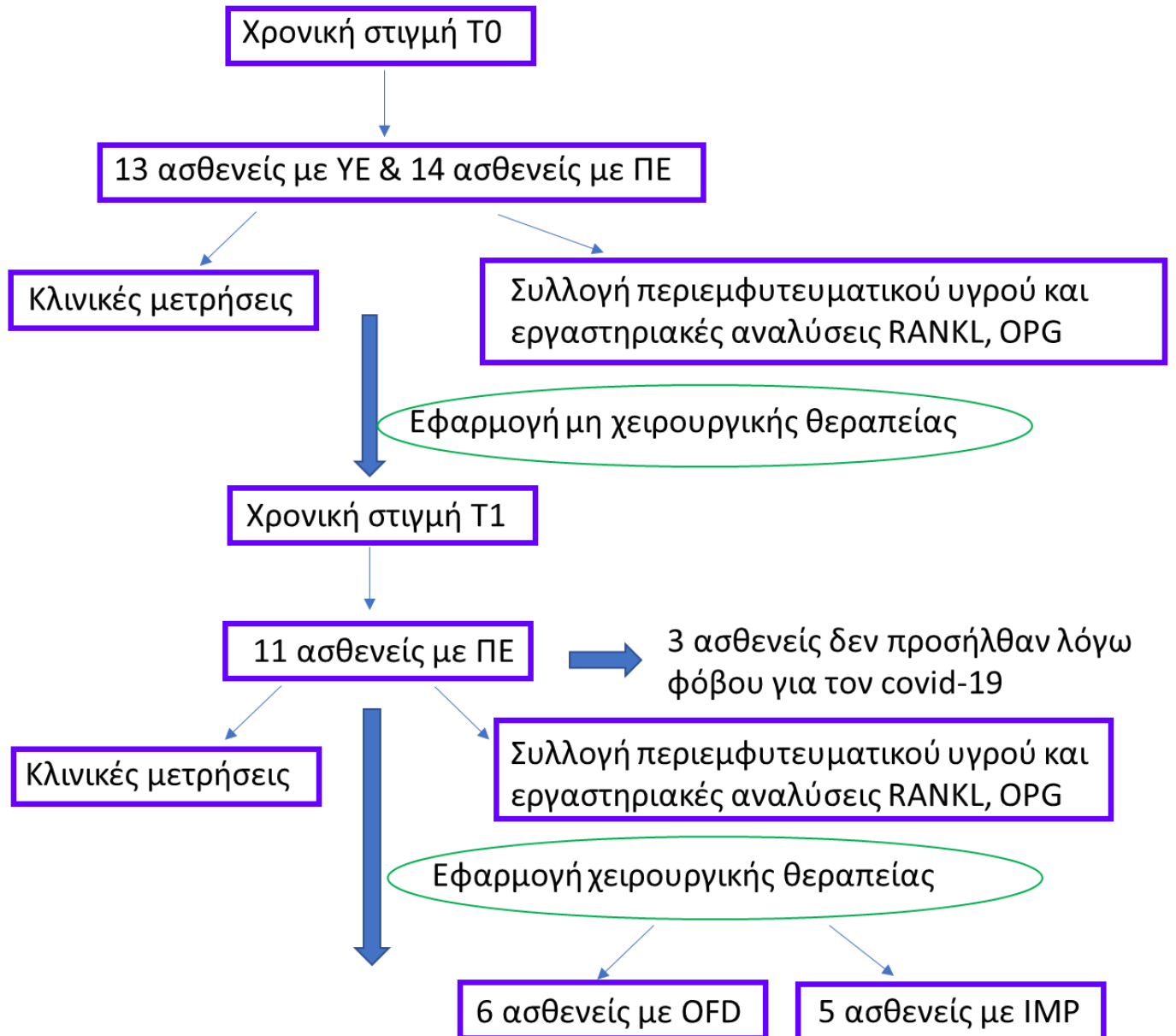
Για τη μέτρηση των επιπέδων των RANKL και OPG με την δοκιμασία ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω εμπορικά διαθέσιμα kit: RANKL elisa kit: Human Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) της MyBioSource Catalog Number: MBS2702604 & ELISA Kit Human OPG ELISA Kit της OriGene Technologies Inc. Catalog Number: EA100335. Τα ελάχιστα όρια ανίχνευσης ήταν: RANKL $< 1.27 \text{pg/ml}$ και OPG $< 5 \text{pg/ml}$. Η τεχνική της ELISA εν συντομία: τα ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα για τους συγκεκριμένους βιοδείκτες (RANKL και OPG) ήταν προεπικαλυμμένα σε μια μικρο-πλάκα 96 θέσεων (wells). Αφού προηγήθηκε η προετοιμασία όλων των αντιδραστηρίων, των δειγμάτων και των διαδοχικών αραιώσεων της standard καμπύλης, προστέθηκαν $100 \mu\text{l}$ των δειγμάτων και των standards καθώς και τα blanks σε κάθε θέση εις διπλούν και ακολούθησε επώαση της

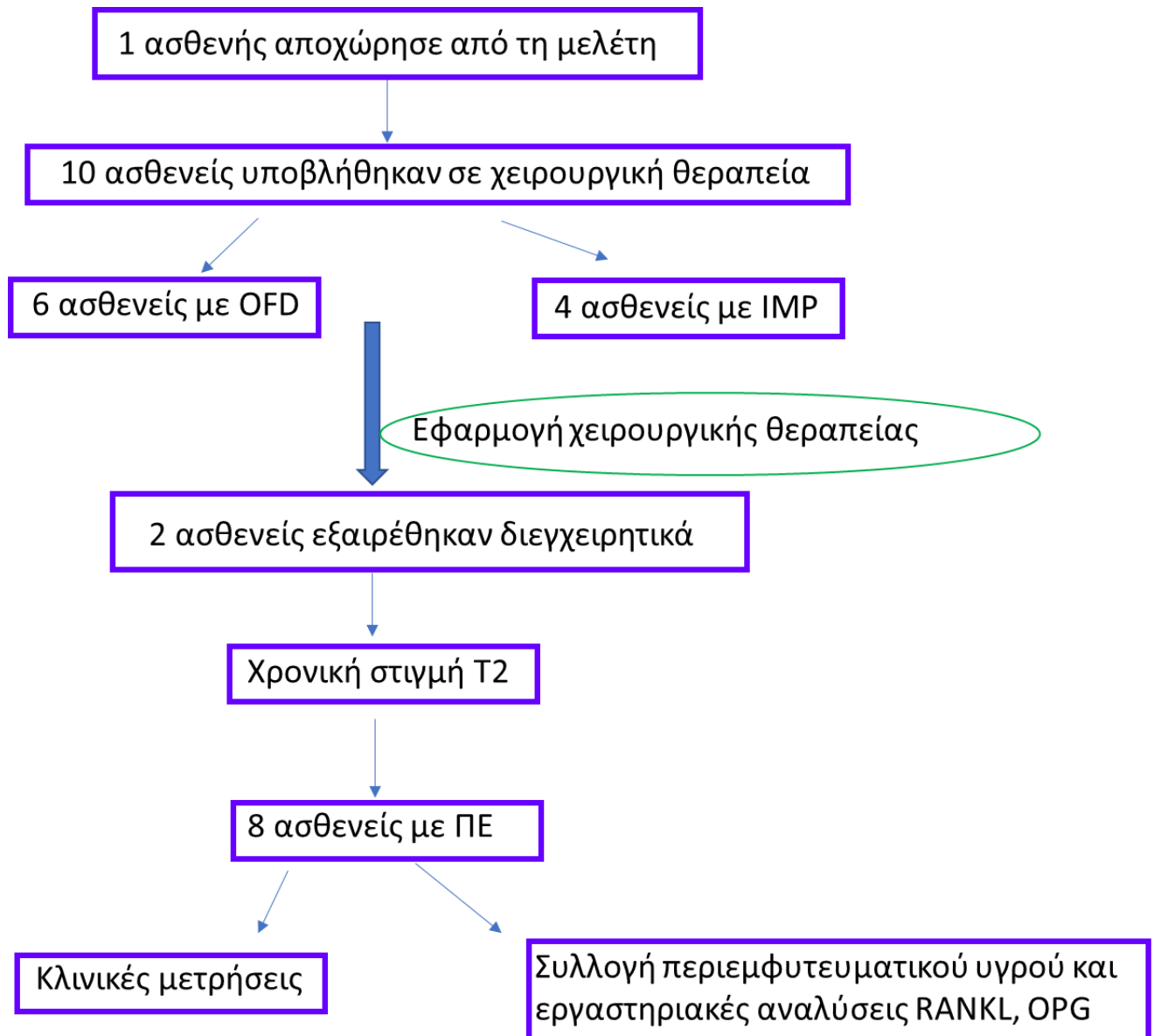
πλάκας για 1 ώρα (RANKL) ή 1,5 ώρα (OPG) στους 37°C. Μετά την αναρρόφηση και απομάκρυνση του υγρού από κάθε θέση, ένα πολυκλωνικό συνδεδεμένο με ένζυμο αντίσωμα ειδικό για τον κάθε βιοδείκτη προστέθηκε σε κάθε θέση και η πλάκα επώαστηκε ξανά για 1 ώρα στους 37°C. Ακολούθησε αναρρόφηση και έκπλυση των θέσεων της πλάκας x3 φορές με το ειδικά παρασκευασμένο διάλυμα wash buffer. Κατόπιν προστέθηκαν σε κάθε θέση 100μl από ένα αντιδραστήριο ανίχνευσης και ακολούθησε επώαση της πλάκας για 30' στους 37°C. Ακολούθησε ξανά αναρρόφηση και έκπλυση των θέσεων της πλάκας x5 φορές με το ειδικά παρασκευασμένο διάλυμα wash buffer. Κατόπιν προστέθηκαν σε κάθε θέση 90μl από ένα αντιδραστήριο ανάπτυξης χρώματος και ακολούθησε επώαση της πλάκας για περίπου 20' στους 37°C. Ακολούθησε η προσθήκη 50μl (RANKL) ή 100 μl (OPG) ενός διαλύματος που σταματά την αντίδραση και παρατηρήθηκε η άμεση αλλαγή του χρώματος σε κάθε θέση ανάλογα με την ποσότητα του βιοδείκτη που δεσμεύτηκε στο αρχικό βήμα (Εικ. 9), επιτρέποντας τη μέτρηση της έντασής του χρησιμοποιώντας φασματοφωτομετρία ($450 \pm 10\text{nm}$, επεξεργαστής ELISA). Μια καμπύλη βαθμονόμησης σχεδιάστηκε με ανάλυση παλινδρόμησης, και η οπτική πυκνότητα του δείγματος (O.D.) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συγκέντρωσης των βιοδεικτών. Οι συγκεντρώσεις εκφράστηκαν ως βιοδείκτες ανά 60'' (pg/60s) (Wassall & Preshaw 2016).



Εικ. 9

Παρακάτω απεικονίζεται το διάγραμμα ροής των εργασιών της παρούσας μελέτης (Εικ. 10):





Εικ. 10

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, η μέση και η διάμεση τιμή παρουσιάζονται ως περιγραφικά μέτρα κεντρικής θέσης των ποσοτικών μεταβλητών που αφορούν τις κλινικές και τις εργαστηριακές μετρήσεις, ενώ ως μέτρα διασποράς η τυπική απόκλιση, το 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο καθώς και η ελάχιστη και μέγιστη τιμή κάθε κατανομής. Για τις ποιοτικές μεταβλητές, παρουσιάζονται οι απόλυτες (n) και σχετικές συχνότητες (%) εμφάνισης κάθε κατηγορίας (Τριχόπουλος και συν. 2000) .

Για την διερεύνηση της διαφοροποίησης των κλινικών και των εργαστηριακών ποσοτικών μετρήσεων πριν και μετά την χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας, εφαρμόστηκε η δοκιμασία του t-test κατά ζεύγη όταν η κατανομή των διαφορών των μετρήσεων πριν και μετά τη θεραπεία ακολουθούσε προσεγγιστικά την κανονική κατανομή. Ο έλεγχος της κανονικότητας έγινε με την εφαρμογή της δοκιμασίας Shapiro-Wilk (Shapiro & Wilk 1965) αλλά και γραφικά. Για τις περιπτώσεις που δεν εκπληρωνόταν η προϋπόθεση της κανονικότητας, εφαρμόστηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon κατά ζεύγη (Daniel 1990). Συγκεκριμένα, οι παραπάνω δοκιμασίες εφαρμόστηκαν για τη διερεύνηση της διαφοροποίησης του μέσου βάθους του περιεμφυτευματικού θυλάκου των εμφυτευμάτων που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία, του μέσου βάθους των περιοδοντικών θυλάκων, καθώς και των επιπέδων RANKL, OPG και του λόγου τους RANKL/OPG πριν και μετά την χειρουργική θεραπεία στα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα.

Για την διερεύνηση της διαφοροποίησης των μετρήσεων μεταξύ των υγιών εμφυτευμάτων και αυτών με περιεμφυτευματίτιδα πριν και μετά την χειρουργική θεραπεία, εφαρμόστηκε η δοκιμασία του t-test όταν οι κατανομές των μετρήσεων στις δύο συγκρινόμενες ομάδες ακολουθούσαν προσεγγιστικά την κανονική κατανομή και ίσχυε η υπόθεση της ισότητας των διασπορών. Ο έλεγχος έγινε και σε αυτή την περίπτωση με την εφαρμογή της δοκιμασίας Shapiro-Wilk αλλά και γραφικά. Επίσης, εφαρμόστηκε η δοκιμασία του Levene (Levene 1960) για την αξιολόγηση της ισότητας των διασπορών των μετρήσεων των δύο ομάδων. Όταν οι παραπάνω προϋποθέσεις εφαρμογής του t-test δεν εκπληρώνονταν, εφαρμόστηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon δύο δειγμάτων. Συγκεκριμένα, οι παραπάνω δοκιμασίες

εφαρμόστηκαν για τη διερεύνηση της διαφοροποίησης του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου των εμφυτευμάτων που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία, του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων, καθώς και των επιπέδων RANKL, OPG και του λόγου τους RANKL/OPG μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα. Επίσης, έγινε διερεύνηση της συσχέτισης των κλινικών μετρήσεων με τις μετρήσεις RANKL και OPG καθώς και τον λόγο RANKL/OPG. Υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson όταν πληρούνταν οι προϋποθέσεις εφαρμογής του και εναλλακτικά ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman.

Τέλος, για την αξιολόγηση συσχέτισης ποιοτικών χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο χ^2 (McNemar 1947). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση πιθανής διαφοροποίησης της συχνότητας της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση πριν και μετά τη θεραπεία καθώς και μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα. Τέλος, ελέγχθηκε πιθανή διαφοροποίηση της κατάστασης εμφυτεύματος με το κάπνισμα.

Όλη η στατιστική ανάλυση έγινε σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο STATA (έκδοση 14.0).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν συνολικά 27 άτομα με μέσο όρο ηλικίας τα 62,19 έτη [τυπική απόκλιση(τ.α.)=8,58 έτη]. Το 37% ήταν άνδρες και το 26% καπνίζοντες (≥ 10 τσιγάρα/ημέρα). Από τα 27 άτομα, τα 13 είχαν υγιή εμφυτεύματα και τα 14 είχαν εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα (51,85% των εμφυτευμάτων) (χρονική στιγμή T0), που αντιμετώπιστηκαν αρχικά με μη χειρουργική θεραπεία (στο πλαίσιο παράλληλης ερευνητικής μελέτης) και κατόπιν με χειρουργική θεραπεία. Αναφορικά με την καταγραφή της περιοδοντικής κατάστασης των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη:

- Από τους 13 ασθενείς με υγιή εμφυτεύματα που συμμετείχαν στη μελέτη: 1 άτομο είχε περιοδοντίτιδα σταδίου I και βαθμού B γενικευμένης έκτασης, 1 άτομο περιοδοντίτιδα σταδίου II και βαθμού B γενικευμένης έκτασης, 5 άτομα είχαν περιοδοντίτιδα σταδίου III και βαθμού B γενικευμένης έκτασης, 2 άτομα περιοδοντίτιδα σταδίου III και βαθμού C γενικευμένης έκτασης, 1 άτομο είχε περιοδοντίτιδα σταδίου IV και βαθμού B γενικευμένης έκτασης και 3 άτομα είχαν περιοδοντίτιδα σταδίου IV και βαθμού C γενικευμένης έκτασης.
- Από τους 14 ασθενείς με εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα που συμμετείχαν στη μελέτη: 1 άτομο είχε περιοδοντίτιδα σταδίου I και βαθμού B γενικευμένης έκτασης, 1 άτομο περιοδοντίτιδα σταδίου II και βαθμού B γενικευμένης έκτασης, 1 άτομο περιοδοντίτιδα σταδίου II και βαθμού C γενικευμένης έκτασης, 4 άτομα είχαν περιοδοντίτιδα σταδίου III και βαθμού B γενικευμένης έκτασης, 5 άτομα είχαν περιοδοντίτιδα σταδίου IV και βαθμού B γενικευμένης έκτασης και 2 άτομα είχαν περιοδοντίτιδα σταδίου IV και βαθμού C γενικευμένης έκτασης.

Κατά την έναρξη της μελέτης, πριν την εφαρμογή της μη χειρουργικής θεραπείας, έγινε έλεγχος για την πιθανή διαφοροποίηση της κατάστασης εμφυτεύματος (υγεία και περιεμφυτευματίτιδα) και του καπνίσματος. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κατάστασης εμφυτεύματος και του καπνίσματος (τιμή κριτηρίου χ^2 (1 βαθμός ελευθερίας)=0,31, p-value=0,580).

Από τους 14 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη χειρουργική θεραπεία περιεμφυτευματίτιδας προσήλθαν για επανεξέταση 3 μήνες μετά το πέρας αυτής (χρονική στιγμή T1) οι 11 (οι 3

διέκοψαν την θεραπεία τους λόγω φόβου για τον κορωνοϊό). Σε χειρουργική θεραπεία περιεμφυτευματίτιδας υποβλήθηκαν τελικά 10 εμφυτεύματα σε ισάριθμους ασθενείς καθώς μία ασθενής διέκοψε την συμμετοχή της στην μελέτη λόγω μετακίνησής της μόνιμα σε επαρχιακή πόλη. Διεγχειρητικά εξαιρέθηκαν 2 εμφυτεύματα σε ισάριθμους ασθενείς καθώς στη μία περίπτωση κρίθηκε ότι το εμφύτευμα χρήζει εξαγωγής και στη δεύτερη αποφασίσθηκε ότι η βλάβη έπρεπε να αντιμετωπισθεί με αναπλαστική τεχνική λόγω της μορφολογίας της. Έτσι, σε 8 εμφυτεύματα έγιναν μετρήσεις 3 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία περιεμφυτευματίτιδας (χρονική στιγμή T2). Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά των 27 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη.

Πίνακας 1. Περιγραφή δημογραφικών και κοινωνικών χαρακτηριστικών των 27 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη

Ποσοτικές μεταβλητές	n	Μέση τιμή	T.A	Ελάχιστη τιμή	25° εκ.	Διάμεση τιμή	75° εκ.	Μέγιστη τιμή
Ηλικία (σε έτη)	27	62,19	8,58	36,00	60,00	63,00	67,00	74,00
Υγιή Εμφυτεύματα (ΥΕ)	13	61,31	7,88	46,00	61,00	63,00	66,00	74,00
Εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα (ΠΕ)	14	63,00	9,40	36,00	60,00	64,50	68,00	73,00
Ποιοτικές μεταβλητές	N (%)							
ΥΕ								
Άνδρας	5 (38,46)							
Γυναίκα	8 (61,54)							
Κάπνισμα (Ναι/Όχι)	4 (30,77) / 9 (69,23)							
ΠΕ								
Άνδρας	5 (35,71)							
Γυναίκα	9 (64,29)							
Κάπνισμα (Ναι/Όχι)	3 (21,43) / 11 (78,57)							
Κατάσταση Εμφυτευμάτων T0								
ΥΕ	13 (48,15)							
ΠΕ	14 (51,85)							

n: Αριθμός εμφυτευμάτων, **T.A:** Τυπική Απόκλιση, **25° εκ:** 25° εκατοστημόριο. **75° εκ:** 75° εκατοστημόριο, **T0:** μέτρηση πριν τη μη χειρουργική θεραπεία/αρχική μέτρηση

Στον **Πίνακα 2α** παρουσιάζονται οι κλινικές μετρήσεις των 27 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη. Πριν τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T1), το μέσο βάθος του περιεμφυτευματικού θυλάκου των εμφυτευμάτων ήταν 6,45mm (τ.α.=1,44mm) ενώ μετά τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T2), το μέσο βάθος του θυλάκου των εμφυτευμάτων στα οποία πραγματοποιήθηκε η θεραπεία ήταν 3,25mm (τ.α.=0,89mm). Το μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων μετά τη μη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T1) ήταν 3,07mm (τ.α.=0,60mm) ενώ μετά τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T2), το μέσο βάθος των περιοδοντικών θυλάκων ήταν 2,51mm (τ.α.= 0,55mm). Αιμορραγία κατά την ανίχνευση εντοπίστηκε στο 62,50% των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα μετά τη χειρουργική θεραπεία.

Πίνακας 2α. Περιγραφή κλινικών μετρήσεων των 27 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη

Ποσοτικές Μεταβλητές	n	Μέση τιμή	T.A	Ελάχιστη τιμή	25° εκ.	Διάμεση τιμή	75° εκ.	Μέγιστη τιμή
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικών θυλάκων								
T0	27	6,04	2,05	3,00	5,00	6,00	7,00	11,00
ΥΕ	13	4,38	0,87	3,00	4,00	5,00	5,00	5,00
ΠΕ	14	7,57	1,55	6,00	7,00	7,00	8,00	11,00
T1	11	6,45	1,44	5,00	6,00	6,00	7,00	10,00
T2	8	3,25	0,89	2,00	2,50	3,50	4,00	4,00
Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων								
T0	27	3,10	0,69	1,88	2,65	2,98	3,40	4,54
Ασθενείς με ΥΕ	13	2,89	0,70	1,88	2,26	2,81	3,35	4,54
Ασθενείς με ΠΕ	14	3,30	0,65	2,51	2,79	3,26	3,67	4,49
T1	11	3,07	0,60	2,32	2,54	2,85	3,43	4,08
T2	8	2,51	0,55	1,64	2,24	2,53	2,65	3,57
Ποιοτικές μεταβλητές	N (%)							
BOP T0								
ΥΕ Όχι					13 (100,00)			
ΥΕ Ναι					0 (0,00)			
ΠΕ Όχι					0 (0,00)			
ΠΕ Ναι					14 (100,00)			
BOP T1								
Όχι					0 (0)			
Ναι					11 (100)			
BOP T2								
Όχι					3 (37,50)			
Ναι					5 (62,50)			

n: Αριθμός εμφυτευμάτων, **T.A:** Τυπική Απόκλιση, **25° εκ:** 25° εκατοστημόριο. **75° εκ:** 75° εκατοστημόριο, **T0:** μέτρηση πριν τη μη χειρουργική θεραπεία/αρχική μέτρηση, **T1:** Μέτρηση 3 μήνες μετά τη μη χειρουργική θεραπεία/πριν τη χειρουργική θεραπεία στα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα, **T2:** Μέτρηση 3 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία στα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα, **BOP:** αιμορραγία κατά την ανίχνευση

Στον **Πίνακα 2β** παρουσιάζονται οι εργαστηριακές μετρήσεις των 27 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη. Τα μέσα επίπεδα RANKL ήταν 3,86 pg/60sec (τ.α.=5,62) πριν τη χειρουργική θεραπεία και 0,91 pg/60sec (τ.α.=0,85) μετά, τα μέσα επίπεδα OPG ήταν 6,70 pg/60sec (τ.α.=2,55) πριν τη χειρουργική θεραπεία και 6,56 pg/60sec (τ.α.=7,08) μετά, ενώ ο μέσος λόγος των επιπέδων RANKL/OPG ήταν 0,65 (τ.α.=0,94) πριν τη χειρουργική θεραπεία και 0,16 (τ.α.=0,12) μετά.

Πίνακας 2β. Περιγραφή εργαστηριακών μετρήσεων των 27 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη

Ποσοτικές Μεταβλητές	n	Μέση τιμή	T.A	Ελάχιστη τιμή	25° εκ.	Διάμεση τιμή	75° εκ.	Μέγιστη τιμή
RANKL								
T0	27	11,55	14,42	2,85	4,95	7,07	13,71	76,53
ΥΕ	13	6,96	4,36	2,85	3,58	6,54	9,05	18,49
ΠΕ	14	16,15	19,20	4,92	6,21	9,65	15,74	76,53
T1	11	3,86	5,62	0,00	0,00	1,30	8,41	17,53
T2	8	0,91	0,85	0,14	0,16	0,63	1,59	2,38
OPG								
T0	27	13,35	6,51	1,26	7,22	14,08	18,58	23,49
ΥΕ	13	11,60	6,21	3,31	7,14	12,86	16,22	20,80
ΠΕ	14	14,97	6,58	1,26	13,29	16,00	18,91	23,49
T1	11	6,70	2,55	3,03	3,94	7,44	8,82	10,19
T2	8	6,56	7,08	2,67	2,79	4,82	5,39	23,83
RANKL/OPG								
T0	27	1,56	3,77	0,22	0,40	0,63	1,06	19,72
ΥΕ	13	0,76	0,58	0,22	0,40	0,50	1,06	2,23
ΠΕ	14	2,36	5,28	0,35	0,41	0,85	1,01	19,72
T1	11	0,65	0,94	0,00	0,00	0,17	1,00	2,78
T2	8	0,16	0,12	0,03	0,06	0,10	0,29	0,33

n: Αριθμός εμφυτευμάτων, **T.A:** Τυπική Απόκλιση, **25° εκ:** 25° εκατοστημόριο. **75° εκ:** 75° εκατοστημόριο, **T0:** μέτρηση πριν τη μη χειρουργική θεραπεία/αρχική μέτρηση, **T1:** Μέτρηση 3 μήνες μετά τη μη χειρουργική θεραπεία/πριν τη χειρουργική θεραπεία στα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα, **T2:** Μέτρηση 3 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία στα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των συγκρίσεων των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων πριν τη μη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T0) και μετά τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T2) καθώς και πριν τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T1) και μετά τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T2) **(Πίνακας 3)**.

Σύγκριση κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα πριν τη μη χειρουργική θεραπεία και μετά την χειρουργική θεραπεία (χρονικές στιγμές T0 και T2)

Όλες οι κλινικές και εργαστηριακές μετρήσεις πριν την εφαρμογή της μη χειρουργικής θεραπείας (χρονική στιγμή T0) είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες σε σχέση με τις αντίστοιχες μετρήσεις μετά την εφαρμογή της χειρουργικής θεραπείας (χρονική στιγμή T2). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της εμφάνισης αιμορραγίας κατά την ανίχνευση στα εμφυτεύματα πριν την μη χειρουργική θεραπεία και μετά τη χειρουργική θεραπεία.

Σύγκριση κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα πριν και μετά την χειρουργική θεραπεία (χρονικές στιγμές T1 και T2)

Η μέση τιμή του βάθους θυλάκου πριν την χειρουργική θεραπεία των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα ήταν 6,45mm (τ.α.= 1,44mm) ενώ μετά τη χειρουργική θεραπεία 3,25mm (τ.α.= 0,89mm), διαφορά η οποία είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 5% (p-value<0,001). Επιπλέον, στατιστικά σημαντικά μικρότερες μέσες τιμές παρατηρήθηκαν και για το μέσο βάθος

περιοδοντικών θυλάκων μετά τη χειρουργική θεραπεία (p-value=0,004). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (σε επίπεδο σημαντικότητας 5%) μεταβολές στα επίπεδα των μετρήσεων RANKL, OPG και τον λόγο αυτών RANKL/OPG, καθώς και στην εμφάνιση αιμορραγίας κατά την ανίχνευση μετά την εφαρμογή της χειρουργικής θεραπείας.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα σύγκρισης των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα κατά τα διαφορετικά στάδια της μελέτης

Μεταβλητή	T0	T2	p-value	T1	T2	p-value
	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)			Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)		
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικών θυλάκων	7,57 (1,55)	3,25 (0,89)	<0,001 ¹	6,45 (1,44)	3,25 (0,89)	<0,001 ¹
Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων	3,30 (0,65)	2,51 (0,55)	0,001 ¹	3,07 (0,61)	2,51 (0,55)	0,004 ¹
RANKL	16,15 (19,20)	0,91 (0,85)	0,012 ²	3,86 (5,62)	0,91 (0,85)	0,093 ²
OPG	14,97 (6,58)	6,56 (7,08)	0,039 ¹	6,70 (2,55)	6,56 (7,08)	0,161 ²
RANKL/OPG	2,36 (5,28)	0,16 (0,12)	0,012 ²	0,65 (0,94)	0,16 (0,12)	0,093 ²
	N (%)			N (%)		
BOP	11 (100)	5 (62,50)	0,083 ³	11 (100)	5 (62,50)	0,083 ³

¹: p-value δοκιμασίας t-test κατά ζεύγη, ²: p-value δοκιμασίας Wilcoxon κατά ζεύγη, ³: p-value δοκιμασίας Χ² κατά ζεύγη

Δευτερευόντως, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των συγκρίσεων των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα πριν τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T1) καθώς και μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα μετά τη χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T2) (Πίνακας 4).

Σύγκριση κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα πριν την χειρουργική θεραπεία

Πριν τη χειρουργική θεραπεία των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα (χρονική στιγμή T1), το μέσο βάθος του περιεμφυτευματικού θυλάκου των υγιών εμφυτευμάτων ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το αντίστοιχο βάθος των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα ($p\text{-value}<0,001$). Αντίθετα, μη στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων στην ομάδα των υγιών εμφυτευμάτων και αυτών με περιεμφυτευματίτιδα. Επίσης, οι εργαστηριακές μετρήσεις OPG καθώς και ο λόγος των μετρήσεων RANKL/OPG δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε επίπεδο 5% ($p\text{-value}=0,111$ και $0,124$ αντίστοιχα), ενώ στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των μετρήσεων RANKL ($p\text{-value}=0,030$). Στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε και στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας κατά την ανίχνευση μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα πριν τη χειρουργική θεραπεία ($p\text{-value}<0,001$).

Σύγκριση κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα μετά την χειρουργική θεραπεία

Η μέση τιμή βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου στα υγιή εμφυτεύματα ήταν $4,38\text{mm}$ (τ.α.= $0,87\text{mm}$) ενώ στα εμφυτεύματα μετά τη χειρουργική θεραπεία ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε επίπεδο 5% (μέση τιμή= $3,25\text{mm}$, τ.α.= $0,89\text{mm}$, $p\text{-value}=0,010$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων στα υγιή εμφυτεύματα και σε αυτά μετά τη χειρουργική θεραπεία ($p\text{-value}=0,199$). Ο μέσος λόγος

των μετρήσεων RANKL/OPG στα υγιή εμφυτεύματα ήταν 0,76 (τ.α.=0,58) ενώ μετά τη χειρουργική θεραπεία 0,16 (τ.α=0,12), με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 5% (p-value=0,001). Αντίστοιχα, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές μετά τη χειρουργική θεραπεία συγκριτικά με τα υγιή εμφυτεύματα παρατηρήθηκαν για τις εργαστηριακές μετρήσεις RANKL και OPG. Στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε και στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας κατά την ανίχνευση μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων μετά τη χειρουργική θεραπεία (p-value=0,001).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα κατά τα διαφορετικά στάδια της μελέτης

Μεταβλητή	ΥΕ	ΠΕ την T1	p-value	ΥΕ	ΠΕ την T2	p-value
	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)			Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)		
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου	4,38 (0,87)	6,45 (1,44)	<0,001 ¹	4,38 (0,87)	3,25 (0,89)	0,001 ²
Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων	2,89 (0,70)	3,07 (0,61)	0,519 ²	2,89 (0,70)	2,51 (0,55)	0,199 ²
RANKL	6,96 (4,36)	3,86 (5,62)	0,030 ¹	6,96 (4,36)	0,91 (0,85)	<0,001 ¹
OPG	11,60 (6,21)	6,70 (2,55)	0,111 ¹	11,60 (6,21)	6,56 (7,08)	0,025 ¹
RANKL/OPG	0,76 (0,58)	0,65 (0,94)	0,124 ¹	0,76 (0,58)	0,16 (0,12)	0,001 ¹
	N (%)			N (%)		
BOP	0 (0)	11 (100)	<0,001 ³	0 (0)	5 (62,50)	0,001 ³

¹: p-value δοκιμασίας Wilcoxon δύο δειγμάτων. ²: p-value δοκιμασίας t-test δύο δειγμάτων, ³: p-value δοκιμασίας χ²

Συσχέτιση κλινικών μετρήσεων με τις εργαστηριακές μετρήσεις των RANKL και OPG καθώς και τον λόγο RANKL/OPG

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κλινικών μετρήσεων του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου των εμφυτευμάτων και του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων με τον λόγο RANKL/OPG (**Πίνακας 5**). Η συσχέτιση ελέγχθηκε ξεχωριστά στα υγιή εμφυτεύματα και σε αυτά με περιεμφυτευματίτιδα, πριν και μετά τις διαφορετικές θεραπείες. Η απουσία συσχέτισης παρατηρήθηκε στα εμφυτεύματα ανεξάρτητα από την κατάσταση των εμφυτευμάτων και την θεραπεία. Επιπλέον, έγινε έλεγχος για ύπαρξη συσχέτισης του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου με τις μετρήσεις RANKL και OPG ανάλογα την κατάσταση των εμφυτευμάτων κατά τις διαφορετικές χρονικές στιγμές μέτρησης, και βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου και της μέτρησης OPG στα υγιή εμφυτεύματα (Συντελεστής συσχέτισης= 0,58, p-value=0,037).

Πίνακας 5. Συντελεστής συσχέτισης κλινικών μετρήσεων με τις μετρήσεις RANKL και OPG και τον λόγο RANKL/OPG κατά τα διαφορετικά στάδια της μελέτης

Μεταβλητή	Συντελεστής (p-value)					
	ΥΕ			ΠΕ		
	T0					
	RANKL	OPG	RANKL/OPG	RANKL	OPG	RANKL/OPG
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικών θυλάκων	0,38 (0,201) ¹	0,58 (0,037) ²	-0,17 (0,570) ¹	-0,17 (0,570) ¹	0,11 (0,703) ¹	0,01 (0,985) ¹
Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων	-	-	-0,43 (0,144) ¹	-	-	-0,16 (0,603) ¹
	T1					
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικών θυλάκων	-	-	-	0,15 (0,665) ¹	0,12 (0,716) ¹	0,02 (0,953) ¹
Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων	-	-	-	-	-	0,05 (0,892) ¹
	T2					
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικών θυλάκων	-	-	-	-0,22 (0,600) ²	0,00 (>0,999) ¹	0,23 (0,585) ²
Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων	-	-	-	-	-	0,22 (0,594) ²

¹: συντελεστής Spearman, ²: συντελεστής Pearson

Τα αποτελέσματα των ελέγχων για την εφαρμογή παραμετρικών δοκιμασιών κατά την ανάλυση καθώς και τα ιστογράμματα των κατανομών των ποσοτικών μεταβλητών παρουσιάζονται στο **Παράρτημα 1**. Για τις περιπτώσεις που η υπόθεση της κανονικότητας ή της ισότητας των διασπορών απορρίπτεται σε επίπεδο 5% (p-value από Shapiro-Wilk ελέγχου ή Levene ελέγχου, αντίστοιχα, μικρότερο από 0,05), εφαρμόστηκαν στην ανάλυση μη παραμετρικές διαδικασίες. Τα ιστογράμματα χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των υποθέσεων κανονικότητας συμπληρωματικά με τους στατιστικούς ελέγχους.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Πίνακας II 1. Αποτελέσματα ελέγχων κανονικότητας των διαφορών των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων (Α) πριν και μετά τη χειρουργική θεραπεία και (Β) πριν τη μη χειρουργική θεραπεία και μετά τη χειρουργική θεραπεία με την εφαρμογή του Shapiro-Wilk test

Μεταβλητή	p-value από Shapiro-Wilk test	
	Πριν και μετά τη χειρουργική θεραπεία	Πριν τη μη χειρουργική θεραπεία και μετά τη χειρουργική θεραπεία
Διαφορά μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου	0,999	0,198
Διαφορά μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων	0,341	0,280
Διαφορά επιπέδων RANKL	0,003	<0,001
Διαφορά επιπέδων OPG	0,002	0,179
Διαφορά λόγων RANKL/OPG	0,049	<0,001

Πίνακας II 2. Αποτελέσματα (Α) ελέγχων κανονικότητας των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων με την εφαρμογή του Shapiro-Wilk test, καθώς και (Β) ελέγχων ισότητας διασπορών των κατανομών με την εφαρμογή του Levene test, ανάλογα την κατάσταση των εμφυτευμάτων πριν τη μη χειρουργική θεραπεία

Μεταβλητή	p-value από Shapiro-Wilk test		p-value από Levene test
	Υγιή Εμφυτεύματα	Εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα	
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου	0,060	0,011	0,275

Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων	0,394	0,192	0,956
RANKL	0,020	<0,001	0,079
OPG	0,231	0,299	0,767
RANKL/OPG	0,017	<0,001	0,063

Πίνακας II 3. Αποτελέσματα (Α) ελέγχων κανονικότητας των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων με την εφαρμογή του Shapiro-Wilk test, καθώς και (Β) ελέγχων ισότητας διασπορών των κατανομών με την εφαρμογή του Levene test, ανάλογα την κατάσταση των εμφυτευμάτων πριν τη χειρουργική θεραπεία

Μεταβλητή	p-value από Shapiro-Wilk test		p-value από Levene test
	Υγιή Εμφυτεύματα	Εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα	
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου	0,060	0,037	0,362
Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων	0,394	0,373	0,899
RANKL	0,020	0,001	0,418
OPG	0,231	0,121	0,002
RANKL/OPG	0,017	0,003	0,157

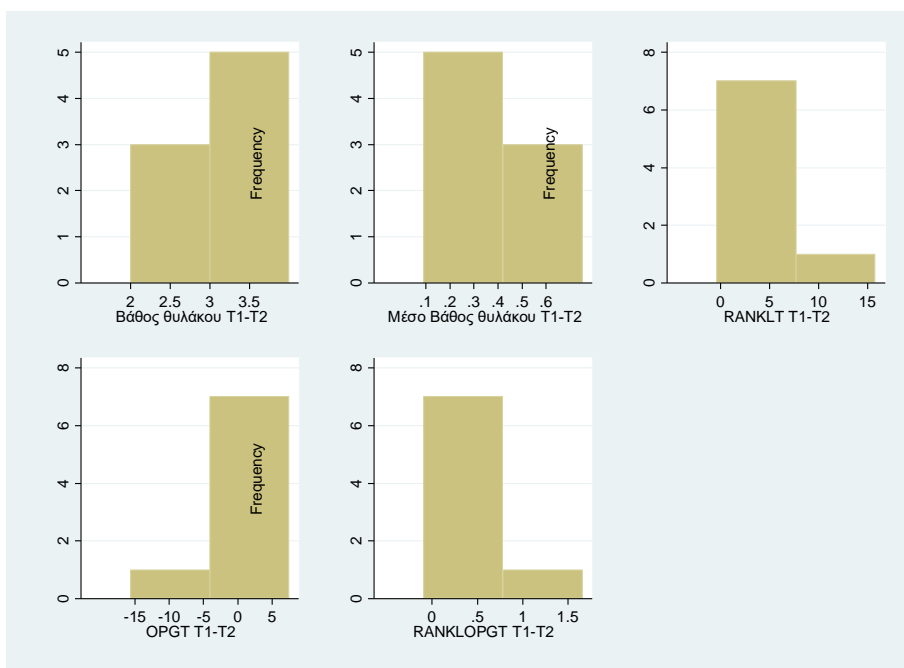
Πίνακας II 4. Αποτελέσματα (Α) ελέγχων κανονικότητας των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων με την εφαρμογή του Shapiro-Wilk test, καθώς και (Β) ελέγχων ισότητας διασπορών των κατανομών με την εφαρμογή του Levene test, ανάλογα την κατάσταση των εμφυτευμάτων μετά τη χειρουργική θεραπεία

Μεταβλητή	p-value από Shapiro-Wilk test		p-value από Levene test
	Υγιή Εμφυτεύματα	Εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα	
Μέσο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου	0,060	0,629	0,965
Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων	0,394	0,460	0,386
RANKL	0,020	0,153	0,022
OPG	0,231	< 0,001	0,558
RANKL/OPG	0,017	0,057	0,010

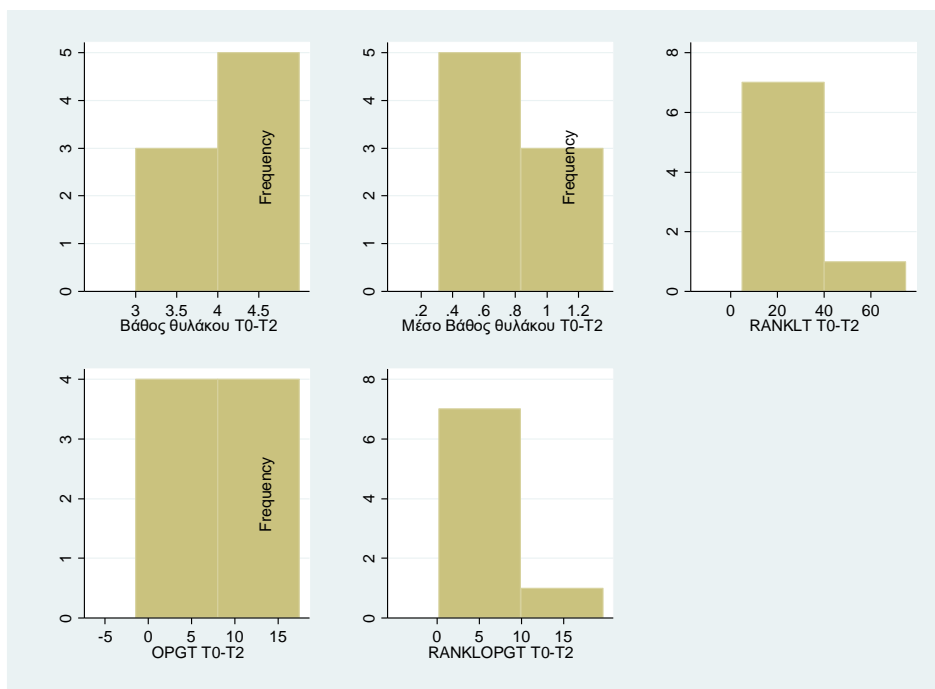
Γράφημα II 1. Ιστογράμματα της κατανομής των διαφορών των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων (Α) πριν και μετά τη χειρουργική θεραπεία και (Β) πριν τη μη χειρουργική θεραπεία και μετά τη χειρουργική θεραπεία

Βάθος θυλάκου: Μέσο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου, Μέσο Βάθος θυλάκου: Μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων

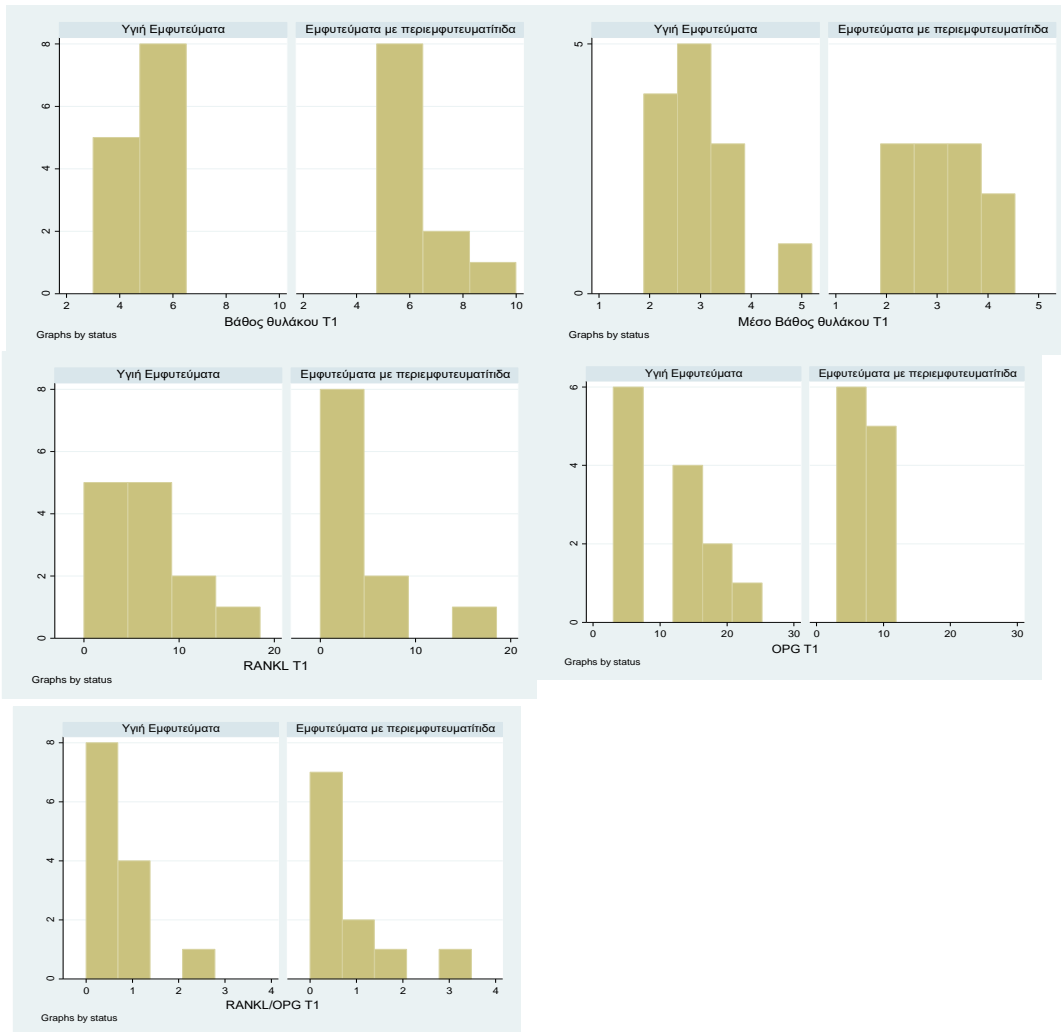
(Α)



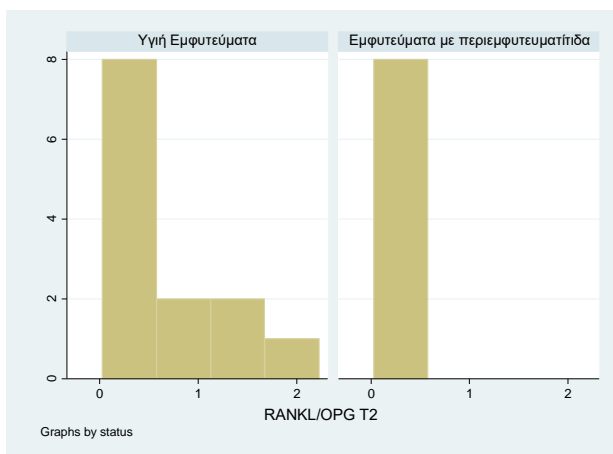
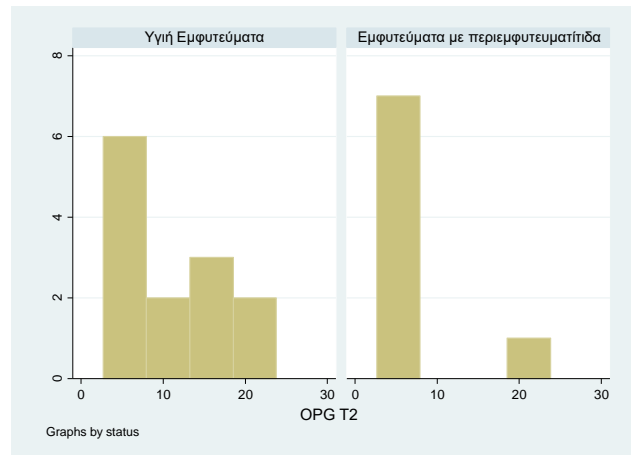
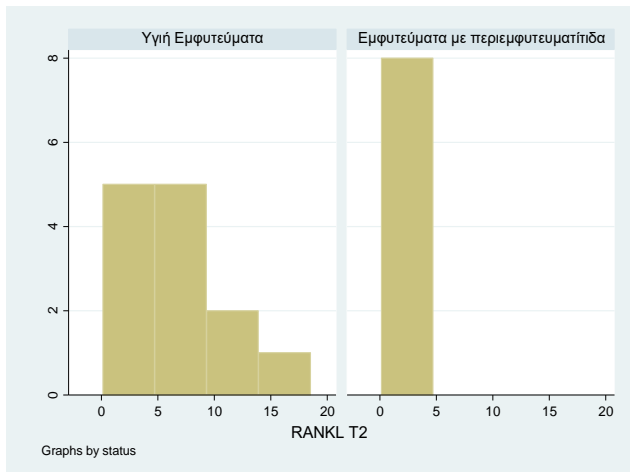
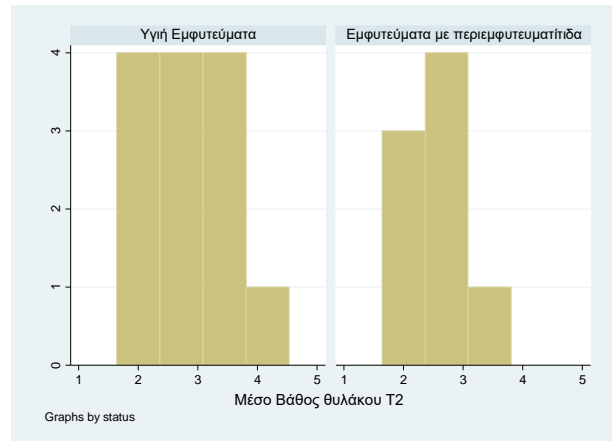
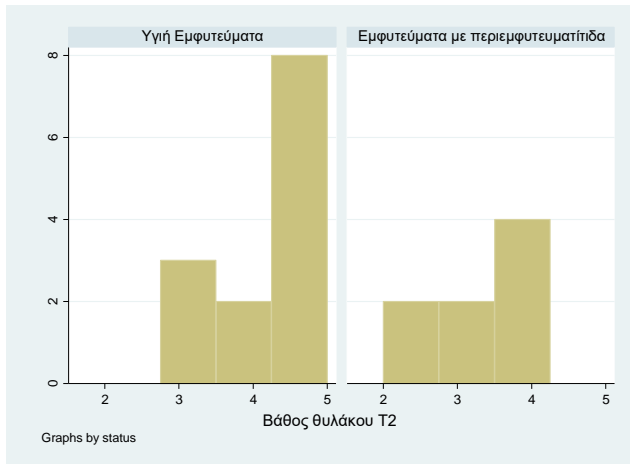
(Β)



Γράφημα II 2. Ιστογράμματα της κατανομής των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων ανάλογα την κατάσταση των εμφυτευμάτων πριν τη χειρουργική θεραπεία



Γράφημα II 3. Ιστογράμματα της κατανομής των κλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων ανάλογα την κατάσταση των εμφυτευμάτων μετά τη χειρουργική θεραπεία



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η περιεμφυτευματίτιδα είναι μία προοδευτική, μη αντιστρεπτή φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει τους σκληρούς και μαλακούς ιστούς γύρω από οστεοενσωματούμενα και λειτουργούντα οδοντικά εμφυτεύματα. Η κλινική εικόνα της περιεμφυτευματίτιδας χαρακτηρίζεται από την παρουσία κλινικών σημείων φλεγμονής, αιμορραγίας κατά την ανίχνευση ή/και πυορροής, αυξανόμενα βάθη θυλάκων ή/και υφίζησης της παρυφής του βλεννογόνου με επιπρόσθετη ακτινογραφική οστική απώλεια συγκριτικά με προηγούμενες μετρήσεις (Berglundh et al. 2018, Schwarz et al. 2018). Μελέτες έχουν εκτιμήσει ότι η περιεμφυτευματίτιδα προσβάλλει το 9,6% των εμφυτευμάτων και 18,8% των ασθενών (Atieh et al. 2013). Αναφορικά με την περιεμφυτευματίτιδα, έχουν αναγνωριστεί πιθανοί παράγοντες κινδύνου για τους οποίους υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση (ιστορικό περιοδοντίτιδας, ανεπαρκής έλεγχος της πλάκας/απουσία τακτικής υποστηρικτικής θεραπείας), ενώ για κάποιους άλλους τα επιστημονικά δεδομένα είναι περιορισμένα και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης κ.α.) (Schwarz et al. 2018). Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση της περιεμφυτευματίτιδας και των υποτροπών της, είναι μείζονος σημασίας για την αποτροπή λειτουργικών και αισθητικών προβλημάτων στα εμφυτεύματα, αλλά και για την αποτροπή της απώλειάς τους. Η αξιολόγηση κλινικών και ακτινογραφικών ευρημάτων οδηγεί στη διάγνωση (Heitz-Mayfield, 2008). Επιπρόσθετα, η εκτίμηση των επιπέδων διαφόρων βιοδεικτών θα μπορούσε να προσφέρει στην έγκαιρη διάγνωση της περιεμφυτευματίτιδας όπως κατέδειξαν τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών στο περιεμφυτευματικό υγρό (Faot et al. 2015). Οι πρωτεΐνες οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin - OPG) και προσδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του NF-κΒ (RANKL) ανήκουν στην υπερ-οικογένεια του παράγοντα νέκρωσης των όγκων [Tumour Necrosis Factor (TNF) Receptor(TNFR)/TNF-like proteins]. Ο RANKL εκφράζεται από τα κύτταρα οστεοβλαστικού φαινότυπου και ενεργοποιεί την οστεοκλαστική δραστηριότητα και διαφοροποίηση ενώ αναστέλλει την απόπτωση των οστεοκλαστών. Η OPG δρα ως 'παραπλανητικός' υποδοχέας για τον RANKL με τον οποίο ενώνεται και αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα (Lacey et al. 1998). Διαταραχή στην ισορροπία αυτών των βιοδεικτών δυνατόν να οδηγήσει σε αύξηση της έκφρασης του RANKL με επακόλουθο τον

σηματισμό οστεοκλαστών και την καταστροφή του οστού (Hofbauer & Heufelder, 2001). Επομένως, ο λόγος RANKL/OPG παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστική δραστηριότητα και την ομοιοστασία του φατνιακού οστού.

Μέχρι σήμερα, αρκετές είναι οι θεραπευτικές προσεγγίσεις, μη χειρουργικές και χειρουργικές, που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της περιεμφυτευματίτιδας (Heitz-Mayfield & Mombelli 2014). Ωστόσο, ελάχιστα είναι τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την επίδραση των θεραπευτικών αυτών προσεγγίσεων της περιεμφυτευματίτιδας στα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Αναφορικά με την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στα επίπεδα διαφόρων κυτοκινών στο περιεμφυτευματικό υγρό καθώς και στα επίπεδα των RANKL και OPG, ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών είναι εξαιρετικά περιορισμένος.

Στην παρούσα ερευνητική μελέτη γίνεται μια πρώτη προσπάθεια (πιλοτική μελέτη) να εκτιμηθεί η επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στις κλινικές παραμέτρους (μέσο βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου, μέσο βάθος περιοδοντικών θυλάκων και αιμορραγία κατά την ανίχνευση) καθώς και στα επίπεδα των RANKL και OPG και το λόγο τους RANKL/OPG στο περιεμφυτευματικό υγρό, ενώ πραγματοποιήθηκε και σύγκριση των επιπέδων αυτών των βιοδεικτών και των κλινικών μετρήσεων των χειρουργικά θεραπευμένων εμφυτευμάτων με αυτά των υγιών εμφυτευμάτων. Η χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας περιελάμβανε είτε «κρημό προσπέλασης» για την απομάκρυνση του μικροβιακού φορτίου από τις σπείρες των εμφυτευμάτων (open flap debridement) (OFD) είτε συνδυασμό του «κρημού προσπέλασης» με λείανση των σπειρών των εμφυτευμάτων (implantoplasty) (IMP). Για τα εμφυτεύματα που αντιμετωπίστηκαν με OFD, πραγματοποιήθηκε απομάκρυνση του βιοϋμενίου και των τρυγικών εναποθέσεων με τη χρήση συσκευών υπερήχων με ειδικό ρύγχος με περίβλημα PEEK (PIEZON® PI INSTRUMENT EMS), ειδικών βουρτσών τιτανίου (NiTi brush Regular) και αεροστίλβωσης (AIRFLOW® EMS) με τη χρήση σκόνης ερυθριτόλης 14μm (EMS AIR-FLOW® PLUS Powder), ενώ για τα εμφυτεύματα που αντιμετωπίστηκαν με IMP πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετα και λείανση των σπειρών τους με διαμάντι μέσης αδρότητας.

Αναφορικά με την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στις κλινικές μετρήσεις 3 μήνες μετά τη θεραπεία, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν τα εξής: μείωση του μέσου βάθους του περιεμφυτευματικού θυλάκου αλλά και του μέσου βάθους των περιοδοντικών θυλάκων τόσο συγκριτικά με τη χρονική στιγμή T0 όσο και με τη χρονική στιγμή T1, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της εμφάνισης αιμορραγίας κατά την ανίχνευση, παρά το γεγονός ότι υπήρξε ελάττωση (ποσοστό 62,5% από 100%). Όσον αφορά στη σύγκριση των κλινικών μετρήσεων των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα μετά την χειρουργική θεραπεία και των υγιών εμφυτευμάτων, η μέση τιμή βάθους του περιεμφυτευματικού θυλάκου στα υγιή εμφυτεύματα ήταν 4,38mm (τ.α.=0,87mm) ενώ στα εμφυτεύματα μετά τη χειρουργική θεραπεία ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη (μέση τιμή=3,25mm, τ.α.=0,89mm, p-value=0,010). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του μέσου βάθους των περιοδοντικών θυλάκων στα υγιή εμφυτεύματα και σε αυτά μετά τη χειρουργική θεραπεία (p-value=0,199). Στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε και στην αιμορραγία κατά την ανίχνευση μεταξύ υγιών εμφυτευμάτων και εμφυτευμάτων μετά τη χειρουργική θεραπεία (p-value=0,001) με ποσοστό 0% για τα υγιή και 62,5% για τα εμφυτεύματα που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία. Τα ανωτέρω αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με δημοσιευμένες μελέτες που εξετάζουν τα οφέλη της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στους κλινικούς δείκτες χωρίς ωστόσο να αναφέρεται κάποια υπεροχή μεταξύ των εφαρμοζόμενων θεραπευτικών προσεγγίσεων (Garaicoa-Pazmino et al. 2019). Υπάρχει περιορισμένος αριθμός ελεγχόμενων μελετών που αξιολογούν τη χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας και αυτές έχουν μικρό μέγεθος δείγματος (17 έως 38 ασθενείς συνολικά), περιορισμένη περίοδο παρακολούθησης (6 έως 48 μήνες) και υψηλό κίνδυνο μεροληψίας και ετερογένειας. Παρά το γεγονός της ύπαρξης μελετών χαμηλής ποιότητας, εξήχθησαν συμπεράσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων (δείκτης πλάκας, αιμορραγία κατά την ανίχνευση, βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου, κλινική απώλεια πρόσφυσης) χωρίς ωστόσο να παρατηρείται πλήρης αναχαίτιση της εξέλιξης της νόσου (Graziani et al. 2012). Οι Serino & Turri μελέτησαν την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στην εξάλειψη του βάθους των θυλάκων σε 31 ασθενείς 2 χρόνια μετά

τη θεραπεία και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι 48% δεν εμφάνισαν σημεία περιεμφυτευματικής νόσου και το 77% αυτών δεν είχαν εμφυτεύματα με βάθος θυλάκων ≥ 6 mm που αιμορραγούσαν κατά την ανίχνευση (Serino & Turri 2011). Η μελέτη των Renvert και συν. (Renvert et al. 2012) αξιολόγησε 26 μελέτες που διερευνούσαν την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στις κλινικές παραμέτρους και κατέδειξε μείωση του δείκτη πλάκας, της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση και του βάθους των περιεμφυτευματικών θυλάκων σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 5 ετών στο 58% των περιεμφυτευματικών περιοχών. Οι Berglundh και συν. (Berglundh et al. 2018) εξέτασαν τα μακροπρόθεσμα (2-11 έτη παρακολούθησης) κλινικά και ακτινογραφικά αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας σε 50 ασθενείς και έδειξαν αξιοσημείωτη, στατιστικά σημαντική μείωση του βάθους των περιεμφυτευματικών θυλάκων καθώς και της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση με ταυτόχρονη διατήρηση των επιπέδων της οστικής παρυφής.

Στην παρούσα μελέτη, η μη ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην αιμορραγία κατά την ανίχνευση μετά τη χειρουργική θεραπεία συγκριτικά με τη χρονική στιγμή T0 και τη χρονική στιγμή T1 πιθανά να οφείλεται στη σταδιακή αξιοσημείωτη μείωση του μέγεθος του δείγματος που συντελέστηκε από την αρχική εξέταση και έως την επανεξέταση 3 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία (14 ασθενείς τη χρονική στιγμή T0, 11 τη χρονική στιγμή T1 και 8 τη χρονική στιγμή T2), αλλά πιθανόν να είναι και ένας δείκτης αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης υποτροπής της νόσου μακροπρόθεσμα λόγω της εμμένουσας αιμορραγίας κατά την ανίχνευση που παρατηρείται στα συγκεκριμένα εμφυτεύματα. Η αιμορραγία κατά την ανίχνευση (BOP) θεωρείται ένα απαραίτητο διαγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση της δραστηριότητας της περιοδοντικής νόσου· ωστόσο, ο ρόλος της στην περιεμφυτευματίτιδα είναι πιο περίπλοκος. Η απουσία της υποδηλώνει την ύπαρξη περιεμφυτευματικής υγείας και αποτελεί ισχυρή ένδειξη σταθερότητας των περιεμφυτευματικών ιστών, ενώ η παρουσία της ενδέχεται και να μην υποδηλώνει προοδευτική εξέλιξη της νόσου. Έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται όσο αυξάνει η δύναμη ανίχνευσης (τραυματικής αιτιολογίας BOP) και ότι στα εμφυτεύματα παρατηρείται ένα μεγαλύτερο ποσοστό ψευδώς θετικών μετρήσεων BOP στις περιπτώσεις περιεμφυτευματίτιδας. Για τον λόγο αυτό προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση αλλά και να καταδειχθεί η πιθανότητα προοδευτικής εξέλιξης και υποτροπής της νόσου θα

πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλες κλινικές παράμετροι όπως το βάθος του περιεμφυτευματικού θυλάκου, η προοδευτική οστική απώλεια, η πυορροή και άλλα ορατά σημεία φλεγμονής (Dukka et al. 2021).

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών μετρήσεων της παρούσας μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες μετρήσεις στα επίπεδα RANKL, OPG και στον λόγο RANKL/OPG τη χρονική στιγμή T0 σε σχέση με τις αντίστοιχες μετρήσεις τη χρονική στιγμή T2. Η χειρουργική θεραπεία (χρονική στιγμή T2) δε φαίνεται να μετέβαλε σημαντικά τα επίπεδα των μετρήσεων RANKL, OPG και τον λόγο αυτών συγκριτικά με πριν την εφαρμογή της (χρονική στιγμή T1), αν και παρατηρήθηκε τάση για μείωση των επιπέδων RANKL, σταθεροποίηση των επιπέδων OPG και μείωση του λόγου RANKL/OPG. Συγκρίνοντας τα επίπεδα των βιοδεικτών RANKL, OPG και του λόγου RANKL/OPG στα υγιή εμφυτεύματα με τα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα τη χρονική στιγμή T1 παρατηρούμε ότι οι εργαστηριακές μετρήσεις OPG καθώς και ο λόγος των μετρήσεων RANKL/OPG δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά (p -value=0,111 και 0,124 αντίστοιχα), ενώ στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των μετρήσεων RANKL (p -value=0,030) όπου διαπιστώθηκε μείωση των επιπέδων του. Ο μέσος λόγος των μετρήσεων RANKL/OPG στα υγιή εμφυτεύματα ήταν 0,76 (τ .α.= 0,58) ενώ μετά τη χειρουργική θεραπεία 0,16 (τ .α.=0,12), με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0,001). Αντίστοιχα, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές μετά τη χειρουργική θεραπεία συγκριτικά με τα υγιή εμφυτεύματα παρατηρήθηκαν και για τις εργαστηριακές μετρήσεις RANKL και OPG. Επιπρόσθετα, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κλινικών μετρήσεων του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου και του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων στο σύνολο του στόματος και του λόγου RANKL/OPG. Η συσχέτιση αυτή ελέγχθηκε ξεχωριστά στα υγιή εμφυτεύματα και σε αυτά με περιεμφυτευματίτιδα, πριν και μετά τις διαφορετικές θεραπείες, ενώ η απουσία συσχέτισης παρατηρήθηκε στα εμφυτεύματα ανεξάρτητα από την κατάσταση των εμφυτευμάτων και την θεραπεία. Επιπλέον, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου και της μέτρησης OPG στα υγιή εμφυτεύματα (p -value=0,037).

Οι μελέτες που αξιολογούν την έκφραση του RANKL και της OPG στους περιεμφυτευματικούς ιστούς αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, κάποιες από αυτές δείχνουν ότι ο λόγος

των επιπέδων OPG/RANKL στο περιεμφυτευματικό υγρό είναι υψηλότερος για τα υγιή εμφυτεύματα συγκριτικά με τα εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα (Duarte et al. 2009, Arıkan et al. 2011). Ως προς την συγκέντρωση του RANKL (Fernandes & Gomes 2016), στις μελέτες εμφανίζεται χαμηλότερη σε εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα συγκριτικά με υγιή εμφυτεύματα (Arıkan et al. 2011), υψηλότερη (Rakic et al. 2013, Rakic et al. 2014) ή παρόμοια (Duarte et al. 2009, Sarlati et al. 2010). Η συστηματική ανασκόπηση των Dursun & Tozum (Dursun & Tozum 2016) μέσα από την ανάλυση 41 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πλειονότητα των μελετών απέτυχε να εντοπίσει σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των βιοδεικτών οστικού μεταβολισμού μεταξύ υγιών και περιοχών με περιεμφυτευματίτιδα. Οι Arıkan και συν. (Arıkan et al. 2011) ανέφεραν ότι οι συγκεντρώσεις sRANKL, οι συνολικές ποσότητες OPG και οι συγκεντρώσεις OPG ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της περιεμφυτευματίτιδας σε σύγκριση με την υγιή ομάδα. Στην μελέτη των Rakic και συν. (Rakic et al. 2014) 164 δείγματα περιεμφυτευματικού υγρού (52 ασθενείς με περιεμφυτευματίτιδα, 54 με περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα και 58 με υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς) αναλύθηκαν για να αξιολογηθούν τα επίπεδα των RANK, sRANKL, OPG, καθεψίνης-K και σκληροστίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις των RANK, sRANKL, OPG και σκληροστίνης αυξήθηκαν σημαντικά σε ασθενείς με περιεμφυτευματίτιδα σε σύγκριση με ασθενείς με υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς, ενώ οι συγκρίσεις περιεμφυτευματίτιδας και βλεννογονίτιδας, έδειξαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σκληροστίνης σε δείγματα περιεμφυτευματίτιδας. Οι συγκρίσεις μεταξύ βλεννογονίτιδας και υγιών περιεμφυτευματικών ιστών έδειξαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα RANK και καθεψίνης-K στη βλεννογονίτιδα. Οι Sarlati και συν. (Sarlati et al. 2010) θέλησαν να προσδιορίσουν την παρουσία του RANKL σε δείγματα περιεμφυτευματικού υγρού εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα, περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα και υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση sRANKL μεταξύ των ομάδων, ενώ δεν υπήρχε επίσης στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του sRANKL και του βάθους περιεμφυτευματικών θυλάκων ή οποιασδήποτε άλλης κλινικής παραμέτρου. Προσφάτως, η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Theodoridis και συν. (Theodoridis et al. 2021) συνέκρινε τα επίπεδα των RANKL, OPG καθώς και του λόγου RANKL/OPG σε δείγματα

περιεμφυτευματικού υγρού μεταξύ εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα, περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα και υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς και δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των RANKL, OPG και RANKL/OPG μεταξύ υγιών και εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα.

Αναφορικά με την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στα επίπεδα διαφόρων βιοδεικτών στο περιεμφυτευματικό υγρό, ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών είναι εξαιρετικά περιορισμένος. Η μελέτη των Duarte και συν. το 2009 εξέτασε την επίδραση της ανοιχτής ριζικής απόξεσης σε ένα δείγμα 20 εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα τόσο στις κλινικές παραμέτρους όσο και στα επίπεδα των IL-4, -10, και -12, TNF- α , RANKL και OPG σε ένα χρονικό διάστημα 3 μηνών μετά την θεραπευτική παρέμβαση. Διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση των κλινικών παραμέτρων με μείωση τόσο της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση (BOP) όσο και του βάθους των περιεμφυτευματικών θυλάκων καθώς και μείωση των επιπέδων του TNF- α στο περιεμφυτευματικό υγρό, ενώ παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα της OPG και του λόγου OPG/RANKL για τα υγιή εμφυτεύματα συγκριτικά με τα νοσούντα (Duarte et al. 2009). Η μελέτη των Duarte και συν. το 2009 είναι και η μοναδική που εξετάζει την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στα επίπεδα RANKL, OPG και στον λόγο OPG/RANKL. Η μελέτη των de Mendonca και συν. το 2009 εξέτασε την επίδραση της ανοιχτής ριζικής απόξεσης σε ένα δείγμα 10 εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα στις κλινικές παραμέτρους και στα επίπεδα του TNF- α , 12 μήνες μετά την θεραπεία, και διαπίστωσε σημαντική βελτίωση στις κλινικές παραμέτρους και στα επίπεδα του TNF- α στο περιεμφυτευματικό υγρό, συσχετίζοντας τα δύο φαινόμενα μεταξύ τους (de Mendonca et al. 2009). Η μελέτη των Luengo και συν. το 2022 εξέτασε την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας σε ένα δείγμα 30 ασθενών εφαρμόζοντας κρημνούς προσπέλασης και απολύμανσης της επιφάνειας του εμφυτεύματος με ξέστρα υπερήχων και συστημάτων αεροστίλβωσης με σκόνη γλυκίνης καθώς και συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών στις κλινικές, μικροβιολογικές παραμέτρους και στα επίπεδα των βιοδεικτών IL-1 β , IL-6, IL-8, και TNF- α 6 μήνες μετά την θεραπεία, και διαπίστωσε σημαντική βελτίωση στις κλινικές παραμέτρους, όχι αξιοσημείωτες μεταβολές στις μικροβιολογικές παραμέτρους και μείωση των επιπέδων της IL-8 στο περιεμφυτευματικό υγρό (Luengo et al. 2022). Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες

υποδηλώνουν συσχέτιση των sRANKL, OPG και της αναλογία τους με την περιεμφυτευματίτιδα και τους κλινικούς δείκτες όπως η αιμορραγία κατά την ανίχνευση και το βάθος περιεμφυτευματικού θυλάκου (Rakic et al. 2014, Yakar et al. 2018).

Αυτές οι διαφορές που παρατηρούνται στα αποτελέσματα των εργαστηριακών μετρήσεων μεταξύ των αναφερόμενων μελετών μπορούν να εξηγηθούν από διαφορές σε παραμέτρους που αφορούν στο: α) πρωτόκολλο συλλογής του περιεμφυτευματικού υγρού (χρήση μίας ταινίας ή εφαρμογή τεχνικής “pool sampling”, χρήση διαφορετικού είδους ταινιών - Perioraper, Durapore, Millipore κ.α., χρόνος δειγματοληψίας – 30 sec ή 60 sec), β) πρωτόκολλο φυγοκέντρησης και συνθήκες συντήρησης του δείγματος, γ) κιτ Elisa που χρησιμοποιήθηκε (διαφορετική ευαισθησία και ελάχιστα όρια ανίχνευσης των εμπορικά διαθέσιμων κιτ). Ωστόσο, είναι πολύ σημαντικό να διευκρινιστεί ότι μέχρι σήμερα στην βιβλιογραφία δεν υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο και περισσότερο ενδεδειγμένη μεθοδολογία. Συνεπώς, η ερμηνεία και η σύγκριση των αποτελεσμάτων δυνατόν να εμφανίζουν κενά και να μην οδηγούν σε εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (Wassall & Preshaw 2016). Στην παρούσα μελέτη ωστόσο, γίνεται εμφανής η θετική επίδραση τόσο της μη χειρουργικής όσο και της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας στην αναχαίτιση της οστικής απώλειας μέσω της μείωσης των επιπέδων RANKL, OPG και κυρίως του λόγου RANKL/OPG, τα οποία μειώνονται αρχικά μετά την εφαρμογή της μη χειρουργικής θεραπείας και δεν μεταβάλλονται στατιστικά σημαντικά περαιτέρω μετά την χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας, αν και παρατηρήθηκε τάση για μείωση των επιπέδων RANKL, σταθεροποίηση των επιπέδων OPG και μείωση του λόγου RANKL/OPG. Τα ανωτέρω αποτελέσματα καταδεικνύουν τη σημασία της μηχανικής απομάκρυνσης των μικροβιακών εναποθέσεων ακόμα και με την εφαρμογή της συντηρητικής θεραπευτικής μεθόδου, χωρίς ωστόσο να μπορεί να εξακριβωθεί η μακροπρόθεσμη σταθερότητα αυτού του αποτελέσματος καθότι οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 3 μήνες μετά τη μη χειρουργική θεραπεία και κατόπιν ακολούθησε η πραγματοποίηση χειρουργικής θεραπείας. Μετά τη χειρουργική θεραπεία τα επίπεδα των RANKL, OPG και ο λόγος των RANKL/OPG μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με αυτά των υγιών εμφυτευμάτων δείχνοντας ότι μετά τη χειρουργική θεραπεία η κατάσταση των εμφυτευμάτων με περιεμφυτευματίτιδα σε επίπεδο οστικού μεταβολισμού προσομοίαζε την υγεία. Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του βάθους του

περιεμφυτευματικού θυλάκου και των επιπέδων OPG στα υγιή εμφυτεύματα αντικατοπτρίζει τον τρόπο με τον οποίο η κλινική εικόνα συμπίπτει με την εργαστηριακή μιας και σε κατάσταση υγείας η τιμή των επιπέδων OPG είναι υψηλότερη συγκριτικά με την περιεμφυτευματίτιδα προκειμένου να αποτραπεί η οστεοκλαστογένεση και η συνεπακόλουθη οστική απορρόφηση.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς αναφορικά με τον σχεδιασμό της. Ο αρχικός υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος, ο οποίος βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες, ήταν 20 ασθενείς ανά ομάδα (20 ασθενείς με υγιείς περιεμφυτευματικούς ιστούς και 20 με περιεμφυτευματίτιδα). Ωστόσο, λόγω των περιορισμών της επιδημίας του COVID-19 καθώς και της έμφυτης δυσκολίας τέτοιων μελετών, κατά τη χρονική στιγμή T0, 13 άτομα συμπεριελήφθησαν στην ομάδα των υγιών εμφυτευμάτων και 14 στην ομάδα αυτών με περιεμφυτευματίτιδα. Κατόπιν και για λόγους που έχουν αναλυτικά ήδη εξηγηθεί, στην επανεξέταση 3 μήνες μετά το πέρας της χειρουργικής θεραπείας έγινε ανάλυση των δειγμάτων 8 ασθενών, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα καθώς και να επηρεάσει την ισχύ για την υποστήριξη της μελέτης. Επίσης, το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 3 μηνών μετά τη χειρουργική θεραπεία ήταν μικρό και δεν μπορούν να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την μακροπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας τόσο στους κλινικούς όσο και στους εργαστηριακούς δείκτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά και λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης:

α. Η χειρουργική θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας φαίνεται να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση του μέσου βάθους τόσο των περιεμφυτευματικών όσο και των περιοδοντικών θυλάκων στο σύνολο του φραγμού, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση.

β. Τρείς μήνες μετά το πέρας της χειρουργικής θεραπείας της περιεμφυτευματίτιδας παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα στις μετρήσεις των βιοδεικτών RANKL, OPG και στην αναλογία τους RANKL/OPG συγκριτικά με τις αρχικές μετρήσεις.

γ. Η χειρουργική θεραπεία δε φαίνεται να μετέβαλε τα επίπεδα των μετρήσεων RANKL, OPG και τον λόγο αυτών σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο συγκριτικά με πριν την εφαρμογή της, αν και παρατηρήθηκε τάση για μείωση των επιπέδων RANKL, σταθεροποίηση των επιπέδων OPG και μείωση του λόγου RANKL/OPG.

δ. Συγκριτικά με τα υγιή εμφυτεύματα, τα εμφυτεύματα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο μέσο βάθος περιεμφυτευματικών θυλάκων καθώς και επίπεδα RANKL, OPG και του λόγου RANKL/OPG.

ε. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κλινικών μετρήσεων του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου και του μέσου βάθους περιοδοντικών θυλάκων με τον λόγο των εργαστηριακών μετρήσεων RANKL/OPG, ενώ βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μέσου βάθους περιεμφυτευματικού θυλάκου και της μέτρησης των επιπέδων OPG στα υγιή εμφυτεύματα.

Ο ακριβής ρόλος των RANKL και OPG στην περιεμφυτευματίτιδα καθώς και η επίδραση της χειρουργικής θεραπείας σε αυτούς τους βιοδείκτες θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω από μελέτες κοορτής με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων καθώς και χρονικό διάστημα παρακολούθησης προκειμένου να αξιολογηθεί η διαγνωστική και προγνωστική τους ακρίβεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennström J, Lindhe J. The periimplant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7:212–219.
2. Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J. The mucosal barrier following abutment dis/reconnection. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 1997; 24:568–572.
3. Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J. Soft tissue response to plaque formation at different implant systems: a comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1998 9(2):73–79.
4. Abrahamsson I, Berglundh T, Glantz PO, Lindhe J. The mucosal attachment at different abutments. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 1998; 25:721–727.
5. Abrahamsson I, Berglundh T, Moon IS, Lindhe J. Peri-implant tissues at submerged and non-submerged titanium implants. *J Clin Periodontol.* 1999; 26:600–607.
6. Abrahamsson I & Soldini C. Probe penetration in periodontal and peri-implant tissues. An experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17:601–605.
7. Aguirre-Zorzano LA, Estefania-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26:1338–1344.
8. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 91–97.
9. Alassy, H., Parachuru, P., & Wolff, L. Peri-Implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Narrative Review. *Diagnostics* 2019, 9(4), 214.
10. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. In: Lang NP, Karring T, eds. *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology.* Berlin: Quintessence, 1994:365-369.

11. Albrektsson T, Sennerby L. State of the art in oral implants. *J Clin Periodontol*. 1991; 18:474–481.
12. Albrektsson, T. & Wennerberg, A. Oral implant surfaces: part 1 – review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *The International Journal of Prosthodontics* 2004a 17, 536–543.
13. Albrektsson, T. & Wennerberg, A. Oral implant surfaces: part 2 – review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *The International Journal of Prosthodontics* 2004b 17, 544–564.
14. Albrektsson T & Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. *Int J Prosthodont*. 1993; 6:95–105.
15. Alpagot T, Wolff LF, Smith QT, Tran SD. Risk indicators for periodontal disease in a racially diverse urban population. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 982–988.
16. Araujo G & Lindhe J. Peri-implant health *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1): S249–S256.
17. Arian F, Buduneli N, Lappin DF. C-telopeptide pyridinoline crosslinks of type I collagen, soluble RANKL, and osteoprotegerin levels in crevicular fluid of dental implants with peri-implantitis: a case-control study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011 Mar-Apr;26(2):282-9.
18. Astrand, P., Engquist, B., Anze ´n, B., Bergendal, T., Hallman, M., Karlsson, U., Kvint, S., Lysell, L. & Rundcranz, T. A three year follow-up report of a comparative study of ITI Dental Implants and Branemark System implants in the treatment of the partially edentulous maxilla. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2004 6, 130–141.
19. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of periimplant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2013; 84:1586–1598.
20. Axelsson P. & Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol*. 1978; 5:133–151
21. Axelsson P. & Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1981; 8:281– 294.

22. Axelsson P, Nystrom B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. 2004; 31:749–757.
23. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol*. 1998; 25:297–305.
24. Baelum, V. & Ellegaard, B. Implant survival in periodontally compromised patients. *Journal of Periodontology* 2004 75, 1404–1412.
25. Barros, S.P.; Williams, R.; Offenbacher, S.; Morelli, T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000* 2016, 70, 53–64.
26. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol* 1994; 65: 468–478.
27. Becker J, John G, Becker K, Mainusch S, Diedrichs G, Schwarz F. Clinical performance of two-piece zirconia implants in the posterior mandible and maxilla: a prospective cohort study over 2 years. *Clin Oral Implants Res*. 2017; 28:29–35.
28. Belibasakis GN. & Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 239–248.
29. Berglundh T, Abrahamsson I, Welander M, Lang NP, Lindhe J. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2007; 18:1–8.
30. Berglundh 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 Periodontol*. 2018;89(Suppl 1): S313–S318.
31. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1991 2(2):81–90.
32. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*. 1994; 21:189–193.

33. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol* 2002;29 Suppl 3:197-212; discussion 232-233.
34. Berglundh T, Wennström JL, Lindhe J. Long-term outcome of surgical treatment of peri-implantitis. A 2-11-year retrospective study. *Clin Oral Impl Res*. 2018; 00:1–7.
35. Berglundh T, Zitzmann N, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol*. 2011 38 Suppl 11:188–202.
36. Bevilacqua, L.; Biasi, M.D.; Lorenzon, M.G.; Frattini, C.; Angerame, D. Volumetric Analysis of Gingival Crevicular Fluid and Peri-Implant Sulcus Fluid in Healthy and Diseased Sites: A Cross-Sectional Split-Mouth Pilot Study. *Open Dent. J.* 2016, 10, 131–138.
37. Bhardwaj S. & Prabhuji M. L. V. Comparative volumetric and clinical evaluation of peri-implant sulcular fluid and gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal & Implant Science* 2013, 43(5), 233.
38. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Toz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 370–376.
39. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Toz H, Berdeli A, Atilla G, McKay IJ, Hughes FJ, Belibasakis GN. Differential expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *J Periodont Res* 2007; 42: 287–293.
40. Bostanci N, Saygan B, Emingil G, Atilla G, Belibasakis GN. Effect of periodontal treatment on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin levels and ratio in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 428–433.
41. Boughman J. A., T. H. Beaty, P. Yang, S. B. Goodman, R. K. Wooten, and J. B. Suzuki, "Problems of genetic model testing in early onset periodontitis," *Journal of Periodontology* 1988, vol.59, no.5, pp.332–337.

42. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969; 3:81–100.
43. Canullo L, Penarrocha-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.
44. Canullo L, Tallarico M, Radovanovic S, Delibasic B, Covani U, Rakic M. Distinguishing predictive profiles for patient-based risk assessment and diagnostics of plaque induced, surgically and prosthetically triggered peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27:1243–1250.
45. Casado, P. L., Canullo, L., de Almeida Filardy, A., Granjeiro, J. M., Barboza, E. P. & Leite Duarte, M. E. Interleukins 1beta and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant Dentistry* 2013 22, 143–150.
46. Casado PL, Pereira MC, Duarte ME, Granjeiro JM. History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *BrazDentJ.* 2013; 24:136–141.
47. Casado PL, Villas-Boas R, de Mello W, Duarte ME, Granjeiro JM. Peri-implant disease and chronic periodontitis: is interleukin 6 gene promoter polymorphism the common risk factor in Brazilian population? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013; 28:35–4
48. Carcuac O, Abrahamsson I, Albouy JP, Linder E, Larsson L, Berglundh T. Experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2013 24(4):363–371.
49. Carcuac O. & Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res.* 2014 93(11):1083–1088.
50. Chapple et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1): S74–S84

51. Chapple ILC, Genco R, and on behalf of working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40 (Suppl. 14): S106–S112.
52. Cochran DL, Obrecht M, Weber K. Biologic width adjacent to loaded implants with machined and rough collars in the dog. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014;34: 773–779.
53. Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LOO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JEE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2012; 39:173–181.
54. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, Ahern MJ, Haynes D. Receptor activator NF κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodont Res* 2003; 38; 380–387.
55. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MA, Renvert S, Bianchini MA. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res*. 2017; 28:144– 150.
56. Daniel WW (1990) *Applied Nonparametric Statistics*. 2. ed. Pacific Grove CA: Duxbury.
57. Darabi, E., Kadkhoda, Z. & Amirzargar, A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with periimplantitis and a control group with healthy implants. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology* 2013 12, 75 –80.
58. Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol*. 2015; 86:337–347.
59. de Araujo Nobre M, Mano Azul A, Rocha E, Malo P. Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci*. 2015; 123:131– 139.
60. de Mendonca, A. C., Santos, V. R., Cesar-Neto, J. B. & Duarte, P. M. Tumor necrosis factor-alpha levels after surgical anti-infective mechanical therapy for peri-implantitis: a

12month follow-up. *Journal of Periodontology* 2009 80, 693–699.

61. Deppe H, Horch HH, Neff A. Conventional versus CO2 laser-assisted treatment of peri-implant defects with the concomitant use of pure-phase beta-tricalcium phosphate: a 5-year clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 79–86.

62. Dereka X, Akcalı A, Trullenque-Eriksson A, Donos N. Systematic review on the association between genetic polymorphisms and dental implant-related biological complications. *Clin Oral Implants Res.* 2022 Feb;33(2):131-141.

63. Dereka, X., Mardas, N., Chin, S., Petrie, A., & Donos, N. (2011). A systematic review on the association between genetic predisposition and dental implant biological complications. *Clinical Oral Implants Research*, 23(7), 775–788.

64. Dereka, X. E., Markopoulou, C. E., Fanourakis, G., Tseleni-Balafouta, S., & Vrotsos, I. A. (2009). RANKL and OPG mRNA Level after Non-Surgical Periodontal Treatment. *Inflammation*, 33(3), 200–206.

65. Derks J, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Larsson M, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: early and late implant loss. *J Dent Res.* 2015; 94:44S-51S.

66. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis. *J Dent Res.* 2016; 95:43–49.

67. Derks J. & Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (Suppl. 16): S158–S171.

68. De Smet, E., Jacobs, R., Gijbels, F. & Naert, I. The accuracy and reliability of radiographic methods for the assessment of marginal bone level around oral implants. *Dento Maxillo Facial Radiology* 2002 31, 176–181.

69. De Tapia B, Valles C, Ribeiro-Amaral T, et al. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2019;46:586–596.

70. Dhir S, Mahesh L, Kurtzman G, Vandana KL. Peri-Implant and Periodontal Tissues: A Review of Differences and Similarities *The Compendium of continuing education in*

dentistry July/August 2013, Volume 34, Issue 8

71. Dinarello CA (2000) Proinflammatory cytokines. *Chest* 118: 503–508.
72. Drago, L.; Del Fabbro, M.; Bortolin, M.; Vassena, C.; De Vecchi, E.; Taschieri, S. Biofilm Removal and Antimicrobial Activity of Two Different Air-Polishing Powders: An in Vitro Study. *J. Periodontol.* 2014, 8511, e363–e369.
73. Duarte, P. M., de Mendonca, A. C., Maximo, M. B., Santos, V. R., Bastos, M. F. & Nociti, F. H. Effect of anti-infective mechanical therapy on clinical parameters and cytokine levels in human peri-implant diseases. *Journal of Periodontology* 2009 80, 234–243.
74. Duarte PM, Serrao CR, Miranda TS, Zanatta LCS, Bastos MF, Favari M, Figueiredo LC, Feres M. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodont Res* 2016; 51: 689–698.
75. Dukka H, Saleh MHA, Ravidà A, Greenwell H, Wang HL. Is bleeding on probing a reliable clinical indicator of peri-implant diseases? *J Periodontol.* 2021;92:1669-1674.
76. Dursun E. & Tozum T.F. Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: A Systemetic Review. *J. Oral Maxillofac Res.* 2016, 7, e9.
77. Dvorak G, Arnhart C, Heuberer S, Huber CD, Watzek G, Gruber R. Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.*2011; 38:950– 955
78. Echeverría, J. J., Echeverría, A., & Caffesse, R. G. Adherence to supportive periodontal treatment. *Periodontology* 2000 2019, 79(1), 200–209.
79. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2012; 83:1449–1454.
80. Ellegaard, B., Baelum, V. & Karring, T. Implant therapy in periodontally compromised patients. *Clinical Oral Implants Research* 1997a 8, 180–188.
81. Ellegaard, B., Kølsten-Petersen, J. & Baelum, V. Implant therapy involving maxillary sinus lift in periodontally compromised patients. *Clinical Oral Implants Research* 1997b 8, 305–315.

82. Engebretson S. & Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013;40 (Suppl. 14): S153–S163.
83. Ercoli C. & Caton JG. Dental prostheses and tooth-related factors. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1): S223–S236.
83. Esfahanizadeh N, Daneshparvar N, Motallebi S, Akhondi N, Askarpour F, Davaie S. Do we need keratinized mucosa for a healthy peri-implant soft tissue? *Gen Dent*. 2016; 64:51–55.
84. Fan J. & Caton JG. Occlusal trauma and excessive occlusal forces: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1): S214–S222.
85. Faot, F.; Nascimento, G.G.; Bielemann, A.M.; Campão, T.D.; Leite, F.R.M.; Quiryren, M. Can Peri-Implant Crevicular Fluid Assist in the Diagnosis of Peri-Implantitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Periodontol*. 2015, 86, 631–645.
86. Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *J Periodontol* 1983; 54: 481–487.
87. Fernandes & Gomes. Bone Cells Dynamics during Peri-Implantitis: a Theoretical Analysis. *J Oral Maxillofac Res*. 2016 Jul-Sep; 7(3): e6.
88. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol*. 2006; 33:929–935.
89. Figuero E., Graziani F., Sanz I., Herrera D., Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology* 2000, Vol. 66, 2014, 255–273
90. Fonseca, F. J., Moraes Junior, M., Lourenco, E. J., Teles Dde, M. & Figueredo, C. M. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clinical Oral Implants Research* 2014 25, e68–e72.
91. Fretwurst T, Buzanich G, Nahles S, Woelber JP, Riesemeier H, Nelson K. Metal elements in tissue with dental peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2016; 27:1178–1186.

92. Friedman MT, Barber PM, Mordan NJ, Newman HN. The “plaque-free zone” in health and disease: a scanning electron microscope study. *J Periodontol.* 1992; 63:890–896.
93. Garaicoa-Pazmino C., Sinjab K. & Hom-Lay Wang. Current Protocols for the Treatment of Peri-implantitis. *Curr Oral Health Rep.* 2019
94. Garcia-Delaney C, Sanchez-Garces MA, Figueiredo R, SanchezTorres A, Gay-Escoda C. Clinical significance of interleukin-1 genotype in smoking patients as a predictor of peri-implantitis: A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20:e737–743.
95. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *J Periodontol.* 1961;32(3):261-267.
96. Genco RJ. & Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol*2000 2013; 62:59–94.
97. Ghassib, I., Chen, Z., Zhu, J., & Wang, H.-L. Use of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2018.
98. Gobbato L, Avila-Ortiz G, Sohrabi K, Wang CW, Karimbux N. The effect of keratinized mucosa width on peri-implant health: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.*2013; 28:1536– 1545.
99. Gotfredsen K, Berglundh T, Lindhe J. Bone reactions at implants subjected to experimental peri-implantitis and static load. A study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2002; 29:144–151.
100. Graves DT. & Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003 74: 391-401.
101. Graziani F, Figuero E, Herrera D. Systematic review of quality of reporting, outcome measurements and methods to study efficacy of preventive and therapeutic approaches to peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2012: 39(Suppl. 12): 224–244.
102. Greenwold D, Slack R, Peutherer J, Barer M (eds) (2007) Innate and acquired immunity. In: *Medical Microbiology. A guide to microbial infections, pathogenesis,*

- immunity, laboratory diagnosis and control. 17th ed. Edinburgh, UK: Elsevier Limited 107-133.
103. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260–267.
 104. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004; 15:393–400.
 105. Gualini F. & Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol.* 2003 30(1):14–18.
 106. Gulati, M., Anand, V., Jain, N., Anand, B., Bahuguna, R., Govila, V. & Rastogi, P. Essentials of periodontal medicine in preventive medicine. *International Journal of Preventive Medicine* 2013 4, 988–994
 107. Guncu, G. N., Akman, A. C., Gunday, S., Yamalik, N. & Berker, E. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: a preliminary report. *Cytokine* 2012 59, 313–316.
 108. Gurlek, O.; Gumus, P.; Nile, C.J.; Lappin, D.F.; Buduneli, N. Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals. *J. Periodontol.* 2017, 88, 752–761.
 109. Haber J. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1994: 12–18.
 110. Hägi, T.T.; Hofmänner, P.; Eick, S.; Donnet, M.; Salvi, G.E.; Sculean, A.; Ramseier, C.A. The Effects of Erythritol Air-Polishing Powder on Microbiologic and Clinical Outcomes during Supportive Periodontal Therapy: Six-Month Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. *Quintessence Int.* 2015, 461, 31–41.
 111. Hamdy AA. & Ebrahim MA. The effect of interleukin-1 allele 2 genotype (IL-1a(-889) and IL-1b(+3954)) on the individual's susceptibility to peri-implantitis: case-control study. *J Oral Implantol.* 2011; 37:325–334.
 112. Hart TC. & Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis.

- Periodontol 2000 1997; 14:202–215.
113. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl. 8): 292–304.
 114. Heitz-Mayfield L. J. A. & Lang N. P. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology* 2000 2010, 53(1), 167–181.
 115. Heitz-Mayfield LJA. & Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(Suppl):325-345
 116. Heitz-Mayfield LJ, Schmid B, Weigel C, et al. Does excessive occlusal load affect osseointegration? An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2004; 15:259–268.
 117. Hentenaar DFM, De Waal YCM, Stewart RE, Van Winkelhoff AJ, Meijer HJA, Raghoobar GM. Erythritol air-polishing in the non-surgical treatment of peri-implantitis: A randomized controlled trial. *Clin Oral Impl Res.* 2021;32:840–852
 118. Hentenaar DF, De Waal YC, Vissink A, et al. Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2021;00:1–12.
 119. Hermann JS, Cochran DL, Nummikoski PV, Buser D. Crestal bone changes around titanium implants. A radiographic evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol.* 1997; 68:1117–1130.
 120. Hofbauer LC & Heufelder AE: Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* (2001) 79:243–253
 121. Hornef MW, Wick MJ, Rhen M, Normark S. Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2002 3: 1033–1040
 122. Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom L-A, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with periimplantitis. *Clin Oral Impl Res.* 2002 13: 349-358.
 123. Ivanovski S & Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease *Periodontology* 2000, Vol. 76, 2018, 116–130

124. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, vanDyke TE, Jones JA, "Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies," *Journal of Dental Research* 2005, vol.84, no.12, pp.1154–1159.
125. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, et al. Primary prevention of periimplantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl. 16: S152–157.
126. John, G., Becker, J., & Schwarz, F. Rotating titanium brush for plaque removal from rough titanium surfaces—an in vitro study. *Clinical Oral Implants Research* 2014, 25, 838–842.
127. Johnson N.W, G.S. Griffiths, J.M.A.Wilton et al., "Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Evidence for the existence of high-risk groups and individuals and approaches to their detection," *Journal of Clinical Periodontology* 1988, vol.15, no.5, pp.276–282.
128. Kalsi A, Moreno F, Petridis H. Biomarkers associated with periodontitis and peri-implantitis: a systematic review. *J Periodontal Implant Sci.* 2021 Feb;51(1):3-17
129. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14:329–339.
130. Khoury F, Buchmann R. Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol* 2001; 72: 1498–1508.
131. Kinane DF. & Chestnutt IG. Relationship of diabetes to periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 29–34.
132. Kinane DF, Peterson M & Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases *Periodontology* 2000, Vol. 40, 2006, 107–119
133. Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. *Dent Clin North Am* 2005 49: 661-676.
134. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. Prevalence of periimplantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. *J Periodontol.* 2010; 81:231–238.

135. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. The association between selected risk indicators and severity of peri-implantitis using mixed model analyses. *J Clin Periodontol.* 2011; 38:285–292.
136. Korsch M, Obst U, Walther W. Cement-associated periimplantitis: a retrospective clinical observational study of fixed implant-supported restorations using a methacrylate cement. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25:797–802.
137. Kotsakis GA, Zhang L, Gaillard P, Raedel M, Walter MH, Konstantinidis IK. Investigation of the association between cement retention and prevalent peri-implant diseases: a cross-sectional study. *J Periodontol.* 2016; 87:212–220.
138. Kozlovsky A, Tal H, Laufer BZ, et al. Impact of implant overloading on the peri-implant bone in inflamed and non-inflamed periimplant mucosa. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18:601–610.
139. Kullman, L., Al-Asfour, A., Zetterqvist, L. & Andersson, L. Comparison of radiographic bone height assessments in panoramic and intraoral radiographs of implant patients. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2007 22, 96–100.
140. Lacey, D., Timms, E., Tan, H.-L., Kelley, M., Dunstan, C., Burgess, T., Boyle, W. (1998). Osteoprotegerin Ligand Is a Cytokine that Regulates Osteoclast Differentiation and Activation. *Cell*, 93(2), 165–176.
141. Lachmann S, Kimmerle-Muller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18:212–223.
142. Ladwein C, Schmelzeisen R, Nelson K, Fluegge TV, Fretwurst T. Is the presence of keratinized mucosa associated with periimplant tissue health? A clinical cross-sectional analysis. *Int J Implant Dent.* 2015;1(1):11.
143. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansaker AM, et al. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006; 17:380–385.

144. Lang NP & Bartold PM. Periodontal health J Periodontol. 2018;89(Suppl 1): S9–S16.
145. Lang NP & Berglundh T. Working Group 4 of Seventh European Workshop on P. Periimplant diseases: where are we now? – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. J Clin Periodontol. 2011;38 Suppl. 11:178–181.
146. Lang NP, Bosshardt DD, Lulic M. Do mucositis lesions around implants differ from gingivitis lesions around teeth? J Clin Periodontol. 2011 38 Suppl 11:182–187.
147. Lang NP, Brägger U, Walther D, Beamer B, Kornman KS. Ligature induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys: I. Clinical and radiographic findings. Clin Oral Implants Res. 1993 4(1):2–11.
148. Lang, N. P. & Loe, H. The relationship between the width of keratinized gingival and gingival health. Journal of Periodontology, 1972, 43:623-627
149. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. Clin Oral Implants Res. 2011; 22:349–356
150. Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. Clin Oral Implants Res. 1994; 5:191–201.
151. Lasserre J.F, Brex M.C, Toma S. Implantoplasty versus glycine air abrasion for the surgical treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. Int J Oral Maxillofac Implants 2020;35:197-206
152. Last J. A Dictionary of Epidemiology, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1988.
153. Leonhardt Å, Berglundh T, Ericsson I. Putative periodontal and teeth in pathogens on titanium implants and teeth in experimental gingivitis and periodontitis in beagle dogs. Clin Oral Impl Res 1992 3: 112-119.
154. Leonhardt Å, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failed implants. Clin Oral Impl Res 1999 10: 339-345.
155. Lerner, U. H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. Journal of Dental Research 2006 85, 596–607.

156. Levene H (1960) Robust Tests for Equality of Variances. In: Olkin, I., Ed., Contributions to Probability and Statistics, Stanford University Press, Palo Alto, 278-292.
157. Lin GH, Chan HL, Wang HL. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J Periodontol*. 2013; 84:1755–1767.
158. Lindhe J & Berglundh T. The interface between the mucosa and the implant. *Periodontol 2000* 1998; 17: 47 –54.
159. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues: a study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992 3(1):9–16.
160. Linden G J, Hersberg M C, working group 4 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84: S20-23.
161. Lindhe, J. & Meyle, J. & Working Group D of the VI E.W.o.P. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* 2008 35 (Suppl 8), 282–285.
162. Linkevicius T, Puisys A, Vindasiute E, Linkeviciene L, Apse P. Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2013; 24:1179–1184.
163. Liu, Y. C., Lerner, U. H. & Teng, Y. T. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontology* 2010 52, 163–206.
164. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 329–334.
165. Löe H, Silness J . Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand* 1963; 21:533–551.
166. Lopez Roldan A, Garcia Gimenez JL, Alpiste Illueca F (2020) Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. *PLoS ONE* 15(1): e0227757
167. Luengo, F.; Solonko, M.; Sanz-Esporrín, J.; Sanz-Sánchez, I.; Herrera, D.; Sanz, M.

- Clinical, Microbiological, and Biochemical Impact of the Surgical Treatment of Peri-Implantitis—A Prospective Case Series. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 4699.
168. MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992; 63: 908–913.
169. Madianos, P. N., & Koromantzos, P. A. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *Journal of Clinical Periodontology* 2017, 45(2), 188–195.
170. Mahato N., Wu X., Wang L. Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010–2015 SpringerPlus (2016) 5:105
171. Marazita M.L., J.A. Burmeister, J.C. Gunsolley, T.E. Koertge, K. Lake, and H.A. Schenkein, “Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis,” *Journal of Periodontology* 1994, vol.65, no.6, pp.623– 630.
172. Marinello CP, Berglundh T, Ericsson I, Klinge B, Glantz PO, Lindhe J. Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *J Clin Periodontol.* 1995 22(6):475–479.
173. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brex MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24:934–940.
174. Matarasso, S., Iorio Siciliano, V., Aglietta, M., Andreuccetti, G., & Salvi, G. E. Clinical and radiographic outcomes of a combined resective and regenerative approach in the treatment of peri-implantitis: A prospective case series. *Clinical Oral Implants Research* 2014, 25, 761–767
175. Máximo MB, de Mendonca AC, Alves JF, Cortelli SC, Peruzzo DC, Duarte PM. Peri-implant diseases may be associated with increased time loading and generalized periodontal bone loss: preliminary results. *J Oral Implantol.* 2008; 34:268–273.
176. McNemar Q (1947) Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 12, 153–157.

177. Melo RF, Lopes BM, Shibli JA, Marcantonio E, Jr., Marcantonio RA, Galli GM. Interleukin-1beta and interleukin-6 expression and gene polymorphisms in subjects with peri-implant disease. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012; 14:905–914.
178. Mengel, R., Kruse, B. & Flores-de-Jacoby, L. Digital volume tomography in the diagnosis of peri-implant defects: an in vitro study on native pig mandibles. *Journal of Periodontology* 2006 77, 1234–1241.
179. Meyer S, Giannopoulou C, Courvoisier D, Schimmel M, Muller F, Mombelli A. Experimental mucositis and experimental gingivitis in persons aged 70 or over. Clinical and biological responses. *Clin. Oral Impl. Res.* 28, 2017, 1005–1012
180. Miyasato M, Crigger M, Egelberg J., Gingival conditions in areas of minimal and appreciable width of keratinized gingival, *J Clin Periodontol*, 1977, 4(3):200-209
181. M. J. McDevitt, H. Wang, C. Knobelmann et al., “Interleukin1 genetic association with periodontitis in clinical practice,” *Journal of Periodontology* 2000, vol.71, no.2, pp.156–163.
182. Mombelli A, Buser D, Lang NP. Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. Early results. *Oral Microbiol Immunol* 1988 113-120.
183. Mombelli A & Lang NP. Clinical parameters for evaluation of dental implants. *Periodontol* 2000. 1994; 4:81-86.
184. Monje A, Pons R, Insua A, Nart J, Wang H-L, Schwarz F. Morphology and severity of periimplantitis bone defects. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019; 1–9.
185. Monje A, Wang HL, Nart J. Association of preventive maintenance therapy compliance and peri-implant diseases: a cross-sectional study. *J Periodontol.* 2017; 88:1030–1041.
186. Monsarrat P, Blaizot A, Kemoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, Vergnes J-N. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontol* 2016; 43: 390–400.
187. Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Sartoretto SC, et al., Does implant location influence the risk of peri-implantitis? *Periodontol* 2000. 2022;90:224-235.
188. Müller, N.; Moëne, R.; Cancela, J.A.; Mombelli, A. Subgingival Air-Polishing with

- Erythritol during Periodontal Maintenance: Randomized Clinical Trial of Twelve Months. *J. Clin. Periodontol.* 2014, 419, 883–889.
189. Nicopoulou-Karayianni, K., Bragger, U. & Lang, N. P. Subtraction radiography in oral implantology. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1997 17, 220–231.
190. Okada H, Murakami S. Cytokines expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998 9: 248-266.
191. Olmedo DG, Nalli G, Verdu S, Paparella ML, Cabrini RL. Exfoliative cytology and titanium dental implants: a pilot study. *J Periodontol.* 2013; 84:78–83.
192. Papapanou PN et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S173–S182
193. Park, J. B., Jeon, Y., & Ko, Y. Effects of titanium brush on machined and sand-blasted/acid-etched titanium disc using confocal microscopy and contact profilometry. *Clinical Oral Implants Research* 2015, 26, 130–136
194. Persson L, Bergstrom J. Smoking and vascular density of healthy marginal gingiva. *Eur J Oral Sci* 1998: 106: 953– 957.
195. Petkovic, A. B., Matic, S. M., Stamatovic, N. V., Vojvodic, D. V., Todorovic, T. M., Lazic, Z. R. & Kozomara, R. J. Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010 39, 478–485.
196. Pommer, B., Haas, R., Mailath-Pokorny, G., Fürhauser, R., Watzek, G., Busenlechner, D., ... Kloodt, C. Periimplantitis treatment: Long-term comparison of laser decontamination and implantoplasty surgery. *Implant Dentistry* 2016, 25, 646–649
197. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Impl Res* 1994 5: 254-259.
198. Preber H. & Bergstrom J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing

- following surgical therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 324–328.
199. Quirynen M. & Teughels W. Microbiologically compromised patients and impact on oral implants. *Periodontology* 2000 2003 33: 119-128.
 200. Ramanauskaite, A., & Juodzbaly, G. Diagnostic Principles of Peri-Implantitis: a Systematic Review and Guidelines for Peri-Implantitis Diagnosis Proposal. *Journal of Oral and Maxillofacial Research* 2016, 7(3).
 201. 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 Oct;24(10):1110-6.
 202. Rakic M, Petkovic-Curcin A, Struillou X, Matic S, Stamatovic N, Vojvodic D. CD14 and TNFalpha single nucleotide polymorphisms are candidates for genetic biomarkers of peri-implantitis. *Clin Oral Investig.* 2015; 19:791–801.
 203. Rakic M, Struillou X, Petkovic-Curcin A, Matic S, Canullo L, Sanz M, Vojvodic D. Estimation of Bone Loss Biomarkers as a Diagnostic Tool for Peri-Implantitis. *Journal of Periodontol* 2014, Volume85, Issue11, Pages: 1566-1574
 204. Ramseier, C.A.; Eick, S.; Bronnimann, C.; Buser, D.; Bragger, U.; Salvi, G.E. Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin. Oral Implant. Res.* 2016, 27, 211–217.
 205. Rasperini G, Maglione M, Cocconcelli P, Simion M. In vivo early plaque formation on pure titanium and ceramic abutments: a comparative microbiological and SEM analysis. *Clin Oral Implants Res* 1998; 9: 357–364.
 206. Recker, E.N.; Avila-Ortiz, G.; Fischer, C.L.; Pagan-Rivera, K.; Brogden, K.A.; Dawson, D.V.; Elangovan, S. A cross-sectional assessment of biomarker levels around implants versus natural teeth in periodontal maintenance patients. *J. Periodontol.* 2015, 86, 264–272.
 207. Renvert S, Aghazadeh A, Hallstrom H, Persson GR. Factors related to peri-implantitis—a retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25:522–529.

208. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis and peri-implantitis: case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1): S304– S312.
209. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clin. Oral Implants Res.* 23(Suppl. 6), 2012, 84–94
210. Renvert S, Widen C, Persson RG. Cytokine and microbial profiles in relation to the clinical outcome following treatment of peri-implantitis. *Clin. Oral Impl. Res.* 28, 2017, 1127–1132.
211. Renvert, S., Widen, C. & Persson, G. R. Cytokine expression in peri-implant crevicular fluid in relation to bacterial presence. *Journal of Clinical Periodontology* 2015 42, 697–702.
212. Rinke S, Ohl S, Ziebolz D, Lange K, Eickholz P. Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice based cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.*2011; 22:826– 833.
213. Rocuzzo A, Imber J-C, Salvi GE, Rocuzzo M. Peri-implantitis as the consequence of errors in implant therapy. *Periodontol* 2000. 2023;00:1-12.
214. Rocuzzo M, Bonino F, Aglietta M, Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: clinical results. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23:389–395.
215. Rocuzzo M, De Angelis N, Bonino L, Aglietta M. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21:490–496.
216. Rocuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27:491–496.
217. Rokn A, Aslroosta H, Akbari S, Najafi H, Zayeri F, Hashemi K. Prevalence of peri-implantitis in patients not participating in well-designed supportive periodontal treatments: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2017; 28:314–319.

218. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. PartIII: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol*.2006;33:296– 301.
219. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2012 23(2):182–190.
220. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 173–201.
221. Sans M, Kornman K, Working group 3 of joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40: S164-169
222. Sarlati F, Sattari M, Gazar AG, Rafsenjani AN. Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) Levels in Peri-Implant Crevicular Fluid. *Iranian Journal of Immunology* 2010, Volume 7, Issue 4, Pages: 226-233
223. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol* 2009 36: 458-467.
224. Schierano G, Pejrone G, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G, Canuto RA. TNF-a TGF-b2 and IL-1b levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 532–538.
225. Schmidt, K.E.; Ausschill, T.M.; Heumann, C.; Frankenberger, R.; Eick, S.; Sculean, A.; Arweiler, N.B. Influence of Different Instrumentation Modalities on the Surface Characteristics and Biofilm Formation on Dental Implant Neck, in Vitro. *Clin. Oral Implants Res*. 2017, 28, 483–490.
226. Schou S, Berglundh T, Lang NP. Surgical treatment of periimplantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19(Suppl.): 140–149.
227. Schou S, Holmstrup P, Reibel J, Juhl M, Hjørting-Hansen E, Kornman KS. Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed

- teeth: stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Periodontol.* 1993 64(6):529–537.
228. Schwarz F, Becker K, Sahm N, Horstkemper T, Rousi K, Becker J. The prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2017; 28:24–28.
229. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang H-L. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S267–S290.
230. Schwarz F, Ferrari D, Popovski K, Hartig B, Becker J. Influence of different air-abrasive powders on cell viability at biologically contaminated titanium dental implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 88:83-91
231. 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. *Journal of Clinical Periodontology* 2013, 40, 962–967.
232. Schwarz F, Mihatovic I, Becker J, Bormann KH, Keeve PL, Friedmann A. Histological evaluation of different abutments in the posterior maxilla and mandible: an experimental study in humans. *J Clin Periodontol.* 2013; 40:807–815.
233. Schwarz F, Sahm N, Becker J. Impact of the outcome of guided bone regeneration in dehiscence-type defects on the long-term stability of peri-implant health: clinical observations at 4 years. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23:191–196.
234. 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.
235. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J. Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 449–455.
236. 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. *International Journal of Implant Dentistry* (2015) 1:22

237. Serino G. & Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20:169–174.
238. Serino G, Turri A. Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clin. Oral Impl. Res.* 22, 2011; 1214–1220.
239. Serino G, Turri A, Lang NP. Probing at implants with periimplantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24:91–95.
240. Severino, V. O., Napimoga, M. H. & de Lima Pereira, S. A. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Archives of Oral Biology* 2011 56, 823–828.
241. Shapiro SS & Wilk MB (1965). An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*, 52(3/4), 591–611.
242. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87:4–14.
243. Silness J. & Løe H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition, *Acta Odontologica Scandinavica* 1964, 22:1, 121-135
244. Socransky SS. & Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992; 63: 322–331.
245. Souza AB, Tormena M, Matarazzo F, Araujo MG. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27:650– 655
246. Staubli N, Walter C, Schmidt JC, Weiger R, Zitzmann NU. Excess cement and the risk of peri-implant disease - a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2017; 28:1278–1290.
247. Stavropoulos A, Bertl K, Eren S, Gotfredsen K. Mechanical and biological complications after implantoplasty—A systematic review. *Clin Oral Impl Res.* 2019; 00:1–16
248. Strimbu K. & Tavel J.A. What are biomarkers? *Curr. Opin. Hiv Aids* 2010, 5, 463–466.

249. Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008; 23:744–752.
250. Teughels W, Van AN, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(Suppl. 2): 68– 81.
251. Theodoridis, C., Doulkeridou, C., Menexes, G., & Vouros, I. (2021). Comparison of RANKL and OPG levels in peri-implant crevicular fluid between healthy and diseased peri-implant tissues. A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*.
252. Toma S., J. F. Lasserre, J. Taieb, and M. C. Brex, "Evaluation of an air-abrasive device with amino acid glycine-powder during surgical treatment of peri-implantitis," *Quintessence International*, vol. 45, pp. 209–219, 2014.
253. Tomar SL. & Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *J Periodontol*. 2000; 71:743– 751.
254. Tomasi C, Tessarolo F, Caola I. Early healing of peri-implant mucosa in man. *J Clin Periodontol*. 2016; 43:816–824.
255. Tonetti MS. & Claffey N. European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005;32(Suppl 6):210–213.
256. Tonetti M, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1): S159–S172.
257. Tonetti M S, Van Dyke T E, Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint

- EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40: S24-29
258. Τριχόπουλος Δ, Τζώνου Α, Κατσουγιάννη Κ (2000). Βιοστατιστική. Επιστημονικές Εκδόσεις «Μαρία Παρισιάνου». ISBN 960-340149-8
259. Veiseth O. & Langer R. Diabetes: A smart insulin patch. *Nature* 2015; 524:39–40.
260. Warrer K, Buser D, Lang NP, Karring T. Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa: an experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 1995 6(3):131–138.
261. Wassall & Preshaw Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid *Periodontology* 2000, Vol. 70, 2016, 65–79.
262. Wennstrom JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res.* 2012;23 Suppl 6:136–146.
263. Wennstrom, JL., Ekestubbe, A., Grondahl, K., Karlsson, S. & Lindhe, J. Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects. A 5-year prospective study. *Journal of Clinical Periodontology* 2004 31, 713– 724.
264. Wennström J, Lindhe J., Plaque induced gingival inflammation in absence of attached gingiva in dogs, *J Clin Periodontol*, 1983, 10(3):266-276
265. Wilson TG, Jr., Valderrama P, Burbano M, et al. Foreign bodies associated with peri-implantitis human biopsies. *J Periodontol.* 2015; 86:9–15.
266. Xu, L.; Yu, Z.; Lee, H.M.; Wolff, M.S.; Golub, L.M.; Sorsa, T.; Kuula, H. Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: Pilot study. *Acta Odontol. Scand.* 2008, 66, 219–224.
267. Yakar, N., Guncu, G. N., Akman, A. C., Pinar, A., Karabulut, E., & Nohutcu, R. M. (2018). Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine* 113(September): 433–39.

268. Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Mairink R, Onuma T, Feres M, Teles RP. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol* 2016; 43: 825–832.
269. Zhou J. & Zhao Y. Osteoprotegerin gene (OPG) polymorphisms associated with peri-implantitis susceptibility in a Chinese Han population. *MedSciMonit.* 2016; 22:4271–4276.
270. Zitzmann NU. & Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008; 35:286-291.
271. Zitzmann NU, Berglundh T, Ericsson I, Lindhe J. Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis. *J Clin Periodontol.* 2004 31(10):845–849.
272. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol* 2001 28: 517-523.