

Η αντιμικροβιακή φωτοθερμική θεραπεία EmunDo[®] στην αντιμετώπιση των περιεμφυτευματικών νόσων: Βιβλιογραφική ανασκόπηση και παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

Εμμανουήλ ΒΛΑΧΟΣ¹, Χρυσούλα ΒΑΚΑΚΗ², Ιωάννης ΦΟΥΡΜΟΥΖΗΣ³

Οδοντιατρική Κλινική «Dental Excellence» (Υπεύθυνος: Επίκ. Καθηγητής Ι. Φουρμούζης)

The application of antimicrobial photothermal therapy (EmunDo[®]) in the treatment of peri-implant diseases: Literature review and a case report

Emmanouil VLACHOS, Chrisoula VAKAKI, Ioannis FOURMOUSIS

Dental Clinic "Dental Excellence", Athens, Greece (Head: Assist. Professor I. Fourmousis)

Βιβλιογραφική ανασκόπηση/
Ενδιαφέρουσα περίπτωση
Literature review/
Case report

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η θεραπεία των περιεμφυτευματικών νόσων μικροβιακής αιτιολογίας μπορεί να είναι χειρουργική ή μη-χειρουργική. Επιπρόσθετα μέσα αφορούν τη χρήση αντιβιοτικών ή αντισηπτικών, τη μηχανική ή τη χημική τροποποίηση των εμφυτευματικών επιφανειών, καθώς και τη χρήση οδοντιατρικών lasers. Μία καινοτόμος μέθοδος που χρησιμοποιείται αποτελεί η φωτοδυναμική θεραπεία. Η αρχή της μεθόδου στηρίζεται στη χορήγηση ενός «φωτοευαισθητοποιητή», ο οποίος απορροφάται από τα βακτήρια και ενεργοποιείται από ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος παρουσία οξυγόνου. Ως αποτέλεσμα, παράγονται κυτταροτοξικά προϊόντα, καθώς και σε ένα πολύ μικρό βαθμό απελευθερώνεται θερμότητα. Μία πιο σύγχρονη εκδοχή της φωτοδυναμικής θεραπείας είναι η «φωτοθερμική θεραπεία». Ένα από τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων ονομάζεται EmunDo[®]. Στην παρούσα εργασία γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση και παρουσιάζεται κλινική περίπτωση εφαρμογής του πρωτοκόλλου EmunDo[®].

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: περιεμφυτευματική βλεννογονίτιδα, περιεμφυτευματίτιδα, ινφρακυανίνη, φωτοθερμική θεραπεία, Emundo.

SUMMARY: The main goals of therapy of biofilm-induced peri-implant diseases are the complete removal of microbial biofilm and the control of inflammation, the cleaning of implant surfaces, the regeneration (if feasible) of peri-implant tissues, and the maintenance of bone stability. The treatment alternatives comprise surgical or non-surgical procedures. Additionally, application of antimicrobial agents, mechanical or chemical modification of implant surfaces, and laser application have been studied. Recently, a novel method used is "photodynamic therapy". The main principle of this method is based on a photosensitizer that is absorbed by periodontopathogens and is activated by light energy in the presence of oxygen. As a result, cytotoxic molecules (and to a lesser extent developing heat) are produced, and eventually lead to cell death. A more recent modification of this technique is termed as "photothermal therapy". One of the therapeutic protocols applied in periodontal and peri-implant diseases is called EmunDo[®]. In the present study, a case of primary peri-implantitis treated with EmunDo[®] protocol is presented after a literature review.

KEY WORDS: peri-implant mucositis, peri-implantitis, infracyanine, photothermal therapy, Emundo.

¹ Οδοντίατρος, DDS, BSc, MSc στη Μοριακή Βιολογία και Βιοϊατρική

² Οδοντίατρος, DDS

³ Επίκουρος Καθηγητής

Περιοδοντολογίας,
Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα οδοντικά εμφυτεύματα αποτελούν τον πιο σύγχρονο και δημοφιλή τρόπο για την αποκατάσταση μερικής ή ολικής κωδότητας στη στοματική κοιλότητα. Οι πιο συχνές επιπλοκές των εμφυτευμάτων αφορούν φλεγμονώδεις νόσους μικροβιακής αιτιολογίας, οι οποίες εντοπίζονται στους ιστούς που περιβάλλουν τόσο αυτά όσο και τις προσθετικές αποκαταστάσεις επί αυτών.

Οι περιεμφυτευματικοί ιστοί αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της επούλωσης διαδικασίας αμέσως μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων και περιλαμβάνουν: α) το φαρυγγικό οστό που βρίσκεται σε άμεση λειτουργική επαφή με το εμφύτευμα (ο βιολογικός όρος χαρακτηρίζεται ως «οστεοενσωμάτωση») και β) τον περιεμφυτευματικό βλενωγόνο (ζώνη συνδετικού ιστού και προσπεφυκτός επιθηλίου), που βρίσκεται σε επαφή με τμήματα του εμφυτεύματος ή και της προσθετικής αποκατάστασης.

Η πρώτη περιγραφή των περιεμφυτευματικών νόσων που σχετίζονται με το μικροβιακό βιοϋμένιο πραγματοποιήθηκε στο 1ο Ευρωπαϊκό Workshop στην Περιοδοντολογία το 1993 (Albrektsson και Isidor, 1994). Σε μία πρόσφατη μελέτη, υπολογίστηκε το εύρος επιπολασμού των περιεμφυτευματικών νόσων, με την περιβλενωγονίτιδα να παρουσιάζει μέση συχνότητα επιπολασμού 43% (εύρος: 19-65%) και την περιεμφυτευματίτιδα 22% (εύρος 1-47%), μεταξύ των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη (Salvi και συν. 2019).

Η πιο πρόσφατη ταξινόμησή τους πραγματοποιήθηκε το 2017 από την Ευρωπαϊκή Περιοδοντολογική Εταιρεία (Berglundh και συν. 2018). Βάσει αυτής της ταξινόμησης, η «περιεμφυτευματική υγεία» στην καθημερινή κλινική πράξη χαρακτηρίζεται από: α) την απουσία κλινικών σημείων φλεγμονής (οίδημα, ερυθρότητα, αιμορραγία), β) απουσία αιμορραγίας/πυόρροιας κατά την ανίχνευση, γ) απουσία οστικής απώλειας, και δ) καμία μεταβολή του βάθους ανίχνευσης της περιεμφυτευματικής σχισμής (σε σύγκριση με προηγούμενες κλινικές εξετάσεις) (Berglundh και συν. 2018). Επίσης, περιεμφυτευματική υγεία μπορεί να υπάρξει και σε εμφυτεύματα που έχουν μειωμένη οστική στήριξη μετά τη θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας. Με τον όρο «περιβλενωγονίτιδα» χαρακτηρίζονται οι φλεγμονώδεις βλάβες μικροβιακής αιτιολογίας στους μαλακούς ιστούς που περιβάλλουν το εμφύτευμα (χωρίς να παρατηρείται όμως απώλεια οστού γύρω από το εμφύτευμα). Τα κλινικά σημεία περιλαμβάνουν: α) την ερυθρότητα των περιεμφυτευματικών ιστών, β) το οίδημα, και γ) την αιμορραγία ή/και πυόρροια κατά την ανίχνευση των ιστών (Berglundh και συν. 2018). Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί και αύξηση του βάθους ανίχνευσης της περιεμφυτευματικής σχισμής, που οφείλεται είτε στην διόγκωση των ιστών ή στη μείωση της αντίστασης κατά την ανίχνευση με τον περιοδοντικό ανιχνευτήρα. Αυτές οι βλάβες καθίστανται αντιστρεπτές και αποκαθίσταται η περιεμφυτευματική υγεία, μετά τον κατάλληλο έλεγχο και την απομάκρυνση του μικροβιακού παράγοντα.

INTRODUCTION

Dental implants are the most state-of-the-art and popular method of managing partial or complete edentulousness in the oral cavity. The most common implant complications involve inflammatory diseases of microbial aetiology, which affect the tissues surrounding both the implants and the prosthetic restorations attached to them. Peri-implant tissues develop as a result of the healing process that takes place right after the placement of implants and include: a) the alveolar bone that is in direct functional contact with the implant (the biological term for that is "osseointegration"), and b) the peri-implant mucosa (connective tissue and junctional epithelium zone), which is in contact with parts of the implant and potentially also the prosthetic restoration.

The first description of peri-implant diseases related to the microbial biofilm can be traced back to the 1st European Workshop on Periodontology, which took place in 1993 (Albrektsson and Isidor, 1994). A recent study assessed the prevalence range of peri-implant diseases, with peri-implant mucositis having a mean prevalence rate of 43% (range: 19-65%) and peri-implantitis 22% (range: 1-47%), according to the studies that were included in this study (Salvi et al. 2019).

Their most recent classification was carried out in 2017 by the European Federation of Periodontology (Berglundh et al. 2018). According to this classification, "peri-implant health" in day-to-day clinical practice is characterised by: a) the absence of clinical signs of inflammation (oedema, redness, bleeding), b) the absence of clinical signs of bleeding/suppuration on probing, c) no bone loss, and d) no increase in probing depth of the peri-implant sulcus (compared to previous clinical examinations) (Berglundh et al. 2018). Peri-implant health can also exist in implants with reduced bone support after the treatment of peri-implantitis.

The term "peri-implant mucositis" is used to describe inflammatory lesions of microbial aetiology in the soft tissues surrounding an implant (without any loss of bone observed around the implant). Clinical signs include: a) redness in the peri-implant tissues, b) oedema, and c) bleeding and/or suppuration on probing the tissues (Berglundh et al. 2018). Moreover, an increase in the probing depth of the peri-implant sulcus can also be observed, and is due to either the swelling of the tissues or the reduced resistance to probing with the periodontal probe. These lesions can be reversed and peri-implant health can be re-established, after appropriate examination and removal of the microbial agent.

"Peri-implantitis" is characterised by: a) clinical signs of inflammation (oedema and bleeding on probing and/or suppuration), b) increased probing depth (compared to previous clinical measurements), and c) loss of bone support (can be established radiographically, compared to previous x-rays) (Berglundh et al. 2018). In the absence

Η «περιεμφυτευματίτιδα» χαρακτηρίζεται από: α) κλινικά σημεία φλεγμονής (οίδημα και αιμορραγία κατά την ανίχνευση ή/και πυόρροια), β) αυξημένο βάθος ανίχνευσης (σε σχέση με προγενέστερες κλινικές μετρήσεις), και γ) απώλεια στηρικτικού οστού (διαπιστώνεται ακτινογραφικά, συγκριτικά με προγενέστερες ακτινογραφίες) (Berglundh και συν. 2018). Στην περίπτωση μη ύπαρξης προγενέστερων κλινικών δεδομένων, συμφωνήθηκε ότι η διάγνωση της περιεμφυτευματίτιδας στηρίζεται: α) στην αιμορραγία ή/και πυόρροια κατά την ανίχνευση, β) σε βάθος ανίχνευσης ≥ 6 χιλ., γ) σε οστικό επίπεδο ≥ 3 χιλ. ακρορριζικότερα του πιο μυλικού τμήματος του ενδοστικού τμήματος του εμφυτεύματος (Berglundh και συν. 2018). Έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις για την περιεμφυτευματίτιδα στη διεθνή βιβλιογραφία. Βάσει της ταξινόμησης που προτάθηκε από τους Froum και Rosen, η περιεμφυτευματίτιδα μπορεί να είναι: α) αρχόμενη: (βάθος ανίχνευσης περιεμφυτευματικής σχισμής ≥ 4 mm, απώλεια στηρικτικού οστού $< 25\%$ του μήκους του εμφυτεύματος), β) μέτρια: (βάθος ανίχνευσης περιεμφυτευματικής σχισμής ≥ 6 mm, απώλεια στηρικτικού οστού 25 - 50% του μήκους του εμφυτεύματος), γ) προκεχωρημένη: (βάθος ανίχνευσης περιεμφυτευματικής σχισμής ≥ 8 mm, απώλεια στηρικτικού οστού $> 50\%$ του μήκους του εμφυτεύματος) (Froum και Rosen, 2012). Και στις τρεις κατηγορίες παρατηρείται αιμορραγία ή/και πυόρροια κατά την ανίχνευση.

Πολλοί παράγοντες έχουν αναφερθεί να συσχετίζονται με την προδιάθεση για ανάπτυξη περιεμφυτευματίτιδας (Renvert και Quirynen 2015, Fourmoussis και Vlachos 2019). Η συσσώρευση οδοντικής μικροβιακής πλάκας γύρω από τους περιεμφυτευματικούς ιστούς μπορεί να διεγείρει την φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή, το μέγεθος και η σοβαρότητα της οποίας μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή λόγω διαφορετικού γενετικού υποβάθρου (Berglundh και συν. 2018, Fourmoussis και Vlachos 2019). Άλλοι παράγοντες αφορούν το ιστορικό περιοδοντικής νόσου, το κάπνισμα, τον σακχαρώδη διαβήτη, την παρουσία περισσειών κόνιας στους περιεμφυτευματικούς ιστούς (σε συγκολλούμενες επιεμφυτευματικές αποκαταστάσεις), καθώς και την ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου (Renvert και Quirynen 2015).

Στόχος της θεραπείας των περιεμφυτευματικών νόσων μικροβιακής αιτιολογίας είναι η απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα της φλεγμονής (μικροβιακό βιοϋμένιο) και ο έλεγχός της, ο καθαρισμός των εμφυτευματικών και προσθετικών επιφανειών, η αναγέννηση των περιεμφυτευματικών ιστών (αν είναι εφικτή) και η σταθεροποίηση του οστικού υποβάθρου (Romanos και συν. 2015). Η θεραπεία μπορεί να είναι α) χειρουργική (αναπλαστικές ή αφαιρετικές τεχνικές), ή β) μη-χειρουργική (μηχανική απομάκρυνση μικροβιακού παράγοντα με τη χρήση υπερήχων, ξέστρων χειρός ή με την πραγματοποίηση αεροστίλβωσης χωρίς την αναπέταση κρημνού) (Romanos και συν. 2015). Επιπρόσθετα μέσα που έχουν

of previous clinical data, it was agreed that a diagnosis of peri-implantitis would be based on: a) bleeding and/or suppuration on probing, b) probing depths of ≥ 6 mm, c) bone levels ≥ 3 mm apically of the most coronal portion of the intra-osseous part of the implant (Berglundh et al. 2018). Various classifications of peri-implantitis have been proposed in the international literature. According to the classification that was proposed by Froum and Rosen, peri-implantitis can be: a) early (probing depth of the peri-implant sulcus ≥ 4 mm, loss of bone support $< 25\%$ of the implant length), b) moderate (probing depth of the peri-implant sulcus ≥ 6 mm, loss of bone support 25 - 50% of the implant length), and c) advanced (probing depth of the peri-implant sulcus ≥ 8 mm, loss of bone support $> 50\%$ of the implant length) (Froum and Rosen, 2012). All three categories involve bleeding and/or suppuration on probing.

Several factors are reportedly associated with a predisposition for the development of peri-implantitis (Renvert and Quirynen 2015, Fourmoussis and Vlachos 2019). The accumulation of dental microbial plaque around the peri-implant tissues can trigger the inflammatory response of the host, the extent and severity of which can differ from patient to patient due to their different genetic backgrounds (Berglundh et al. 2018, Fourmoussis and Vlachos 2019). Other factors include a history of periodontal disease, smoking, diabetes mellitus, the presence of excess cement in the peri-implant tissues (in cement-retained implant-supported restorations), as well as the presence of cardiovascular disease (Renvert and Quirynen 2015). The treatment of peri-implant diseases of microbial aetiology seeks to remove the aetiological factor behind the inflammation (microbial biofilm) and control it, clean the implant and prosthetic surfaces, regenerate the peri-implant tissues (if feasible), and stabilise the bone background (Romanos et al. 2015). Management can be a) surgical (regenerative or resective techniques), or b) non-surgical (mechanical removal of the microbial agent using ultrasounds, manual scalers or air-polishing without raising a flap) (Romanos et al. 2015). Additional methods that have been studied include the use of antibiotics or antiseptics, the mechanical or chemical alteration of implant surfaces, as well as the use of dental lasers (Renvert et al. 2008).

The effectiveness of dental lasers in the treatment of peri-implant diseases has been studied as a single-modality or combination treatment at the stages of inflammation control, surgical implant placement or disinfection of the implant surfaces through the removal of microbial deposits. The types of lasers that have been investigated are neodymium lasers (Nd:YAG, Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet, 1064nm), Erbium lasers (Er:YAG, Erbium Yttrium Aluminum Garnet, 2940nm και Er,Cr:YSGG, Erbium, Chromium-Doped Yttrium Scandium Gallium Garnet, 2780nm), Carbon Dioxide lasers

μελετηθεί αφορούν τη χρήση αντιβιοτικών ή αντισηπτικών, τη μηχανική ή τη χημική τροποποίηση των εμφυτευματικών επιφανειών καθώς και τη χρήση οδοντιατρικών lasers (Renvert και συν. 2008).

Η δράση των οδοντιατρικών lasers έχει διερευνηθεί κατά τη θεραπεία περιεμφυτευματικών νόσων είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία κατά τη φάση ελέγχου της φλεγμονής, κατά τη χειρουργική φάση τοποθέτησης των εμφυτευμάτων, είτε κατά την απολύμανση των εμφυτευματικών επιφανειών μέσω αφαίρεσης των μικροβιακών εναποθέσεων. Οι τύποι lasers που έχουν διερευνηθεί είναι τα lasers νεοδυμίου (Nd:YAG, Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet, 1064nm), τα lasers Ερβίου (Er:YAG, Erbium Yttrium Aluminum Garnet, 2940nm και Er,Cr:YSGG, Erbium, Chromium-Doped Yttrium Scandium Gallium Garnet, 2780nm), τα lasers Διοξειδίου του Άνθρακα (CO₂, Carbon Dioxide, 10600nm), καθώς και τα διοδικά lasers (810, 940, 980, 1064nm). Τα lasers νεοδυμίου παράγουν πολύ μικρής διάρκειας παλμούς με υψηλή ισχύ ανά παλμό και είναι επιβλαβή όσον αφορά τις επιφάνειες τιτανίου ανεξαρτήτως ισχύος, καθώς μπορεί να προκαλέσουν πιθανά «βλάβες» κατά την αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με την επιφάνεια τιτανίου και τήξη της (Romanos και συν. 2000). Με την προϋπόθεση ότι η διάρκεια ακτινοβολίας είναι μικρή και εφαρμόζονται χαμηλές ρυθμίσεις ενέργειας (για αποφυγή αύξησης της θερμοκρασίας του εμφυτεύματος και του παρακείμενου οστού και πρόκλησης θερμικών βλαβών στους παρακείμενους υγιείς ιστούς), τα lasers Διοξειδίου του Άνθρακα και Ερβίου μπορούν να χρησιμοποιούνται με ορισμένους περιορισμούς και προφυλάξεις και μικρή ισχύ (Romanos και Nentwig 2008, Romanos και συν. 2009, Stubinger και συν. 2010, Roncati και συν. 2013, Romanos και συν. 2015, Yan και συν. 2015). Η δράση όλων αυτών των lasers στηρίζεται στην ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση τους, στην εξουδετέρωση των βακτηριακών τοξινών, στην απολύμανση του περιβάλλοντος των περιεμφυτευματικών ιστών, στην πρόκληση αιμόστασης για τη βελτίωση και επιτάχυνση της επουλωτικής διαδικασίας, καθώς και στη μείωση της βακτηριαμίας. Μία καινοτόμος μέθοδος που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας αποτελεί η φωτοδυναμική θεραπεία. Η φωτοδυναμική θεραπεία χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως μια μη επεμβατική μέθοδος μεταξύ άλλων για τη θεραπεία του καρκίνου, του εκφυλισμού της ωχράς κηλίδας και την ακτινική κεράτωση και αργότερα εξελίχθηκε και δοκιμάστηκε η εφαρμογή της στη στόχευση μικροβίων της στοματικής κοιλότητας (Wilson 1993). Η βακτηριοκτόνος δράση της φωτοδυναμικής θεραπείας την έχει καταστήσει ένα χρήσιμο εργαλείο στην προσπάθεια αντιμετώπισης μικροβιακών, ιικών και μυκητιασικών λοιμώξεων της στοματικής κοιλότητας (Takasaki και συν. 2009).

Η αρχή της μεθόδου στηρίζεται στην ιδέα της χρήσης ενός παράγοντα που ονομάζεται «φωτοευαισθητοποι-

(CO₂, Carbon Dioxide, 10600nm), as well as diode lasers (810, 940, 980, 1064nm). Neodymium lasers produce ultra-short duration, high-intensity pulses and are harmful to titanium surfaces regardless of their power, as they can cause potential "damage" when the light interacts with the titanium surface and its melting point (Romanos et al. 2000). Provided that the irradiation duration is short and low-level settings are used (in order to avoid increasing the temperature of the implant and adjacent bone and causing thermal damage to the surrounding healthy tissues), Carbon Dioxide and Erbium lasers can be used with certain limitations and precautions and at low intensity (Romanos and Nentwig 2008, Romanos et al. 2009, Stubinger et al. 2010, Roncati et al. 2013, Romanos et al. 2015, Yan et al. 2015). The effectiveness of these lasers relies on their potent antibacterial effects, the elimination of bacterial toxins, the disinfection of the surrounding peri-implant tissues, the activation of hemostasis in order to improve and accelerate the healing process, as well as the reduction of bacteremia. Photodynamic therapy is an innovative method that can be used in the treatment of peri-implantitis. It was originally used as a non-invasive method for the treatment of conditions such as cancer, macular degeneration and actinic keratosis, and was later advanced and trialed in the targeting of microbes in the oral cavity (Wilson 1993). Due to its antibacterial effects, photodynamic therapy is a valuable tool in the battle against microbial, viral and mycotic infections of the oral cavity (Takasaki et al. 2009). The principle of this method is founded on the idea of using an agent called "photosensitizer". After its local use or injection, a photosensitizer is absorbed by the bacteria and activated through light at certain wavelengths, in the presence of oxygen. As a result of that, active oxygen radicals and singlet oxygen (¹O₂) are produced, which are toxic to microbial cells, and a very small amount of heat is also released (Wilson 1993). The main mechanism of action in bacteria involves causing damage to their cytoplasmic membrane, which results in cell lysis and cell death (Takasaki et al. 2009).

The photosensitizers used in photodynamic therapy should ideally have the following properties: a) they should be non-toxic, b) they should have high binding affinity for target cells/tissues and low for healthy tissues, c) they should have a short half-life and ability to accumulate at the target tissue relatively fast, d) their activation should be specific to a certain wavelength and produce a large amount of cytotoxic products, e) have a broad spectrum of action (Jori et al. 2006). Various cationic or anionic agents have been used as photosensitizers, with the best-known ones being: Methylene Blue [7-(dimethylamino)phenothiazin-3-ylidene-dimethylazanium; chloride] and Toluidine Blue O [7-amino-8-methylphenothiazin-3-ylidene-dimethylazanium; chloride]. Their activation has become possible through

ητής». Ο φωτοευαισθητοποιητής, αφού εφαρμοσθεί τοπικά, ή χορηγηθεί σε ενέσιμη μορφή, απορροφάται από τα βακτήρια και ενεργοποιείται από ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος παρουσία οξυγόνου. Ως αποτέλεσμα, παράγονται ενεργές ρίζες οξυγόνου και μονήρες οξυγόνο ($^1\text{O}_2$) που είναι τοξικά για τα μικροβιακά κύτταρα, καθώς και σε ένα πολύ μικρό βαθμό απελευθερώνεται θερμότητα (Wilson 1993). Ο κύριος μηχανισμός δράσης της θεραπείας στα βακτήρια αφορά την πρόκληση βλαβών στην κυτταροπλασματική τους μεμβράνη που συνεπάγεται την κυτταρική λύση και θανάτωση (Takasaki και συν. 2009).

Οι φωτοευαισθητοποιητές που εφαρμόζονται στη φωτοδυναμική θεραπεία θα πρέπει ιδανικά να έχουν κάποια χαρακτηριστικά: α) να μην είναι τοξικοί, β) να έχουν υψηλή συγγένεια πρόσδεσης με τα κύτταρα-ιστούς στόχους και χαμηλή με τους υγιείς ιστούς, γ) να έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και να συγκεντρώνονται σχετικά γρήγορα στον ιστό-στόχο, δ) η ενεργοποίησή τους να είναι ειδική σε συγκεκριμένο μήκος κύματος και να παράγει μεγάλο αριθμό κυτταροτοξικών προϊόντων, ε) να παρουσιάζουν ευρύ φάσμα δράσης (Jori και συν. 2006). Ως φωτοευαισθητοποιητές έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι κατιονικοί ή ανιονικοί παράγοντες, με τους πιο γνωστούς να αποτελούν το κυανού του μεθυλενίου (Methylene Blue, [7-(dimethylamino)phenothiazin-3-ylidene]-dimethylazanium; chloride) και το κυανού της τολουιδίνης (Toluidine Blue O, [7-amino-8-methylphenothiazin-3-ylidene]-dimethylazanium; chloride). Για την ενεργοποίησή τους έχουν χρησιμοποιηθεί πηγές φωτός, όπως lasers (στο φάσμα του ορατού φωτός με μήκη κύματος όπως 630, 635, 670nm) και λυχνίες LED (Soukos και Goodson 2011).

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες γύρω από μία πιο σύγχρονη εκδοχή της φωτοδυναμικής θεραπείας που αποκαλείται ως «φωτοθερμική θεραπεία». Στη φωτοθερμική θεραπεία χρησιμοποιείται ένας φωτοευαισθητοποιητής (όπως το «πράσινο της ινφρακυανίνης») και ως πηγή φωτός, διοδικό laser με μήκος κύματος 810nm. Στην Περιοδοντολογία, το θεραπευτικό πρωτόκολλο που εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση περιοδοντικών και περιεμφτευματικών νόσων ονομάζεται EmunDo®. Στην παρούσα αναφορά θα περιγράψουμε το πρωτόκολλο της τεχνικής και την αρχή που στηρίζεται, θα πραγματοποιήσουμε βιβλιογραφική ανασκόπηση των *in vivo* και *in vitro* μελετών που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία γύρω από την εφαρμογή του πρωτοκόλλου EmunDo® στη μικροβιοκτονία σε εμφυτευματικές επιφάνειες και στη θεραπεία της περιεμφτευματίτιδας, και θα παρουσιάσουμε μία κλινική περίπτωση αρχόμενης περιεμφτευματίτιδας που αντιμετωπίστηκε με το θεραπευτικό αυτό πρωτόκολλο στην Κλινική μας.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στην MEDLINE χρησιμοποιώντας την βάση δεδομένων

sources of light such as lasers (within the visible light spectrum at wavelengths such as 630, 635, 670nm) and LED light bulbs (Soukos and Goodson 2011).

Recent years have seen clinical studies on a more modern version of photodynamic therapy called "photothermal therapy". Photothermal therapy uses a photosensitizer (such as "infracyanine green") and diode laser at a wavelength of 810nm as the source of light. The treatment protocol that is used in Periodontology for the treatment of periodontal and peri-implant diseases is called EmunDo®. In this study we will present the protocol and principle on which this technique is founded, provide a literature review of *in vivo* and *in vitro* studies that have been reported in the international literature with the regard to the application of the EmunDo® protocol in antimicrobial therapy of implant surfaces and the treatment of peri-implantitis, and present a clinical case of early peri-implantitis that was treated using this treatment protocol at our Clinic.

METHODS

Using the PubMed database of the US National Library of Medicine, a literature search was carried out on MEDLINE for articles published until February 2020, using a combination of the following MeSH (Medical Subject Headings) terms and words: (peri-implantitis OR peri-implantitis) AND (EmunDo OR indocyanine OR photothermal OR photodynamic OR ICG). Our criteria for the inclusion of a study into our literature review were the following: a) relevant content, b) inclusion in an international peer-reviewed publication, c) studies written in English, d) clinical studies on humans (*in vivo*), e) studies focusing exclusively on the EmunDo® treatment protocol. The exclusion criteria included: a) non-relevant content, b) reviews or meta-analyses, c) experimental model studies, d) language other than English, e) laser or parameters that were different from those of the EmunDo® treatment protocol. Moreover, we searched for additional studies that would meet the above criteria within the literature studies that we found.

The EmunDo® treatment protocol

Photothermal therapy according to the EmunDo® protocol uses "infracyanine green" as a photosensitizer. Infracyanine green is a modified version of "indocyanine green". Indocyanine green is a non-toxic water-soluble dye that is used as an agent (injectable or per os form) in the treatment of cancer or as a diagnostic tool in ophthalmology and in hepatic lesions. Indocyanine green is an anionic photosensitizer, whose maximum absorption is achieved at 810nm, and has special features compared to photosensitizers that are used mainly in photodynamic therapy. The results originate mainly from the vibration of molecules and transmission of heat within the cells, at a rate that is lower than the production of active oxygen

PubMed της US National Library of Medicine, για άρθρα που είχαν δημοσιευθεί μέχρι τον Φεβρουάριο του 2020, χρησιμοποιώντας το συνδυασμό των ακόλουθων όρων MeSH (Medical Subject Headings) και λέξεων: (peri-implantitis OR peri-implantitis) AND (EmunDo OR indocyanine OR photothermal OR photodynamic OR ICG). Τα κριτήρια ένταξης μίας βιβλιογραφικής μελέτης στην ανασκόπηση ήταν τα ακόλουθα: α) να έχει σχετικό περιεχόμενο, β) το περιοδικό να είναι διεθνές peer-reviewed, γ) να είναι γραμμένη η μελέτη σε αγγλική γλώσσα, δ) να είναι κλινική σε ανθρώπους (in vivo), ε) να αφορά αποκλειστικά το θεραπευτικό πρωτόκολλο EmunDo®. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: α) μη-σχετικό περιεχόμενο, β) ανασκοπήσεις ή μετα-αναλύσεις, γ) μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, δ) γλώσσα (άλλη εκτός από αγγλική), ε) άλλο laser ή άλλες παράμετροι από το θεραπευτικό πρωτόκολλο EmunDo®. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση εντός των παραπάνω βιβλιογραφικών μελετών για επιπρόσθετες μελέτες που να πληρούν τα παραπάνω κριτήρια.

Θεραπευτικό πρωτόκολλο EmunDo®

Στη φωτοθερμική θεραπεία με το πρωτόκολλο EmunDo® χρησιμοποιείται ως φωτοευαίσθητοποιητής το «πράσινο της ινφρακυανίνης» (infracyanine green). Το πράσινο της ινφρακυανίνης αποτελεί μία τροποποιημένη μορφή του «πράσινου της ινδοκυανίνης». Το πράσινο της ινδοκυανίνης αποτελεί μία μη τοξική, υδατοδιαλυτή χρωστική που χρησιμοποιείται ως μέσο (σε ενέσιμη ή per os μορφή) στη θεραπεία του καρκίνου ή ως διαγνωστικό μέσο στην οφθαλμολογία και σε ηπατικές βλάβες. Το πράσινο της ινδοκυανίνης είναι ένας ανιονικός φωτοευαίσθητοποιητής, ο οποίος παρουσιάζει το μέγιστο της απορρόφησης του στα 810nm και έχει μία ιδιαιτερότητα σε σύγκριση με τους φωτοευαίσθητοποιητές που χρησιμοποιούνται κυρίως στη φωτοδυναμική θεραπεία. Το αποτέλεσμα προέρχεται κυρίως από την δόνηση των μορίων του και τη μεταφορά θερμότητας εντός των κυττάρων, και σε μικρότερο βαθμό από την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (Takasaki και συν. 2009). Αυτό έχει ως πλεονέκτημα τη μείωση των βλαβών σε παρακείμενα υγιή κύτταρα-ιστούς.

Πιο ειδικά, στην Οδοντιατρική και στο θεραπευτικό πρωτόκολλο EmunDo®, ο τροποποιημένος φωτοευαίσθητοποιητής προσδένεται στα μικροβιακά κυτταρικά τοιχώματα, σε μικρόβια που βρίσκονται σε διαδικασία κυτταρικού θανάτου καθώς και σε κύτταρα φλεγμαινόντων ιστών. Το πράσινο της ινφρακυανίνης εισήχθη ως φωτοευαίσθητοποιητής στη φωτοδυναμική θεραπεία στην Οδοντιατρική και δείχθηκε σε in vitro μελέτες η επιλεκτική του απορρόφηση από στελέχη περιοδοντοπαθολογικών βακτηρίων (*P. gingivalis* και *A. actinomycetemcomitans*) (Boehm και Ciancio 2011). Η ενεργοποίησή του (θα περιγραφεί στο πρωτόκολλο παρακάτω) γίνεται με χαμηλής ισχύος (200 - 500mW) μονοχρωματική

radicals (Takasaki et al. 2009). That creates the advantage of reduced damage to adjacent healthy cells/tissues. More specifically, in Dentistry and in the EmunDo® treatment protocol, the modified photosensitizer is attached to the microbial cell walls, microbes that are in the process of cell death, as well as inflamed tissue cells. Infracyanine green was introduced as a photosensitizer to dental photodynamic treatment, and its selective absorption by periodontal pathogenic bacteria strains (*P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans*) was demonstrated in in vitro studies (Boehm and Ciancio 2011). Its activation (which will be described in the protocol below) is achieved through low-level (200 - 500mW) monochromatic diode-laser light (810nm, Fox, A.R.C. laser, GmbH, Germany). This light is absorbed by the haemoglobin but not the water. At this low intensity, it can cause the death of microbial cells (Karousis 2020). The use of low-level light and short application time makes this technique ideal in terms of avoiding an increase of the temperature of the implant and surrounding bone.

Technique description

The initial phase of the EmunDo® treatment protocol for periodontitis and peri-implantitis involves the preparation of the photosensitizer. The kit provided by the company is ready for use and includes two vials (one vial containing 1mg of infracyanine green powder and the other deionised H₂O) (information: EmunDo® A.R.C.). Using a syringe, 1ml of water is obtained and mixed with the entire amount of the powder in the second vial. The solution is stirred well so that it becomes homogeneous and obtained using a syringe.

The sharp tip of the syringe is replaced by a tip with a blunt nozzle, in order to protect the tissues from potential injury during the infusion. The photosensitizer is infused into the periodontal or peri-implant pocket before any mechanical removal of the microbial deposits is carried out. This is done in order to prevent any bleeding that would lead in absorption of light by the hemoglobin, and consequently reduced absorption of light by the microbial cells.

Afterwards, the outer surface of the tissues is irradiated vertically, using the special therapy handpiece, at a distance of 15mm. The power that is used is 500mW and the duration of irradiation lasts from 5 to 15 seconds per pocket surface (buccally and lingually). The photosensitizer is activated through the gums.

In the second phase, a 300µm-wide optic fiber with a special tip (bulb fiber) is used. This fiber enables irradiation at a 360° angle. The power that is used is 200mW and the duration of irradiation lasts from 5 to 15 seconds per pocket surface (buccally and lingually). The optic fiber is placed into the pocket and circular movements are performed all around it.

In the third phase, a 300µm-wide optic fiber with a flat

ακτινοβολία διοδικού laser (810nm, Fox, A.R.C. laser, GmbH, Germany). Η ακτινοβολία αυτή απορροφάται από την αιμοσφαιρίνη αλλά όχι από το νερό. Σε τόσο χαμηλή ισχύ μπορεί να προκαλέσει θανάτωση των μικροβιακών κυττάρων (Καρούσης 2020). Το γεγονός της χαμηλής ισχύος ακτινοβολίας που εφαρμόζεται, και του μικρού χρόνου εφαρμογής της, καθιστά αυτή την τεχνική ιδανική για την αποφυγή αύξησης της θερμοκρασίας του εμφυτεύματος, και του περιβάλλοντος οστού.

Περιγραφή της τεχνικής

Στο θεραπευτικό πρωτόκολλο EmunDo® για την περιοδοντίτιδα και την περιεμφυτευματίτιδα αρχικά προετοιμάζεται το διάλυμα του φωτοευαισθητοποιητή. Το kit παρέχεται έτοιμο από την εταιρεία και περιέχει δύο φιαλίδια (1mg σκόνης πρασίνου της ινφρακυανίνης στο ένα φιαλίδιο και ποσότητας απιονισμένου H₂O στο άλλο) (πληροφορίες EmunDo® A.R.C.). Λαμβάνεται με σύριγγα 1ml νερού και αναμειγνύεται με ολόκληρη την ποσότητα σκόνης στο δεύτερο φιαλίδιο. Πραγματοποιείται καλή ανάδευση του διαλύματος προκειμένου να είναι ομοιογενές και λαμβάνεται με σύριγγα.

Αντικαθίσταται το οξύαιμο ρύγχος της σύριγγας με ρύγχος που αποτελείται από αμβλύ στόμιο, για λόγους προστασίας των ιστών από πιθανό τραύμα κατά την έγχυση. Πραγματοποιείται έγχυση διαλύματος του φωτοευαισθητοποιητή μέσα στον περιοδοντικό ή στον περιεμφυτευματικό θύλακο προτού πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε μηχανική απομάκρυνση των μικροβιακών εναποθέσεων. Αυτό γίνεται προκειμένου να μην προκληθεί αιμορραγία, η οποία θα οδηγήσει σε απορρόφηση της ακτινοβολίας από την αιμοσφαιρίνη και συνεπακόλουθη μείωση της απορροφούμενης ακτινοβολίας από τα μικροβιακά κύτταρα.

Έπειτα, πραγματοποιείται ακτινοβόληση κάθετα προς την εξωτερική επιφάνεια των ιστών με την ειδική θεραπευτική χειρολαβή σκέδασης (therapy handpiece) σε απόσταση 15 χιλιοστών. Η ισχύς που εφαρμόζεται είναι 500mW και η χρονική διάρκεια ακτινοβόλησης είναι από 5 έως 15 δευτερόλεπτα ανά επιφάνεια θυλάκου (παραειακά και γλωσσικά). Η ενεργοποίηση του φωτοευαισθητοποιητή γίνεται διαμέσου των ούλων.

Στο δεύτερο στάδιο χρησιμοποιείται οπτική ίνα διαμέτρου 300μm με ειδικό άκρο (σφαιρικό άκρο, bulb fiber), που επιτρέπει την ακτινοβόληση σε γωνία 360°. Η ισχύς που εφαρμόζεται είναι 200mW και η χρονική διάρκεια ακτινοβόλησης είναι από 5 έως 15 δευτερόλεπτα ανά επιφάνεια θυλάκου (παραειακά και γλωσσικά). Η οπτική ίνα εισέρχεται εντός του θυλάκου και εκτελούνται κυκλικές κινήσεις σε όλο το εύρος του θυλάκου.

Στο τρίτο στάδιο χρησιμοποιείται οπτική ίνα διαμέτρου 300μm με επίπεδο άκρο (bare fiber). Η ισχύς που εφαρμόζεται είναι 200mW και η χρονική διάρκεια ακτινοβόλησης είναι από 5 έως 15 δευτερόλεπτα ανά επιφάνεια θυλάκου (παραειακά και γλωσσικά). Η οπτική ίνα εισέρ-

tip (bare fiber) is used. The power that is implemented is 200mW and the duration of irradiation lasts from 5 to 15 seconds per pocket surface (buccally and lingually). The optic fiber is placed into the pocket, against its external wall, and circular movements are performed in order to achieve deepithelialisation and removal of the granulation tissue to an extent that is determined by the inflammation and judgment of the medical intervener.

It is recommended that the microbial deposits can then be removed from the implant surface during the same session, using other lasers, air-polishing and special ultrasonic scalers.

The exact same procedure can be performed two more times, with 1 week between each session, if this is deemed necessary based on the rate and extent of the inflammation. The patient is then reexamined after 4-6 weeks and enters a phase of treatment result maintenance with follow-up examinations every 2-3 months. If deemed necessary, this treatment plan can be reimplemented in a follow-up session.

Studies on the implementation of the EmunDo® treatment protocol to implants

The international literature on the subject of using photothermal therapy in implants includes three studies (one in vivo and two in vitro) (Table 1). The first study was an in vitro study on the irradiation of implant surfaces covered by a *A. actinomycetemcomitans* biofilm (Saffarpour et al. 2016). The implants that had been included were SLA implants (sand-blasted, acid-etched). Regarding photothermal therapy with the use of infracyanine green, the researchers seem to have used the diode laser handpiece that is used in the EmunDo® protocol, even though this is not specifically mentioned. The implant surface was infused with the infracyanine green (incubation for 5 min.), and irradiation was performed (810nm) at 300mW for 60 seconds. The largest decrease that was reported in terms of the number of *A. actinomycetemcomitans* colonies involved the group of implants that had remained in a 2% chlorhexidine solution for 30 seconds. Photodynamic therapy with toluidine blue (630nm) and photothermal therapy with infracyanine green resulted in similar rates of *A. actinomycetemcomitans* decrease. Finally, the use of Er:YAG laser resulted in the smallest reduction of the microbial population.

The same research team published another in vitro study in 2018 (Saffarpour et al. 2018). In SLA surface implants, they studied the alteration of their surface after the same interventions and under the same conditions reported above in their previous study. Using electronic inspection microscopes with an energy dispersive spectrometer, they found that no alterations had been caused to the implant surface in any of the groups.

In an in vivo study that we discovered in the literature, two interventions were carried out in 20 systematically

Πίνακας 1: In vitro και in vivo μελέτες γύρω από την εφαρμογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου EmunDo® σε εμφυτεύματα.

Μελέτη	Δείγμα	Τύπος μελέτης	Αποτελέσματα
(Birang, Talebi Ardekani et al. 2017) Διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	20 ασθενείς (10 άνδρες) 36,6 ± 9,7έτη (20-67 ετών) 40 εμφυτεύματα με περιεμφυτευματίτιδα	Φάση I Δόντια: Αποτρίγωση και ριζική απόξεση. Εμφυτεύματα: Ξέστρα πιτανίου και αεροστίλβωση με διττανθρακικό νάτριο. Φάση II (2 εβδομάδες μετά) Εμφυτεύματα Ομάδα ελέγχου: Μηχανική απομάκρυνση βιοϋμενίου και διοδικό laser 810nm (Fox, A.R.C. Laser, GmbH, Germany). Ομάδα δοκιμής: Μηχανική απομάκρυνση βιοϋμενίου και πρωτόκολλο EmunDo® (810nm, Fox, A.R.C. Laser, GmbH, Germany). Εφαρμογή ICG για 90 δευτερόλεπτα, διακλυσμός με 0,9% NaCl. 1ο, 2ο, 3ο στάδιο: 30 δευτερόλεπτα, 300mW (το καθένα) Επανάληψη διαδικασίας 2 εβδομάδες μετά.	Όχι διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τα BOP, PPD, mPI (mean plaque index). Διαφορές πριν και μετά τη θεραπεία όσον αφορά τα BOP, PPD, mPI εντός κάθε ομάδας. Ομάδα ελέγχου: σημαντική μείωση του P. gingivalis. Ομάδα δοκιμής: σημαντική μείωση των A. actinomyces-temcomitans, T. forsythia, P. gingivalis.
(Saffarpour, Fekrazad et al. 2016) In vitro	50 SLA εμφυτεύματα (4,3mm διάμετρος, 10mm μήκος, Dentium SuperLine)	Επώαση εμφυτευμάτων με καλλιέργεια A. actinomycetemcomitans για 48 ώρες. 10 εμφυτεύματα σε κάθε ομάδα. Ομάδα 1: Er:YAG laser (Smart 2940D plus, DEKA Laser)(2940nm, 10Hz, 230μs, 100mJ, 1W, 0,3W/cm ²). Διάρκεια ακτινοβολήσης: 60 δευτερόλεπτα. Ομάδα 2: LED (FotoSan 630LED, CMS Dental, 630nm, 2000-4000mW/cm ²) + μπλε της τολουιδίνης (TBO, 0,1mg/ml, FotoSan agent, Fotosan, CMS Dental). Εφαρμογή TBO για 1 λεπτό, πλύση με φυσιολογικό ορό για 30 δευτερόλεπτα και ακτινοβολήση για 60 δευτερόλεπτα. Ομάδα 3: Διοδικό laser (A.R.C., 810nm, 300Mw, 2,38W/cm ²) + Πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG, EmunDo®, A.R.C. laser). Εφαρμογή ινδοκυανίνης για 5 λεπτά, ακτινοβολήση κυκλικά από μυλικά προς ακρορριζικά για 60 δευτερόλεπτα. Ομάδα 4: Παραμονή σε 2% χλωρεξιδίνη για 30 δευτερόλεπτα. Ομάδα 5 (ομάδα ελέγχου): Πλύση με φυσιολογικό ορό.	Σημαντική μείωση βακτηρίων σε όλες τις ομάδες μετά τις παρεμβάσεις σε σύγκριση με την ομάδα 5. Ομάδα 4: η μεγαλύτερη μείωση. Ομάδες 2 και 3: Όχι σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, αλλά μεγαλύτερη μείωση από την ομάδα 1.
(Saffarpour, Nozari et al. 2018) In vitro	16 SLA εμφυτεύματα (4,3mm διάμετρος, 10mm μήκος, Dentium SuperLine)	Επώαση εμφυτευμάτων με καλλιέργεια A. actinomycetemcomitans για 48 ώρες. 3 εμφυτεύματα σε κάθε ομάδα (1 εμφύτευμα παρέμεινε άθικτο). Ίδιες παρεμβάσεις όπως και στην (Saffarpour, Nozari et al. 2018).	Καμμία μεταβολή στις επιφάνειες των εμφυτευμάτων σε όλες τις ομάδες.

Birang E, Talebi Ardekani MR, et al: Evaluation of Effectiveness of Photodynamic Therapy With Low-level Diode Laser in Nonsurgical Treatment of Peri-implantitis. J Lasers Med Sci 8(3): 136-142, 2017

Saffarpour A, Fekrazad R, et al: Bactericidal Effect of Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser and Photodynamic Therapy on Aggregatibacter Actinomycetemcomitans Biofilm on Implant Surface. Int J Oral Maxillofac Implants 31(3): e71-78, 2016

Saffarpour A, Nozari A, et al: Microstructural Evaluation of Contaminated Implant Surface Treated by Laser, Photodynamic Therapy, and Chlorhexidine 2 percent. Int J Oral Maxillofac Implants 33(5): 1019-1026, 2018

Table 1: In vitro and in vivo studies on the implementation of the EmunDo® treatment protocol in implants.

Study	Sample	Type of study	Results
(Birang, Talebi Ardekani et al. 2017) Double-blinded randomised clinical trial	20 patients (10 males) 36.6 ± 9.7 years (20-67 year old) 40 implants with peri-implantitis	Phase I Teeth: Scaling and root planing. Implants: Titanium scalers and air-polishing with sodium bicarbonate. Phase II (2 weeks later) Implants Control group: Mechanical removal of the biofilm and diode laser 810nm (Fox, A.R.C. Laser, GmbH, Germany). Experimental group: Mechanical removal of the biofilm and EmunDo® protocol (810nm, Fox, A.R.C. Laser, GmbH, Germany). Implementation of ICG for 90 seconds, irrigation with 0.9% NaCl. 1st, 2nd, 3rd stage: 30 seconds, 300mW (each) Repetition of the process 2 weeks later.	No difference between the groups with regard to BOP, PPD, mPI (mean plaque index). Differences before and after the treatment with regard to BOP, PPD, mPI within each group. Control group: significant reduction of <i>P. gingivalis</i> . Experimental group: significant reduction of <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>P. gingivalis</i> .
(Saffarpour, Fekrazad et al. 2016) In vitro	50 SLA implants (4.3mm diameter, 10mm length, Dentium SuperLine)	Incubation of implants in an <i>A. actinomycetemcomitans</i> culture for 48 hours. 10 implants in each group. Group 1: Er:YAG laser (Smart 2940D plus, DEKA Laser) (2940nm, 10Hz, 230µs, 100mJ, 1W, 0.3W/cm ²). Irradiation duration: 60 seconds. Group 2: LED (FotoSan 630LED, CMS Dental, 630nm, 2000-4000mW/cm ²) + toluidine blue (TBO, 0.1mg/ml, FotoSan agent, Fotosan, CMS Dental). Implementation of TBO for 1 minute, irrigation with saline solution for 30 seconds and irradiation for 60 seconds. Group 3: Diode laser (A.R.C., 810nm, 300Mw, 2.38W/cm ²) + infracyanine green (ICG, EmunDo®, A.R.C. laser). Application of infracyanine for 5 minutes, irradiation in a circular pattern and in a coronal to apical direction for 60 seconds. Group 4: Remained in 2% chlorhexidine for 30 seconds. Group 5 (Control Group): Irrigation with saline solution.	Significant reduction of bacteria in all groups after the interventions compared to Group 5. Group 4: the largest reduction. Groups 2 and 3: No significant difference between them, however larger reduction than Group 1.
(Saffarpour, Nozari et al. 2018) In vitro	16 SLA implants (4.3mm diameter, 10mm length, Dentium SuperLine)	Incubation of implants in an <i>A. actinomycetemcomitans</i> culture for 48 hours. 3 implants in each group (1 implant remained intact). Same interventions as in (Saffarpour, Nozari et al. 2018).	No alteration on the implant surfaces in any of the groups.

Birang E, Talebi Ardekani MR, et al: Evaluation of Effectiveness of Photodynamic Therapy With Low-level Diode Laser in Nonsurgical Treatment of Peri-implantitis. *J Lasers Med Sci* 8(3): 136-142, 2017

Saffarpour A, Fekrazad R, et al: Bactericidal Effect of Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser and Photodynamic Therapy on Aggregatibacter Actinomycetemcomitans Biofilm on Implant Surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 31(3): e71-78, 2016

Saffarpour A, Nozari A, et al: Microstructural Evaluation of Contaminated Implant Surface Treated by Laser, Photodynamic Therapy, and Chlorhexidine 2 percent. *Int J Oral Maxillofac Implants* 33(5): 1019-1026, 2018

χεται εντός του θυλάκου, εφάπτεται στο εξωτερικό τοίχωμά του, και εκτελώντας κυκλικές κινήσεις πραγματοποιείται αποεπιθηλιοποίηση και αφαίρεση του κοκκώδους ιστού σε έκταση ανάλογη της φλεγμονής και της κρίσης του επεμβαίνοντος.

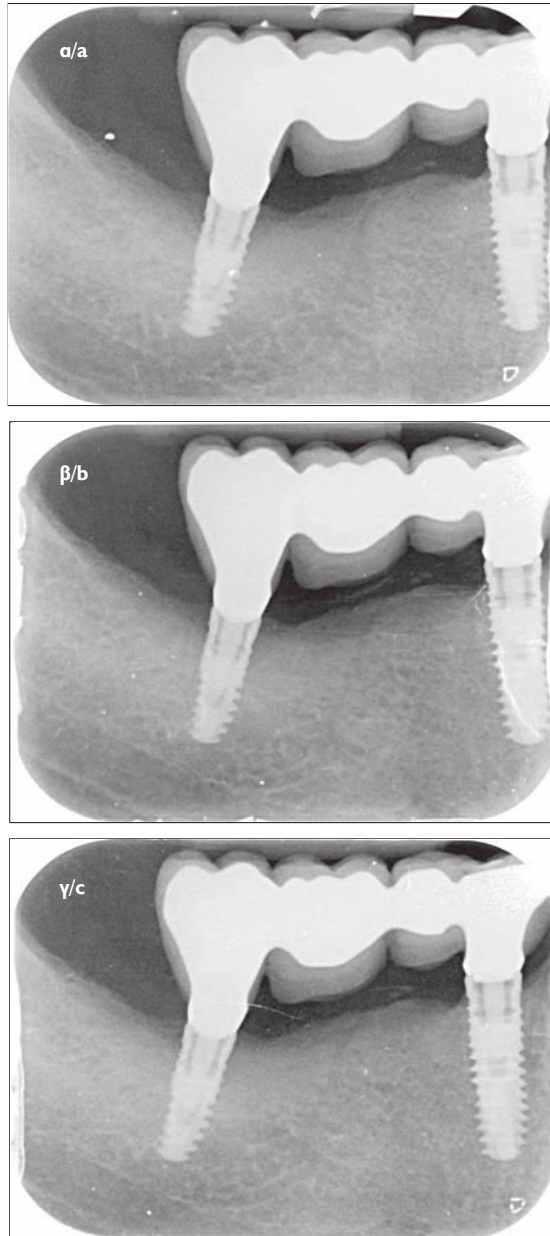
Μετά συστήνεται ότι μπορούν να αφαιρεθούν στην ίδια συνεδρία οι μικροβιακές εναποθέσεις από την εμφυτευματική επιφάνεια με την βοήθεια άλλων lasers, αεροστύλωσης και ειδικών ξέστρων υπερήχων.

Η ίδια ακριβώς διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί άλλες δύο φορές σε χρονικό διάστημα 1 εβδομάδας μεταξύ των συνεδριών, αν αυτό κριθεί απαραίτητο ανάλογα με τον ρυθμό και την έκταση της φλεγμονής. Έπειτα ο ασθενής επανεξετάζεται σε χρονικό διάστημα 4-6 εβδομάδων και εισέρχεται σε φάση διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος με επανακλήσεις ανά 2-3 μήνες. Εφόσον κρίνεται απαραίτητο, μπορεί να πραγματοποιηθεί ξανά εφαρμογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου κατά την επανάκληση.

Μελέτες γύρω από την εφαρμογή του πρωτοκόλλου EmunDo® σε εμφυτεύματα

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν δημοσιευτεί τρεις μελέτες (μία in vivo και δύο in vitro) γύρω από την εφαρμογή της φωτοθερμικής θεραπείας σε εμφυτεύματα (Πίνακας 1). Η πρώτη μελέτη ήταν in vitro και αφορούσε τη μελέτη της ακτινοβόλησης εμφυτευματικών επιφανειών που ήταν καλυμμένες από βιοϋμένιο *A. actinomycetemcomitans* (Saffarour και συν. 2016). Τα εμφυτεύματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν SLA (sand - blatched, acid-etched). Όσον αφορά τη φωτοθερμική θεραπεία με το πράσινο της ινφρακυανίνης, οι ερευνητές παρά το ότι δεν το αναφέρουν, φαίνεται να χρησιμοποίησαν τη θεραπευτική χειρολαβή του διοδικού laser που χρησιμοποιείται στο πρωτόκολλο EmunDo®. Η επιφάνεια του εμφυτεύματος εμποτίστηκε με το πράσινο της ινφρακυανίνης (επίωση για 5min) και έπειτα πραγματοποιήθηκε ακτινοβόληση (810nm) με ισχύ 300mW για 60 δευτερόλεπτα. Η μεγαλύτερη μείωση που σημειώθηκε όσον αφορά τον αριθμό αποικιών του *A. actinomycetemcomitans* αφορούσε την ομάδα εμφυτευμάτων που παρέμειναν σε διάλυμα 2% κλωρεξιδίνης για 30 δευτερόλεπτα. Η φωτοδυναμική θεραπεία με μπλε της τολουιδίνης (630nm) και η φωτοθερμική θεραπεία με πράσινο της ινφρακυανίνης επέφεραν παρόμοια μείωση στον *A. actinomycetemcomitans*. Τέλος, η εφαρμογή Er:YAG laser επέφερε τη μικρότερη μείωση στον βακτηριακό πληθυσμό.

Από την ίδια ερευνητική ομάδα δημοσιεύτηκε άλλη μία in vitro μελέτη το 2018 (Saffarour και συν. 2018). Σε εμφυτεύματα με επιφάνεια SLA μελετήθηκε η μεταβολή της επιφάνειάς τους μετά από τις ίδιες παρεμβάσεις με τις ίδιες συνθήκες που αναφέρθηκαν παραπάνω στην προγενέστερη μελέτη τους. Με ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης με φασματόμετρο ενεργειακής διασποράς



Εικ. 1: α) Ακτινογραφική εικόνα αρχόμενης περιεμφυτευματίτιδας στον 47 πριν την θεραπεία, β) Δύο μήνες μετά τη θεραπεία, γ) Επτά μήνες μετά τη θεραπεία, όπου είναι εμφανής η βελτίωση και σταθεροποίηση του οστικού υποβάθρου.

Fig. 1: a) Radiographic image of early peri-implantitis at 47 before the treatment, b) Two months after the treatment, c) Seven months after the treatment, the improvement and stabilisation of the bone background is evident.

healthy adult patients, in implants with early peri-implantitis (Birang et al. 2017). In the first phase of this study, all patients underwent mechanical removal of the microbial deposits in the entirety of their dentition, using ultrasonics. Regarding the implant surfaces, the microbial deposits were removed using titanium scalers and air-polishing with sodium bicarbonate. Two weeks later, they

παρατηρήθηκε ότι δεν προκαλούνταν καμία μεταβολή στις εμφυτευματικές επιφάνειες σε όλες τις ομάδες. Σε μία *in vivo* μελέτη που βρήκαμε στη βιβλιογραφία, σε 20 ενήλικες ασθενείς συστηματικά υγιείς, πραγματοποιήθηκαν δύο παρεμβάσεις σε εμφυτεύματα με αρχόμενη περιεμφυτευματίτιδα (Birang και συν. 2017). Στην πρώτη φάση της μελέτης, πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς μηχανική απομάκρυνση των μικροβιακών εναποθέσεων στο σύνολο του οδοντικού φραγμού με χρήση υπερήχων. Όσον αφορά τις εμφυτευματικές επιφάνειες, οι μικροβιακές εναποθέσεις αφαιρέθηκαν με ξέστρα τιτανίου και με αεροστίλβωση με διπτανθρακικό νάτριο. Έπειτα από 2 εβδομάδες πραγματοποιήθηκε ακτινοβολήση είτε με laser 810nm ή με το θεραπευτικό πρωτόκολλο EmunDo®. Οι παράμετροι που εφαρμόστηκαν περιγράφονται στον Πίνακα 1. Η διαδικασία ακτινοβολήσης και των 2 ομάδων επαναλήφθηκε 2 εβδομάδες αργότερα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τις κλινικές παραμέτρους μεταξύ των 2 ομάδων πριν και μετά τις παρεμβάσεις. Ωστόσο, και οι 2 παρεμβάσεις οδήγησαν σε σημαντική βελτίωση όλων των κλινικών παραμέτρων σε χρονικό διάστημα 3 μηνών. Όσον αφορά τους μικροβιακούς πληθυσμούς, στην ομάδα ελέγχου πραγματοποιήθηκε σημαντική μείωση μόνο του *P. gingivalis*, ενώ στην ομάδα δοκιμής σημειώθηκε σημαντική μείωση των *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Η τεχνική της φωτοθερμικής θεραπείας εφαρμόστηκε με πράσινο της ινφρακυανίνης σε μία κλινική περίπτωση ασθενούς άνδρα 52 ετών με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό (Εικ. 1-2). Ο ασθενής είχε υποβληθεί σε θεραπεία χρόνιας περιοδοντίτιδας στο παρελθόν και ήταν ενταγμένος σε πρόγραμμα διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Μετά την περιοδοντική θεραπεία τοποθετήθηκαν εμφυτεύματα στις θέσεις όπου υπήρχε από καιρό νωδότητα.

Σε μία από τις επανεξετάσεις διαπιστώθηκε αρχόμενη περιεμφυτευματίτιδα σε ένα εκ των εμφυτευμάτων του στη θέση 47 (περιεμφυτευματικός θύλακος γλωσσικά 5mm και αιμορραγία κατά την ανίχνευση, συνοδευόμενα από ακτινογραφικά διαπιστωθείσα απώλεια οστού) (Εικ. 1a). Πραγματοποιήθηκε πρώτα διατάραξη του μικροβιακού βιοϋμενίου σε όλο το στόμα με την τεχνική της υπερουλικής αεροστίλβωσης με ερυθριτόλη. Αρχικά εφαρμόστηκε το θεραπευτικό πρωτόκολλο EmunDo® τοπικά στο εμφύτευμα και κυκλικά γύρω από αυτό. Το πρωτόκολλο περιελάμβανε: α) την τοποθέτηση της αναμειχθείσας χρωστικής παρεισάκ και γλωσσικά του εμφυτεύματος εντός του περιεμφυτευματικού θύλακου, β) την ακτινοβολήση με τη θεραπευτική χειρολαβή (500mW, 20 δευτερόλεπτα ανά επιφάνεια), γ) την ακτινοβολήση με τις ειδικές ίνες (bulb και bare fiber, 300μm) (πρώτα με την bulb fiber στο 2ο στάδιο, κι έπειτα με την bare fiber στο 3ο στάδιο, 200mW, 20 δευτερόλεπτα ανά επιφάνεια).

underwent irradiation with a 810nm laser or the EmunDo® treatment protocol. The parameters that were used are described in Table 1. In both groups, irradiation was repeated 2 weeks later. Regarding the clinical parameters between the 2 groups, no differences were observed before and after the interventions. Both interventions resulted in significant improvement of all clinical parameters within a period of 3 months. In terms of the microbial populations, the control group experienced a significant decrease of just *P. gingivalis*, whereas the experimental group had a significant decrease of *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*.

CLINICAL CASE

Photothermal therapy with the use of infracyanine green was implemented in the clinical case of a 52-year-old male patient with an unremarkable medical history (Fig. 1-2). The patient had previously undergone treatment for chronic periodontitis and was part of a treatment result maintenance scheme. After the completion of his periodontal treatment, implants were placed into the sites that had been edentulous for some time.

In one of the follow-up examinations, early peri-implantitis was identified in one of the patient's implants at site 47 (peri-implant pocket 5mm lingually and bleeding on probing, accompanied by radiographically established bone loss) (Fig. 1a). The microbial biofilm was disrupted in the entire mouth using supragingival air-polishing with erythritol. The EmunDo® treatment protocol was initially implemented locally onto the implant and around it in a circular pattern. This protocol included: 1) the placement of the mixed dye buccally and lingually to the implant inside the peri-implant pocket, b) irradiation using the treatment handpiece (500mW, 20 seconds per surface), c) irradiation using the special fibers (bulb and bare fiber, 300μm) (first with the bulb fiber at the 2nd stage and then with the bare fiber at the 3rd stage, at 200mW, 20 seconds per surface). After the completion of the EmunDo® protocol, supragingival air-polishing with erythritol was repeated (AIRFLOW® Master Piezon, AIRFLOW® handpiece, AIRFLOW® PLUS powder, EMS, Nyon, Switzerland), in order to remove any microbial deposits and cell-tissue residues from the irradiation. The patient was instructed to apply a 2% chlorhexidine gel locally (twice a day) for 15 days. He was re-examined 6 weeks later. During the first follow-up examination (2 months later), it was found that bleeding on probing had resolved, the bone background had improved in radiographic terms and air-polishing with erythritol was repeated (Fig. 1b and Fig. 2a, b). During the 2nd follow-up examination, 7 months after the initial treatment, it was found that there was further improvement of the peri-implant sulcus probing depth lingually (3mm), no bleeding on probing, as well as enhancement and stabilisation of the bone background in radiographic terms (Fig. 1c).



Εικ. 2: α) Κατάσταση των περιεμφυτευματικών ιστών γλωσσικά του 47, δύο μήνες μετά τη θεραπεία, β) Βάθος ανίχνευσης 3mm γλωσσικά χωρίς αιμορραγία κατά την ανίχνευση.

Fig. 2: a) Condition of the peri-implant tissues lingually to 47, two months after the treatment, b) Probing depth 3mm lingually, without bleeding on probing.



Μετά το πέρας του πρωτοκόλλου EmunDo® επαναλήφθηκε υπερουλική αεροστίλβωση με ερυθριτόλη (AIRFLOW® Master Piezon, AIRFLOW® handpiece, AIRFLOW® PLUS powder, EMS, Nyon, Switzerland), προκειμένου να απομακρυνθούν μικροβιακές εναποθέσεις και κυτταρικά-ιστικά κατάλοιπα από την ακτινοβόληση. Στον ασθενή δόθηκαν οδηγίες για τοπική εφαρμογή γέλης κλωρεξιδίνης 2% (2 φορές την ημέρα) για 15 ημέρες. Πραγματοποιήθηκε επανέλεγχος 6 εβδομάδες αργότερα. Κατά την πρώτη επανεξέταση (2 μήνες αργότερα) παρατηρήθηκε αποδρομή της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση, βελτίωση του οστικού υποβάθρου ακτινογραφικά και πραγματοποιήθηκε αεροστίλβωση με ερυθριτόλη (Εικ. 1β και Εικ. 2α, β). Κατά την 2η επανεξέταση, 7 μήνες μετά την αρχική θεραπεία, παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση του βάθους ανίχνευσης της περιεμφυτευματικής σχισμής γλωσσικά (3mm), απουσία αιμορραγίας κατά την ανίχνευση καθώς και βελτίωση και σταθεροποίηση του οστικού υποβάθρου ακτινογραφικά (Εικ. 1γ).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πλήρης και αποτελεσματική απομάκρυνση του μικροβιακού φορτίου από τις εμφυτευματικές επιφάνειες και τους περιεμφυτευματικούς θυλάκους είναι καθοριστικής σημασίας προκειμένου να επιτευχθεί επιτυχής επούλωση των περιεμφυτευματικών ιστών. Ωστόσο, στα μειονεκτήματα των συμβατικών μηχανικών και χημικών θεραπευτικών μεθόδων που εφαρμόζονται, περιλαμβάνεται η αδυναμία ή η δυσκολία τους για πλήρη εξάλειψη του μικροβιακού φορτίου από τους περιεμφυτευματικούς ιστούς και τις εμφυτευματικές επιφάνειες, η πρόκληση αλλοιώσεων στην επιφάνεια του εμφυτεύματος και ο τραυματισμός των γειτονικών ιστών. Άλλα μειονεκτήματα αφορούν την επιβάρυνση για τον ασθενή από τη διενέρ-

DISCUSSION

The complete and effective removal of any microbial load from implant surfaces and peri-implant pockets is a key factor for the successful healing of peri-implant tissues. However, the conventional mechanic and chemical treatment methods that are used have disadvantages such as failing or making it hard to completely eliminate the microbial load from peri-implant tissues and implant surfaces, causing damage to the implant surface and injuring the neighbouring tissues. Other disadvantages include the "burden" of a surgical intervention to the patient or potential modification of their medication regimen (in patients with a compromised medical history). The use of local or systemically administered antimicrobial agents presents certain limitations. Due to the different features of these microbes, the administration of different antibiotics is required. Another disadvantage of antibiotics is that they do not reach effective doses. Furthermore, these antibiotics can cause potential adverse effects to some patients, as well as the development of antibiotic-resistant strains. The arrangement of microbes into biofilms and lack of a stable concentration of the antibiotic within the peri-implant pocket, makes it difficult for the antibiotic to access and have an effect on the deeper layers of the biofilm (Walker 1996, Socransky and Haffajee 2002). It becomes evident that techniques such as photodynamic and photothermal therapy offer

γεια χειρουργικών παρεμβάσεων ή από πιθανή απαραίτητη τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής (σε ασθενείς με βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό). Η χρήση τοπικά ή συστηματικά χορηγούμενων αντιμικροβιακών παραγόντων παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των μικροβίων αυτών καθιστούν αναγκαία τη χορήγηση διαφορετικών αντιβιοτικών. Ένα άλλο από τα μειονεκτήματα των αντιβιοτικών είναι ότι δεν φθάνουν σε δραστικές δόσεις. Επιπλέον, υπάρχουν και προβλήματα που αφορούν την ύπαρξη πιθανών παρενεργειών από τη χορήγηση ορισμένων από αυτά τα αντιβιοτικά σε κάποιους ασθενείς, καθώς και την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών στα αντιβιοτικά. Η οργάνωση των μικροβίων σε βιοϋμένιο και η μη διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης του αντιβιοτικού μέσα στον περιεμφυτευματικό θύλακο καθιστά δύσκολη την πρόσβαση και την αποτελεσματικότητα του αντιβιοτικού μέσα στα βαθύτερα στρώματα του βιοϋμένιου (Walker 1996, Socran-sky και Haffajee 2002). Όπως γίνεται αντιληπτό, τεχνικές όπως η φωτοδυναμική και η φωτοθερμική θεραπεία συνιστούν υποσχόμενες λύσεις στη θεραπεία μεταξύ άλλων και των περιεμφυτευματικών νόσων καθώς παρακάμπτουν πολλά από τα παραπάνω μειονεκτήματα. Η χρήση χαμηλής ισχύος laser (προς αποφυγή πρόκλησης θερμικών βλαβών στους παρακείμενους υγείς ιστούς ή στις εμφυτευματικές επιφάνειες σε σύγκριση με τα υψηλής ισχύος laser), μέχρι στιγμής φαίνεται να επιδεικνύει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη θεραπεία της περιεμφυτευματίτιδας. Εκ των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, η φωτοθερμική θεραπεία με χρήση του πράσινου της ινφρακυανίνης φαίνεται να επιδρά στη μείωση μικροβίων που εμπλέκονται σε περιεμφυτευματικές νόσους καθώς και στη βραχυπρόθεσμη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων, ενώ δεν προκαλεί βλάβες στην εμφυτευματική επιφάνεια. Η σημαντική βελτίωση των κλινικών παραμέτρων και του οστικού υποβάθρου δείχνει πως σε περιπτώσεις αρχόμενης περιεμφυτευματίτιδας η τεχνική φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική. Στα μειονεκτήματα της τεχνικής, συγκαταλέγονται το κόστος του εξοπλισμού της. Επίσης, απαιτούνται περισσότερες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες πάνω στην αποτελεσματικότητα της τεχνικής, σε βαρύτερες περιπτώσεις περιεμφυτευματίτιδας, με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης (follow up) και μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, καθώς και η ύπαρξη ομάδων που να μελετούν την αποτελεσματικότητα μηχανικών ή χημικών μέσων (αντιμικροβιακοί παράγοντες) στη θεραπεία της νόσου.

Η εργασία αυτή παρουσιάστηκε εν μέρει ως e-poster και έλαβε το 3ο Βραβείο στο HAOMS2020 Aesthetics, Συμπόσιο Στοματικής Εμφυτευματολογίας και Αισθητικής Προσώπου, που διοργανώθηκε από την ΕΕΣΓΠΧ, Grand Hyatt Hotel, Αθήνα, 17-19 Ιανουαρίου 2020.

promising solutions for the treatment of conditions such as peri-implant diseases, as they do not have many of the disadvantages listed above. The use of low-level lasers (in order to avoid causing thermal damage to the adjacent healthy tissues or implant surfaces versus high-power lasers), has so far created promising results in the treatment of peri-implantitis. Based on the studies that have been carried out, photothermal therapy with the use of infracyanine green appears to have an effect on the reduction of the microbes that are involved in peri-implant diseases, as well as towards improving the clinical parameters in the short run, while at the same time not causing damage to the implant surface. The significant improvement of the clinical parameters and bone background shows that in cases of early peri-implantitis, this technique appears to be particularly effective. The cost of the equipment that is needed is one of the disadvantages of this technique. Moreover, more controlled clinical studies are needed in order to investigate the effectiveness of this technique, in cases of deeper peri-implantitis with a longer follow-up period and a larger sample of patients, as well as the creation of study groups that would investigate the effectiveness of mechanical or chemical means (antimicrobial agents) in the treatment of this disease.

This paper was presented in part as an e-poster and received the 3rd Prize at HAOMS2020 Aesthetics, Oral Implantology and Facial Aesthetics Symposium, organized by the HAOMS, Grand Hyatt Hotel, Athens, Greece, January 17-19, 2020.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- Albrektsson T, Isidor F: Consensus report of session IV. In: Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology Lang NP, Karring T, editors. London, UK, Quintessence Publishing Co: 365-369, 1994
- Berglundh T, Armitage G, et al: Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 45 Suppl 20: S286-S291, 2018
- Birang E, Talebi Ardekani MR, et al: Evaluation of Effectiveness of Photodynamic Therapy With Low-level Diode Laser in Nonsurgical Treatment of Peri-implantitis. *J Lasers Med Sci* 8(3): 136-142, 2017
- Boehm TK and Ciancio SG: Diode laser activated indocyanine green selectively kills bacteria. *J Int Acad Periodontol* 13(2): 58-63, 2011
- Fourmouis I and Vlachos M: Genetic Risk Factors for the Development of Periimplantitis. *Implant Dent* 28(2): 103-114, 2019
- Froum SJ and Rosen PS: A proposed classification for peri-implantitis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 32(5): 533-540, 2012
- Jori G, Fabris C et al: Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. *Lasers Surg Med* 38(5): 468-481, 2006
- Renvert S and Quirynen M: Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clin Oral Implants Res* 26 Suppl 11: 15-44, 2015
- Renvert S, Roos-Jansaker AM, et al: Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol* 35(8 Suppl): 305-315, 2008
- Romanos G, Ko HH, et al: The use of CO₂ laser in the treatment of peri-implantitis. *Photomed Laser Surg* 27(3): 381-386, 2009
- Romanos GE, Everts H, et al: Effects of diode and Nd:YAG laser irradiation on titanium discs: a scanning electron microscope examination. *J Periodontol* 71(5): 810-815, 2000
- Romanos GE, Javed F, et al: Peri-implant diseases: a review of treatment interventions. *Dent Clin North Am* 59(1): 157-178, 2015
- Romanos GE and Nentwig GH: Regenerative therapy of deep peri-implant infrabony defects after CO₂ laser implant surface decontamination. *Int J Periodontics Restorative Dent* 28(3): 245-255, 2008
- Roncati M, Lucchese A, et al: Non-surgical treatment of peri-implantitis with the adjunctive use of an 810-nm diode laser. *J Indian Soc Periodontol* 17(6): 812-815, 2013
- Saffarpour A, Fekrazad R, et al: Bactericidal Effect of Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser and Photodynamic Therapy on Aggregatibacter Actinomycetemcomitans Biofilm on Implant Surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 31(3): e71-78, 2016
- Saffarpour A, Nozari A, et al: Microstructural Evaluation of Contaminated Implant Surface Treated by Laser, Photodynamic Therapy, and Chlorhexidine 2 percent. *Int J Oral Maxillofac Implants* 33(5): 1019-1026, 2018
- Salvi GE, Cosgarea R, et al: Prevalence of Periimplant Diseases. *Implant Dent* 28(2): 100-102, 2019
- Socransky SS and Haffajee AD: Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000 28: 12-55, 2002
- Soukos NS and Goodson JM: Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontol* 2000 55(1): 143-166, 2011
- Stubinger S, Etter C, et al: Surface alterations of polished and sandblasted and acid-etched titanium implants after Er:YAG, carbon dioxide, and diode laser irradiation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 25(1): 104-111, 2010
- Takasaki AA, Aoki A, et al: Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol* 2000 51: 109-140, 2009
- Walker CB: The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol* 2000 10: 79-88, 1996
- Wilson M: Photolysis of oral bacteria and its potential use in the treatment of caries and periodontal disease. *J Appl Bacteriol* 75(4): 299-306, 1993
- Yan M, Liu M, et al: The effects of Er:YAG on the treatment of peri-implantitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci* 30(7): 1843-1853, 2015
- Καρούσης Ι: Περιεμφτευματίδα: Από τη διάγνωση στην αντιμετώπιση. Αθήνα, Οδοντιατρικό Βήμα, 2020

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Ιωάννης Φουρμούζης

Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας 123

11521 Αθήνα

Τηλ.: 210 3389980, 6973 389980

e-mail: ifourmouis@gmail.com

Address:

Ioannis Fourmouis

123 Vasilissis Sofias Ave.

11521 Athens, Greece

Tel.: 0030 210 3389980, 0030 6973 389980

e-mail: ifourmouis@gmail.com