

УДК 614.2-058:616.31:355.12(477)

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.4.14>**С.О. Чертов,**

кандидат медичних наук, доцент,  
завідувач кафедри пропедевтичної  
та хірургічної стоматології,  
Запорізький державний медико-фармацевтичний  
університет,  
проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна,  
індекс 69000, s.chertov@ukr.net

**О.О. Кокарь,**

кандидат медичних наук, доцент кафедри  
терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології,  
Запорізький державний медико-фармацевтичний  
університет, проспект Маяковського,  
26, м. Запоріжжя, Україна, індекс 69000,  
podkachka@ukr.net

**Т.В. Строгонова,**

кандидат економічних наук, доцент кафедри  
медичної фізики, біофізики, вищої математики,  
Запорізький державний медико-фармацевтичний  
університет,  
проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна,  
індекс 69000, strogonova@meta.ua

## ПЕРИІМПЛАНТИТ ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ (огляд літератури)

**Метою** дослідження було об'єднання даних про особливості лікування періімплантних мукозитів, що надані у публікаціях останніх років.

**Методи дослідження.** Огляд популярної наукової літератури останніх рокув, що вмістить мега-аналітичні дослідження ефективності антибактеріальної терапії періімплантиту. **Результати і обговорення.** Для розвитку періімплантиту необхідно створення на поверхні імплантату біоплівки ранньокolonізуючими штамами сапрофітів порожнини рота, переважно *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis* і *Streptococcus oralis*. Оральні стрептококи виробляють арсенал адгезивних молекул, які дозволяють їм ефективно колонізувати поверхні імплантату та підготувати відповідне середовище для зчеплення патогенних бактерій як *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* і *Treponema socranskii*. Для хімічного усунення біоплівки в основному використовують розчини хлоргексидину, перекисі водню, ватні кульки, змочені фізіологічним розчином і лимонною кислотою. Вибір тактики оперативного втручання, резективний або регенеративний підхід, залежить від характеру дефекту м'яких тканин і морфології збереженої кістки навколо імплантату. **Висновки.** Незважаючи на затвердження одних дослідників про достатність даних для обґрунтування наукового протоколу лікування антибіотиками з консервативними та хірургічними методами

лікування, інша група авторів вказують на низьку ефективність системних та місцевих антибіотиків. Їх використання дозволяє незначно зменшити клінічні прояви гностечи, рецесії, втрати маси кістки, приводить до зниження загальної кількості бактерій, та можуть спровокувати небажані явища. Відмова від призначення системних антибіотиків у випадку періімплантиту може сприяти рішенню проблеми стійкості до антибіотиків.

**Ключові слова:** імплантат, періімплантиту, лікування, антибіотикотерапія, запалення, аналіз.

**S.O. Chertov,**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of the Department of Propaedeutical  
and Surgical Dentistry,  
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,  
26 Mayakovsky Avenue, Zaporizhzhia, Ukraine,  
postal code 69000, s.chertov@ukr.net

**O.O. Kokar,**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of the Department of Therapeutic,  
Orthopedic and Pediatric Dentistry,  
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,  
26 Mayakovsky Avenue, Zaporizhzhia, Ukraine, postal code  
69000, podkachka@ukr.net

**T. V. Strogonova,**

Candidate of Economic Sciences,  
Associate Professor of the Department of Medical Physics,  
Biophysics, Higher Mathematics,  
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,  
26 Mayakovsky Avenue, Zaporizhzhia, Ukraine,  
postal code 69000, strogonova@meta.ua

## PERI-IMPLANTITIS EFFECTIVENESS OF ANTIBACTERIAL THERAPY (literature review)

**Purpose of the study.** To combine data on the features of treatment of peri-implant mucositis provided in publications of recent years. **Research methods.** A review of the popular scientific literature of recent years, which will contain mega-analytical studies of the effectiveness of antibacterial therapy of peri-implantitis. **Results and discussion.** For the development of peri-implantitis, it is necessary to create a biofilm on the implant surface by early-colonizing strains of oral saprophytes, mainly *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis* and *Streptococcus oralis*. Oral streptococci produce an arsenal of adhesive molecules that allow them to effectively colonize implant surfaces and prepare a suitable environment for the adhesion of pathogenic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* and *Treponema socranskii*. For chemical elimination of biofilms, solutions of chlorhexidine, hydrogen peroxide, cotton balls moistened with saline and citric acid are mainly used. The choice of surgical tactics, resective or regenerative approach, depends on the nature of the soft

tissue defect and the morphology of the preserved bone around the implant. **Conclusions.** Despite the assertion of some researchers about the sufficiency of the data to substantiate the scientific protocol of antibiotic treatment with conservative and surgical treatment methods, another group of authors point to the low effectiveness of systemic and local antibiotics. Their use makes it possible to slightly reduce the clinical manifestations of suppuration, recession, loss of bone mass, leads to a decrease in the total number of bacteria, and can provoke undesirable phenomena. Refusal to prescribe systemic antibiotics in the case of peri-implantitis can contribute to solving the problem of antibiotic resistance.

**Key words:** implant, peri-implantitis, treatment, antibiotic therapy, clinical research, inflammation, analysis.

**Введення.** У розвинутих країнах світу відсоток залучених стоматологів в імплантаційну практику подвоївся за 12 років: з 42,2% – у 1994 р. до 82,2% – у 2006 р., тоді як зростання на 10 % відбулося за останні 10 років [1; 2]. Фундаментальною передумовою довгострокового успіху імплантації є якісна остеоінтеграція [3]. На успіх остеоінтеграції – функціонального та структурного зв'язку між поверхнею імплантату та оточуючими тканинами, впливають конструкція імплантату, характеристики поверхні імплантату, стан кістки реципієнта, хірургічна техніка встановлення імплантату, навички оператора та умови догляду за імплантатами в порожнини рота [4; 5].

Не зважаючи на високі показники середнього виживання імплантатів до 94,6 %, запальні ускладнення навколо встановлених імплантатів зустрічаються у 80 % пацієнтів [6; 7]. Періімплантатні інфекції є частою причиною «втрати» імплантату; вони класифікуються як періімплантний мукозит і періімплантит [8]. Всесвітній семінар 2017 року з класифікації пародонту та періімплантних захворювань і Європейська федерація пародонтології (EFP) визначили періімплантит як патологічний стан, що виникає в оточуючих дентальні імплантати тканинах, характеризується ознаками зовнішнього запалення і прогресуючою втратою кісткової тканини [9–14]. Згідно з останніми рекомендаціями, діагноз періімплантний мукозит може бути встановлений при наявності кровотечи при зондуванні або при нагноєнні слизової навколо імплантату без рентгенологічних знаків втрати об'єму кістки, або незначною горизонтальною резорбцією кортикальної кістки [14; 15].

Хоча пародонтит і періімплантатні ураження мають схожість у своєму походженні та демонструють подібні клінічні ознаки, з патофізіологічної точки зору представляють різні сутності [16; 17]. З гістологічної та імунофізіологічної точки зору є деякі важливі відмінності, які роблять

дентальні імплантати більш сприйнятливими до інфекцій порожнини рота. Тоді як природні зуби розміщені в альвеолах за допомогою періодонтальної зв'язки, остеоінтегровані імплантати мають пряме з'єднання з кісткою, що зменшує кровотік судин окістя і, як наслідок, обмежує можливість клітинного імунітету для боротьби з поточною бактеріальною інфекцією [18; 19].

Важливим питанням залишається стандартизація профілактики та терапії запальних ускладнень у ділянках встановлених імплантатів [20].

**Метою** даного огляду було об'єднання даних про особливості лікування періімплантних мукозитів, що надані у публікаціях останніх років.

**Методи дослідження.** Огляд популярної наукової літератури останніх років, що вмістить мега-аналітичні дослідження ефективності антибактеріальної терапії періімплантиту.

**Результати і обговорення.** Для розвитку періімплантиту необхідно створення на поверхні імплантату біоплівки ранньокolonізуючими штамми сапрофітів порожнини рота, переважно *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis* і *Streptococcus oralis*. Оральні стрептококи виробляють арсенал адгезивних молекул, які дозволяють їм ефективно колонізувати поверхні імплантату та підготувати відповідне середовище для зчеплення патогенних бактерій як *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* і *Treponema socranskii* [21; 22].

Періімплантаційна мікробіота є іншою бактеріальною екосистемою в порівнянні з мікробіотою пародонту: вона мізерна за мікробною різноманітністю, але кількісно багатіша деякими видами. Зміни у складі мікробіоти спостерігаються при переході від здорового стану до періімплантиту [23; 24]. Деякі дослідники стверджують, що основні відмінності мікробіоти порожнини рота навколо імплантату порівняно з пародонтальною мікробіотою у наявності таких патогенів, як *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus aureus* [25]. Це дані підтверджуються більш пізніми роботами, що визначили наявність більшої кількості *Staphylococcus pettenbergeri* та *Staphylococcus hominis* у ділянках з періімплантитом порівняно з ділянками з пародонтитом [26]. У ділянках запалення навколо імплантату відносно від здорових тканин спостерігаються нижчі концентрації *Prevotella* і *Leptotrichia* і більш високі концентрації *Actinomyces*, *Peptococcus*, *Campylobacter*, *Streptococcus nonmutans*, *Butyrivibrio*, *Butyrivibrio* [27; 28]. Таки бактерії, як

Filifactor зазвичай зустрічаються в ділянках з хронічним пародонтитом, а Dialister, Mogibacterium, Propionibacterium, Acinetobacter, Staphylococcus, Paludibacter і Bradyrhizobium були ідентифіковані тільки в здорових періімплантатних ділянках [29]

Через схожість у етіології та клініці більшість з лікувальних заходів пародонтиту проводиться і для періімплантиту [12; 9–11; 30]. Було запропоновано низку терапевтичних підходів до лікування періімплантиту, включаючи консервативне, хірургічне та комбіноване лікування. Серед заходів механічного усунення бактеріальній біоплівки на поверхні імплантату розглядається використання піскоструйної обробки поверхні імплантату, використання металевих або неметалевих кюрет, ультразвукового скалера з металевим або пластиковим наконечником [31]. Інші фізичні методи, такі як фототерапія та лазерна терапія, наприклад вуглекислий лазер, також було запропоновано для лікування періімплантиту [32; 33]. Для хімічного усунення біоплівки в основному використовують розчини хлоргексидину, перекисі водню, ватні кульки, змочені фізіологічним розчином і лимонною кислотою [34]. Вибір тактики оперативного втручання, резективний або регенеративний підхід, залежить від характеру дефекту м'яких тканин і морфології збереженої кістки навколо імплантату [35].

Аналіз літератури показав незадоволеність від результатів консервативних методами лікування періімплантиту, а довгострокові дані про результати після хірургічного лікування – лише незначно збільшують рівень кістки. Ні терапевтичні, ні хірургічні методи лікування періімплантитів не показали передбачених результатів [36–38].

Мікробна флора при періімплантиті має ширший спектр видів бактерій ніж при пародонтиті, біоплівка періімплантиту характеризується великою кількістю цитомегаловірусу людини та вірусу Епштейна–Барр. Тому для зменшення кількості патогенів і зміни складу бактеріальної біоплівки необхідні дози антибіотиків, що можуть стати критичним і потребують введенню пробіотиків [11; 13]. За даними літератури системний прийом антибіотиків у комбінації із хірургічними і терапевтичними заходами лікування мають позитивний вплив на запалення ясен, навіть після 12 місяців спостереження [39–41]. Найбільш поширеними антибіотиками, що використовують при лікуванні періімплантатних мукозитів були визначені тетрациклін, доксициклін і міноциклін; за ними йде метронідазол і амоксициліну [40; 42; 44].

Інформація з приводу ефективності антибіотиків локального використання різноманітна. Одні автори стверджують, що як їх окреме призначення, так і використання у поєднанні з іншими методами лікування не мали позитивного впливу на показники кровотечи періімплантатних тканин та глибини періімплантатних кишень [40; 45–47]. За даними літератури локально призначаються міноциклін місцевий («Арестин» у мікросферах, «Періоциклін» у мазі), гель доксицикліну («Атрідокс», «Лігосан»), лінкоміцин гель, ритроміцин гель, тетрациклінові ниті. Доведено, що «Актисит» і метронідазоловий гель «Елізол», що не достатньо знижують інтенсивність кровотечи із слизової оболонки навколо імплантатів при мукозитах [40; 44; 45; 47]. За даними результатів інших спостережень місцеве введення у періімплантатні борозни доксицикліну гіклату 8,5% «Атрідокс» із SPR-скейлінгом забезпечували кращі результати порівняно з механічною обробкою поверхні імплантату через 4 місяці спостереження [45]. Місцевий міноцикліновий гель із ультразвуковою обробкою, міноцикліну гідрохлорид + SPR-скейлінг і метронідазол (400 мг) + амоксицилін (500 мг) + SPR-скейлінг зменшують кровотечу із слизової на глибину кишень навколо імплантатів [42].

За останніми даними для системної (загальної) антибіотикотерапії в поєднанні з іншим видами лікування періімплантиту використовують різні схеми:

- амоксицилін (750 мг/12 год або 500 мг/8 год протягом 7 днів, або 500 мг/24 години на 1-му етапі та 250 мг/24 години протягом 2–4 днів + механічну санацію поверхні імплантату; 750 мг/12 год протягом 3 днів до операції та 7 днів після операції + відкритий кюретаж + резективні методи);
- азитроміцин (250 мг/12 год на день операції + 250 мг/24 год протягом 4 днів + відкритий кюретаж або 500 мг/24 год протягом 3 днів + терапевтична санація порожнини рота);
- метронідазол (250 мг/8 год протягом 7 днів + нехірургічна санація 500 мг/8 год протягом 7 днів + механічна обробка поверхні імплантату);
- амоксицилін (500 мг/8 год для 7 д) + метронідазол (400 мг/8 год протягом 7 дн) протягом 5–7 днів у поєднанні з нехірургічним лікуванням;
- кліндаміцин + метронідазол + азитроміцин + тетрациклін 4 тижні і метронідазол + амоксицилін + ципрофлоксацин + сульфаніламід + триметроприм + метронідазол протягом 2 тижнів із клаптевими операціями [43]. [41; 43; 48].

Використання азитроміцину (500 мг на 1 день та 250 мг на 2 та 4 дні +/- кюретаж + полірування гумової чашки +/- клаптеві операції; 500 мг/добу за 3 дні до операції + нарощування кістки та кюретаж), амоксицилін (1,5 г протягом 3 днів до операції та 7 днів після операції + клаптеві операції + реконструкція кістки + полірування гумової чашки + хлоргексидин 0,2%), та амоксицилін (500 мг/8 год протягом 14 днів) + метронідазол (400 мг/24 години протягом 14 днів) показало переваги в клінічних результатах [41]. Автори вказують на не ефективність амоксициліну (750 мг/12 год + хлоргексидин 0,2% + механічна обробка поверхні імплантату) і азитроміцину (250 мг/12 год протягом 2 днів і 250/24 год протягом 4 днів) [48].

Поєднання амоксициліну і метронідазолу в поєднанні з ультразвуковою обробкою (500 мг/8 год + 500 мг/24 год протягом 7 днів), видалення зубного нальоту та кюретажу (375 мг/8 год для 7 днів + 250 мг/8 год протягом 7 днів; 500 мг/8 год + 400 мг/24 год протягом 7 днів), а також введення кларитроміцину у поєднанні з протимікробною фотодинамічною терапією (500 мг/24 год для 3 d) значно зменшує запалення [42].

Лікування періімплантиту, спрямоване на зменшення мікробного навантаження, деконтамінацію поверхні зубного імплантату та усунення запалення слизової навколо імплантату [49–53].

Багато дослідників визначають малу ефективність від використання місцевих антибіотиків пов'язану із забезпеченням адекватній концентрації препарату на місці інфекції. Навпаки, системні антибіотики в поєднанні з консервативним або хірургічним лікуванням ефективні при лікуванні періімплантиту [41; 44; 48; 56]. Оскільки наразі немає чітких показань до застосування системних антибіотиків для лікування періімплантиту, їх застосування слід оцінювати ще більш обережно, враховуючи постійно зростаючий феномен антимікробної резистентності [43]. Деякі автори вважають, що використання системних антибіотиків як доповнення до хірургічних втручань при лікуванні періімплантиту не може бути виправдане в рамках стандартного протоколу лікування. Враховуючи патологічний характер періімплантиту, системні антибіотики можуть бути корисними як доповнення до хірургічного лікування у певних групах пацієнтів із імплантатами зі специфічними характеристиками поверхні. У цих випадках необхідно аналізувати користь та шкоду від призначення препаратів включаючи консультації спеціалістів охорони здоров'я [48].

Для зниження частоти ранніх невдач при негайній імплантації рекомендується передопераційне введення 2–3 г амоксициліну за годину до операції, а потім по 500 мг/ 8 годин протягом п'яти-семи днів. У разі алергії на пеніцилін краще уникати призначення кліндаміцину. У цих випадках рекомендується призначати азитроміцин 500 мг за годину до цього, а потім по 250 мг/24 години протягом п'яти-сім днів, кларитроміцин 500 мг за годину до цього і по 250 мг/12 годин протягом п'яти-семи днів, або метронідазол 1 г за годину до операції, а потім 500 мг/6 год через п'ять–сім днів після операції. При негайній імплантації в ділянки з інфікуванням або без інфекції, слід лікувати як інфекційну патологію, через можливість субклінічного інфікування [55].

**Висновки.** Незважаючи на затвердження одних дослідників про достатність даних для обґрунтування наукового протоколу лікування антибіотиками з консервативними та хірургічними методами лікування [55], інша група авторів вказують на низьку ефективність системних та місцевих антибіотиків. Їх використання дозволяє незначно зменшити клінічні прояви гноетечи, рецесії, втрати маси кістки, приводить до зниження загальної кількості бактерій, та можуть спровокувати небажані явища. Відмова від призначення системних антибіотиків у випадку періімплантиту може сприяти рішенню проблеми стійкості до антибіотиків [56].

#### Література:

1. Sekerci, E., Lambrecht, J.T., Mukaddam, K., & Köhl, S. (2020). Status report on dental implantology in Switzerland. An updated cross-sectional survey. *Swiss Dent J.*, 130(6), 486–492.
2. Elani, H.W., Starr, J.R., Da Silva, J.D., & Gallucci, G.O. (2018). Trends in Dental Implant Use in the U.S., 1999–2016, and Projections to 2026. *J Dent Res.*, 97(13), 1424–1430. doi: 10.1177/0022034518792567.
3. Rausch, M.A., Shokoobi-Tabrizi, H., Wehner, C., Pippenger, B.E., Wagner, R.S., Ulm, C., Moritz, A., Chen, J., & Andrukhov, O. (2021). Impact of Implant Surface Material and Microscale Roughness on the Initial Attachment and Proliferation of Primary Human Gingival Fibroblasts. *Biology (Basel)*, 10(5), 356. doi: 10.3390/biology10050356.
4. Gao, X., Fraulob, M., & Haiat, G. (2019). Biomechanical behaviours of the bone-implant interface: a review. *J R Soc Interface*, 16(156):20190259. doi: 10.1098/rsif.2019.0259.
5. Barberi, J., & Spriano, S. (2021). Titanium and Protein Adsorption: An Overview of Mechanisms and Effects

- of Surface Features. *Materials (Basel)*, 14(7), 1590. doi: 10.3390/ma14071590.
6. Romanos, G.E., & Weitz, D. (2012). Therapy of peri-implant diseases. Where is the evidence? *J Evid Based Dent Pract.*, 12(3), 204–8. doi: 10.1016/S1532-3382(12)70038-6.
7. Moraschini, V., Poubel, L.A., Ferreira, V.F., & Barboza, E. S. (2015). Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 44(3), 377–88. doi: 10.1016/j.ijom.2014.10.023.
8. Rokaya, D., Srimanepong, V., Wisitrasameewon, W., Humagain, M., & Thunyakitpisal, P. (2020). Peri-implantitis Update: Risk Indicators, Diagnosis, and Treatment. *Eur J Dent*, 14(4):672–682. doi: 10.1055/s-0040-1715779.
9. Di Spirito, F., lo Giudice, R., Amato, M., di Palo, M.P., D'Ambrosio, F., Amato, A., & Martina, S. (2022). Inflammatory, Reactive, and Hypersensitivity Lesions Potentially Due to Metal Nanoparticles from Dental Implants and Supported Restorations: An Umbrella Review. *Appl. Sci.*, 12, 11208. doi: 10.3390/app122111208.
10. Di Spirito, F., Schiavo, L., Pilone, V., Lanza, A., Sbordone, L., & D'Ambrosio, F. (2021). Periodontal and Periimplant Diseases and Systemically Administered Statins: A Systematic Review. *Dent J.*, 9, 100. doi: 10.3390/dj9090100.
11. Di Spirito, F., Pelella, S., Argentino, S., Sisalli, L., & Sbordone, L. (2022). Oral Manifestations and the Role of the Oral Healthcare Workers in COVID-19. *Oral Dis.*, 28, 1003–1004. doi: 10.1111/odi.13688.
12. Giannobile, W.V., Jung, R.E., & Schwarz, F. (2018). Groups of the 2nd Osteology Foundation Consensus Meeting. Evidence-based knowledge on the aesthetics and maintenance of peri-implant soft tissues: Osteology Foundation Consensus Report Part I-Effects of soft tissue augmentation procedures on the maintenance of peri-implant soft tissue health. *Clin Oral Implants Res.*, 29(15)7–10. doi: 10.1111/clr.13110.
13. Amato, M., Di Spirito, F., D'Ambrosio, F., Boccia, G., Moccia, G., De & Caro, F. (2022). Probiotics in Periodontal and Peri-Implant Health Management: Biofilm Control, Dysbiosis Reversal, and Host Modulation. *Microorganisms*, 10, 2289. doi: 10.3390/microorganisms10112289.
14. Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M.G., Avila-Ortiz, G. et al. & (2018). 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(20), 286–291. doi: 10.1111/jcpe.12957.
15. Heitz-Mayfield, L.J.A., & Salvi, G.E. (2018). Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.*, 45(20), 237–245. doi: 10.1111/jcpe.12953.
16. Salvi, G.E., Stähli, A., Imber, J.C., Sculean, A., & Roccuzzo, A. (2023). Physiopathology of peri-implant diseases. *Clin Implant Dent Relat Res.*, 25(4), 629–639. doi: 10.1111/cid.13167.
17. Tafuri, G., Santilli, M., Manciocchi, E., Rexhepi, I., D'Addazio, G., Caputi, S., & Sinjari, B. (2023) A systematic review on removal of osseointegrated implants: an update. *BMC Oral Health*, 23, 756 <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03438-5>.
18. Belibasakis, G.N. (2014). Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Arch Oral Biol.*, 59(1), 66–72. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.09.013.
19. Belibasakis, G.N., & Manoil, D. (2021). Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis. *J Dent Res.*, 100(1), 21–28. doi: 10.1177/0022034520949851.
20. Shiba, T., Watanabe, T., Kachi, H., Koyanagi, T., Maruyama, N., Murase, K., Takeuchi, Y., Maruyama, F., Izumi, Y., & Nakagawa, I. (2016). Distinct interacting core taxa in co-occurrence networks enable discrimination of polymicrobial oral diseases with similar symptoms. *Sci Rep.*, 8, 6, 30997. doi: 10.1038/srep30997.
21. Fischer, N.G., & Aparicio, C. (2021). The salivary pellicle on dental biomaterials. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 200, 111570. doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111570.
22. Barão, V.A.R., Costa, R.C., Shibli, J.A., Bertolini, M., & Souza, J.G.S. (2022). Emerging titanium surface modifications: The war against polymicrobial infections on dental implants. *Braz Dent J.*, 33(1), 1–12. doi: 10.1590/0103-6440202204860.
23. Butera, A., Pascadopoli, M., Pellegrini, M., Gallo, S., Zampetti, P., & Scribante, A. (2022). Oral Microbiota in Patients with Peri-Implant Disease: A Narrative Review. *Appl. Sci.*, 12, 3250 <https://doi.org/10.3390/app12073250>
24. Salgado-Peralvo, A.O., Peña-Cardelles, J.F., Kewalramani, N., Mateos-Moreno, M.V., Jiménez-Guerra, Á. & et al. (2021). Preventive Antibiotic Therapy in the Placement of Immediate Implants: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*, 22, 11(1), 5. doi: 10.3390/antibiotics11010005.
25. Rodríguez, Sánchez, F., Rodríguez, Andrés, C., & Arteagoitia, I. (2018). Which antibiotic regimen prevents implant failure or infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg.*, 46(4), 722–736. doi: 10.1016/j.jcms.2018.02.004.
26. Alenezi, A., & Chrcanovic, B. (2020). Effects of the local administration of antibiotics on bone formation on implant surface in animal models: A systematic review and meta-analysis. *Jpn Dent Sci Rev.*, 56(1), 177–183. doi: 10.1016/j.jdsr.2020.09.003.
27. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I. & et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.*, 29, 372, n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
28. Ye, M., Liu, W., Cheng, S., & Yan, L. (2023). Efficacy of Adjunctive Chlorhexidine in non-surgical treatment of Peri-Implantitis/Peri-Implant Mucositis: An updated systematic review and meta-analysis. *Pak J Med Sci.*, 39(2), 595–604. doi: 10.12669/pjms.39.2.7253.

29. Khan, A., Goyal, A., Currell, S.D., & Sharma, D. (2020). Management of Peri-Implantitis Lesions without the Use of Systemic Antibiotics: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*, 14, 8(3), 106. doi: 10.3390/dj8030106.
30. Tonetti, M.S., Greenwell, H., & Kornman, K.S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J. Periodontol.*, 89, 159–172. doi: 10.1002/JPER.18-0006.
31. Di Spirito, F., Toti, P., Brevi, B., Martuscelli, R., Sbordone, L., & Sbordone, C. (2019). Computed Tomography Evaluation of Jaw Atrophies Before and After Surgical Bone Augmentation. *Int. J. Clin. Dent.*, 12, 259–270.
32. Romanos, G., Ko, H.H., Froum, S., & Tarnow, D. (2009). The use of CO(2) laser in the treatment of peri-implantitis. *Photomed. Laser Surg.*, 27, 381–386. doi: 10.1089/pho.2008.2280.
33. Natto, Z.S., Aladmawy, M., Levi, P.A., Jr., & Wang, H.L. (2015). Comparison of the efficacy of different types of lasers for the treatment of peri-implantitis: A systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant*, 30, 338–345. doi: 10.11607/jomi.3846.
34. Di Spirito, F. (2022). Oral-Systemic Health and Disorders: Latest Prospects on Oral Antisepsis. *Appl. Sci.*, 12, 8185. doi: 10.3390/app12168185.
35. Chala, M., Anagnostaki, E., Mylona, V., Chalas, A., Parker, S., & Lynch, E. (2020). Adjunctive Use of Lasers in Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis Treatment: A Systematic Review. *Dent. J.*, 8, 68. doi: 10.3390/dj8030068.
36. Faggion, C.M., Jr., Chambrone, L., Listl, S., & Tu, Y.K. (2013). Network meta-analysis for evaluating interventions in implant dentistry: The case of peri-implantitis treatment. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 15, 576–588. doi: 10.1111/j.1708-8208.2011.00384.x.
37. Renvert, S., Polyzois, I., & Clafey, N. (2012). Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clin. Oral. Implant. Res.*, 23, 84–94. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02554.
38. Keeve, P.L., Koo, K.T., Ramanauskaite, A., Romanos, G., Schwarz, F., Sculean, A., & Khoury, F. (2019). Surgical treatment of peri-implantitis with non-augmentative techniques. *Implant. Dent.*, 28, 177–186. doi: 10.1097/ID.0000000000000838.
39. Mishler, O.P., & Shiau, H.J. (2014). Management of peri-implant disease: A current appraisal. *J. Evid. Based Dent. Pract.*, 14, 53–59. doi: 10.1016/j.jebdp.2014.04.010.
40. Passarelli, P.C., Netti, A., Lopez, M.A., Giaquinto, E.F., De Rosa, G., Aureli, G., Bodnarenko, A., Papi, P., Starzyńska, A., Pompa, G., & et al. (2021). Local/Topical Antibiotics for Peri-Implantitis Treatment: A Systematic Review. *Antibiotics*, 10, 1298. doi: 10.3390/antibiotics10111298.
41. Wang, Y., Chen, C.Y., Stathopoulou, P.G., Graham, L.K., Korostoff, J., & Chen, Y.W. (2022). Efficacy of Antibiotics Used as an Adjunct in the Treatment of Peri-implant Mucositis and Peri-implantitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.*, 37, 235–249. doi: 10.11607/jomi.922.
42. Zhao, Y., Pu, R., Qian, Y., Shi, J., & Si, M. (2021). Antimicrobial photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct in the treatment of periodontitis and peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. *Photo-diagnosis Photodyn. Ther.*, 34, 102231. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102231.
43. Toledano-Osorio, M., Vallecillo, C., Toledano, R., Aguilera, F.S., Osorio, M.T., Muñoz-Soto, E., García-Godoy, F., & Vallecillo-Rivas, M. (2022). A Systematic Review and Meta-Analysis of Systemic Antibiotic Therapy in the Treatment of Peri-Implantitis. *Int J Environ Res Public Health*, 26, 19(11), 6502. doi: 10.3390/ijerph19116502.
44. Toledano, M., Osorio, M.T., Vallecillo-Rivas, M., Toledano-Osorio, M., Rodríguez-Archilla, A., Toledano, R., & Osorio, R. (2021). Efficacy of local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.*, 113, 103790. doi: 10.1016/j.jdent.2021.103790.
45. Esposito, M., Coulthard, P., Oliver, R., Thomsen, P., & Worthington, H.V. (2003). Antibiotics to prevent complications following dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev.*, 3, CD004152. doi: 10.1002/14651858.
46. Esposito, M., Grusovin, M.G., & Worthington, H.V. (2013). Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013(7), CD004152. doi: 10.1002/14651858.CD004152.pub4.
47. Esposito, M., Grusovin, M.G., Tzanetza, E., Piatelli, A., & Worthington, H.V. (2010). Interventions for replacing missing teeth: treatment of perimplantitis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 16(6), CD004970. doi: 10.1002/14651858.
48. Øen, M., Leknes, K.N., Lund, B., & Bunæs, D.F. (2021). The efficacy of systemic antibiotics as an adjunct to surgical treatment of peri-implantitis: A systematic review. *BMC Oral Health.*, 21, 666. doi: 10.1186/s12903-021-02020-1.
49. Thakkar, J., Oh, J., Inglehart, M., & Arovnich, S. (2017). Etiology, Diagnosis and Treatment of Peri-Implantitis—A National Survey of AAOMS Members. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 75, 355–356. doi: 10.1016/j.joms.2017.07.050.
50. Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M.G., Avila-Ortiz, G., & et al. (2018). 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, 286–291. doi: 10.1111/jcpe.12957.
51. Mishler, O.P., & Shiau, H.J. (2014). Management of peri-implant disease: A current appraisal. *J. Evid. Based Dent. Pract.*, 14, 53–59. doi: 10.1016/j.jebdp.2014.04.010.
52. Mombelli, A., Müller, N., & Cionca, N. (2012). The epidemiology of peri-implantitis. *Clin. Oral Implants Res.*, 23(6), 67–76. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x.

53. Rokaya, D., Srimaneepong, V., Wisitrasameewon, W., Humagain, M., & Thunyakitpisal, P. (2020). Peri-implantitis Update: Risk Indicators, Diagnosis, and Treatment. *Eur. J. Dent.*, 14, 672–682. doi: 10.1055/s-0040-1715779.
54. Rodrigues, R.M., Gonçalves, C., Souto, R., Feres-Filho, E.J., Uzeda, M., & Colombo, A.P. (2004). Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 31, 420–427. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00493.x.
55. Salgado-Peralvo, A.O., Peña-Cardelles, J.F., Kewalramani, N., Mateos-Moreno, M.V., Jiménez-Guerra, Á., Velasco-Ortega, E., Uribarri, A., Moreno-Muñoz, J., Ortiz-García, I., Núñez-Márquez, E., & Monsalve-Guil, L. (2021). Preventive Antibiotic Therapy in the Placement of Immediate Implants: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*, 11(1), 5. doi: 10.3390/antibiotics11010005.
56. Toledano-Osorio, M., Vallecillo, C., Toledano, R., Aguilera, F.S., Osorio, M.T., Muñoz-Soto, E., García-Godoy, F., & Vallecillo-Rivas, M. (2022). A Systematic Review and Meta-Analysis of Systemic Antibiotic Therapy in the Treatment of Peri-Implantitis. *Int J Environ Res Public Health.*, 19(11), 6502. doi: 10.3390/ijerph19116502.