

ZASTOSOWANIE TERAPII FOTODYNAMICZNEJ W LECZENIU ZAPALENIA PRZYŻĘBIA – PRZEGLĄD LITERATURY

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PERIODONTITIS – LITERATURE SURVEY

Piotr Porwoł^{1*}, Magdalena Krupka¹, Anna Dyrała¹, Marta Kaleta-Richter²,
Kamila Cylupa¹, Aleksandra Kawczyk-Krupka¹, Aleksander Sieroń¹

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii
i Medycyny Fizykalnej, 41-902 Bytom, ul. Batorego 15

² Szpital Specjalistyczny w Zabrze, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Alergologii,
41-800 Zabrze, ul. Curie-Skłodowskiej 10

* e-mail: porwolpiotrnt@gmail.com

STRESZCZENIE

Celem pracy jest przedstawienie dostępnych informacji o zastosowaniu i skuteczności terapii fotodynamicznej w leczeniu zapalenia przyzębia. W literaturze przedmiotu opisano korzystny wpływ włączenia terapii fotodynamicznej (PDT) do leczenia zapalenia przyzębia. Szczególnie dużą skuteczność PDT zaobserwowano, w aspekcie zmniejszania liczebności typowych patogenów, bez konieczności stosowania antybiotykoterapii, w próbkach z jamy ustnej pobranych po przeprowadzeniu terapii fotodynamicznej oraz w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro*. Najczęściej obserwowanym efektem było zmniejszenie krwawienia z dziąseł, będące jednym z elementów oceny nasilenia stanu zapalnego. W badaniach na szczurach wykazano ograniczenie zaniku kostnego. Efekty tych badań zachęcają do dalszego zgłębiania możliwości zastosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu zapalenia przyzębia.

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, zapalenie przyzębia

ABSTRACT

The aim of the study is to present the available information on the use and effectiveness of the photodynamic therapy (PDT) in the treatment of periodontitis. In the literature beneficial effects of including photodynamic therapy in treatment of periodontitis, are described. A particularly high efficiency of PDT was observed in terms of reducing the number of common pathogens without the use of antibiotics in samples taken from the oral cavity after photodynamic therapy, and in studies carried out *in vitro*. The most commonly observed effect was a reduction in bleeding gums, which is one of the criteria for assessing the severity of inflammation. Tests on rats shows reduction of bone loss. The results of these tests are encouraging to explore the possibilities of application

of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis.

Keywords: photodynamic therapy, periodontitis

1. Wstęp

W niniejszej pracy przeanalizowano dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowaniu terapii fotodynamicznej w leczeniu zapalenia przyzębia. Odniesiono się również do wyników badań na zwierzętach oraz na koloniach bakteryjnych w warunkach *in vitro*. Zapalenie przyzębia powoduje stopniową utratę stabilności zęba i w końcowym efekcie może powodować jego wypadnięcie. W rozwoju choroby biorą udział bakterie zasiedlające jamę ustną, a także mechanizmy związane z nadmierną reakcją układu odpornościowego.

Terapia fotodynamiczna stosowana jest w leczeniu stanów przednowotworowych i nowotworów, między innymi skóry, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, dróg moczowych. Polega na wzbudzeniu odpowiedniego fotouczulacza promieniowaniem świetlnym o odpowiednio dobranej długości fali. Aktywacja fotouczulacza uruchamia kaskadę reakcji fotocytotoksycznych, doprowadzając do wybiórczego niszczenia struktur komórkowych w obszarze zmian patologicznych. W wyniku wzbudzenia fotouczulacza powstają czynniki toksyczne (tlen singletowy i wolne rodniki) które powodują niszczenie tkanek na drodze apoptozy i nekrozy [1].

Głównym celem reaktywnych form tlenu w komórce są białka. PDT powoduje ich fragmentację oraz di-i multipolimeryzację, przez co w komórkach dochodzi do gromadzenia zmienionych przestrzennie agregatów proteinowych, zwłaszcza w siateczce śródplazmatycznej. Zjawisko to zwane jest stresem siateczki śródplazmatycznej (ang. *ES stress*). Stres siateczki śródplazmatycznej doprowadza do aktywacji reakcji nieprawidłowo sfałdowanych białek (ang. *UPR unfolded protein response*). Te dwa zjawiska są odpowiedzialne za indukcję apoptozy zależnej od aktywacji kaspazy.

Apoptoza uznawana jest za fizjologiczną śmierć komórki, a w porównaniu z martwicą jest procesem o wiele bardziej „subtelny”- komórka oddziela się od innych, obkurcza, a w jądrze komórkowym następuje zagęszczenie chromatyny, następnie rozpad jądra z wytworzeniem tzw. ciałek apoptycznych (fragmenty zagęszczonej chromatyny, organelli, cytoplazmy otoczone błoną komórkową). Destrukcja tkanki, indukowana terapią fotodynamiczną, stanowi efekt nie tylko bezpośredniego działania poprzez generację reaktywnych form tlenu, lecz także wtórnych zdarzeń, do których zalicza się uszkodzenie i dezorganizację mikrokrążenia oraz aktywację procesów zapalnych oraz immunologicznych, przyczyniających się do miejscowych oraz ogólnoustrojowych mechanizmów długoterminowej kontroli wzrostu i rozprzestrzenienia się guza.

Spośród wymienionych sposobów działania, efekt immunostymulujący wydaje się być unikalny, zważywszy, że wciąż poszukuje się metod terapii przewlekłych stanów zapalnych, opornych na klasyczne metody leczenia, zwłaszcza, że przewlekły stan zapalny może być czynnikiem powodującym transformację nowotworową zmienionych zapalnie tkanek

Większość protokołów badawczych PDT dotyczy leczenia zmian powierzchniowych różnych narządów oraz zastosowania PDT śródoperacyjnie jako metody adjuwantowej terapii guzów w obrębie głowy, szyi, mózgu, piersi, płuc, przewodu pokarmowego oraz dróg moczowo-płciowych.

2. Badania kliniczne nad skutecznością terapii fotodynamicznej w zapaleniach przyzębia.

Głębokość kieszonki dziąsłowej czyli przestrzeń między dziąsłem a korzeniem jest jednym ze wskaźników oceny nasilenia zapalenia przyzębia. U osoby zdrowej kieszonka ta ma zazwyczaj około 1 mm głębokości, natomiast przy zapaleniu przyzębia głębokość ta może dochodzić do 10 mm, stwarzając tym samym dogodną przestrzeń do gromadzenia się resztek pokarmów i wzrostu bakterii. Wskaźnik ten jest najczęściej oceniany [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. G.A. Noro Filho i wsp. z Uniwersytetu w Paulista przeprowadzili badanie u pacjentów zarażonych wirusem HIV, uzyskując zmniejszenie głębokości kieszonki o $1,4 \pm 0,5$ mm po zastosowaniu PDT ze skalaniem i wygładzaniem korzeni zębowych (SRP), natomiast leczenie przy pomocy tylko SRP

spowodowało zmniejszenie kieszonki o $0,3 \pm 0,5$ mm ($p < 0,05$) [2]. W kolejnej publikacji przeprowadzono badanie u 20 palaczy porównując efekty leczenia po terapii łączonej (SRP + PDT) z samym SRP. Uzyskano zmniejszenie głębokości kieszonki z $5,6 \pm 0,83$ mm do $3,84 \pm 0,85$ mm po terapii łączonej, przy czym po SRP uzyskano spadek z $5,35 \pm 0,46$ mm do $3,90 \pm 0,75$ mm (mediana odpowiednio z 5,40 do 3,60 mm i 5,13 do 3,75 mm) przy $p = 0,028$ [3]. W badaniu M. Lulic i wsp. przeprowadzono roczną obserwację 10 pacjentów z łącznie 70 kieszonkami o głębokości ≥ 5 mm, przydzielonych losowo do dwutygodniowego leczenia (5 kuracji: 0, 1, 2, 7, 14 dzień) z zastosowaniem PDT lub tylko fotouczulacza bez naświetlania. W ocenie efektów leczenia stwierdzono redukcję głębokości kieszonek dziąsłowych na korzyść PDT wynoszącą $0,67 \pm 0,34$ mm ($p = 0,01$), natomiast w grupie bez naświetlania wyniki były nieistotne statystycznie (redukcja głębokości o $0,04 \pm 0,33$ mm) [6]. G. Mettraux i J. Hüsler przeprowadzili badanie u 19 wcześniej nieleczonych pacjentów. W obu grupach przeprowadzono SRP, w grupie badanej dodatkowo zastosowano PDT bezpośrednio po SRP oraz po 2 i 6 miesiącach, w grupie kontrolnej zamiast PDT stosowano płukanie roztworem Ringera. Redukcja głębokości kieszonki dziąsłowej na zakończenie badania w grupie badanej wynosiła $2,1 \pm 1,4$ mm a w grupie kontrolnej $1,5 \pm 1,6$ mm [17]. Jedynie w badaniu, które objęło 36 pacjentów uzyskano po trzech miesiącach lepsze wyniki po zastosowaniu połączenia SRP z antybiotykoterapią ($3 \times$ dziennie, 375 mg amoksyliny z 250 mg metronidazolu) przez siedem dni niż przy codziennym stosowaniu przez tydzień SRP z PDT [14]. W pozostałych publikacjach nie zauważono istotnych różnic pomiędzy obserwowanymi grupami.

Obecność płytki nazębnej (ang. *visible plaque index* or *full mouth plaque index*) była oceniana w 7 badaniach [3, 4, 8, 9, 10, 16, 18]. W badaniu przeprowadzonym na Uniwersytecie w Sao Paulo 18 pacjentów zostało przydzielonych do przeprowadzenia u nich leczenia z zastosowaniem PDT, a 16 do grupy placebo. Zanotowano w tym badaniu statystycznie znaczącą poprawę po zastosowaniu PDT, jednakże to nie odbiegała ona od efektów w grupie z placebo [16]. W żadnym z powyższych badań nie odnotowano statystycznie znaczących różnic odnośnie wpływu PDT na obecność płytki nazębnej pomiędzy poszczególnymi grupami.

Krwawienie dziąseł analizowano przy użyciu wskaźnika krwawienia (ang. *gingival bleeding index*). W tym badaniu każdy ząb jest delikatnie zgłębnikowany w okolicy dziąseł w 6 miejscach, po czym zlicza się wszystkie miejsca, w których wystąpiło krwawienie, a następnie dzieli przez liczbę wszystkich miejsc zgłębnikowanych, a otrzymany wynik mnoży się przez 100, aby otrzymać wynik w procentach materiału [4, 7, 8, 9, 18]. N. Christodoulides i wsp. na grupie 24 pacjentów, w której każdego pacjenta włączono do obu grup, stosując na wybranych zębach tylko SRP (grupa kontrolna) lub SRP z terapią fotodynamiczną (grupa badana) odnotowali, wyraźne zmniejszenie występowania krwawienia w zębach należących do grupy badanej [8]. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnic pomiędzy zastosowanymi metodami leczenia.

Obecność krwawienia przy delikatnym zgłębnikowaniu jest jednym z elementów ocenianych przy określaniu wskaźnika zapalenia dziąseł. Jest ona brana pod uwagę przy ocenie wyników badań opisanych w licznych publikacjach [3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 18, 19, 20]. W badaniu przeprowadzonym przez L. Ge i wsp. 54 pacjentów przydzielono do trzech różnych grup: tylko SRP, SRP z zastosowaniem jednej terapii fotodynamicznej, SRP z zastosowaniem dwóch terapii fotodynamicznych. O ile po 6 tygodniach od leczenia nie odnotowano różnic co do zmniejszenia się powyższych wskaźników, to w 12 tygodniu po leczeniu różnica na korzyść terapii łączonej była znacząca [5]. M. Lulic i wsp. w badaniu na 10 pacjentach z łącznie 70 zębami ze stanem zapalnym, przydzielonych do grup, jak już wcześniej opisano, odnotowali spadek obecności krwawienia z 97% do 64%, 67% i 77% po odpowiednio 3, 6 i 12 miesiącach. W grupie kontrolnej nie odnotowano poprawy po leczeniu [6]. M. Petelin i wsp. porównywali skuteczność SRP, oczyszczania przy użyciu ultradźwięków (US) i połączenia US z PDT. Oceny efektów leczenia dokonano po 3 i 12 miesiącach. W grupie, w której użyto PDT odnotowano większy spadek krwawienia po zgłębnikowaniu niż w pozostałych dwu grupach (odpowiednio US + PDT: z 25% do 13% po 3 miesiącach, a następnie do 9% po roku, US: 23%, 16%, 12% i SRP: 17%, 10%, 9%) [11]. W badaniu przeprowadzonym przez P. Chondros i wsp. 24 pacjentów losowo przydzielono do grupy badanej (SRP + PDT) lub kontrolnej (SRP). Przed leczeniem krwawienie przy delikatnym zgłębnikowaniu stwierdzono w $69 \pm 26\%$ badanych miejsc u pacjentów z grupy badanej i u $58 \pm 34\%$ u pacjentów z grupy kontrolnej

($p = 0,413$). Po 3 miesiącach po leczeniu odnotowano spadek występowania krwawienia w grupie badanej do $17 \pm 19\%$, a w grupie kontrolnej do $50 \pm 26\%$ wcześniej ocenianych miejsc ($p = 0,002$). Po 6 miesiącach uzyskano odpowiednio $19 \pm 22\%$ i $48 \pm 36\%$ ($p = 0,027$) [18]. W badaniu N. B. Arweiler i wsp. na 36 pacjentach z zastosowaniem wcześniej opisanej antybiotykoterapii jako grupy kontrolnej, stwierdzono gorsze wyniki po zastosowaniu PDT. Liczba miejsc, w których występowało krwawienie po zgłębnikowaniu spadła z 961 do 377 po antybiotykoterapii, a w grupie z PDT z 628 do 394 [14].

Nie wykazano zalet PDT w przypadku cofnięcia się dziąseł [4, 10, 12, 18]. W literaturze opisano liczne badania dotyczące utraty klinicznego poziomu przyczepu połączenia łącznotkankowego pomiędzy połączeniem szkliwo-cementowym a dnem kieszonki przyzębnej, jeśli połączenie jest zasłonięte [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20]. Można to również przedstawić jako różnicę głębokości kieszonki dziąsłowej i odległości od szczytu dziąsła do połączenia szkliwo-cementowego. Jedyną grupą kontrolną, w której osiągnięto bardziej znaczącą poprawę po leczeniu niż w grupie z zastosowaniem terapii fotodynamicznej była grupa, w której zastosowano siedmiodniową antybiotykoterapię. W opisywanym powyżej badaniu z udziałem pacjentów zarażonych wirusem HIV odnotowano poprawę poziomu przyczepu łącznotkankowego w grupie z zastosowaniem SRP + PDT o $1,3 \pm 0,5$ mm, a w grupie kontrolnej (SRP) tylko o $0,2 \pm 0,7$ mm ($p < 0,05$) [2]. M. S. Al-Zahrani i wsp. w grupie 20 palaczy zaobserwowali korzystniejszy efekt leczenia po terapii łączonej (SRP + PDT) niż tylko po SRP. Dystans wynosił odpowiednio $6,30 \pm 1,44$ mm / $6,18 \pm 1,40$ mm przed leczeniem oraz $4,7 \pm 1,27$ mm / $4,80 \pm 1,45$ mm po leczeniu (mediany: $5,8$ mm / $6,13$ mm przed i $4,20$ mm / $4,87$ mm po leczeniu) dla $p = 0,044$ [3]. W badaniu przeprowadzonym przez M. Lulic i wsp. zaobserwowano korzystny wpływ PDT na ten wskaźnik. Po zastosowaniu terapii fotodynamicznej stwierdzono wzrost poziomu przyczepu łącznotkankowego o $0,52 \pm 0,31$ mm ($p = 0,01$). W grupie kontrolnej zmiana poziomu była nieistotna statystycznie i wynosiła $0,27 \pm 0,52$ mm [6]. W pozostałych badaniach pomimo zauważalnej poprawy po zastosowanym leczeniu w obu grupach, badany wskaźnik miał zbliżone wartości.

W analizowanych pracach badano również skuteczność terapii fotodynamicznej w redukcji całkowitej liczby bakterii, jak i poszczególnych gatunków bakterii. W kilku badaniach skupiono się na ogólnej ocenie obecności bakterii [4, 13, 17, 21]. W powyższych publikacjach wykazano większy spadek bakterii ($p < 0,05$) niż w grupach kontrolnych [4, 17, 21]. W badaniu, w którym u każdego pacjenta stwierdzono co najmniej jeden typ bakterii opornych na antybiotyki po leczeniu endodontycznym, odnotowano spadek liczby mikroorganizmów, ale tylko w trzech zębach nie stwierdzono obecności bakterii. W grupie badanej, po leczeniu endodontycznym w połączeniu z PDT uzyskano całkowitą eradykację bakterii opornych na antybiotyki, a wszystkie zęby były wolne od bakterii [21]. W powyżej przedstawionych pracach nie odnotowano, aby zastosowanie PDT dawało mniej korzystny wynik leczenia.

Zmniejszenie liczby poszczególnych bakterii znacząco większe w grupie badanej z zastosowaniem terapii fotodynamicznej uzyskano także w kolejnych eksperymentach [11, 17, 18, 19, 20]. M. Petelin i wsp. w badaniu na 27 pacjentach po 6 miesiącach od zastosowania w leczeniu połączenia US z PDT odnotowali mniej miejsc pozytywnych ze względu na obecność *Treponema denticola* niż tylko po SRP lub US ($p < 0,0001$). W kieszonkach dziąsłowych średniej głębokości (4-6 mm) połączenie US z PDT dało większą redukcję miejsc pozytywnych w przypadku *Tannerella forsythia* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* niż zastosowanie tylko oczyszczania mechanicznego [11]. M.F. Kolbe i wsp. po przeprowadzeniu badania na 22 pacjentach stwierdzili znaczące statystycznie zmniejszenie występowania *Porphyromonas gingivalis* po zastosowaniu PDT w porównaniu do grup, w których użyto tylko fotouczulacza lub SRP ($p < 0,05$) [19]. W badaniu przeprowadzonym przez V.H. Luchesi i wsp. z Uniwersytetu w Sao Paulo, porównano skuteczność PDT ($n = 16$) z użyciem tylko fotouczulacza ($n = 21$). Po 6 miesiącach od zastosowanego leczenia przeprowadzono badanie PCR w czasie rzeczywistym i stwierdzono znaczące zmniejszenie *P. gingivalis* i *T. forsythia* tylko u pacjentów po PDT ($p < 0,05$) [20]. G. Mettraux i J. Hüsler w badaniu na 19 pacjentach, z metodyką opisaną wcześniej, w ocenie po 6 miesiącach stwierdzili mniejszą liczbę bakterii *T. denticola* w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną [17]. P. Chondros i wsp. przeprowadzili badanie na 24 pacjentach przydzielonych losowo do leczenia z zastosowaniem SRP + PDT lub tylko SRP.

W kontroli, 3 i 6 miesięcy po leczeniu zaobserwowali niższe miana bakterii *Eubacterium nodatum* i *Fusobacterium nucleatum* u pacjentów, u których zastosowano PDT. W tym samym badaniu w ocenie przeprowadzonej po 3 miesiącach zauważono wyższe miana bakterii z gatunku *Capnocytophaga* species i *Eikenella corrodens* wśród pacjentów, u których stosowano PDT. Jednakże w badaniu przeprowadzonym po 6 miesiącach ich występowanie było niższe niż we wcześniejszej ocenie, i niż w grupie, w której zastosowano tylko SRP [18]. W pozostałych badaniach uzyskano poprawę po PDT, jednak nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy grupami. Jedynie w badaniu przeprowadzonym przez Polansky i wsp. liczby bakterii przed i po leczeniu w obu grupach były zbliżone [7].

W części przeprowadzonych i opisanych w publikacjach badań oceniano wpływ zastosowania terapii fotodynamicznej na poziomy określonych białek w naświetlanych miejscach objętych zapaleniem przyzębia. W pracy Ge L.H. i wsp. z Shanghai Jiao Tong University oznaczono poziomy interleukiny IL-1beta (IL-1 β) oraz metaloproteinazy MMP-8 w 6 i 12 tygodniu po PDT u 58 osób [22]. Po 6 tygodniach odnotowano znaczny spadek powyższych czynników u wszystkich pacjentów bez istotnych różnic między grupami. W 12 tygodniu stwierdzono dalszy spadek poziomu białek tylko wśród pacjentów, u których zastosowano PDT

Badanie wykonane przez M.F. Kolbe i wsp. na 22 osobach z przydzieleniem poszczególnych obszarów jamy ustnej do różnych grup, wykazało w miejscach zastosowania terapii fotodynamicznej znaczący wzrost przeciwzapalnej interleukiny IL-4 oraz spadek prozapalnych interleukin IL-6 i IL-1 β w porównaniu do grupy, u której stosowano w monoterapii SRP, bądź tylko fotouczulacz [19]. Wykazano również wzrost poziomu interferonu gamma (IFN- γ) i IL-1 β oraz spadek interleukiny 10 (IL-10) w miejscach, w których stosowano tylko fotouczulacz. R. Pourabbas i wsp. z Tabriz University of Medical Sciences przeprowadzili badanie na 22 pacjentach, u których poszczególne zęby po przeciwnych stronach jamy ustnej zostały zakwalifikowane do zastosowania PDT z SRP lub tylko SRP. Poziomy IL-1 β , czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), metaloproteinazy MMP-8 i-9 oznaczono przed terapią oraz 3 miesiące po leczeniu [12]. Korzystny efekt przeciwzapalny odnotowano we wszystkich grupach dla poziomu wszystkich powyższych białek. Po terapii SRP + PDT zaobserwowano różnicę w poziomie czynnika TNF- α .

Ostatnie omawiane badanie objęło 37 osób [20]. Grupę badaną stanowiło 16 pacjentów, u których zastosowano tylko PDT, a w grupie kontrolnej 21 osób podano tylko fotouczulacz. Poziomy białek były oznaczane przed badaniem oraz trzy i sześć miesięcy po terapii. Odnośnie interleukin IL-4 i IL-10 stwierdzono ich podwyższone poziomy po sześciu miesiącach w obu grupach. Stężenia czynnika stymulującego wzrost granulocytów i makrofagów (GM-CSF), IL-8, IL-1 β i IL-6 spadły po trzech miesiącach tylko w grupie badanej. Natomiast IFN- γ był znacząco niższy po użyciu PDT, niż samego środka fotouczulającego. Po 6 miesiącach od leczenia, jedynie w przypadku IL-1beta stwierdzono utrzymywanie się znacząco niższych poziomów. Zestawienie metod leczenia przedstawiono w tabeli (p. tab. 1).

Tabela 1. Zestawienie metod leczenia opisywanych w poszczególnych publikacjach

Pozycja w piśmiennictwie	Autor	Liczba pacjentów	Zastosowane leczenie
[2]	Noro Filho G.A.	12	SRP + PDT / SRP (każdy pacjent w obu grupach)
[3]	Al-Zahrani M.S.	20	SRP + PDT / SRP (każdy pacjent w obu grupach)
[4]	Theodoro L.H.	33	SRP / SRP + fotouczulacz / SRP + PDT (każdy pacjent w każdej grupie)
[21]	Garcez A.S.	21	bakterie oporne na antybiotyki, najpierw SRP i antybiotyk - > ocena - > później PDT
[5]	Ge L.	58	SRP / SRP + I PDT / SRP + II PDT
[6]	Lulic M.	10	70 zębów 5 kursów w dwa tygodnie PDT / fotouczulacz + dla obu debridment (usuwanie płytki nazębnej)

[7]	Polansky R.	58	Subgingival ultrasound / ultrasound + PDT
[8]	Christodoulides N.	24	SRP + PDT / SRP
[22]	Ge L.H.	58	SPR + I PDT / SRP + II PDT / SRP
[9]	de Oliveira R.R.	10	PDT / SRP (każdy pacjent w obu grupach)
[10]	Chitsazi M.T.	24	SRP + PDT / SRP (każdy pacjent w obu grupach)
[11]	Petelin M.	24	Ultrasound + 3 × PDT / Ultrasound / SRP
[19]	Kolbe M.F.	22	PDT / fotouczulacz / SRP (każdy pacjent w obu grupach)
[12]	Pourabbas R.	22	SRP + PDT / SRP (każdy pacjent w obu grupach)
[13]	Rühling A.	54	PDT (25) / Ultrasound (29)
[14]	Arweiler N.B.	36	SRP + 1 × dziennie PDT / SRP + AB (amoksycylina + metronidazola 3 × dziennie) – przez 7 dni
[15]	Balata M.L.	22	Ultrasound + PDT / Ultrasound (każdy pacjent w obu grupach)
[20]	Luchesi V.H.	37	PDT (16) / fotouczulacz (21)
[16]	Carvalho V.F.	34	PDT (18) / placebo (16)
[17]	Mettraux G.	19	SRP + 3 × PDT / SRP + ringer solution (każdy pacjent w obu grupach)
[18]	Chondros P.	24	SRP + PDT / SRP

3. Badania *in vitro*

W piśmiennictwie opisano także badania, w których sprawdzano skuteczność PDT w zwalczaniu bakterii, biorących udział w rozwoju zapalenia przyzębia. *Actinomyces naeslundii* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* w postaci hodowli w zawiesinie, jak i biofilmu, poddawano oddziaływaniu fotodynamicznemu. Po zastosowanej terapii odnotowano znaczący spadek jednostek tworzących kolonie CFU (ang. *colony forming units*), wynoszący 90%. Po zastosowaniu oddziaływań fotomechanicznych (w wyniku działania ultrakrótkich impulsów światła laserowego) uzyskano dodatkowo 50% większą penetrację z zniszczeniem 99% bakterii *Actinomyces naeslundii* [23]. W przypadku *A. actinomycetemcomitans* uzyskano redukcję zawiesiny i biofilmu o odpowiednio 55% i 45% [24]. König i wsp. wykazali, że bakterie *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces odontolyticus* i *Porphyromonas gingivalis* wytwarzają protoporfirynę IX i są przez to naturalnie wrażliwe na naświetlanie światłem barwy czerwonej, co daje odpowiednio wskaźnik przeżycia na poziomach $0,58 \pm 0,09$, $0,30 \pm 0,04$ i $0,59 \pm 0,10$ [25]. Chan i wsp. udowodnili, że efekt fototerapii znacząco zależy od przyjętych parametrów dozymetrycznych [26]. Próbkę z *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* i *Streptococcus sanguis* poddano naświetlaniu laserem He-Ne (632,8 nm) o mocy 30 mW, 100 mW laserem półprzewodnikowym o długości fali 665 nm oraz 100 mW laserem półprzewodnikowym o długości fali 830 nm w obecności błękitu metylowego lub bez niego. Średnia skuteczność po zastosowaniu wynosiła 40%. Największą eliminację bakterii wynoszącą 95% uzyskano w przypadku *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, a nawet 99–100% w przypadku *P. gingivalis*, *P. intermedia* i *S. sanguis* po 60 sekundowej ekspozycji na promieniowanie o długości fali 665 nm i gęstości energii $21,2 \text{ J/cm}^2$ w obecności fotouczulacza. Skuteczność fototerapii może być znacząco obniżona w przypadku biofilmu z powodu utrudnienia penetracji fotouczulacza [27].

4. Badania na zwierzętach

Ocenę skuteczności PDT prowadzono między innymi w badaniach na szczurach [28, 29, 30]. W jednym z badań po 90 szczurów poddano działaniu 0,9% NaCl / dexametazonu jako czynnika immunosupresyjnego [28]. Kolejne badania przeprowadzono na szczurach zdrowych ($n = 120$)

i z wywołaną cukrzycą ($n = 120$) [29]. W dwóch pierwszych badaniach wszystkie szczury poddano SRP, a w grupie kontrolnej zastosowano roztwór 0,9% NaCl. W tych trzech badaniach uzyskano znaczący ($p < 0,05$) mniejszy zanik kostny po zastosowaniu PDT w porównaniu do pozostałych metod leczenia.

5. Podsumowanie

Coraz bardziej powszechne stosowanie PDT, zastosowanie nowych skuteczniejszych fotouczulaczy i źródeł światła, sprawiło, że rozszerzył się wachlarz wskazań poza onkologicznych do leczenia za pomocą PDT, czego przykładem może być leczenie schorzeń zapalnych o różnej etiologii. Aspekt ten ważny jest także z punktu widzenia możliwości wykorzystania PDT w leczeniu schorzeń zapalnych, mając na uwadze takie zalety jak: skuteczność, mała inwazyjność, bezpieczeństwo, dobra tolerancja leczenia oraz dobre efekty kosmetyczne.

Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa, dotyczącego zastosowania terapii fotodynamicznej w zapaleniach przyzębia, odnotowano największy wpływ terapii fotodynamicznej na zmniejszenie krwawienia po zglębniowaniu. Obiecujące efekty uzyskano w redukcji bakterii bez konieczności stosowania antybiotykoterapii oraz w zmianie poziomu cytokin w odpowiedzi przeciwzapalnej. Efekty powyższych badań dają nadzieję na szersze zastosowanie terapii fotodynamicznej w badaniach klinicznych u pacjentów z zapaleniem przyzębia, dla których ta nieinwazyjna metoda, bez potrzeby stosowania antybiotyków, może być alternatywą prowadzącą do ograniczenia lub ustąpienia stanu zapalnego.

LITERATURA

- [1] T. Osmałek, T. Gośliński: *Rozwój badań dotyczących fotodynamicznej terapii onkologicznej*, Farmacja Polska, vol. 65(8), 2009, s. 549–552.
- [2] G.A. Noro Filho, R.C. Casarin, M.Z. Casati, E.M. Giovani: *PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: a split-mouth, randomized clinical trial*, Lasers Surg Med., vol. 44(4), 2012, s. 296–302.
- [3] M.S. Al-Zahrani, O.N. Austah: *Photodynamic therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis in smokers*, Saudi Med J., vol. 32(11), 2011, s. 1183–1188.
- [4] L.H. Theodoro, S.P. Silva, J.R. Pires, G.H. Soares, A.E. Pontes, E.P. Zuza, D.M. Spolidório, B.E. de Toledo, V.G. Garcia: *Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up*, Lasers Med Sci., vol. 27(4), 2012, s. 687–693.
- [5] L. Ge, R. Shu, Y. Li, C. Li, L. Luo, Z. Song, Y. Xie, D. Liu: *Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis*, Photomed Laser Surg., vol. 29(1), 2011, s. 33–37.
- [6] M. Lulic, I. Leiggener Görög, G.E. Salvi, C.A. Ramseier, N. Mattheos, N.P. Lang: *One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial*, Clin Periodontol., vol. 36(8), 2009, s. 661–666.
- [7] R. Polansky, M. Haas, A. Heschl, G. Wimmer: *Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis*, Clin Periodontol., vol. 36(7), 2009, s. 575–580.
- [8] N. Christodoulides, D. Nikolidakis, P. Chondros, J. Becker, F. Schwarz, R. Rössler, A. Sculean: *Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial*, Periodontol., vol. 79(9), 2008, s. 1638–1644.
- [9] R.R. de Oliveira, H.O. Schwartz-Filho, A.B. Novaes, G.P. Garlet, R.F. de Souza, M. Taba, S.L. Scombatti de Souza, F.J. Ribeiro: *Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results*, Periodontol., vol. 80(1), 2009, s. 98–105.
- [10] M.T. Chitsazi, A. Shirmohammadi, R. Pourabbas, N. Abolfazli, I. Farhoudi, B. Daghigh Azar, F. Farhadi: *Clinical and Microbiological Effects of Photodynamic Therapy Associated with Non-surgical Treatment in Aggressive Periodontitis*, Dent Res Dent Clin Dent Prospects., vol. 8(3), 2014, s. 153–159.
- [11] M. Petelin, K. Perkič, K. Seme, B. Gašpirc: *Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis*, Lasers Med Sci., vol. 30(6), 2015, s. 1647–1656.
- [12] R. Pourabbas, A. Kashfimehr, N. Rahmanpour, Z. Babaloo, A. Kishen, H.C. Tenenbaum, A. Azarpazhooh: *Effects of photodynamic therapy on clinical and gingival crevicular fluid inflammatory biomarkers in chronic periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial*, Periodontol. vol. 85(9), 2014, s. 1222–1229.

- [13] A. Rühling, J. Fanghänel, M. Houshmand, A. Kuhr, P. Meisel, C. Schwahn, T. Kocher: *Photodynamic therapy of persistent pockets in maintenance patients-a clinical study*, Clin Oral Investig., vol. 14(6), 2010, s. 637–644.
- [14] N.B. Arweiler, M. Pietruska, A. Skurska, E. Dolińska, J.K. Pietruski, M. Bläs, T.M. Ausschill, A. Sculean: *Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study*, Schweiz Monatsschr Zahnmed., vol. 123(6), 2013, s. 532–544.
- [15] M.L. Balata, L.P. Andrade, D.B. Santos, A.N. Cavalcanti, R. Tunes Uda, P. Ribeiro Édel, S. Bittencourt: *Photodynamic therapy associated with full-mouth ultrasonic debridement in the treatment of severe chronic periodontitis: a randomized-controlled clinical trial*, Appl Oral Sci., vol. 21(2), 2013, s. 208–214.
- [16] V.F. Carvalho, P.V. Andrade, M.F. Rodrigues, M.H. Hirata, R.D. Hirata, C.M. Pannuti, G. De Micheli, M.C. Conde: *Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial*, Clin Periodontol., vol. 42(5), 2015, s. 440–447.
- [17] G. Mettraux, J. Hüsler: *Implementation of transgingival antibacterial photodynamic therapy (PDT) supplementary to scaling and root planing. A controlled clinical proof-of-principle study*, Schweiz Monatsschr Zahnmed., vol. 121(1), 2011, s. 53–67.
- [18] P. Chondros, D. Nikolidakis, N. Christodoulides, R. Rössler, N. Gutknecht, A. Sculean: *Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial*, Lasers Med Sci., vol. 24(5), 2009, s. 681–688.
- [19] M.F. Kolbe, F.V. Ribeiro, V.H. Luchesi, R.C. Casarin, E.A. Sallum, F.H. Jr Nociti, G.M. Ambrosano, F.R. Cirano, S.P. Pimentel, M.Z. Casati: *Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial*, Periodontol., vol. 85(8), 2014, s. 277–286.
- [20] V.H. Luchesi, S.P. Pimentel, M.F. Kolbe, F.V. Ribeiro, R.C. Casarin, F.H. Jr Nociti, E.A. Sallum, M.Z. Casati: *Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial*, Clin Periodontol., vol. 40(8), 2013, s. 781–788.
- [21] A.S. Garcez, S.C. Nuñez, M.R. Hamblim, H. Suzuki, M.S. Ribeiro: *Photodynamic therapy associated with conventional endodontic treatment in patients with antibiotic-resistant microflora: a preliminary report*, Endod., vol. 36(9), 2010, s. 1463–1466.
- [22] L.H. Ge, R. Shu, M.H. Shen: *Effect of photodynamic therapy on IL-1beta and MMP-8 in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis*, Shanghai Kou Qiang Yi Xue., vol. 17(1), 2008, s. 10–14.
- [23] N.S. Soukos, S.E. Mulholland, S.S. Socransky, A.G. Doukas: *Photodestruction of human dental plaque bacteria: enhancement of the photodynamic effect by photomechanical waves in an oral biofilm model*, Lasers Surg Med., vol. 33(3), 2003, s. 161–168.
- [24] C. Goulart Rde, M. Bolean, P. Paulino Tde, G. Jr Thedei, S.L. Souza, A.C. Tedesco, P. Ciancaglini: *Photodynamic therapy in planktonic and biofilm cultures of Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Photomed Laser Surg., vol. 28(1), 2010, s. 53–60.
- [25] K. König, M. Teschke, B. Sigusch, E. Glockmann, S. Eick, W. Pfister: *Red light kills bacteria via photodynamic action*, Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), vol. 46(7), 2000, s. 1297–1303.
- [26] Ch. You, L. Chern-Hsiung: *Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy*, Lasers Med Sci, vol. 18, 2000, s. 51–55.
- [27] P. Müller, B. Guggenheim, P.R. Schmidlin: *Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro*. Eur J Oral Sci., vol. 115(1), 2007, s. 77–80.
- [28] L.A. Fernandes, J.M. de Almeida, L.H. Theodoro, A.F. Bosco, M.J. Nagata, T.M. Martins, T. Okamoto, V.G. Garcia: *Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats*, Clin Periodontol., vol. 36(3), 2009, s. 219–228.
- [29] J.M. de Almeida, L.H. Theodoro, A.F. Bosco, M.J. Nagata, S. Bonfante, V.G. Garcia: *Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes*, Periodontol., vol. 79(11), 2008, s. 2156–2165.
- [30] J.M. de Almeida, L.H. Theodoro, A.F. Bosco, M.J. Nagata, M. Oshiiwa, V.G. Garcia: *In vivo effect of photodynamic therapy on periodontal bone loss in dental furcations*, Periodontol., vol. 79(6), 2008, s. 1081–1088.

otrzymano / submitted: 21.12.2015

wersja poprawiona / revised version: 28.12.2015

zaakceptowano / accepted: 30.12.2015