

Periodontit ve Fotodinamik Tedavi

Periodontitis and Photodynamic Treatment: Review

Erkan ÖZCAN^a

^aPeriodontoloji Kliniği,
Erzurum Mareşal Çakmak Asker Hastanesi,
Ağız Sağlığı ve Diş Tedavi Merkezi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Erkan ÖZCAN
GATA,
Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi,
Periodontoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drdterkan@myynet.com

ÖZET Antimikrobiyal kimyasal ajanlar, dental plağa bağlı hastalıkların tedavisinde profilaktik ve tedavi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kimyasal ajanların ağız içinde tedavi edici konsantrasyonlarda bulunmasındaki zorluklar ve hedef mikroorganizmaların bu ajanlara karşı direnç geliştirmesi nedeni ile alternatif antimikrobiyal tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Fotodinamik tedavi (FDT) oral ve periodontal hastalıkların tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. Fotoradyasyon tedavisi, fototerapi, fotokemoterapi olarak da bilinen FDT, oksijenin varlığında spesifik dalga boylu ışık ile aktive olan fotosensitizer maddenin kullanımı ile etki etmektedir. Bu mekanizma, fotosensitizerin ışık kaynağından fotonları absorbe ederek dışarıya elektronlar çıkarması şeklinde gerçekleşmektedir. Aktive olan fotosensitizer, kısa süreli hayatta kalan, singlet oksijen olarak da bilinen, mikroorganizmalara zarar veren yüksek reaktif moleküllerin ortaya çıkmasına neden olur. FDT'nin periodontal hastalıklarda rol oynayan *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi çok sayıda mikroorganizmanın eliminasyonuna ve periodontal klinik parametrelere etkileri son yıllarda çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. FDT halen deneysel ve test aşamasında olsa da, ileride periodontolojide rutin destekleyici tedavi olarak kullanılabilir. Bu çalışmada amacımız, bu tedavi tekniğinin diş hekimliğinde kullanım alanlarına kısaca göz atmak, periodontoloji alanında ise tekniğin yarar ve etkilerini yayımlanan literatürler ışığında tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Periodontit; fotokemoterapi; lazer tedavisi

ABSTRACT Chemical antimicrobial agents are widely used in prophylactic and therapeutic regimens for dental plaque related diseases. As these agents are difficult to maintain at therapeutic concentrations in the oral cavity and can be rendered ineffective by resistance development in target organisms, there is need for an alternative antimicrobial approach. A new treatment approach in oral and periodontal disease is photodynamic therapy (PDT). PDT, also known as photoradiation therapy, phototherapy, or photochemotherapy, involves the use of a photosensitizer that is activated by exposure to light of a specific wavelength in the presence of oxygen. The mechanism is activated when the photosensitizer absorbs photons from the light source and the electrons move to an excited state. The activation photosensitizer forms highly reactive types of short-lived molecular oxygen called singlet oxygen, which may cause severe damages to microorganisms. The effects of PDT on the elimination of microorganisms such as *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* that play role in periodontal diseases and on the periodontal parameters have been searched popularly in recent years. Even though PDT is still in the experimental stages of development and testing, the method may be an adjunct to conventional antibacterial measures in periodontology. The aim of this review is to look over the usage of PDT in dentistry and to discuss the benefits and effects of PDT in periodontology in the light of recent literatures.

Key Words: Periodontitis; photochemotherapy; laser therapy

doi: 10.5336/dentalsci.2011-25591

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2015;21(3):229-34

Periodontit, bazı spesifik bakteri ve bakterilerden kaynaklı çeşitli enzimlerin neden olduğu, dişin destek dokularının kaybına neden olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Periodontitin tedavisinde hastalığa neden olabilen etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılarak periodontal rejenerasyonun sağlanması hedeflenmektedir. Bu amaçla başlangıç periodontal tedavilerde detertraj, kök yüzeyi kazınması ve düzleştirilmesini içeren uygulamalar sıklıkla kullanılmaktadır. Tüm bu tedavi ve işlemlere ilave olarak, periodontal cepte kolonize olan mikroorganizmaların eliminasyonu amacıyla çeşitli lokal ve sistemik antibiyotik uygulamaları tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Ancak son yıllarda gerek antibiyotiklerin sık olarak kullanılması nedeni ile antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi gerekse periodontal cepte kolonize olan mikroorganizmaların daha etkin eliminasyonunun sağlanabilmesi için yeni tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmuştur.¹⁻⁴

Fotoradyasyon, fototerapi, fotokemoterapi olarak da bilinen fotodinamik tedavi (FDT) terimi ilk defa Raab tarafından ortaya atılmıştır.⁵ Araştırmacı, akridin ve görülebilir ışığın etkileşimi ile oksijen varlığında protozoaların öldüğünü belirtmiştir. İlerleyen yıllarda bu etkileşimin tıp alanında kullanılabilirliği araştırılarak, hücrelerin, moleküllerin ve mikroorganizmaların ışıkla inaktivasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.¹

FDT'nin başlangıç klinik uygulamalarının çoğunda viral hastalıklara odaklanılmıştır. 1970'li yıllarda topikal FDT, herpes simpleks lezyonlarının tedavisinde popüler olarak kullanılmıştır.^{6,7} Çeşitli fotosensitizer maddeler kullanılarak oral ve genital herpes lezyonları bu yöntemle tedavi edilmiştir. Ancak, Myers ve ark.nın 96 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bu yöntemin yan etkileri olabileceğini bildirmelerinin ardından tekniğin popülaritesi azalmış, kanserojenik etkilerinin olabileceği kaygıları ise artmıştır.⁸ Kullanılan fotosensitizer maddelere bağlı olarak FDT'nin, DNA zincirlerini kırarak genotoksik etki yapabileceği çalışmalarda rapor edilmiştir.^{9,10} Bununla birlikte fotofrin gibi antimutajenik fotosensitizer maddelerin kullanımı ile çalışmalar tekrar ivme kazanmıştır.¹¹

Son zamanlarda FDT ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış ve birçok hastalığın tedavisinde do-

kulara etkileri araştırılmıştır. Viral enfeksiyonlardan *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu gastrik enfeksiyonlara, beyin apselerinden psöriyazis, artirisis, aterosklerozis gibi spesifik hastalıkların tedavisine kadar birçok alanda klinik uygulamalarda etkileri incelenmiştir.^{4,12-15} FDT baş ve boyun tümörlerinin tedavisinde kemoterapi ve radyasyon tedavisine göre çok daha selektif özellik göstermektedir. Bu nedenle kanser tedavisinde de sıklıkla başvurulan yöntemler arasında yer amaktadır.^{16,17} Özellikle ışığın uygulanabileceği yerde lokalize olan ve metastaz yapmamış olan oral tümörler FDT için iyi aday olabilmektedir. Etkisini lokalize olarak göstermesi ve uzun dönemde sistemik etkilerin olmaması bu teknik için avantaj olarak görülmektedir.¹⁸ Ancak sistemik olarak etki etmediğinden metastaz olmuş tümörlerde kullanılamamaktadır.¹⁶ FDT tekniğinin bir diğer avantajı, aynı bölgeye tekrarlayan şekilde uygulanabilmesidir. FDT'nin negatif etkileri olmadan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi işlemler ileride tedavi seçeneği olarak gerektiğinde uygulanabilmektedir.¹⁸

Tekniğin dezavantajları içerisinde sayılan skar oluşumu nadiren de olsa görülebilmektedir. Hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon tedavi uygulanan bölgelerde bazen görülmekle beraber bu durum altı ay içerisinde kendiliğinden düzelebilmektedir.¹

Bu çalışmada amacımız, özellikle son yıllarda yeniden popüler hale gelen bu tedavi tekniğinin diş hekimliğinde kullanım alanlarına kısaca göz atmak ve periodontoloji alanındaki yarar ve etkilerini yayımlanan literatürler ışığında tartışmaktır.

FOTOSENSİTİZER MADDELER VE ETKİLERİ

FDT ışık ile aktive olabilen maddenin (fotosensitizer) uygun dalga boylu ışık ile aktive edilerek hedef hücreleri etkilemesi prensibine dayanmaktadır.¹ Bu mekanizma, fotosensitizer ajan (FA)'ın ışık kaynağından fotonları absorbe ederek dışarıya elektronlar çıkarması şeklinde gerçekleşmektedir.^{2,19} Bu süreç boyunca açığa çıkan, singlet oksijen olarak da bilinen serbest radikaller, mikroorganizmaların hücresel yapılarına geri dönüşümsüz olarak oksidasyon yoluyla zarar verirler.^{2,20} FA'lar tiplerine bağlı olarak, intravenöz, oral ya da topikal olarak uygulanabilmektedir.

Geçmişte FDT için birkaç fotosensitizer madde kullanılmıştır. Bunlardan hematoporfirin ve hematoporfirin'den türemiş olanlar ilk kullanılan FA'lardandır. Günümüze kadar dört FA kullanılmıştır;

1. Fotofrin: özafagus ve akciğer kanserlerinin tedavisinde bir çok ülkede onaylanmıştır,
2. 5-Aminolaevulinic asit (ALA): Cilt kanserlerinin tedavisinde,
3. Vertoporfirin maküler dejenerasyonun tedavisinde,
4. Foscan: Baş ve boyun bölgesinde skuamoz hücreli karsinomun tedavisinde kullanılmaktadır.^{17,21}

Oral dokularda ve diş hekimliğinde bu fotosensitizerler dışında toluidine blue (TB), azure B klorid ve metilen blue (MB) adındaki FA'lar sıklıkla kullanılmaktadır.²²⁻²⁴

Bakteriyel hücrelere spesifik toksik etki elde edilebilmesi için FA'nın prokaryotik hücreler için seçici özellikte olması gerekmektedir.^{1,25} Çalışmalarda porfirinin gram-pozitif bakterilere hassas olduğu, buna rağmen gram-negatif bakterilere etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmektedir.²⁶⁻²⁸ Porfirinin antibakteriyel etkisinin taşıdığı net yükü ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bu ilişki, bu maddenin fotoreaktif etki ile bakteri yüzeylerine olan seçiciliğin belirlenmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle başlangıç çalışmalarında polisisin ve klorin e6 ile birlikte porfirinden türetilmiş fotosensitizer kullanılmakta idi. Pozitif yüklü polisisin, negatif yüklü hedef bakteri hücrelerine bağlanarak fotosensitizer maddenin seçici özellikte olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, FA olarak konjuge fotosensitizer kullanılmasıyla periodontopatojenlere karşı daha seçici olunabilirken, konjuge halde kullanılmayan FA'lar daha az seçici özellik göstermektedir.²⁵

FOTODİNAMİK TEDAVİNİN DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI

FDT tekniğinin tıp alanında kullanılmasına paralel olarak diş hekimliği alanında da çalışmalar hızlanmış ve bu yöntem oral bölgede farklı hastalıklarda

uygulanmıştır. Oral lezyonların malign transformasyonlarının fotodinamik teşhisi ve oral kanserlerin tedavisi bu yöntemle yapılabilmektedir.^{28,29} Mukozal prekanseröz lezyonlardan olan oral lökoplakilerin tedavisinde, herpetik lezyonların tedavisinde, fungal enfeksiyonlarda, endodontik tedavide kanal içi mikroorganizmaların dezenfeksiyonunda, periodontal cepteki mikroorganizmaların eliminasyonunda bu yöntem kullanılabilir.^{20,22,29,30-33} FDT tekniğiyle periimplantitis ve çürüğe neden olan oral patojenik bakterilerin eliminasyonunda da ümit verici çalışmalar bulunmaktadır.^{20,34}

PERİODONTAL TEDAVİDE FOTODİNAMİK TEDAVİ

FDT'nin antibakteriyel, antifungal ve antiviral ilaçlara direnç gösteren mikroorganizmaların tedavisinde kullanılması, araştırmacıları, bu tekniğin periodontit tedavisinde de kullanılabilirliğini araştırmaya yönlendirmiştir.²⁸ *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi gram-negatif mikroorganizmalar periodontitin etiyolojisinde rol oynayan önemli patojenlerdendir. Geleneksel mekanik tedavi ile subgingival bölgede bu mikroorganizmaların sayısında geçici olarak düşme sağlanabilmektedir. Bununla birlikte, yalnızca mekanik tedavi ile mikroorganizmaların sayısı tamamen ortadan kaldırılamamakta, ilave antimikrobiyal kemoterapi sıklıkla kullanılmaktadır.

Periodontal tedavide mikroorganizmaları elimine etmek amacıyla uygulanan FDT, son yıllarda alternatif antimikrobiyal tedavi seçeneği haline gelmiştir.^{23,33,35} *P. gingivalis*, *Aa* ve *F. nucleatum* gibi bakterilerin öldürülmesinde TB ve MB'nin etkili olduğu bildirilmektedir.^{23,32} *P. gingivalis*, *F. nucleatum* ve *Capnocytophaga gingivalis*' in tamamı klorin e6 ve BLC 1010 fotosensitizerin varlığında inaktive edilebilmektedir.³⁶ Bhatti ve ark., 25 µg/mL TB ile 4.4 J kırmızı ışık kombinasyonu ile bu bakterilerin %100'ünün öldürülebileceğini bildirmişlerdir.³⁷

Kömerik ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında, uygulanan bu kombinasyonların *P. gingiva-*

lis üzerindeki etkilerini ve bu etkiyi yaparken periodontal cepteki muhtemel zararlı sonuçları araştırmışlardır.³⁸ Araştırmacılar, maksiller molar dişlerde periodontal cebe TB fotosensitizer ve 48 J 630 nm lazer uyguladıkları farelerde *P. gingivalis* miktarının belirgin şekilde azaldığını, komşu periodontal dokularda da herhangi bir zarar oluşmadığını rapor etmişlerdir. Yan ve ark. fotosensitizer olarak MB ve kırmızı ışık kullandıkları in vitro çalışmalarında, endodontik dezenfeksiyon amaçlı kullanılan bu tedavi yönteminin jinjival fibroblastlara ve osteoblastlara etkilerini araştırmışlardır.³⁹ Araştırmacılar çalışmalarında, FDT'nin endodontik patojenleri inaktif hale getirirken doku hücrelerine hiçbir zararlarının olmadığını rapor etmişlerdir.

Siquusch ve ark., başlangıç periodontal tedavinin ardından *F. nucleatum* tespit ettikleri lokalize kronik periodontitli 24 hastada FDT'nin etkilerini araştırmışlardır.³² Araştırmacılar iki gruba ayırdıkları hastaların tedavilerinde, periodontal ceplere, bir gruba yalnızca fotosensitizer solüsyon (kontrol), diğer gruba da hem fotosensitizer solüsyon hem de ışık ile aktivasyon, yani FDT yöntemini uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda, başlangıç periodontal tedaviye ilave olarak FDT kullanıldığında, tüm klinik parametrelerde düzelmeler olduğu ve FDT'nin *F. nucleatum*'un eliminasyonunda etkili olduğu rapor edilmiştir. Lulic ve ark. 10 hastada 70 periodontal cepte, çalışma grubuna FDT, diğer gruba ise fotosensitizer ve aktive olmamış lazer uygulayarak klinik parametreleri 3, 6 ve 12. aylarda değerlendirmişlerdir.⁴⁰ Sonuç olarak, FDT uygulanan periodontal ceplerde tüm klinik parametrelerde olumlu değişiklikler gözlemlenmiştir. Fernandes ve ark., immünoşüpresif ilaç verdikleri deney hayvanlarında radyografik olarak belirlenen periodontal yıkımın "scaling and root planing (SRP)"e ilave olarak FDT ile tedavi edilen grupta yalnızca SRP yapılan gruba göre daha az olduğunu bildirmişlerdir.⁴¹ Fernandes ve ark. bir diğer benzer çalışmalarında FDT'nin periodontitte destekleyici tedavi olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir.²⁴

FDT'nin periodontal cepte etkili olması, araştırmacıları FDT'nin kronik periodontitte biyofilm tabakasında bulunan mikroorganizmalara etkilerini incelemeye yöneltmiştir. Fontana ve ark., bu amaçla

yaptıkları çalışmada, FDT'nin biyofilm tabakasında bulunan oral mikroorganizmalara etkisinin az olduğunu rapor etmişlerdir.⁴² Başka bir araştırmada ise "cyanin" isimli FA'nın gram-pozitif ve gram-negatif oral bakterilere karşı, hatta plak örneği ve biyofilm örneklerinde bulunan oral streptokoklara karşı etkili olduğu gösterilmiştir.⁴³

FDT'nin yalnızca bakterilerin eliminasyonu ve inaktive edilmesi yoluyla değil, aynı zamanda dokularda inflamatauar reaksiyonda açığa çıkan interlökin (IL)- β ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi inflamatauar sitokinleri inaktive ederek de periodontal iyileşmeye katkılarının olabileceği belirtilmektedir.^{3,44}

FDT'nin periodontitin tedavisinde beklenildiği kadar iyi bir alternatif olmayacağını düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır. Meyer ve ark., tavşanlarda sistemik olarak uygulanan FA'nın, kullanım dozuna bağlı olarak tükürük bezlerini, mukoza ve kasları olumsuz etkileyebileceğini rapor etmişlerdir.⁴⁵ Azarparoo ve ark. ise beş araştırmayı değerlendirdikleri meta-analiz çalışmalarında, FDT'nin yalnız başına ya da SRP'ye ilave olarak kullanıldığında klinik parametrelerde, özellikle de ataşman kazancı ve cep derinliği üzerine olumlu etkilerinin olmadığını, bu nedenle FDT'nin periodontitisin tedavisinde rutin olarak kullanımının faydalı olmayacağını bildirmişlerdir.⁴⁶ Christodoulides ve ark. ise yaptıkları çalışmada FDT'nin yalnızca kanama indeksine olumlu katkılarının olduğunu, diğer klinik periodontal parametrelere etkilerinin olmadığını rapor etmişlerdir.⁴⁷ Literatürde bu çalışmalara benzer şekilde, FDT'nin periodontin tedavisinde konvansiyonel tedaviye ilave etkilerinin olmadığını bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır.^{48,49}

SONUÇ

Yapılan hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar, FDT'nin birçok hastalıkta kullanılabileceğini göstermektedir. Araştırmacılar, FDT'nin yanık ve yaraların tedavisinde, hızlı yayılan yumuşak doku ve apselerin tedavisinde, ağız, burun, nazal sinüs gibi vücut kavitelelerindeki enfeksiyonlarda, kornea ve deri gibi yüzeysel enfeksiyonların tedavisinde ge-

leneksel tedavilere alternatif olabileceğini ve bu tedavinin gelecekte yaygın olarak kullanılabileceğini belirtmektedirler.⁴

Geçmişte yapılan çalışmalarda FDT diş hekimliğinde oral dokuları etkileyen birçok hastalıkta uygulanmış ve olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Ancak, periodontoloji alanında yapılan çalışmalara bakıldığında tam bir görüş birliğinin olmadığı an-

laşılmaktadır. Genel olarak FDT'nin periodontal cep florasını etkileyerek mikroorganizma eliminasyonuna katkı sağladığı belirtilirken, periodontal patolojik cep ve klinik ataşman seviyesine olan katkıları halen tartışılmaktadır. Gelecekte bu konu ile ilgili daha çok çalışmanın yapılmasıyla FDT oral ve periodontal hastalıkların rutin tedavisinde yerini alacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Malik R, Manocha A, Suresh DK. Photodynamic therapy--a strategic review. *Indian J Dent Res* 2010;21(2):285-91.
2. Pinheiro SL, Donegá JM, Seabra LM, Adabo MD, Lopes T, do Carmo TH, et al. Capacity of photodynamic therapy for microbial reduction in periodontal pockets. *Lasers Med Sci* 2010;25(1):87-91.
3. de Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Garlet GP, de Souza RF, Taba M, et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *J Periodontol* 2009;80(1):98-105.
4. Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci* 2004;3(5):436-50.
5. Raab O. The effect of fluorescent agents on infusoria. *Z Biol* 1900;39:524-6.
6. Roome AP, Tinkler AE, Hilton AL, Montefiore DG, Waller D. Neutral red with photoinactivation in the treatment of herpes genitalis. *Br J Vener Dis* 1975;51(2):130-3.
7. Melnick JL, Rawls WE. Photoinactivation of Herpes simplex virus continues to look promising. *JAMA* 1973;226(1):79-80.
8. Myers MG, Oxman MN, Clark JE, Arndt KA. Failure of neutral-red photodynamic inactivation in recurrent herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1975;293(19):945-9.
9. Fiedler DM, Eckl PM, Krammer B. Does delta-aminolaevulinic acid induce genotoxic effects? *J Photochem Photobiol B* 1996;33(1):39-44.
10. Douki T, Onuki J, Medeiros MH, Bechara EJ, Cadet J, Di Mascio P. DNA alkylation by 4,5-dioxovaleric acid, the final oxidation product of 5-aminolevulinic acid. *Chem Res Toxicol* 1998;11(2):150-7.
11. Fuchs J, Weber S, Kaufmann R. Genotoxic potential of porphyrin type photosensitizers with particular emphasis on 5-aminolevulinic acid: implications for clinical photodynamic therapy. *Free Radic Biol Med* 2000;28(4):537-48.
12. Hjalmarsson S, Sjölund M, Engstrand L. Determining antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Expert Rev Mol Diagn* 2002;2(3):267-72.
13. Cantürk TM, Aydın F. [Phototherapy in the treatment of psoriasis]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(13): 80-3.
14. Hapa A, Karaduman A. [Photo(chemo)therapy and preventive medicine]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2010; 3(2):129-32.
15. Ergenekon G, Aybey B, Çubukçu E. [Lasers and phototherapy light sources in the treatment of acne vulgaris]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(3):46-52.
16. McCaw DL, Pope ER, Payne JT, West MK, Tompson RV, Tate D. Treatment of canine oral squamous cell carcinomas with photodynamic therapy. *Br J Cancer* 2000;82(7):1297-9.
17. Rigual NR, Thankappan K, Cooper M, Sullivan MA, Dougherty T, Popat SR, et al. Photodynamic therapy for head and neck dysplasia and cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(8):784-8.
18. Karakullukcu B, van Oudenaarde K, Copper MP, Klop WM, van Veen R, Wildeman M, et al. Photodynamic therapy of early stage oral cavity and oropharynx neoplasms: an outcome analysis of 170 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(2):281-8.
19. Canavesi C, Fournier F, Cassarly WJ, Foster TH, Rolland JP. Illumination devices for photodynamic therapy of the oral cavity. *Biomed Opt Express* 2010;1(5):1480-90.
20. Garcez AS, Ribeiro MS, Tegos GP, Núñez SC, Jorge AO, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy combined with conventional endodontic treatment to eliminate root canal biofilm infection. *Lasers Surg Med* 2007;39(1):59-66.
21. Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent* 2010;2010:186018. doi: 10.1155/2010/166018.
22. Fimple JL, Fontana CR, Foschi F, Ruggiero K, Song X, Pagonis TC, et al. Photodynamic treatment of endodontic polymicrobial infection in vitro. *J Endod* 2008;34(6):728-34.
23. Liu PF, Zhu WH, Huang CM. Vaccines and photodynamic therapies for oral microbial-related diseases. *Curr Drug Metab* 2009;10(1): 90-4.
24. Fernandes LA, de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Martins TM, et al. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. *J Clin Periodontol* 2009;36(3):219-28.
25. Rovaldi CR, Pievsky A, Sole NA, Friden PM, Rothstein DM, Spacciapoli P. Photoactive porphyrin derivative with broad-spectrum activity against oral pathogens In vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(12):3364-7.
26. Nitzan Y, Wexler HM, Finegold SM. Inactivation of anaerobic bacteria by various photosensitized porphyrins or by hemin. *Curr Microbiol* 1994;29(3):125-31.
27. Vaara M. Agents that increase the permeability of the outer membrane. *Microbiol Rev* 1992;56(3):395-411.
28. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res* 2007;86(8):694-707.
29. Chabrier-Roselló Y, Foster TH, Pérez-Nazario N, Mitra S, Haidaris CG. Sensitivity of *Candida albicans* germ tubes and biofilms to photofrin-mediated phototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(10):4288-95.
30. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82(4):396-401.
31. Marotti J, Sperandio FF, Fregnani ER, Aranha AC, de Freitas PM, Eduardo Cde P. High-intensity laser and photodynamic therapy as a treatment for recurrent herpes labialis. *Photomed Laser Surg* 2010;28(3): 439-44.

32. Sigusch BW, Engelbrecht M, Völpel A, Holletschke A, Pfister W, Schütze J. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in *Fusobacterium nucleatum*-infected periodontitis patients. *J Periodontol* 2010;81(7):975-81.
33. Raghavendra M, Koregol A, Bholra S. Photodynamic therapy: a targeted therapy in periodontics. *Aust Dent J* 2009;54(Suppl 1):S102-9.
34. Shibli JA, Martins MC, Nociti FH Jr, Garcia VG, Marcantonio E Jr. Treatment of ligature-induced peri-implantitis by lethal photosensitization and guided bone regeneration: a preliminary histologic study in dogs. *J Periodontol* 2003;74(3):338-45.
35. König K, Teschke M, Sigusch B, Glockmann E, Eick S, Pfister W. Red light kills bacteria via photodynamic action. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2000;46(7):1297-303.
36. Pfitzner A, Sigusch BW, Albrecht V, Glockmann E. Killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy. *J Periodontol* 2004;75(10):1343-9.
37. Bhatti M, MacRobert A, Meghji S, Henderson B, Wilson M. Effect of dosimetric and physiological factors on the lethal photosensitization of *Porphyromonas gingivalis* in vitro. *Photochem Photobiol* 1997;65(6):1026-31.
38. Kömerik N, Nakanishi H, MacRobert AJ, Henderson B, Speight P, Wilson M. In vivo killing of *Porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(3):932-40.
39. Xu Y, Young MJ, Battaglino RA, Morse LR, Fontana CR, Pagonis TC, et al. Endodontic antimicrobial photodynamic therapy: safety assessment in mammalian cell cultures. *J Endod* 2009;35(11):1567-72.
40. Lulic M, Leiggner Görög I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009;36(8):661-6.
41. Fernandes LA, Martins TM, de Almeida JM, Theodoro LH, Garcia VG. Radiographic assessment of photodynamic therapy as an adjunctive treatment on induced periodontitis in immunosuppressed rats. *J Appl Oral Sci* 2010;18(3):237-43.
42. Fontana CR, Abernethy AD, Som S, Ruggiero K, Doucette S, Marcantonio RC, et al. The antibacterial effect of photodynamic therapy in dental plaque-derived biofilms. *J Periodontol Res* 2009;44(6):751-9.
43. Wilson M, Burns T, Pratten J, Pearson GJ. Bacteria in supragingival plaque samples can be killed by low-power laser light in the presence of a photosensitizer. *J Appl Bacteriol* 1995;78(5):569-74.
44. Braham P, Herron C, Street C, Darveau R. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing through multiple mechanisms. *J Periodontol* 2009;80(11):1790-8.
45. Meyer M, Speight P, Bown SG. A study of the effects of photodynamic therapy on the normal tissues of the rabbit jaw. *Br J Cancer* 1991;64(6):1093-7.
46. Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010;81(1):4-14.
47. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, Becker J, Schwarz F, Rössler R, et al. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2008;79(9):1638-44.
48. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol* 2009;80(10):1568-73.
49. Polansky R, Haas M, Heschl A, Wimmer G. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009;36(7):575-80.