

Antimikrobna fotodinamska terapija u parodontologiji

Sandra Veličan¹,
dr. sc. Domagoj Vražić²

[1] studentica 6. godine

[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Parodontitis je upalna bolest potpornog tkiva zuba uzrokovana bakterijskom infekcijom koja uništava pričvrstna vlakna i alveolarnu kost. Neliječena, ova upala dovodi do rasklimavanja zuba te naposljetku i njihova gubitka. Glavnim uzročnikom parodontitisa smatra se dentalni plak.

Terapija parodontitisa temelji se na mehaničkom uklanjanju supra- i subgingivalnih naslaga koje je često potpomognuto dodatnom farmakološkom terapijom, a uspjeh uvelike ovisi o pacijentovoj suradljivosti i mogućnosti provođenja vrhunske oralne higijene. Mehaničko čišćenje struganjem i poliranjem korijenskih površina (SRP, eng. *scaling and root planing*) podrazumijeva uklanjanje plaka i zubnog kamenca s površine korijena zuba, odstranjivanje slojeva cementa koji sadrže endotoksine te poliranje korjenova. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* i *Treponema denticola* bakterije su kojima je dokazana najveća uloga u parodontnim bolestima. Razna istraživanja upozorila su na povećan rizik od gubitka parodontalnih tkiva na mjestima gdje su one bile prisutne te na bolje rezultate liječenja kada nisu. Te bakterije mogu kontaminirati liječene džepove i tako ugroziti rezultate liječenja, zbog toga se i mogući bakterijski rezervoari moraju tretirati. Oni se mogu nalaziti u kriptama tonzila, na dorzumu jezika, u resorpcijskim lakunama, akcesornim korijenskim kanalima, u epitelu džepa i vezivnom tkivu te na zahvaćenim furkacijama do kojih je mehanički teško doprijeti.

Rasprostranjena uporaba antibiotika dovodi do sve većih problema vezanih za pacijenta, a i za same bakterije. Uzimanje antibiotika može izazvati cijeli niz nuspojava, od želučano-crijevnih teškoća, preko alergijskih reakcija i anafilaktičkog

šoka pa sve do zatajivanja organa i oštećenja mozga. S druge strane, tijekom godina primjenjivanja antibiotika, bakterije su razvile izvrsnu sposobnost rezistentnosti i sve su otpornije na sredstva koja su prije uspješno djelovala.

Zbog mnogih negativnih strana antibiotika, teži se pronalasku njihove alternative. Jedan od mogućih alternativnih pristupa svakako je u pojedinim slučajevima antimikrobna fotodinamska terapija (aPDT) (1). Antimikrobna fotodinamska terapija, znana kao i fototerapija i fotokemoterapija, neinvazivna je terapija parodontalnih džepova čija je svrha uklanjanje bakterija i njihovih endotoksina. Prednost ovakve metode liječenja lokalna je primjena agensa na koji bakterije ne stvaraju rezistenciju, ne uzrokuje nepoželjne reakcije organizma te se postupak može ponavljati do željenih rezultata bez štetnih posljedica.

aPDT terapija je bazirana na fotokemijskoj reakciji koja uključuje fotosenzibilnu tvar, izvor svjetlosti i kisik. Ta se terapija provodi u dvije faze (2). Prva faza uključuje lokalnu primjenu fotosenzibilizatora koji se nakuplja u ciljnim stanicama. Druga faza uključuje aktivaciju fotosenzibilizatora vidljivim svjetlom određene valne duljine uz prisutnost kisika te uništenje ciljnih stanica. Cilj antimikrobne fotodinamske terapije jest

selektivno uništenje ciljnih, abnormalnih stanica uz poštedu normalnih, zdravih stanica (3,4) (Slika 1).

Fotosenzibilizatori

Većina senzibilizatora korištena u medicinske svrhe spada u sljedeće skupine (5):

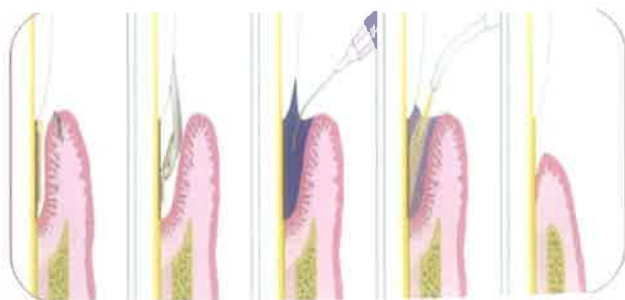
- Triciklička bojila (akridin-oranž, riboflavin, proflavin, metilensko modriilo, fluorescin, eritrozina, eozin)
- Tetrapiroli (porfirin i derivati, klorofil)
- Furokumarini (psoralen i njegovi metoksi derivati, ksantotoksin, bergapten)

U antimikrobnoj fotodinamskoj terapiji koristimo metilensko i toluidinsko modriilo O jer su dokazano efektivni u eliminaciji i gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija u kombinaciji s diodnim laserom (6).

Izvori svjetla

Fotodinamska terapija zahtijeva izvor svjetla za aktivaciju fotosenzibilizatora te se pritom koristi vidljivo svjetlo određene valne duljine. Većina senzibilizatora se aktivira pri crvenom svjetlu valne duljine između 630 i 700 nm (npr. metilensko modriilo pri 670 nm). Potrebna snaga i vrijeme izloženosti svjetlu određene valne duljine razlikuje se i zavisi o proizvođaču komercijalno dostupnih sustava (7).

U tu svrhu se koriste helij-neon laseri (633 nm, crveno svjetlo), galij-aluminij-ar-



Slika 1. Prikaz postupka aPDT. Mehaničko uklanjanje subgingivalnih naslaga, aplikacija fotosenzibilizatora te osvjetljavanje džepa. Preuzeto iz 21.

sen diodni laseri (630 - 906 nm, infracrveno svjetlo) i argon laser (488 - 514 nm, plavo svjetlo). Prednosti lasera su emitiranje jedne valne dužine što omogućuje maksimalnu učinkovitost ako se valna duljina lasera poklapa s vrškom apsorpcije fotosenzibilizatora te emitiranje zračenja visoke energije što smanjuje vrijeme pojedine ekspozicije. Nedostaci su im visoka cijena, česti kvarovi i zahtjevno održavanje (8).

U novije vrijeme se kao izvor svjetlosti koriste i LED lampe (eng. *light emitting diodes*). Njihova prednost je veliko polje obasjavanja, emitiranje svjetla širokog spektra, niža cijena i manja veličina uređaja. Glavni nedostatak ovih lampi je otežano usmjerenje svjetla na ciljno tkivo zbog širokog spektra valnih duljina (9).

Reakcija

Nakon apsorpcije svjetla odgovarajuće valne duljine, fotosenzibilizatori se aktiviraju i prelaze iz osnovnog u više energetske stanje, tzv. „singlet“ stanje. Iz tog stanja, senzibilizator može ići u dva smjera: vratiti se u osnovno energetske stanje uz emitiranje fluorescencije, ili prijeći u stabilniji oblik, „triplet“ stanje. On u „triplet“ stanju može učiti u dvije različite reakcije s biomolekulama – tip 1 i tip 2.

Tip 1 - zbog nesparenog elektrona, senzibilizator se reakcijom oksidacije brzo i nepredvidivo spaja s bilo kojom prostorno bliskom molekulom proteina, lipida ili ugljikohidrata uslijed čega nastaju slobodni radikali. Ti radikali su jako reaktivni i spaja-

ju se s endogenim molekularnim kisikom, pa nastaju kisikovi radikali (superoksid, hidroperoksid, hidroksilni radikali) koji narušavaju integritet staničnih membrana te tako uzrokuju smrt bakterija.

Tip 2 - senzibilizator reagira s molekularnim kisikom, a kao produkt nastaje „singlet“ kisik. „Singlet“ kisik je visoko reaktivan, energetski pobuden oblik molekularnog kisika i najodgovorniji je za oštećenje ciljne stanice. On reagira s mnogim biološkim molekulama, kao što su lipidi, proteini i nukleinske kiseline.

„Singlet“ kisik može djelovati na viruse, bakterije i gljivice. Poluvrijeme života mu je kratko, a radijus djelovanja samo 0.02 μm . Stoga, reakcija se odvija na uskom području, što dovodi do lokaliziranog odgovora bez utjecaja na udaljene stanice ili organe. Zbog toga je reakcija tipa 2 prihvaćena kao glavni put pri uništavanju mikroba (10, 11, 12) (Slika 2).

Primjena u stomatologiji

Fotodinamskom terapijom ne ubijaju se samo bakterije, već se uništavaju i njihovi endotoksini, poput lipopolisaharida. Lipopolisaharidi tretirani aPDT-om ne stimuliraju produkciju upalnih citokina, nego im se direktno smanjuje biološka aktivnost (13).

Podaci o *in vitro* primjeni pokazuju da aPDT djeluje na bakterijske kolonije u biofilmu. U studiji provedenoj na životinjama, dokazano je smanjenje upale u vidu smanjenja crvenila, krvarenja pri sondiranju (BOP,

eng. *bleeding on probing*) i koncentracije *P. Gingivalis* (14, 15).

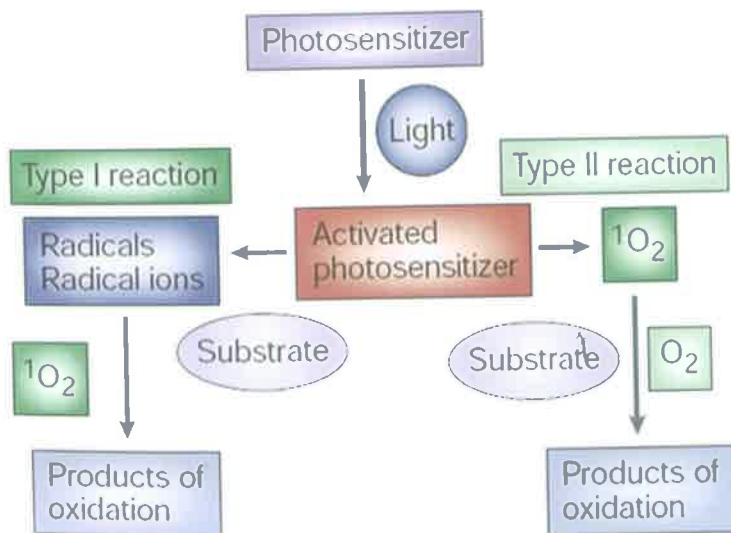
Klinička studija usporedila je primjenu aPDT-a bez prethodnog mehaničkog čišćenja s primjenom samo subgingivnog struganja i poliranja korijenskih površina. Nakon tri mjeseca obje skupine su pokazale smanjeno krvarenje i smanjenje dubine džepova te dobitak epitelnog pričvrstka (16).

Yilmaz i suradnici liječili su 10 pacijenata kombinacijom SRP-a i aPDT-a, a kontrolne skupine tretirali su isključivo mehaničkim čišćenjem, aPDT-om ili instrukcijama o oralnoj higijeni. U terapiji su koristili metilensko modrilo kao senzibilizator i kao tekućinu za ispiranje usta. Značajno kliničko poboljšanje zabilježeno je u dvjema skupinama, onaj tretiranoj kombinacijom mehaničkog čišćenja i lasera te skupini tretiranoj samo mehaničkim čišćenjem. Skupine na kojima je provedena samo fotodinamska terapija, kao i skupina podučena pravilnoj oralnoj higijeni, nisu pokazale značajne kliničke napretke. Izostanak učinka aPDT-a može biti zbog primjene terapije preko vanjske površine gingive (17).

Hass i suradnici ispitivali su efikasnost aPDT-a u liječenju periimplantitisa. Mikroskopska analiza pokazala je učinkovitu destrukciju bakterijskih stanica bez oštećenja titanske površine implantata (18).

Provedena su istraživanja i o primjeni aPDT u liječenju agresivnog parodontitisa (AP). Usporedili su primjenu aPDT i antibiotika (amoksicilin i metronidazol) kao potpurnu terapiju SRP-u. Nakon šest mjeseci obje su skupine pokazale smanjenje dubine sondiranja i smanjenje broja džepova, no skupina tretirana antibioticima je pokazala statistički značajnije rezultate (19).

Jedna studija dokazala je da SRP i aPDT djeluju na različite vrste bakterija. Jedna skupina pacijenata s agresivnim parodontitisom tretirana je samo mehanički, a druga aPDT-om. Fotodinamska terapija pokazala se učinkovitom u smanjenju kolonija *A. Actinomycetemcomitans* dok je SRP reducirao crveni kompleks (*P.gingivalis*, *T.denticola*, *T.forsythia*). Zaključno, kombinacijom tih dviju terapija djelovalo bi se na najpatogenije parodontalne bakterije (1). I dok jedni navode značajne kliničke rezultate nakon primjene aPDT kod pacijenata s agresivnim parodontitisom, drugi zastu-



Slika 2. Prikaz reakcije. Preuzeto iz 22.

paju mišljenje da pri liječenju AP ne treba odstupati od uvrježene antibiotske terapije.


Proučavajući rezultate istraživanja brojnih kontroliranih kliničkih studija, očito je da se antimikrobna fotodinamska terapija može smatrati uspješnom dodatnom terapijom konvencionalnom mehaničkom čišćenju i poliranju koja pruža bolje kratkoročne rezultate terapije. Ukoliko na pacijentima s kroničnim i agresivnim parodontitisom te pacijentima s periimplantitisom provedemo dopunsku terapiju u obliku aPDT-a, možemo postići bolje kratkoročne rezultate u vidu kliničkog pričvrstka, smanjenja BOP-a i dubine džepa (Slika 3).

Nuspojave

Od mogućih reakcija pacijenta na ovakvu vrstu terapije mora se spomenuti fototoksična i fotoalergijska reakcija. Kako bi se one izbjegle, važno je tretirati samo zahvaćeni džep pritom štiteći gingivu, mukozu i jezik. Isto tako je moguće i oštećenje tkiva aplikacijom vrlo visoke temperature prilikom korištenja lasera visokih valnih duljina. Uporabom diodnih lasera ovakve se neželjene pojave izbjegavaju. Kao treća moguća

komplikacija javlja se i potencijalno zračenje očiju, kako pacijentovih tako i terapeutovih. Stoga je prilikom korištenja svjetla obavezna upotreba zaštitnih naočala kod nekih komercijalno dostupnih sustava. Naposljetku, treba napomenuti da aPDT nema selektivno djelovanje na patogene bakterije te može doći do uništavanja benigne flore i, posljedično, kolonizacije oportunističkih rezistentnih bakterija (20).

Zaključak

Zbog svoje jednostavnosti primjene, dokazane učinkovitosti, neagresivnosti na organizam te nemogućnosti bakterija da na nju razviju rezistenciju, antimikrobna fotodinamska terapija sve više svoje mjesto nalazi u svim granama dentalne medicine. Smanjuje potrebu za operativnim zahvatima zbog mogućnosti aplikacije na nepristupačnim mjestima (primjerice kod zahvaćenih furkacija), smanjuje rizik od tranzitorne bakterijemije koja se ponekad javlja nakon provedene parodontološke terapije, smanjuje uporabu antibiotika te je pogodna za primjenu kod imunosupresivnih pacijenata. 



Slika 3. Prikaz primjene aPDT na pacijentu. Ljubaznošću dr.sc. Domagoja Vražića.

LITERATURA

1. Novaes Jr AB, Schwartz-Filho HO, de Oliveira RR, Feres M, Sato S, Figueiredo LC. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile. *Lasers Med Sci.* 2012;27(2):389–95.
2. Szeimies RM, Karrer S, Abels C i sur. Photodynamic therapy in dermatology. U: Krutmann J, Höningmann H, Elmets CA, Bergstresser PR, ur. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods.*

Berlin: Springer, 2001;209-47.

3. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A i sur. Photodynamic therapy in dermatology – an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:142-9.
4. Kormeili T, Yamachi PS, Lowe NJ. Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol.* 2004;150:1061-9.
5. S. Rajesh, Koshi E, Mohan A. Antimicrobial photodynamic therapy: An overview
6. Hass R, Dortbudak O, Mensdorff-Pouilly N, Mailath G. Elimination of bacteria on different implant surfaces through photosensitization and soft laser. *An in vitro study. Clin Oral Implants Res.* 1997;8:249–54.
7. Veronique Benhamou, DDS, BSc, Cert. Perio, FPPA, FADI, FACD. The Use of Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Treatment of Periodontitis
8. Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg.* 2004;30:264–71.
9. Brancaleone L, Moseley H. Lasers and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.* 2002;17:173–86
10. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Wang CY, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol 2000.* 2009;51:109–40.
11. Sharman WM, Allen CM, Van Lier JE. Photodynamic therapeutics: Basic principles and clinical applications. *Drug Discov Today.* 1999;4:507–17.
12. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochemistry Photobiology.* 1991;53:549–53.
13. Komerik N, Wilson M, Poole S. The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram – negative bacteria. *Photochem Photobiol.* 2000;72:676–80.
14. Soukos NS, Mulholland SE, Socransky SS, Doukas AG. Photodestruction of human dental plaque bacteria. Enhancement of the photodynamic effect by photochemical waves in an oral biofilm model. *Lasers Surg Med.* 2003;33:161–8.
15. Sigusch BW, Pfitzner A, Albrecht V, Glockmann E. Efficacy of photodynamic therapy on inflammatory signs and two selected periodontopathogenic species in a beagle dog model. *J of Periodontology.* 2005;76:1100–5.
16. Amoian B, Mirzaee A, Hosseini SM. Assessment of the Effect of Photodynamic Therapy on Treatment of Moderate-to-Severe Periodontitis; a Randomized Clinical Trial Study. *Glob J Health Sci.* 2017;9(4). ISSN 1916-9736.
17. Yilmaz S, Kuru I, Kuru L, Noyan U, Argun D, Kadir T. Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal diseases; a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med.* 2002;30:60–6
18. Hass R, Dortbudak O, Mensdorff-Pouilly N, Mailath G. Elimination of bacteria on different implant surfaces through photosensitization and soft laser. *An in vitro study. Clin Oral Implants Res.* 1997;8:249–54.
19. Arweiler NB1, Pietruska M, Pietruski J, Skurska A, Dolińska E, Heumann C, Ausschil TM, Sculean A. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. *Clin Oral Invest.* 2014;18(9):2129–35.
20. Bhatti M, MacRobert A, Meghji S, Henderson B, Wilson M. A Study of the update of Toluidine Blue O by porphyrinomas gingivalis and the mechanism of lethal photosensitization. *J Photochem Photobiol B.* 1998;68:370–6.
21. Saxena S, Bhatia G, Garg B, Rajwar YC. Role of photodynamic therapy in periodontitis. *Asian Pac J Health Sci.* 2014;1(3):200-6
22. K.R., Sangeetha Gowda, et al. Mechanism of DNA Binding and Cleavage. *J Biomed Biotechnol.* 2014;2(1):1-9.