

## Η φωτοδυναμική θεραπεία και οι εφαρμογές της στην περιοδοντική νόσο

Μ. ΖΕΜΠΙΛΑ<sup>1</sup>

### Photodynamic therapy and its applications in the treatment of periodontal disease

M. ZEMPILA<sup>1</sup>

#### Περίληψη

Πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία σχετίζονται με την επίδραση των χαμηλής ισχύος λέιζερ στη θεραπεία των παθήσεων του περιοδοντίου. Ωστόσο, η ανομοιογένεια των ευρημάτων και η απουσία ομοφωνίας από τους κλινικούς περιοδοντολόγους, δημιουργούν ερωτήματα ως προς τα πλεονεκτήματα που μπορούν να προκύψουν από τη χρήση τους στη θεραπεία των νόσων του περιοδοντίου. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να εξετάσει τα οφέλη και τα όρια της φωτοθεραπείας με λέιζερ (Laser Photodynamic Therapy, LPT), στη θεραπευτική αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου. Η LPT έχει συσχετισθεί με ευνοϊκότερη επούλωση των τραυμάτων των μαλακών περιοδοντικών ιστών, με ταχύτερη οστική επούλωση, με μείωση του μετεγχειρητικού άλγους και της οδοντινικής υπερευαισθησίας, καθώς και με θετική επίδραση στην ελάττωση της φλεγμονώδους διεργασίας όταν αυτή συνδυαστεί με τη συμβατική περιοδοντική θεραπεία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή της αντιμικροβιακής φωτοδυναμικής θεραπείας (antimicrobial Photo Dynamic Therapy, aPDT), ως δυναμικά βοηθητική για τη θεραπεία της περιοδοντίτιδας, μέσω της αλματώδους τεχνολογικής ανάπτυξης των χαμηλής ισχύος λέιζερ. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι η LPT είναι αποτελεσματική στη διαχείριση διαφορετικών πτυχών της περιοδοντικής νόσου *in vitro*, σε ζωικούς ιστούς αλλά και σε απλά κλινικά μοντέλα. Η περαιτέρω ανάπτυξη και εφαρμογή της συγκεκριμένης θεραπείας, εξαρτάται πλέον από τη διερεύνηση που αναμένεται να ακολουθήσει τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Λέιζερ χαμηλής ισχύος, φωτοδυναμική θεραπεία, περιοδοντική νόσος.

#### Summary

Many studies in the literature address the effect of low-power lasers in the treatment of periodontal disease. Nevertheless, the diversity of findings and the absence of consensus amongst the clinical periodontologists, raise questions concerning the benefits that may derive from their use in the treatment of periodontal disease. The aim of the present bibliographic review is to examine the positive outcomes and the limits of laser phototherapy, in the therapeutic treatment of periodontal disease. Laser Photodynamic Therapy (LPT), has been related with favorable healing of soft periodontal tissue trauma, with faster osseous healing, with decrease in post-operative pain and dentin hypersensitivity and also with positive effect on the decrease of inflammatory process when it is combined with the conventional periodontal therapy. The application of antimicrobial Photo Dynamic Therapy (aPDT), is of special interest as possibly helping to the treatment of periodontitis through the breakthroughs of technology in low-power lasers. In current literature, LPT is shown as effective in modulating different aspects of periodontal disease *in vitro*, in animal tissue but also in simple clinical models. Further development and application of the specific therapy depends mostly on the research expected to follow the randomized clinical trial results.

**KEY WORDS:** low-power laser, photodynamic therapy, periodontal disease.

## Εισαγωγή

Η αυξανόμενη χρήση των λέιζερ στην οδοντιατρική και στην ιατρική αντανάκλα τις μεγάλες τεχνολογικές προόδους κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Στην περιοδοντολογία, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα λέιζερ, είναι τα λέιζερ υψηλής ισχύος και συγκεκριμένα οι ακτίνες λέιζερ CO<sub>2</sub>, Nd:YAG και Er: YAG. Η χρήση τους συνίσταται στην ουλική απόξεση των θυλάκων και στην απομάκρυνση μελανίνης σε περιπτώσεις μελάγχρωσης των ούλων ενώ αμφισβητείται ακόμη η χρήση τους στην απομάκρυνση των τρυγικών εναποθέσεων<sup>1</sup>.

Από την άλλη πλευρά, η χρήση των χαμηλής ισχύος λέιζερ (κοινώς ονομαζόμενη φωτοθεραπεία με λέιζερ, LPT) στην περιοδοντολογία, μπορεί να προσφέρει αρκετά οφέλη όσον αφορά τη μείωση των συμπτωμάτων της περιοδοντικής νόσου καθώς και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι διεργασίες όπως η φλεγμονή, η επούλωση των μαλακών ιστών, η οστική επούλωση καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ο μετεγχειρητικός πόνος και η υπερευαισθησία των δοντιών μετά τη θεραπεία, μπορεί να επηρεάζονται θετικά μετά από την εφαρμογή της LPT<sup>2-10</sup>. Πέρα από αυτό, η σύνδεση των χαμηλής ισχύος λέιζερ με φωτοευαισθητοποιητές (photosensitizers), η λεγόμενη «αντιμικροβιακή φωτοδυναμική θεραπεία» (aPDT), μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση του μικροβιακού φορτίου και την εξάλειψη του μικροβιακού πληθυσμού στους περιοδοντικούς θυλάκους<sup>11-13</sup>.

Οι φωτοευαισθητοποιητές (photosensitizers) μπορούν να εφαρμοσθούν και τοπικά με τη χρήση ενός συστήματος μεταφοράς φαρμάκων όπως είναι τα λιποσώματα ή τα νανογαλακτώματα. Μετά την εφαρμογή ακολουθεί η ενεργοποίησή τους με ορατό φως. Αυτοί οι φωτοευαισθητοποιητές (photosensitizers) είναι χημικές ενώσεις οι οποίες απορροφούν φως συγκεκριμένου μήκους κύματος και μπορούν να παράγουν αρκετές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες στη συνέχεια ενεργοποιούν συγκεκριμένα βιολογικά συστήματα και δρουν κυτταροτοξικά για τους παθογόνους μικροοργανισμούς<sup>14</sup>. Έτσι η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να αποτελέσει ένα εναλλακτικό ή κυρίως συμπληρωματικό σχέδιο θεραπείας για την αντιμετώπιση των νόσων του περιοδοντίου.

Η LPT παρουσιάζεται ως κόκκινο ή σχεδόν υπέρυθρο φως που χρησιμοποιείται σ' ένα χαμηλό φάσμα έντασης και έχει ως αποτέλεσμα βιολογικές επιδράσεις σε μη θερμικά κυτταρικά γεγονότα<sup>15</sup>. Η LPT έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με τις παραδοσιακές θεραπείες της περιοδοντικής νόσου<sup>18,16-20</sup>.

Αν και υπάρχουν διάφορες δυνατότητες για τη χρήση της LPT στην περιοδοντολογία, πολλοί κλινι-

κοί γιατροί εξακολουθούν να μην είναι εξοικειωμένοι με αυτήν. Επιπλέον, τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στη βιβλιογραφία συχνά σχετίζονται με την έλλειψη τυποποίησης κατά την αναφορά των παραμέτρων ακτινοβολίας και με ακατάλληλες προδιαγραφές δοσομετρίας (ισχύς, περιοχή ακτινοβολίας, χρόνος, δόση, λειτουργία ακτινοβολίας εξ επαφής ή διάχυτη ακτινοβολία)<sup>21</sup>.

Ως εκ τούτου, μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, θα μπορούσε να συνδράμει προκειμένου να συγκεντρωθούν οι διαθέσιμες πληροφορίες, να παρουσιαστούν τα σημερινά δεδομένα και να στηριχθεί η τεκμηριωμένη χρήση της χαμηλής ισχύος λέιζερ στην περιοδοντολογία.

## Η LPT στην περιοδοντική φλεγμονώδη διαδικασία

Ως «χρόνια περιοδοντίτιδα» ορίζεται η λοίμωξη η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη φλεγμονώδη αντίδραση στην περιοχή των στηρικτικών περιοδοντικών ιστών, με συνέπεια την προοδευτική απώλεια πρόσφυσης, την απώλεια φατνιακού οστού και, ως επακόλουθο αυτών, το σχηματισμό περιοδοντικών θυλάκων και/ή υφίξης των ούλων<sup>22</sup>. Στις ουσίες, που τεκμηριωμένα ενέχονται στην παθογενετική διαδικασία στους περιοδοντικούς ιστούς, περιλαμβάνονται ορισμένοι μεσολαβητές της φλεγμονής (προσταγλανδίνες), ορισμένες κυτοκίνες και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs). Όλες οι παραπάνω ουσίες έχουν προέλευση κύτταρα του ξενιστή. Οι προσταγλανδίνες, εκτός από τις ιδιότητές τους που αφορούν γενικότερα φαινόμενα φλεγμονής, έχουν συνδεθεί με την περιοδοντική καταστροφή. Συγκεκριμένα, έχει αποδοθεί στην προσταγλανδίνη PGE<sub>2</sub> μια ομάδα ιδιοτήτων που μπορεί να εξηγήσει όλες τις παθολογικές μεταβολές στην περιοδοντίτιδα, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με τις βιολογικές δράσεις συγκεκριμένων κυτοκινών. Οι ιδιότητες αυτές έχουν να κάνουν με τη διέγερση των μακροφάγων και των ινοβλαστών, με αποτέλεσμα την έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας, αλλά και με την οστεοκλαστική δραστηριότητα<sup>23-26</sup>. Από τις κυτοκίνες που έχουν αναγνωρισθεί μέχρι σήμερα, στην περιοδοντική φλεγμονή, κυρίως, ενέχονται οι ιντερλευκίνες IL-1 (α και β), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF α. Πιο σημαντική για την παθογενετική διαδικασία στην περιοδοντίτιδα, θεωρείται η IL-1 β, όπως φαίνεται από μελέτες που δείχνουν υψηλότερη συγκέντρωσή της σε φλεγμαίνοντες περιοδοντικούς ιστούς και στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής<sup>27-30</sup>. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας, είναι μια οικογένεια πρωτεολυτικών ενζύμων. Η σπουδαιότητά τους στην παθογένεια των νόσων του περιοδοντίου, διαφαίνεται από τη δράση τους στην αποδόμηση των συστατικών

της εξωκυττάριας ουσίας, όπως είναι το κολλαγόνο, η ελαστίνη, η φιμπρονεκτίνη, η λαμινίνη και οι πρωτεογλυκάνες<sup>31,32</sup>.

Ορισμένες μελέτες έχουν αναλύσει τα φλεγμονώδη χαρακτηριστικά των περιοδοντικών ιστών και έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε συμβατική περιοδοντική θεραπεία σε συνδυασμό με LPT παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα<sup>33,34</sup>. Έχει αναφερθεί ότι η LPT, όταν εφαρμόζεται μετά την αποτρύγωση και ριζική απόξεση, είναι σε θέση να εξαλείψει τη φλεγμονή των ούλων, να μειώσει την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης 8 (MMP-8)<sup>8,33,35</sup> καθώς και τον αριθμό των φλεγμονωδών κυττάρων<sup>34</sup>. Η LPT αναστέλλει επίσης σημαντικά την παραγωγή PGE<sub>2</sub> που υποκινείται από λιποπολυσακχαρίτες, όπως αποδείχτηκε από έρευνες σε καλλιέργειες ανθρώπινων ινοβλαστών ούλων<sup>18,36</sup>. Οι Nomura και συν<sup>37</sup> διαπίστωσαν ότι η LPT αναστέλλει αποτελεσματικά τη διεγερμένη από λιποπολυσακχαρίτες παραγωγή ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) σε ανθρώπινους ινοβλάστες ούλων, και ότι αυτή η ανασταλτική επίδραση εξαρτάται από το χρόνο ακτινοβολήσεως. Σε μια in vivo μελέτη, παρά το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των συγκεντρώσεων της IL-1β στον περιοδοντικό θύλακο, το βάθος των περιοδοντικών θυλάκων καθώς και οι δείκτες πλάκας, μειώθηκαν αισθητά στην ομάδα που δέχτηκε θεραπεία με τη χρήση της LPT, παρά στην ομάδα που δέχθηκε εικονική θεραπεία (placebo)<sup>8</sup>.

Οι Safavi και συν<sup>38</sup> αξιολόγησαν την επίδραση της LPT στην έκφραση των γονιδίων IL-1β, της ιντερφερόνης γ (IFN-γ) και των αυξητικών παραγόντων (PDGF και TGF-β), για να παράσχουν μια επισκόπηση των επιπτώσεων της LPT στη διαδικασία της φλεγμονής. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν την ανασταλτική επίδραση της ακτινοβολίας LPT στην έκφραση των IL-1β και IFN-γ, ενώ αντίθετα υποδεικνύουν τη διεγερτική επίδραση της LPT στα επίπεδα των PDGF και TGF-β. Αυτές οι επιδράσεις πιθανότατα να ευθύνονται για τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα της LPT και τις θετικές της επιδράσεις στην επούλωση των τραυμάτων.

Μια in vivo μελέτη που διεξήγαγαν οι Pejrcic και συν<sup>39</sup>, αξιολόγησε και συνέκρινε τα αποτελέσματα της θεραπείας με λέιζερ χαμηλού επιπέδου ακτινοβολίας και της συντηρητικής θεραπείας για τη φλεγμονή των ούλων. Οι συγγραφείς ανέφεραν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στο δείκτη πλάκας και στο δείκτη αιμορραγίας μετά από ακτινοβολήση με λέιζερ, ειδικά 3 και 6 μήνες μετά την ακτινοβολήση. Τα αποτελέσματα εξαρτήθηκαν από τον αριθμό των εφαρμογών λέιζερ, καθώς μετά την πέμπτη εφαρμογή, επετεύχθη σημαντική αντιφλεγμονώδης δράση, λαμβάνοντας υπόψη τις συγκεκριμένες παραμέτρους. Το συμπέρασμα ήταν ότι η χαμηλού επιπέδου

ακτινοβολία λέιζερ (670 nm), που συνδέεται με τις παραδοσιακές περιοδοντικές θεραπείες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια επιτυχημένη επικουρική θεραπεία, που μπορεί να επιφέρει καλύτερα και πιο μακροχρόνια θεραπευτικά αποτελέσματα.

Οι παραπάνω διαπιστώσεις στηρίζουν την υπόθεση ότι η LPT μπορεί να διαχειριστεί την περιοδοντική φλεγμονώδη διαδικασία, ιδίως με τον περιορισμό της απελευθέρωσης PGE<sub>2</sub>. Η ικανότητα της LPT να διαχειρίζεται τη φλεγμονή δεν φαίνεται να περιορίζεται σε έναν μόνο μηχανισμό. Είναι σημαντικό, στο σημείο αυτό, να τονίσουμε το γεγονός ότι η **LPT ενεργεί βοηθητικά στην παραδοσιακή περιοδοντική θεραπεία, χωρίς όμως να προσφέρει κάποια θετική επίδραση εάν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό μεμονωμένα**<sup>8,10,33-5</sup>.

Οι Seguiet και συν<sup>14</sup> διεξήγαγαν έρευνα με σκοπό να αξιολογήσουν την πιθανή αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας σε δεκαέξι ασθενείς (6 γυναίκες και 10 άντρες) με προχωρημένη χρόνια περιοδοντίτιδα. Δοκιμάστηκαν, κατά τη διάρκεια της μελέτης αυτής, δύο συστήματα μεταφοράς φαρμάκων (λιποσώματα και νανογαλακτώματα) για να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι κάποιο από αυτά μπορεί να αλληλεπιδράσει με τον ιστό – στόχο με διαφορετικό τρόπο. Η επίδραση της φωτοδυναμικής θεραπείας στα φλεγμονώδη κύτταρα, στην πυκνότητα του δικτύου των ινών του κολλαγόνου και στην έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών αξιολογήθηκαν με βιοψία ουλικού ιστού μια εβδομάδα μετά τη θεραπεία.

Όλοι οι ασθενείς που επιλέχθηκαν για τη χορήγηση της συγκεκριμένης θεραπείας είχαν δύο δόντια με αυξημένο βαθμό κινητικότητας για τα οποία η θεραπεία εκλογής ήταν η εξαγωγή. Η διάγνωση της χρόνιας περιοδοντίτιδας βασίστηκε σε κλινικά και ακτινογραφικά κριτήρια, σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης των περιοδοντικών παθήσεων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, τα μακροφάγα και τα κύτταρα Langerhans, τα οποία υπήρχαν στις φλεγμονώδεις διηθήσεις και αποτελούν σημαντικότερα αμυντικά κύτταρα απέναντι στους παθολόγους μικροοργανισμούς, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στη φωτοδυναμική θεραπεία. Κατ'ουσίαν, ο αριθμός των μακροφάγων μειώθηκε σημαντικά μετά τη θεραπεία με τα λιποσώματα, ενώ ο αριθμός των κυττάρων Langerhans μειώθηκε, επίσης σημαντικά, μετά τη θεραπεία με τη χρήση νανογαλακτωμάτων. Από την άλλη μεριά οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η δραστηριότητα των MMP-2 και MMP-9 δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα δόντια ελέγχου και σε αυτά που δέχθηκαν τη θεραπεία, άσχετα από το σύστημα μεταφοράς φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκε.

### **LPT στην επούλωση τραυμάτων των μαλακών περιοδοντικών ιστών**

Η διαδικασία της περιοδοντικής επούλωσης είναι απαραίτητη όταν η περιοδοντίτιδα και η ουλίτιδα ή ακόμα και διάφοροι τραυματισμοί, έχουν επηρεάσει τη σύνθεση και την ακεραιότητα των περιοδοντικών δομών. Ως εκ τούτου, πολλές εξεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής και της κυτταρικής μετανάστευσης, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης, είναι αναγκαίες για την επιτυχή επιδιόρθωση<sup>40,41</sup>.

Αρκετές μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η LPT σε ορισμένα μήκη κύματος μπορεί να τονώσει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, όταν χρησιμοποιούνται ορισμένοι συνδυασμοί παραμέτρων έκθεσης και ισχύος πυκνότητας<sup>6,42-50</sup>. Σε υψηλότερες πυκνότητες ενέργειας, δεν έχει αναφερθεί επίδραση<sup>43,45</sup> ούτε και μείωση του πολλαπλασιασμού<sup>50,51</sup>. Ως εκ τούτου, ο Karu<sup>52</sup> πρότεινε συγκεκριμένα μήκη κύματος και πυκνότητες ενέργειας, στα οποία μπορούν να αναμένονται τα θετικά αποτελέσματα της LPT.

Το εύρος των δόσεων ακτινοβολίας, στις οποίες έχει παρατηρηθεί διέγερση του πολλαπλασιασμού ινοβλαστών, είναι ευρύ (0,45 - 60 J/cm<sup>2</sup>). Ωστόσο, τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών, κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ινοβλάστες μόνο από το στοματικό βλεννογόνο και το περιρριζίο, οδήγησαν στην καθιέρωση ενός πιο στενού φάσματος (0,45 - 7,9 J/cm<sup>2</sup>). Για μήκη κύματος μεταξύ 660-692 nm και 780 - 786 nm, η δόση ακτινοβολίας περιορίζεται σε 2 J/cm<sup>2</sup>. Για την περιοχή 809-830 nm, είναι μεταξύ 0,45 και 7,9 J/cm<sup>2</sup> ενώ για 2940 nm, είναι 3,37 J/cm<sup>2</sup><sup>6,20,42,44,46,48,49,50</sup>.

Αντιφατικά αποτελέσματα μπορεί να ανευρεθούν αναφορικά με το πλέον αποδοτικό μήκος κύματος για τη διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Ωστόσο, η διέγερση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού έχει παρατηρηθεί τόσο με υπέρυθρες ακτίνες λέιζερ ( $\lambda = 780, 809, 812, 830, 904$  nm)<sup>42,45,48,49,51</sup> όσο και με κόκκινο λέιζερ<sup>20,42,44-9,51</sup>. Η παρατήρηση των παραμέτρων που διερευνήθηκαν μέχρι τώρα δείχνει ότι, όχι μόνο το μήκος κύματος και η δόση της ενέργειας αλλά και η πυκνότητα ισχύος, είναι σημαντικές για την τόνωση της ανάπτυξης των κυττάρων<sup>53</sup>.

Οι Azevedo και συν<sup>46</sup> δοκίμασαν δύο πυκνότητες ισχύος (428,57 και 142,85 mW/cm<sup>2</sup>) για την ίδια δόση (2 J/cm<sup>2</sup>,  $\lambda = 660$  nm) και διαπίστωσαν ότι η μικρότερη πυκνότητα ισχύος προκάλεσε μεγαλύτερη διέγερση.

Ο τρόπος της έκθεσης μπορεί επίσης να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στη βελτιστοποίηση της διέγερσης. Πολλαπλές εκθέσεις στην υπέρυθρη ακτινοβολία και στο κόκκινο λέιζερ ( $\lambda = 809, 830$  και 685 nm) έχουν αποδείξει ότι προκαλούν σημαντικά υψηλότε-

ρο πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών του περιρριζίου και των ούλων από μια και μόνη έκθεση με την ίδια πυκνότητα ενέργειας<sup>6,20,49</sup>. Επί του παρόντος, τα διαθέσιμα στοιχεία αποτυγχάνουν να δείξουν αύξηση της περιεκτικότητας σε προκολλαγόνο και αύξηση της σύνθεσης του κολλαγόνου από ανθρώπινους ινοβλάστες των ούλων μετά την ακτινοβολήση με λέιζερ χαμηλής ισχύος<sup>45,54</sup>. Όσον αφορά τις κλινικές ενδείξεις, η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν είναι τόσο εκτεταμένη όσο είναι για τα *in vitro* πειράματα. Κλινικές ενδείξεις εφαρμογής της LPT με σκοπό την επούλωση τραυμάτων των μαλακών περιοδοντικών ιστών, μπορούν να αποτελέσουν η ακτινοβολήση μετά από αποτρύγωση και ριζική απόξεση και η ακτινοβολήση μετά από χειρουργική του περιοδοντίου (ουλοπλαστική και ουλεκτομή). Το κυριότερο όφελος από την χρήση της LPT αποτελεί η σημαντικά καλύτερη επούλωση στις περιοχές που εφαρμόζεται, παρά τις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης που χρησιμοποιούνται<sup>8,17,33,55,56</sup>. Σε μια μελέτη σε 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ουλεκτομή, ο Amorim και συν<sup>17</sup>, μέτρησαν το βάθος της ουλοδοντικής σχισμής πριν και μετά την επέμβαση. Παρατήρησαν ότι τα σημεία που ακτινοβολήθηκαν με το λέιζερ (4 J/cm<sup>2</sup>,  $\lambda = 685$  nm) είχαν βάθη σημαντικά χαμηλότερα από τα σημεία ελέγχου στις 21 και 28 ημέρες μετά την επέμβαση. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι οι περιοχές που δέχθηκαν ακτινοβολία LPT (4 J/cm<sup>2</sup>,  $\lambda = 588$  nm) είχαν σημαντικά ταχύτερη επούλωση του επιθηλίου από τις πλευρές ελέγχου, σε 3, 7 και 15 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση<sup>55</sup>. Επιπλέον, η πλήρης επούλωση του τραύματος επετεύχθη γρηγορότερα στις περιοχές που δέχτηκαν LPT (εντός 18-21 ημερών) από ό,τι στις άλλες (εντός 19-24 ημερών).

Μετά από αποτρύγωση και ριζική απόξεση, η επουλωτική LPT έδειξε να μειώνει σημαντικά το δείκτη πλάκας, το βάθος των θυλάκων και τον όγκο του υγρού της ουλοδοντικής σχισμής<sup>8</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν από την ίδια ομάδα το 2007<sup>33</sup> και παρατηρήθηκε επίσης η σημασία της συνοχής του φωτός στη βελτίωση της θεραπείας των περιοδοντικών βλαβών. Ένα λέιζερ με μεγαλύτερη συνοχή (HeNe laser), συνεκρίθη κλινικά με ένα άλλο με μικρότερη συνοχή (Diode laser). Για ακτινοβολήσεις με την ίδια πυκνότητα ισχύος των 100 mW/cm<sup>2</sup>, τόσο ο δείκτης πλάκας όσο και ο δείκτης αιμορραγίας μειώθηκαν σημαντικά από την πλευρά που έλαβαν θεραπεία με το λέιζερ μεγαλύτερης συνοχής (HeNe laser). Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να δείχνουν ότι η συνοχή είναι μια σημαντική παράμετρος σε φωτεινά ερεθίσματα *in vivo*, μια επίδραση που δεν παρατηρήθηκε *in vitro*<sup>57</sup>. Κατά συνέπεια, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο κάθε παράμετρος επηρεάζει τα αποτελέσματα της LPT *in*



vίνο.

Η χρήση των βλαστικών κυττάρων στη μελλοντική μηχανική των ιστών και στην αναγεννητική ιατρική για την αντικατάσταση των συμβατικών θεραπευτικών μεθόδων, έχει αποτελέσει αντικείμενο αυξανόμενου ενδιαφέροντος σε διάφορους τομείς<sup>58-60</sup>. Αυτά τα κύτταρα έχουν αυτο-ανανεωτικές ιδιότητες και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε έναν ή σε πολλούς διαφορετικούς εξειδικευμένους τύπους κυττάρων κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες *in vitro*<sup>60</sup>. Η LPT αναμένεται να επηρεάσει σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των βλαστικών κυττάρων οδηγώντας έτσι στη βελτίωση της επούλωσης των ιστών. Πρόσφατες μελέτες *in vitro*, στις οποίες βλαστικά κύτταρα υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία LPT χρησιμοποιώντας χαμηλές πυκνότητες ενέργειας, έχουν παρουσιάσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα<sup>59,61</sup>. Ωστόσο, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν αυτή η θεραπεία μπορεί να συμβάλει στη βέλτιστη επανασύνδεση και λειτουργική βελτίωση των κυττάρων μετά την εμφύτευση, καθώς και στη μείωση του χρόνου επούλωσης των ιστών, απαραίτητη κρίνεται η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της όσον αφορά το σχηματισμό νέου οστού μετά την εμφύτευση βλαστικών κυττάρων σε τραυματισμένους ιστούς.

Η επισκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ορισμένα θετικά αποτελέσματα της χρήσης της LPT στη βελτίωση της επούλωσης των περιοδοντικών βλαβών τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*<sup>6,8,17,20,33,38,44,46,49,50,55,56,62</sup>. Ειδικότερα, τα στοιχεία μελετών *in vivo* δείχνουν ότι η LPT μπορεί να είναι επωφελής για την ενίσχυση της περιοδοντικής θεραπείας τόσο μετά από αποτρύγωση και ριζική απόξεση όσο και μετά από χειρουργική του περιοδοντίου<sup>8,33,55,63</sup>.

### Η LPT στην οστική επούλωση

Η αναγεννητική περιοδοντική θεραπεία στοχεύει στην προβλέψιμη αποκατάσταση των υποστηρικτικών περιοδοντικών ιστών του δοντιού, οδηγώντας στο σχηματισμό ενός νέου περιριζίου, νέου φατνιακού οστού και νέας οστεΐνης<sup>64</sup>. Προκλινικά μοντέλα έχουν αποδείξει την περιοδοντική αναγέννηση μετά από τη θεραπεία με ανασχετικές μεμβράνες, διάφορους τύπους μοσχευμάτων ή συνδυασμό αυτών<sup>65-67</sup>. Πρόσφατα, έχει προταθεί ότι η LPT μπορεί να ενδείκνυται σε συνδυασμό με την αναγεννητική μέθοδο ή ακόμα και μόνη της, προκειμένου να επιταχυνθεί η οστική επούλωση σε συγκεκριμένες ανωμαλίες των οστών<sup>63</sup>.

Μερικοί συγγραφείς έχουν ερευνήσει τις επιπτώσεις της LPT στην ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των ανθρώπινων οστεοβλαστών<sup>68,69</sup>. Ο Stein και συν<sup>69</sup>, ανέφεραν ότι η LPT έχει βιοδιεγερτική επίδραση στα ανθρώπινα οστεοβλαστικά κύτταρα κατά τις πρώτες 72 ώρες μετά την ακτινοβολήση. Ιστολο-

γικές μελέτες με πειραματικά μοντέλα ζώων<sup>70,71</sup>, διαπίστωσαν επίσης ότι η LPT μπορεί να προωθήσει την αύξηση της εναπόθεσης των ινών κολλαγόνου καθώς και του ποσού των καλά οργανωμένων οστικών δοκίδων μετά από 30 ημέρες, σε περιπτώσεις επούλωσης μετεγχειρητικών οστικών ελλειμμάτων. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η LPT μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία επιδιόρθωσης των οστών<sup>70,72-74</sup>.

Οι επιπτώσεις της LPT στη διαδικασία επούλωσης μετεγχειρητικών οστικών ελλειμμάτων, αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μια βιοχημική δοκιμή. Τα αποτελέσματα της δοκιμής αυτής έδειξαν ότι η LPT δρα επηρεάζοντας τη μεταφορά ασβεστίου κατά τη διάρκεια του σχηματισμού νέου οστού<sup>75</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τα ευρήματα των Khandra και συν<sup>76</sup>, κατά τα οποία τα οστικά ελλείμματα παρουσίασαν σημαντικά περισσότερο ασβέστιο, φώσφορο και πρωτεΐνες μετά από ακτινοβολήση με LPT σε πειραματικά μοντέλα ζώων.

Για τη θεραπεία βαθέων ενδοοστικών ελλειμμάτων, συνήθως ενδείκνυται η χρήση των μεμβρανών και των διαφόρων τύπων μοσχευματικών υλικών. Σε μια μελέτη της επίδρασης της LPT στην επούλωση των οστικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με αυτόλογα οστικά μοσχεύματα, η οστική ανάπλαση ήταν εμφανέστερη τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά σε ακτινοβολημένα με LPT ζώα από ό,τι σε μη ακτινοβολημένα ζώα<sup>9</sup>.

Οι Pinheiro και Gerbi<sup>77</sup>, μελέτησαν τη φωτομηχανική των διαδικασιών ανάπλασης των οστών και αναφέρουν ότι οι επιπτώσεις της LPT στην οστική αναγέννηση δεν εξαρτώνται μόνο από τη συνολική δόση της ακτινοβολίας αλλά και από το χρόνο ακτινοβολήσης και τον τρόπο ακτινοβολίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι η LPT έχει θετική βιορυθμιστική επίδραση στην επούλωση των οστικών ελλειμμάτων<sup>63,65-67,78</sup>, καθώς και ότι η θετική επίδραση αυτής της θεραπείας είναι περισσότερο εμφανής όταν ο ιστός ακτινοβολείται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και στα πρώιμα στάδια της οστικής αναδιαμόρφωσης<sup>63</sup>. Το θέμα, όπως γίνεται αντιληπτό, περιορίζεται σε ερευνητικό επίπεδο σε πειραματόζωα και σε *in vitro* μελέτες. Μελέτες στον άνθρωπο κρίνονται απαραίτητες για πληρέστερη κατανόηση.

### Η LPT στην αναλγησία / μείωση του πόνου

Ο έλεγχος του μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί ουσιαστικό μέρος της ρουτίνας της περιοδοντικής χειρουργικής επέμβασης. Ο μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να είναι συνέπεια του χειρουργικού τραύματος και της απελευθέρωσης των μεσολαβητών του πόνου<sup>79-82</sup> και συνήθως φέρεται να είναι πιο έντονος κατά τις πρώτες ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, αμέσως μετά την παρέλευση της τοπικής

αναισθησίας<sup>83</sup>.

Η LPT έχει προταθεί ως μια εναλλακτική μέθοδος για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου. Σε σύγκριση με τα από του στόματος αναλγητικά και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η LPT μπορεί να υπερτερεί διότι το θεραπευτικό παράθυρο για την αντιφλεγμονώδη δράση της συμπίπτει με την ικανότητά της να συνεισφέρει στη βελτίωση της επούλωσης των ιστών<sup>84</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο η LPT μειώνει τα συμπτώματα του πόνου δεν είναι ακόμα σαφής, αν και πολλές μελέτες έχουν δείξει κάποιες φυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την αλληλεπίδραση του φωτός με διαφορετικά κύτταρα, ιδιαίτερα στις θέσεις των νευροϋποδοχέων τους<sup>2,44,45,85,86</sup>. Έτσι, ορισμένοι συγγραφείς περιγράφουν μια πιθανή σταθεροποίηση των μεμβρανών των κυτταρικών νεύρων, πιθανώς λόγω της πιο σταθερής διαμόρφωσης της διπλοστιβάδας των λιπιδίων που προκαλείται από την LPT καθώς και των δομικών πρωτεϊνών της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων<sup>86</sup>. Τα ενισχυμένα οξειδοαναγωγικά συστήματα των κυττάρων και η αύξηση της παραγωγής ATP, επίσης, έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τη μετάδοση του πόνου<sup>87</sup>.

Πρόσφατες παρατηρήσεις από τους Parker και συν<sup>7</sup> και Bjordal και συν<sup>2</sup>, έχουν δείξει ότι το λέιζερ χαμηλής ισχύος μπορεί να μειώσει σημαντικά τον πόνο. Οι Bjordal και συν<sup>2</sup> εξέτασαν διάφορες βασικές κλινικές μελέτες στις οποίες η LPT χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς που παρουσίαζαν οξύ πόνο μετά από τραυματισμό των ιστών. Αυτή η συστηματική επανεξέταση, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η LPT μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονώδη διαδικασία κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο και ότι μπορεί να μειώσει σημαντικά τον οξύ, φλεγμονώδη πόνο στην κλινική πράξη. Οι συγγραφείς επιβεβαίωσαν ότι, σε οξύ πόνο, μπορούν να επιτευχθούν τα βέλτιστα αποτελέσματα της LPT, όταν χορηγείται σε υψηλότερες πυκνότητες ενέργειας κατά τις πρώτες 72 ώρες, προκειμένου να μειωθεί η φλεγμονή. Στη συνέχεια ακολουθούν χαμηλότερες δόσεις για τον ιστό-στόχο κατά τη διάρκεια των επόμενων ημερών, με στόχο την προώθηση της επιδιόρθωσης των ιστών. Καλά ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν επίσης δείξει ότι η LPT μπορεί να είναι αποτελεσματική σε δόσεις πολύ χαμηλότερες από αυτές που αναμένονται να προκαλέσουν μη επιθυμητές βιολογικές αντιδράσεις<sup>88,89</sup>. Έτσι, περαιτέρω κλινικές μελέτες με επαρκείς δόσεις ακτινοβολίας, εξακολουθούν να είναι αναγκαίες για να εκτιμηθεί το μέγεθος της επίδρασης της LPT σε οξύ πόνο, έχοντας βέβαια ως δεδομένο ότι μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας αναμένεται να είναι αποτελεσματικές για την ανακούφιση του πόνου, αλλά ταυτόχρονα προκαλούν υπερφόρτωση των διεγερτικών μηχανισμών.

## Αντιμικροβιακή φωτοδυναμική θεραπεία

Η παρουσία βακτηρίων στην ουλοδοντική σχισμή και στους περιοδοντικούς θυλάκους, είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη ή την υποτροπή της περιοδοντίτιδας<sup>90</sup>. Περιοχές με δύσκολη πρόσβαση, όπως οι διχασμοί και οι τριχασμοί των πολύρριζων δοντιών καθώς και οι εγκολπώσεις και κοιλάνσεις, δημιουργούν δυσκολίες στην απομάκρυνση των περιοδοντικών βιοϋμένων με μηχανικά μέσα, πράγμα που φαίνεται να οδηγεί σε αδυναμία εξάλειψης των περιοπαθογόνων βακτηρίων. Ομοίως, στελέχη ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μπορούν επίσης να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα της συμβατικής περιοδοντικής θεραπείας<sup>91-94</sup>. Με βάση αυτά τα δεδομένα, εναλλακτικές μέθοδοι μελετώνται με σκοπό να επιτευχθεί μια πιο αποτελεσματική θεραπεία.

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας λέιζερ και η ανακάλυψη των σημαντικών αντιμικροβιακών αποτελεσμάτων της, προτείνουν την αντιμικροβιακή φωτοδυναμική θεραπεία (antimicrobial Photo Dynamic Therapy, aPDT), ως δυνητικά βοηθητική για τη θεραπεία της περιοδοντίτιδας. Καθώς τα λέιζερ χαμηλής ισχύος δεν αυξάνουν τη θερμοκρασία των ιστών<sup>95</sup>, δεν θα πρέπει να αναμένεται η ίδια αντιμικροβιακή δράση με εκείνη των υψηλής ισχύος λέιζερ<sup>96</sup> όταν αυτά χρησιμοποιούνται από μόνα τους. Έτσι, η αντιμικροβιακή δράση των χαμηλής ισχύος λέιζερ επιτυγχάνεται με το συσχετισμό τους με εξωγενείς φωτοευαισθητοποιητές, οι οποίοι οδηγούν στην παραγωγή των άκρων αντιδραστικών στοιχείων οξυγόνου<sup>97</sup>, που προκαλούν αλλοιώσεις στις μεμβράνες, στα μιτοχόνδρια και στο DNA των μικροοργανισμών, με αποκορύφωμα το θάνατό τους<sup>98-100</sup>. Αυτή είναι η διαδικασία της aPDT και η χρήση της ερευνάται με σκοπό τη συμβολή της στη μείωση του μικροβιακού φορτίου που επιτυγχάνεται μετά από τη συμβατική μηχανική περιοδοντική θεραπεία.

Κατά τη δεκαετία του 1990 παρατηρήθηκε ότι υπήρχε μια πολύ ουσιαστική διαφορά στην ευαισθησία στη φωτοδυναμική θεραπεία ανάμεσα στα Gram-θετικά και τα Gram-αρνητικά βακτήρια<sup>101</sup>. Καταδείχτηκε, σε γενικές γραμμές, ότι ουδέτερα, κατιονικά ή ανιονικά μόρια των φωτοευαισθητοποιητών μπορούσαν με αποτελεσματικό τρόπο να εξαλείψουν τα Gram-θετικά βακτήρια, ενώ μόνο οι κατιονικοί φωτοευαισθητοποιητές ή στρατηγικές οι οποίες διαπερνούν το φραγμό διαπερατότητας των Gram-αρνητικών, σε συνδυασμό με μη κατιονικούς φωτοευαισθητοποιητές, ήταν σε θέση να φονεύσουν διάφορα Gram-αρνητικά είδη<sup>101,102</sup>. Αυτή η διαφορά της ευαισθησίας μεταξύ των δύο διαφορετικών βακτηριακών ειδών αποδόθηκε στη φυσιολογία τους. Τα Gram-θετικά βακτήρια διαθέτουν μια κυτταροπλασματική μεμβράνη που περιβάλλεται από ένα σχετικά πορώ-

δες κυτταρικό τοίχωμα, το οποίο αποτελείται από πεπτιδογλυκάνες και λιποτειχοϊκό οξύ, τα οποία επιτρέπουν τη διόδο των φωτοευαισθητοποιητών. Αντιθέτως, το κυτταρικό περίβλημα των Gram-αρνητικών βακτηρίων, αποτελείται από μία εσωτερική και από μία εξωτερική κυτταροπλασματική μεμβράνη. Οι μεμβράνες αυτές διαχωρίζονται μεταξύ τους από το περίπλασμα το οποίο περιέχει πεπτιδογλυκάνες. Στα Gram-αρνητικά βακτήρια, η εξωτερική μεμβράνη αντιπροσωπεύει έναν αποτελεσματικό φραγμό ανάμεσα στο κύτταρο και το περιβάλλον, μέσα στο οποίο αυτό βρίσκεται, εμποδίζοντας τη σύνδεση και τη διόδο των φωτοευαισθητοποιητών<sup>103</sup>. Έτσι, στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί πως η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να μην είναι πλήρως αποτελεσματική στην περιοδοντική θεραπεία, καθώς τα περιοπαθογόνα βακτήρια είναι κατ' εξοχήν Gram-αρνητικά.

Αρκετές μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι οι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με την περιοδοντική νόσο, όπως οι *Porphyromonas Gingivalis*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (πρώην *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*), *Fusobacterium Nucleatum*, *Prevotella Intermedia* και *Streptococcus Sanguis* καταστέλλονται σημαντικά από την aPDT υπό διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες<sup>11,13,104-106</sup>. Επίσης, βασικοί παράγοντες παθογένειας, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες και οι πρωτεάσες που υπάρχουν μετά την καταστροφή των βακτηρίων, είναι μειωμένοι μετά από την εφαρμογή της φωτοευαισθητοποίησης<sup>99,107</sup>.

Πιο πρόσφατα, *in vivo* μελέτες έχουν δείξει μείωση της οστικής απώλειας, της ερυθρότητας και της αιμορραγίας στην ψηλάφηση μετά από aPDT, κατά τη διάρκεια θεραπείας της περιοδοντίτιδας<sup>12,108-110</sup> και της περιεμφυτευματίτιδας<sup>111-114</sup>, σε αρουραίους και σκύλους. Οι μελέτες αυτές περιελάμβαναν ζώα υγιή<sup>12,108-110</sup>, διαβητικά<sup>115</sup>, ακόμη και ανοσοκατεσταλμένα<sup>116</sup>. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας, ως επικουρική στη θεραπεία της χρόνιας<sup>10,117-119</sup> και της επιθετικής<sup>120,121</sup> περιοδοντίτιδας, ακόμη και κατά τη διάρκεια της υποστηρικτικής περιοδοντικής θεραπείας σε επαναλαμβανόμενες συνεδρίες<sup>122</sup>. Η διαδικασία φωτοευαισθητοποίησης εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή, τις παραμέτρους της ακτινοβολίας λέιζερ και τα είδη των μικροοργανισμών<sup>11</sup>.

Οι Fontana και συν<sup>123</sup> διερεύνησαν την ικανότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας να μειώνει τον αριθμό των βακτηρίων στους βιοϋμένες, συγκρίνοντας τη φωτοδυναμική επίδραση του μπλε του μεθυλενίου στους μικροοργανισμούς της οδοντικής πλάκας στην πλαγκτονική φάση αλλά και σε βιοϋμένες.

Συνέλεξαν οδοντική πλάκα από δέκα ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα. Τα εναιωρήματα των μικροοργανισμών από πέντε ασθενείς ευαισθητοποιήθηκαν με μπλε του μεθυλενίου (25 μg/mL) επί 5

λεπτά και μετά εκτέθηκαν σε κόκκινο φως. Από τα ίδια δείγματα πλάκας δημιουργήθηκαν μικροβιακοί βιοϋμένες αποτελούμενοι από διαφορετικά είδη βακτηρίων, οι οποίοι επίσης εκτέθηκαν στο μπλε του μεθυλενίου (25 μg/mL) και στις συνθήκες φωτός όπως και τα πλαγκτονικά δείγματα. Μετά τη φωτοδυναμική θεραπεία, υπολογίστηκαν τα κλάσματα επιβίωσης μετρώντας τον αριθμό των βακτηρίων που σχημάτισαν αποικίες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, η φωτοδυναμική θεραπεία θανάτωσε περίπου το 63% των βακτηρίων που υπήρχαν στο εναιώρημα. Στους βιοϋμένες, όμως, η φωτοδυναμική θεραπεία είχε πολύ λιγότερη επίδραση στη ζωτικότητα των βακτηρίων με ποσοστό θανάτωσης 32%.

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η φωτοδυναμική θεραπεία επηρεάζει λιγότερο τα βακτήρια των βιοϋμένων από ό,τι επηρεάζει τα βακτήρια που βρίσκονται στην πλαγκτονική φάση.

Οι Sigusch και συν<sup>124</sup>, αξιολόγησαν τόσο κλινικά, όσο και μικροβιολογικά την επίδραση της φωτοδυναμικής θεραπείας στην καταπολέμηση του *Fusobacterium nucleatum* σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα.

Στην έρευνά τους η φωτοθεραπεία με λέιζερ χρησιμοποιήθηκε επικουρικά μετά από αποτρύγωση και ριζική απόξεση σε ασθενείς με εντοπισμένη χρόνια περιοδοντίτιδα. Εικοσιτέσσερις ασθενείς στους οποίους το *F. nucleatum* ανιχνεύθηκε με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) μετά από αποτρύγωση και ριζική απόξεση, χωρίστηκαν, κατά τυχαίο τρόπο, σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα ήταν αυτή που δέχτηκε τη φωτοδυναμική θεραπεία, ενώ η δεύτερη ομάδα αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου. Η φωτοθεραπεία χορηγήθηκε μια φορά ως μέθοδος αποστείρωσης όλου του στόματος. Η ομάδα ελέγχου αντιμετωπίστηκε με το διάλυμα του φωτοευαισθητοποιητή, αλλά με τη χρήση λέιζερ. Σε όλους τους ασθενείς, οι παρακάτω κλινικές παράμετροι: ο δείκτης πλάκας, η ερυθρότητα, η αιμορραγία κατά την ανίχνευση, το βάθος θυλάκου, η υφίζηση των ούλων και το κλινικό επίπεδο πρόσφυσης, καθορίστηκαν μετά από κλινική εξέταση κατά την 1η, 4η και 12η εβδομάδα από την έναρξη της φωτοθεραπείας.

Η ομάδα των ασθενών που δέχτηκε τη φωτοθεραπεία παρουσίασε σημαντική μείωση της ερυθρότητας, της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση, του μέσου βάθους θυλάκου και του κλινικού επιπέδου πρόσφυσης. Τέσσερις και δώδεκα εβδομάδες μετά τη φωτοθεραπεία, το μέσο βάθος θυλάκου και το κλινικό επίπεδο πρόσφυσης παρουσίασαν σημαντικές διαφορές από την πρώτη εξέταση, αλλά και από τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου. Επίσης, στην ομάδα της φωτοθεραπείας η συγκέντρωση του

*F. nucleatum* είχε σημαντικά μειωθεί.

Η αντιμικροβιακή φωτοδυναμική θεραπεία (antimicrobial Photo Dynamic Therapy, aPDT) θεωρείται ασφαλής ως επικουρική μέθοδος σε μη χειρουργική θεραπεία της περιοδοντίτιδας, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα συμπτώματα της φλεγμονής και της μικροβιακής μόλυνσης χωρίς να συνοδεύεται από βλαβερές συνέπειες στους παρακείμενους περιοδοντικούς ιστούς<sup>12,108,125</sup>. Έχουν επίσης αναφερθεί τα ευεργετικά αποτελέσματα της στη βελτίωση της επούλωσης των τραυμάτων στους μαλακούς περιοδοντικούς ιστούς<sup>126,127</sup>. Η τοπική εφαρμογή της aPDT επιτρέπει την εντοπισμένη δράση αυτής στην ενεργή περιοχή της νόσου, χωρίς επιδράσεις στη χλωρίδα ή σε άλλες περιοχές της στοματικής κοιλότητας, καθώς και τη μειωμένη πιθανότητα παρενεργειών που σχετίζονται με τη συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών ουσιών<sup>11</sup>. Επιπλέον, η αυξανόμενη αντίσταση των βακτηρίων στα αντιβιοτικά, φαινόμενο που παρατηρείται συχνά κατά τη διάρκεια της συμβατικής περιοδοντικής θεραπείας, είναι εξαιρετικά απίθανο να συμβεί με την aPDT, δεδομένου ότι καταστέλλει τους μικροοργανισμούς σε σύντομο χρονικό διάστημα με την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, που αλληλεπιδρούν με τις διάφορες κυτταρικές δομές<sup>98,99</sup>. Έτσι, η επανειλημμένη φωτοευαισθητοποίηση, τόσο των ανθεκτικών όσο και των ευαίσθητων στα αντιβιοτικά βακτηριδίων, δεν φαίνεται να προκαλεί την εμφάνιση και ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών<sup>128</sup>.

Οι Komerik και συν<sup>108</sup>, διερεύνησαν τη χρήση φωτοευαισθητοποίησης με μπλε της τολουιδίνης για τη θανάτωση μικροοργανισμών στην περιοχή των περιοδοντικών ιστών αρσενικών ποντικών Sprague—Dawley (βάρους 200 gr). Έχει αποδειχθεί in vitro ότι η *Porphyromonas gingivalis* είναι πολύ ευαίσθητη στη φωτοευαισθητοποίηση με μπλε της τολουιδίνης. Οι ερευνητές θέλησαν να διερευνήσουν αν αυτή η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο περιοδόντιο και αν αυτό θα επιφέρει μείωση του οστού της φατνιακής ακρολφίας, στοιχείο που χαρακτηρίζει την περιοδοντίτιδα. Οι γομφίοι της άνω γνάθου των ποντικών ενοφθαλμίστηκαν με *P. gingivalis* και εκτέθηκαν σε δέσμη λέιζερ 48 J μήκους 630 nm, παρουσία μπλε της τολουιδίνης. Ακολούθησε ο καθορισμός των βακτηρίων που επέζησαν και ο έλεγχος των περιοδοντικών δομών για την πιθανότητα ύπαρξης κάποιας αλλοίωσης. Όταν χρησιμοποιήθηκαν από κοινού μπλε της τολουιδίνης και δέσμη λέιζερ, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των ζώντων *P. gingivalis*. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, δεν ανευρέθησαν ζώντα βακτήρια όταν χρησιμοποιήθηκε 1mg μπλε της τολουιδίνης σε συνδυασμό με όλες τις δόσεις του φωτός που εφαρμόστηκαν. Κατά την ιστολογική εξέταση δεν παρατηρήθηκε καμία παρενέργεια της φωτοευαισθητοποίησης στους παρακεί-

μενους ιστούς. Στη δεύτερη ομάδα των πειραματόζων, αφού δόθηκε χρόνος ώστε να αναπυχθεί η νόσος περιοδοντίτιδα, τα πειραματόζωα θανατώθηκαν και υπολογίστηκε το επίπεδο της φατνιακής ακρολφίας στην περιοχή των γομφίων της άνω γνάθου. Η οστική απώλεια, στα πειραματόζωα που αντιμετώπιστηκαν με λέιζερ και μπλε της τολουιδίνης, ήταν σημαντικά λιγότερη από την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου.

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας καταδεικνύουν ότι η χρήση φωτοευαισθητοποίησης με μπλε της τολουιδίνης για την εξάλειψη μικροοργανισμών *P. gingivalis* είναι εφικτή in vivo και ότι η οστική απώλεια είναι μειωμένη. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να αποτελέσει χρήσιμη εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμικροβιακή αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες εξακολουθούν να χρειάζονται για την καλύτερη ενσωμάτωση της χρήσης της aPDT στην κλινική καθημερινότητα των περιοδοντολόγων<sup>129</sup>. Ωστόσο, μελέτες in vitro και in vivo που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, δείχνουν ότι η aPDT μπορεί να αποδειχθεί μια πολύ αποτελεσματική διαδικασία για τη θεραπεία της περιοδοντικής νόσου, σε συνδυασμό πάντα με τη συμβατική περιοδοντική θεραπεία<sup>126,130-132</sup>.

### ***H LPT στη θεραπεία της οδοντικής υπερευαισθησίας***

Στην Περιοδοντολογία, η αφαίρεση της αδαμαντίνης, καθώς και η απογύμνωση της επιφάνειας της ρίζας από την απώλεια οστεΐνης και περιοδοντικών ιστών μετά την χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, συχνά σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα της οδοντικής υπερευαισθησίας (Dentin Hypersensitivity)<sup>133-135</sup>. Μελέτες δείχνουν ότι οι περιοδοντικές νόσοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της εν λόγω κατάστασης<sup>136-138</sup>. Πολυάριθμοι απευαισθητοποιητικοί παράγοντες έχουν δοκιμαστεί κλινικά σε μια προσπάθεια να βρεθεί τρόπος να μετριαστεί η ταλαιπωρία που βιώνουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιοδοντική θεραπεία<sup>139</sup>. Τα αποτελέσματα ποικίλλουν και δεν καταλήγουν σε κάποιο γενικά αποδεκτό συμπέρασμα, εξαιτίας των διαφορετικών μεθοδολογιών που χρησιμοποιούνται, της μεταβλητότητας κατά την υποκειμενική αντίδραση και της επρροής του φαινομένου placebo.

Η έλεση του οδοντιατρικού λέιζερ δημιούργησε μια άλλη δυνατότητα για τη θεραπεία της οδοντικής υπερευαισθησίας (DH) και έχει γίνει το αντικείμενο του ενδιαφέροντος της έρευνας κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Η επίδραση της LPT στην οδοντική υπερευαισθησία εξαρτάται από πολλές μεταβλητές, όπως ο τύπος του εξοπλισμού που χρη-



σιμοποιείται (χαμηλής ή υψηλής ισχύος λέιζερ), το μήκος κύματος και η επιλογή των παραμέτρων. Ωστόσο, αντιφατικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, λόγω της έλλειψης πληροφοριών σχετικά με το πρωτόκολλο ακτινοβολήσης που χρησιμοποιείται και την υποκειμενικότητα αξιολόγησης της οδοντινικής υπερευαισθησίας. Η επίδραση του λέιζερ υψηλής ισχύος στη θεραπεία της οδοντινικής υπερευαισθησίας έχει ήδη περιγραφεί. Τα λέιζερ CO<sub>2</sub>, Nd: YAG και Er: YAG είναι κατάλληλα για τη θεραπεία της<sup>5</sup>. Ο μηχανισμός δράσης τους σχετίζεται με την αύξηση της θερμοκρασίας στην επιφάνεια των δοντιών. Μετά τη χρήση τους, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί πλήρης ή μερική σύγκλιση των οδοντινοσωληναρίων μετά την επανασβεσίωση της οδοντινικής επιφάνειας.

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να εξηγήσουν τη μείωση του πόνου μετά την εφαρμογή της LPT στην οδοντινική υπερευαισθησία. Τα θετικά αποτελέσματα οφείλονται κυρίως στο σχηματισμό τριτοταγούς οδοντίνης και στη μείωση της δραστηριότητας των αισθητικών νεύρων<sup>140</sup>. Αν και οι πληροφορίες σχετικά με το νευροφυσιολογικό μηχανισμό δεν είναι ακόμη σαφείς, αποτελεί πλέον γεγονός ότι η LPT έχει αναλγητική δράση που σχετίζεται με την αποπόλωση των κυτταρικών μεμβρανών. Αυτή η παρέμβαση στην πολικότητα των κυτταρικών μεμβρανών, αυξάνοντας το εύρος της δυνατής δράσης τους, είναι ικανή να μπλοκάρει τη μετάδοση των ερεθισμάτων του πόνου σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας οδοντίνης. Ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο σχηματισμός σκληρού ιστού αποτελεί την αντίδραση του οδοντικού πολφού στην ακτινοβολήση με λέιζερ<sup>141,142</sup>. Οι Matsui και συν<sup>143</sup> έδειξαν ότι το υδροξύλιο που δημιουργείται μετά από την εφαρμογή της ακτινοβολίας λέιζερ ενεργοποιεί συγκεκριμένα μόρια, όπως οι G-πρωτεΐνες, προωθώντας έτσι το σχηματισμό σκληρών ιστών από ανθρώπινα κύτταρα του οδοντικού πολφού.

Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες *in vitro* προώθησαν την αξιολόγηση της LPT για τη θεραπεία της οδοντινικής υπερευαισθησίας *in vivo*. Οι Wakabayashi και συν<sup>144</sup> έδειξαν ότι το χαμηλής ισχύος διοδικό λέιζερ ήταν αποτελεσματικό σε 61 από τους 66 ασθενείς. Τα αποτελέσματα των Gerschman και συν<sup>145</sup> ήταν επίσης ικανοποιητικά και επιβεβαίωσαν αυτά των Wakabayashi και συν<sup>144</sup>. Ο Groth<sup>4</sup> ανέφερε ότι τα αποτελέσματα, μετά από την εφαρμογή του λέιζερ χαμηλής ισχύος, ήταν σημαντικά καλύτερα και καθιέρωσε ένα πρωτόκολλο ακτινοβολήσης τριών συνεδριών με διάλειμμα 72 ωρών μεταξύ τους. Δεδομένου ότι αυτές οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με λέιζερ χαμηλής ισχύος στο υπέρυθρο φάσμα, οι Ladalardo και συν<sup>146</sup> μελέτησαν την επίδραση διαφορετικών μηκών κύματος στη μείωση του πόνου και παρατήρησαν ότι το κόκκινο λέι-

ζερ 660 nm, ήταν πιο αποτελεσματικό από το υπέρυθρο διοδικό λέιζερ 830 nm. Οι Marsilio και συν<sup>147</sup> παρατήρησαν θετικά κλινικά αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας λέιζερ χαμηλής ισχύος στο κόκκινο φάσμα, με 86,53% και 88,88% μείωση του πόνου για 3 και 5 J/cm<sup>2</sup>, αντίστοιχα. Οι Corona και συν<sup>148</sup> συνέκριναν το ίδιο μήκος κύματος με φθοριούχο βερνίκι που χρησιμοποιείται συχνά για τη θεραπεία της οδοντινικής υπερευαισθησίας, πετυχαίνοντας καλύτερα αποτελέσματα με την LPT. Επίσης, δεν θα πρέπει να λησμονείται ότι η αξιολόγηση των θεραπειών της οδοντινικής υπερευαισθησίας δεν είναι μια απλή διαδικασία, λόγω της παρεμβολής του φαινομένου placebo, το οποίο παρατηρείται με μεγάλη συχνότητα σε κλινικές μελέτες<sup>149</sup>.

Βέβαια, οι μηχανισμοί που προτείνονται για να εξηγήσουν τις επιπτώσεις της LPT στη μείωση της οδοντινικής υπερευαισθησίας, απαιτούν σοβαρή εξέταση και νέα πειράματα μπορεί να διαφωτίσουν τα κυτταρικά γεγονότα που λαμβάνουν χώρα κατά τη διαδικασία αυτή. Ωστόσο, τα θετικά αποτελέσματα και η έλλειψη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία, μας επιτρέπουν να καταλήξουμε με σχετική ασφάλεια στη διαπίστωση ότι το λέιζερ χαμηλής ισχύος είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπεία της οδοντινικής υπερευαισθησίας, καθώς αποτελεί μια προβλέψιμη, αξιόπιστη και απλή προσέγγιση.

## Συμπεράσματα

Η LPT μελετάται ολοένα και περισσότερο λόγω των κλινικών εφαρμογών της στη διαχείριση της περιοδοντικής φλεγμονής, στην επούλωση της διαδικασίας των τραυμάτων στους μαλακούς ιστούς του περιοδοντίου, όπως και στην οστική επούλωση, στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου και της μεταθεραπευτικής υπερευαισθησίας των δοντιών καθώς και στη μείωση του μικροβιακού φορτίου όταν συνδέεται με εξωγενή φωτοευαισθητοποιητή. Αν και σε μερικές μελέτες αναφέρεται η πιθανή επίδραση του φαινομένου placebo στην LPT<sup>149</sup>, αρκετές μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά της, όταν χρησιμοποιείται επικουρικά στην παραδοσιακή περιοδοντική θεραπεία. Παρά τα μέχρι τώρα δεδομένα, συμπληρωματικές κλινικές μελέτες είναι αναγκαίες για την καλύτερη κατανόηση των κυτταρικών φαινομένων που λαμβάνουν χώρα κατά τη χρήση της LPT στην περιοδοντολογία. Οι νέες αυτές έρευνες, δε θα πρέπει πλέον να έχουν ως στόχο την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της LPT αλλά τον καθορισμό του ακριβούς μηχανισμού δράσης της και του ιδανικού συνόλου των παραμέτρων και των πρωτοκόλλων που πρέπει να τηρούνται στις διάφορες κλινικές εφαρμογές της.

Αν και η LPT φαίνεται να ενισχύει τα κλινικά

αποτελέσματα στην Περιοδοντολογία, πρέπει να θεωρηθεί επικουρική θεραπεία, που έχει τη δυνατότητα να προσφέρει πρόσθετο όφελος συμπληρωματικά με την εφαρμογή της μη χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας.

### Βιβλιογραφία

- Ishikawa I, Sasaki KM, Aoki A, Watanabe H. Effects of Er: YAG laser on periodontal therapy. *J Int Acad Periodontol* 2003; 5(1): 23–8.
- Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RA. Photoradiation in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomed Laser Surg* 2006; 24(2): 158–8.
- Choi BK, Moon SY, Cha JH, Kim KW, Yoo YJ. Prostaglandin E(2) is a main mediator in receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-dependent osteoclastogenesis induced by *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Treponema socranskii*. *J Periodontol* 2005; 76(5): 813–20.
- Groth EB. Treatment of dentin hypersensitivity with low-power laser of GaAlAs. *J Dent Res* 1995; 74(3): 794.
- Kimura Y, Wilder-Smith P, Yonaga K, Matsumoto K. Treatment of dentine hypersensitivity by lasers: a review. *J Clin Periodontol* 2000; 27(10): 715–21.
- Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, d'Hoedt B. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study *J Clin Periodontol* 2003; 30(4): 353–8.
- Parker J, Dowdy D, Harkness E. The effects of laser therapy on tissue repair and pain control. A meta analysis of the literature. Proceedings of the Third Congress of the World Association for Laser Therapy, Athens, Greece, 2000: 77.
- Qadri T, Miranda L, Tuner J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32(7): 714–9.
- Weber JB, Pinheiro AL, de Oliveira MG, Oliveira FA, Ramalho LM. Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft. *Photomed Laser Surg* 2006; 24(1): 38–44.
- Yilmaz S, Kuru B, Kuru L, Noyan U, Argun D, Kadir T. Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med* 2002; 30(1): 60–6.
- Chan Y, Lai CH. Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2003; 18(1): 51–5.
- Qin YL, Luan XL, Bi LJ, Sheng YQ, Zhou CN, Zhang ZG. Comparison of toluidine blue-mediated photodynamic therapy and conventional scaling treatment for periodontitis in rats. *J Periodontal Res* 2008; 43(2): 162–7.
- O'Neill JF, Hope CK, Wilson M. Oral bacteria in multi-species biofilms can be killed by red light in the presence of toluidine blue. *Lasers Surg Med* 2002; 31(2): 86–90.
- Siguier S, Souza SLS, Sverzut ACV, Simioni AR, Primo FL, Bodineau A, Corcka VMA, Coulomb B, Tedesco AC. Impact of photodynamic therapy on inflammatory cells during human chronic periodontitis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2010; 101: 348–54
- Lanzafame RJ, Stadler I, Coleman J, Haerum B, Oskoui P, Whittaker M, Zhang RY. Temperature-controlled 830-nm low-level laser therapy of experimental pressure ulcers. *Photomed Laser Surg* 2004; 22(6): 483–8.
- Crespi R, Romanos GE, Barone A, Sculean A, Covani U. Er: YAG laser in defocused mode for scaling of periodontally involved root surfaces: an in vitro pilot study. *J Periodontol* 2005; 76 (5): 686–90.
- Amorim JC, de Sousa GR, de Barros Silveira L, Prates RA, Pinotti M, Ribeiro MS. Clinical study of the gingival healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2006; 24(5): 588–94.
- Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2000; 108(1): 29–34.
- Ozawa Y, Shimizu N, Abiko Y. Low-energy diode laser irradiation reduced plasminogen activator activity in human periodontal ligament cells. *Lasers Surg Med* 1997; 21(5): 456–63.
- Saygun I, Karacay S, Serdar M, Ural AU, Sencimen M, Kurtis B. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1) and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci* 2008; 23(2): 211–5.
- Tunér J, Hode L. It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy. *J Clin Laser Med Surg* 1998; 16(5): 245–8.
- Κωνσταντινίδης ΑΒ. Περιοδοντολογία, Δεύτερος Τόμος / Μέρος Α', Θεσσαλονίκη, 2007: 691.
- Goodson JM, Tanner ACR, Soukos NS. The antibacterial effect of photodynamic therapy in dental plaque-derived biofilms. *J Periodont Res*; 2009; 44: 751–9.
- Garrison, SW, Holt SC, Nichols FC. Lipopolysaccharide-stimulated PGE2 release from human monocytes. *J Periodontol* 1988; 59: 684-7.
- Garrison SW, Nichols FC. LPS elicited secretory response in monocytes: altered release of PGE2 but not IL-1 beta in patients with adult periodontitis. *J Periodont Res* 1989; 24: 88-95.
- Offenbacher S, Collins JG, Yalda B, Haradon G. Role of prostaglandins in high risk periodontitis patients. Mergenhagen S. *Molecular Pathogenesis of Periodontal Disease*. Washington, DC: ASM Press 1994: 203-14.
- Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin – 1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumor necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodont Res* 1993; 28: 241-7.

28. Feldner BD, Reinhardt RA, Garbin CP, Seymour GJ, Casey JH. Histological evaluation of interleukin-1 beta and collagen in gingival tissue from untreated adult periodontitis. *J Periodont Res* 1994; 29: 54-61.
29. Hou LT, Liu CM, Rossomando EF. Crevicular interleukin - 1 beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 162-7.
30. Γουτούδη Π. Μεταβολές του επιπέδου των κυτοκινών στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα. Αποτελέσματα πριν και μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Διατριβή επί διδακτορία, Σχολή Επιστημών Υγείας, Οδοντιατρικό Τμήμα, Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων. 2001;
31. Reddi AH. Extracellular matrix and bone morphogenetic proteins: molecular approaches to dentin and periodontal Repair. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S. *Molecular Pathogenesis of Periodontal Disease*. Washington, DC: ASM Press, 1994; 439-4.
32. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology* 2000; 14: 144-57.
33. Qadri T, Bohdanecka P, Tuner J, Miranda L, Altamash M, Gustafsson A. The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation: a pilot study. *Lasers Med Sci* 2007; 22(4): 245-51.
34. Pejčić A, Zivković V. Histological examination of gingival treated with low-level laser in periodontal therapy. *J Oral Laser Appl* 2007; 71(1): 37-43.
35. Ribeiro IW, Sbrana MC, Esper LA, Almeida AL. Evaluation of the effect of the GaAlAs laser on subgingival scaling and root planing. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(4): 387-91.
36. Shimizu N, Yamaguchi M, Goseki T, Shibata Y, Takiguchi H, Iwasawa T, Abiko Y. Inhibition of prostaglandin e2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells. *J Dent Res* 1995; 74(7): 1382-8.
37. Nomura K, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibition of interleukin-1beta production and gene expression in human gingival fibroblasts by low-energy laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2001; 16(3): 218-23.
38. Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers Med Sci* 2008; 23(3): 331-5.
39. Pejčić A, Kojović D, Kesic L, Obradović R. The effects of low level laser irradiation on gingival inflammation. *Photomed Laser Surg* 2010; 28(1): 69-74.
40. Grzesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(6): 474-84.
41. Pitaru S, McCulloch CA, Narayanan SA. Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J Periodontal Res* 1994; 29(2): 81-94.
42. Loevschall H, Arenholt-Bindslev D. Effect of low level diode laser irradiation of human oral mucosa fibroblasts in vitro. *Lasers Surg Med* 1994; 14(4): 347-54.
43. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. *Photochem Photobiol* 1994; 59(2): 167-70.
44. Almeida-Lopes L, Rigau J, Zangaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med* 2001; 29(2): 179-184.
45. Pereira AN, Eduardo C de P, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med* 2002; 31(4): 263-7.
46. Azevedo LH, de Paula Eduardo F, Moreira MS, de Paula Eduardo C, Marques MM. Influence of different power densities of LILT on cultured human fibroblast growth: a pilot study. *Lasers Med Sci* 2006; 21(2):86-89.
47. Moore P, Ridgway TD, Higbee RG, Howard EW, Lucroy MD. Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation stimulated cell proliferation in vitro. *Lasers Surg Med* 2005; 36(1): 8-12.
48. Kreisler M, Christoffers AB, Al-Haj H, Willershausen B, d' Hoedt B. Low level 809-nm diode laser-induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med* 2002; 30(5): 365-9.
49. Khadra M, Lyngstadaas SP, Haanaes HR, Mustafa K. Determining optimal dose of laser therapy for attachment and proliferation of human oral fibroblasts cultured on titanium implant material. *J Biomed Mater Res A* 2005; 73(1): 55-62.
50. Pourzarandian A, Watanabe H, Ruwanpura SM, Aoki A, Ishikawa I. Effect of low-level Er: YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2005; 76(2): 187-93.
51. Lubart R, Wollman Y, Friedmann H, Rochkind S, Laulich I. Effects of visible and near-infrared lasers on cell cultures. *J Photochem Photobiol B* 1992; 12(3): 305-10.
52. Karu TI. Effects of visible radiation on cultured cells. *Photochem Photobiol* 1990; 52(6): 1089-98.
53. Van Breugel HH, Bar PR. Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photo-biomodulation of human fibroblasts in vitro. *Lasers Surg Med* 1992; 12(5): 528-37.
54. Marques MM, Pereira AN, Fujihara NA, Nogueira FN, Eduardo CP. Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med* 2004; 34(3): 260-5.
55. Ozcelik O, Cenk Haytac M, Kunin A, Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 2008; 35(3): 250-4.
56. Ozcelik O, Cenk Haytac M, Seydaoglu G. Enamel matrix derivative and low-level laser therapy in the treatment of intrabony defects: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008; 35(2): 147-56.



57. Karu T, Kalenko GS, Letokhov VS, Lobko VV. Biological action of low-intensity visible light on HeLa cells as a function of the coherence, dose, wavelength, and irradiation regime. *Sov J Quantum Electron* 1982; 12(9): 1134–8.
58. Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, Stukart-Parsons GC, Gomes Massironi SM, Pereira LV, Caplan AI, Cerruti HF. Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers. *Cells Tissues Organs* 2006; 184(3–4): 105–16.
59. Tuby H, Maltz L, Oron U. Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture. *Lasers Surg Med* 2007; 39(4): 373–8.
60. Vieira NM, Brandalise V, Zucconi E, Jazedje T, Secco M, Nunes VA, Strauss BE, Vainzof M, Zatz M. Human multipotent adipose-derived stem cells restore dystrophin expression of Duchenne skeletal-muscle cells in vitro. *Biol Cell* 2008; 100(4): 231–41.
61. Eduardo F de P, Bueno DF, de Freitas PM, Marques MM, Passos- Bueno MR, Eduardo C de P, Zatz M. Stem cell proliferation under low intensity laser irradiation: A preliminary study. *Lasers Surg Med* 2008; 40(6): 433–8.
62. Soares LP, Oliveira MG, Pinheiro AL, Fronza BR, Maciel ME. Effects of laser therapy on experimental wound healing using oxidized regenerated cellulose hemostat. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(1): 10–3.
63. Torres CS, dos Santos JN, Monteiro JS, Amorim PG, Pinheiro AL. Does the use of laser photobiomodulation, bone morphogenetic proteins, and guided bone regeneration improve the outcome of autologous bone grafts? An in vivo study in a rodent model. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(4): 371–7.
64. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials – biological foundation and pre-clinical evidence: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 106–16.
65. Aboelsaad NS, Soory M, Gadalla LM, Ragab LI, Dunne S, Zalata KR, Louca C. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of infra-bony defects (a clinical study). *Lasers Med Sci* 2009; 24(4): 527–33.
66. Pinheiro AL, Martinez Gerbi ME, Carneiro Ponzi EA, Pedreira Ramalho LM, Marques AM, Carvalho CM, Santos R de C, Oliveira PC, Noia M. Infrared laser light further improves bone healing when associated with bone morphogenetic proteins and guided bone regeneration: an in vivo study in a rodent model. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(2): 167–74.
67. Pinheiro AL, Martinez Gerbi ME, de Assis LF Jr, Carneiro Ponzi EA, Marques AM, Carvalho CM, de Carneiro Santos R, Oliveira PC, Noia M, Ramalho LM. Bone repair following bone grafting hydroxyapatite guided bone regeneration and infra-red laser photobiomodulation: a histological study in a rodent model. *Lasers Med Sci* 2009; 24(4): 234–40.
68. Fujihara NA, Hiraki KR, Marques MM. Irradiation at 780 nm increases proliferation rate of osteoblasts independently of dexamethasone presence. *Lasers Surg Med* 2006; 38(4):332–336.
69. Stein E, Koehn J, Sutter W, Wendtlandt G, Wanschitz F, Thurnher D, Baghestanian M, Turhani D. Initial effects of low-level laser therapy on growth and differentiation of human osteoblast-like cells. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120(3–4): 112–7.
70. Liu X, Lyon R, Meier HT, Thometz J, Haworth ST. Effect of lower-level laser therapy on rabbit tibial fracture. *Photomed Laser Surg* 2007; 25(6): 487–94.
71. Gerbi ME, Marques AM, Ramalho LM, Ponzi EA, Carvalho CM, Santos Rde C, Oliveira PC, Noia M, Pinheiro AL. Infrared laser light further improves bone healing when associated with bone morphogenic proteins: an in vivo study in a rodent model. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(1): 55–60.
72. Guzzardella GA, Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, Giardino R. Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study. *Lasers Med Sci* 2002; 17(3): 216–20.
73. Miloro M, Miller JJ, Stoner JA. Low-level laser effect on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(2): 168–76.
74. Lirani-Galvao AP, Jorgetti V, da Silva OL. Comparative study of how low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound affect bone repair in rats. *Photomed Laser Surg* 2006; 24 (6):735–40.
75. Nissan J, Assif D, Gross MD, Yaffe A, Binderman I. Effect of low intensity laser irradiation on surgically created bony defects in rats. *J Oral Rehabil* 2006; 33(8): 619–924.
76. Khadra M, Kasem N, Haanaes HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(6): 693–700.
77. Pinheiro AL, Gerbi ME. Photoengineering of bone repair processes. *Photomed Laser Surg* 2006; 24(2): 169–78.
78. Blaya DS, Guimaraes MB, Pozza DH, Weber JB, de Oliveira MG. Histologic study of the effect of laser therapy on bone repair. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9(6): 41–8.
79. Horton EW. Action of prostaglandin E1 on tissues which respond to bradykinin. *Nature* 1963; 200: 892–3.
80. Seymour RA, Walton JG. Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg* 1984; 13(6): 457–85.
81. Dinarello CA, Savage N. Interleukin-1 and its receptor. *Crit Rev Immunol* 1989; 9(1): 1–20.
82. Shapiro RD, Cohen BH. Perioperative pain control. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1992; 4: 663–74.
83. Fisher SE, Frame JW, Rout PG, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J* 1988; 164(11): 351–4.
84. Basford JR. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med* 1995; 16(4): 331–42.
85. Karu T. Laser biostimulation: a photobiological phenomenon. *J Photochem Photobiol B* 1989; 3(4): 638–40.



86. Iijima K, Shimoyama N, Shimoyama M, Mizuguchi T. Effect of low-power He-Ne laser on deformability of stored human erythrocytes. *J Clin Laser Med Surg* 1993; 11(4): 185–9.
87. Passarella S, Casamassima E, Molinari S, Pastore D, Quagliariello E, Catalano IM, Cingolani A. Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser. *FEBS Lett* 1984; 175(1): 95–9.
88. Irvine J, Chong SL, Amirjani N, Chan KM. Double-blind randomized controlled trial of low-level laser therapy in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2004; 30(2): 182–7.
89. Brosseau L, Wells G, Marchand S, Gaboury I, Stokes B, Morin M, Casimiro L, Yonge K, Tugwell P. Randomized controlled trial on low level laser therapy (LLLT) in the treatment of osteoarthritis (OA) of the hand. *Lasers Surg Med* 2005; 36(3): 210–9.
90. Tanner AC, Socransky SS, Goodson JM. Microbiota of periodontal pockets losing crestal alveolar bone. *J Periodontal Res* 1984; 19(3): 279–91.
91. Adriaens PA, Edwards CA, de Boever JA, Loesche WJ. Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *J Periodontol* 1988; 59(8): 493–503.
92. Anderson GG, O'Toole GA. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 322: 85–105.
93. Del Pozo JL, Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 204–9.
94. Dobson J, Wilson M. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser. *Arch Oral Biol* 1992; 37: 883–7.
95. Dickers B, Lamard L, Peremans A, Geerts S, Lamy M, Limme M, Rompen E, de Moor RJ, Mahler P, Rocca JP, Nammour S. Temperature rise during photo-activated disinfection of root canals. *Lasers Med Sci* 2009; 24(1): 81–5.
96. Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA. Potential applications of Erbium:YAG laser in periodontics. *J Periodontal Res* 2004; 39(4): 275–85.
97. Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(1): 13–28.
98. Bhatti M, MacRobert A, Meghji S, Henderson B, Wilson M. A study of the uptake of toluidine blue O by *Porphyromonas gingivalis* and the mechanism of lethal photosensitization. *Photochem Photobiol* 1998; 68(3): 370–6.
99. Bhatti M, Nair SP, MacRobert AJ, Henderson B, Shepherd P, Cridland J, Wilson M. Identification of photolabile outer membrane proteins of *Porphyromonas gingivalis*. *Curr Microbiol* 2001; 43(2): 96–9.
100. Harris F, Chatfield LK, Phoenix DA. Phenothiazinium based photosensitisers – photodynamic agents with a multiplicity of cellular targets and clinical applications. *Curr Drug Targets* 2005; 6(5): 615–27.
101. Nitzan Y, Gutterman M, Malik Z, Ehrenberg B. Inactivation of gram-negative bacteria by photosensitized porphyrins. *Photochem Photobiol* 1992; 55: 89–96.
102. Bertoloni G, Rossi F, Valduga G, Jori G, van Lier J. Photosensitizing activity of water- and lipid-soluble phthalocyanines on *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 1990; 59: 149–55.
103. Minnock A, Vernon DI, Schofield J, Griffiths J, Parish JH, Brown SB. Mechanism of uptake of a cationic water-soluble pyridinium zinc phthalocyanine across the outer membrane of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 522–7.
104. Prates RA, Yamada AM Jr, Suzuki LC, Eiko Hashimoto MC, Cai S, Gouw-Soares S, Gomes L, Ribeiro MS. Bactericidal effect of malachite green and red laser on *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Photochem Photobiol B* 2007; 86(1): 70–6.
105. Qin Y, Luan X, Bi L, He G, Bai X, Zhou C, Zhang Z. Toluidine blue-mediated photoinactivation of periodontal pathogens from supragingival plaques. *Lasers Med Sci* 2008; 23(1): 49–54.
106. Pfitzner A, Sigusch BW, Albrecht V, Glockmann E. Killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy. *J Periodontol* 2004; 75(10): 1343–9.
107. Komerik N, Wilson M, Poole S. The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria. *Photochem Photobiol* 2000; 72(5): 676–80.
108. Komerik 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: 932–40.
109. De Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Oshiiwa M, Garcia VG. Influence of photodynamic therapy on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2007; 78(3): 566–75.
110. De Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Oshiiwa M, Garcia VG. In vivo effect of photodynamic therapy on periodontal bone loss in dental furcations. *J Periodontol* 2008; 79(6): 1081–8.
111. 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 Periodontol* 2005; 76(7): 1100–5.
112. Shibli JA, Martins MC, Nociti Jr FH, Garcia VG, Marcantonio Jr E. Treatment of ligature-induced peri-implantitis by lethal photosensitization and guided bone regeneration: a preliminary histologic study in dogs. *J Periodontol* 2003; 74: 338–5.
113. Shibli JA, Martins MC, Ribeiro FS, Garcia VG, Nociti FH Jr, Marcantonio E Jr. Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(3): 273–81.
114. Hayek RR, Araujo NS, Gioso MA, Ferreira J, Baptista-Sobrinho CA, Yamada AM, Ribeiro MS. Comparative study between the effects of photodynamic therapy and conventional therapy on microbial reduction in ligature-induced peri-implantitis in dogs. *J Periodontol* 2005; 76(8): 1275–81.
115. De Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ,

- Bonfante S, Garcia VG. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. *J Periodontol* 2008; 79(11): 2156–65.
116. Fernandes LA, de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Martins TM, Okamoto T, Garcia VG. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. *J Clin Periodontol* 2009; 36(3): 219–28.
117. Braun A, Dehn C, Krause F, Jepsen S. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008; 35(10): 877–84.
118. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, Becker J, Schwarz F, Rossler R, Sculean A. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2008; 79(9): 1638–44.
119. Andersen R, Loebel N, Hammond D, Wilson M. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent* 2007; 18(2): 34–8.
120. De Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB Jr, Taba M Jr. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol* 2007; 78(6): 965–73.
121. De Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Garlet GP, de Souza RF, Taba M, Scombatti de Souza SL, Ribeiro FJ. 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.
122. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rossler R, Gutknecht N, Sculean A. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* 2008; 24(5): 681–8.
123. Fontana CR, Abernethy AD, Som S, Ruggiero K, Doucette S, Marcantonio RC, Boussios CI, Kent R. The antibacterial effect of photodynamic therapy in dental plaque-derived biofilms. *J Periodontol Res* 2009; 44(6): 751–9.
124. Sigusch BW, Engelbrecht M, Volpel A, Holletschke A, Pfister W, Schutze J. Full-Mouth Antimicrobial Photodynamic Therapy in Fusobacterium nucleatum-Infected Periodontitis Patients *J Periodontol* 2010; 81: 975–81.
125. Luan XL, Qin YL, Bi LJ, Hu CY, Zhang ZG, Lin J, Zhou CN. Histological evaluation of the safety of toluidine bluemediated photosensitization to periodontal tissues in mice. *Lasers Med Sci* 2009; 24(2): 162–6.
126. Jori G, Fabris C, Soncin M, Ferro S, Coppellotti O, Dei D, Fantetti L, Chiti G, Roncucci G. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: Basic principles and perspective applications. *Lasers Surg Med* 2006; 38(5): 468–81.
127. Gad F, Zahra T, Francis KP, Hasan T, Hamblin MR. Targeted photodynamic therapy of established soft-tissue infections in mice. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3(5): 451–8.
128. Lauro FM, Pretto P, Covolo L, Jori G, Bertoloni G. Photoinactivation of bacterial strains involved in periodontal diseases sensitized by porphycene-polylysine conjugates. *Photochem Photobiol Sci* 2002; 1(7): 468–70.
129. Gutknecht N. Proceedings of the 1st International Workshop of Evidence Based Dentistry on Lasers in Dentistry. Quintessence, New Malden UK, 2006;
130. Jori G. Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006; 25(1–2): 505–19.
131. Komerik N, MacRobert AJ. Photodynamic therapy as an alternative antimicrobial modality for oral infections. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006; 25(1–2): 487–504.
132. Meisel P, Kocher T. Photodynamic therapy for periodontal diseases: State of the art. *J Photochem Photobiol B* 2005; 79(2): 159–70.
133. Baker P. The management of gingival recession. *Dent Update* 2002; 29(3): 114–20, 122–4, 126.
134. Uchida A, Wakano Y, Fukuyama O, Miki T, Iwayama Y, Okada H. Controlled clinical evaluation of a 10% strontium chloride dentifrice in treatment of dentin hypersensitivity following periodontal surgery. *J Periodontol* 1980; 51(10): 578–81.
135. Nishida M, Katamsi D, Ucheda A. Hypersensitivity of the exposed root surfaces after surgical periodontal treatment. *J Osaka Univ Dent Soc* 1976; 16: 73–7.
136. Chabanski MB, Gillam DG, Bulman JS, Newman HN. Clinical evaluation of cervical dentine sensitivity in a population of patients referred to a specialist periodontology department: a pilot study. *J Oral Rehabil* 1997; 24(9): 666–72.
137. Chabanski MB, Gillam DG, Bulman JS, Newman HN. Prevalence of cervical dentine sensitivity in a population of patients referred to a specialist periodontology department. *J Clin Periodontol* 1996; 23(11): 989–92.
138. Taani SD, Awartani F. Clinical evaluation of cervical dentin sensitivity (CDS) in patients attending general dental clinics (GDC) and periodontal specialty clinics (PSC). *J Clin Periodontol* 2002; 29(2): 118–22.
139. Ling TY, Gillam DG. The effectiveness of desensitizing agents for the treatment of cervical dentine sensitivity (CDS) – a review. *J West Soc Periodontol Periodontol* 1996; 44(1): 5–12.
140. Tate Y, Yoshiba K, Yoshiba N, Iwaku M, Okiji T, Ohshima H. Odontoblast responses to GaAIs laser irradiation in rat molars: an experimental study using heat-shock protein-25 immunohistochemistry. *Eur J Oral Sci* 2006; 114(1): 50–7.
141. Melcer J, Chaumette MT, Melcer F. Dental pulp exposed to the CO2 laser beam. *Lasers Surg Med* 1987; 7(4): 347–52.
142. Ferreira AN, Silveira L, Genovese WJ, de Araujo VC, Frigo L, de Mesquita RA, Guedes E. Effect of GaAIs laser on reactional dentinogenesis induction in human teeth. *Photomed Laser Surg* 2006; 24(3): 358–65.
143. Matsui S, Tsujimoto Y, Matsushima K. Stimulatory effects of hydroxyl radical generation by Ga-Al-As laser irradiation on mineralization ability of human dental pulp cells. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(1): 27–31.
144. Wakabayashi H, Matsumoto K. Treatment of dentin

- hypersensitivity by GaAlAs laser irradiation. *J Dent Res* 1988; 67:182.
145. Gerschman JA, Ruben J, Gebart-Eaglemont J. Low level laser therapy for dentinal tooth hypersensitivity. *Aust Dent J* 1994; 39(6): 353–7.
146. Ladalardo TC, Pinheiro A, Campos RA, Brugnera Junior A, Zanin F, Albernaz PL, Weckx LL. Laser therapy in the treatment of dentine hypersensitivity. *Braz Dent J* 2004; 15(2): 144–50.
147. Marsilio AL, Rodrigues JR, Borges AB. Effect of the clinical application of the GaAlAs laser in the treatment of dentine hypersensitivity. *J Clin Laser Med Surg* 2003; 21(5): 291–6.
148. Corona SA, Nascimento TN, Catirse AB, Lizarelli RF, Dinelli W, Palma-Dibb RG. Clinical evaluation of low-level laser therapy and fluoride varnish for treating cervical dentinal hypersensitivity. *J Oral Rehabil* 2003; 30(12): 1183–9.
149. Aranha AC, Pimenta LA, Marchi GM. Clinical evaluation of desensitizing treatments for cervical dentin hypersensitivity. *Braz Oral Res* 2009; 3(3): 33