



lek. dent. **Marcin Siemiątkowski\***

# Terapia fotodynamiczna

## Wybrane możliwości zastosowania w stomatologii

**S**tosowane w stomatologii metody leczenia chorób infekcyjnych nie zawsze są skuteczne. Z pomocą przychodzi rozwijająca się wciąż technika, która proponuje terapię fotodynamiczną, będącą przełomem w efektywnym leczeniu chorób jamy ustnej.

Zmiany chorobowe dotyczące błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia są przyczyną wielu problemów terapeutycznych. Tradycyjne formy leczenia nie zawsze bywają skuteczne. Dlatego niezwykle cenne są nowe rozwiązania, które dzięki badaniom naukowym i technicznym dają nowe możliwości. Obecnie w stomatologii dokonuje się kolejny przełom. Jest nim możliwość codziennego korzystania z dobrodziejstwa, jakim jest terapia fotodynamiczna.

### DZIAŁANIE TERAPII FOTODYNAMICZNEJ

Terapia fotodynamiczna wykorzystuje pewne związki chemiczne, tzw. fotouczulacze, oraz wzbudzające je źródło światła o długości fali dostosowanej do ich widma absorpcyjnego. Żaden z tych elementów stosowany samo-

dzielnie nie wywoła działania cytotoksycznego. Efekt wzbudzenia wykorzystywany jest od dawna w diagnostyce oraz terapii nowotworów i stanów przednowotworowych, np. w dermatologii, ginekologii. Obecnie coraz szerzej badane są możliwości wykorzystania jej w eradykacji patogennych mikroorganizmów (bakterii, wirusów, drożdżaków i pierwotniaków), tzw. PACT (*photodynamic antimicrobial therapy* – przeciwbakteryjna terapia fotodynamiczna). Metoda ta znajduje zastosowanie również w sterylizacji krwi i produktów krwiopochodnych.

### Fotouczulacze

Fotouczulacze to związki chemiczne o budowie pierścieniowej, które pod wpływem światła mają zdolność do tworzenia tlenu singletowego i reaktywnych form tlenu. Tlen singletowy

( $^{1}O_2$ ) jest bardzo nietrwały i działa miejscowo, bez ryzyka efektów odległych od miejsca aplikacji. Następstwem pobudzenia fotouczulacza jest niszczenie błon komórkowych, ścian komórkowych, białek i kwasów nukleinowych bakterii, wirusów, pierwotniaków i grzybów. Przykładem tego typu związków są: pochodne fenotiazyny (błękit metylenowy, błękit toluidyny), głównie wykorzystywane w PACT w stomatologii, a także barwniki akrydnowe, porfiryny i chloryny, ftalocyjaniny, pochodne psoralenu. Dotychczasowe badania wskazują błękit toluidyny jako najskuteczniejszy fotouczulacz w eliminacji bakterii (zarówno Gram-dodatnich, jak i bardziej opornych na PACT Gram-ujemnych). Jako źródło światła wzbudzającego wykorzystywane są lasery i diody LED.

## ZASTOSOWANIE I EFEKTY TERAPII W STOMATOLOGII

Stosowanie tej metody znajduje coraz szersze zastosowanie w terapii chorób jamy ustnej, np. w leczeniu chorób przyzębia, miazgi, infekcji kanałów korzeniowych, leukoplakii, erytroleukoplakii, liszaja płaskiego, grzybic jamy ustnej, w leczeniu infekcji HSV i terapii *periimplantitis*.

Szczególnie bogata jest dokumentacja dotycząca zastosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu chorób przyzębia.

### Redukcja bakterii płytki nazębnej

Fontana i wsp. (2009 r.) badali wpływ PACT na redukcję liczby bakterii płytki nazębnej. Badania wykazały, że terapia może być skuteczna także w odniesieniu do biofilmu bakteryjnego. We wnioskach z pracy podkreślono wyższą redukcję liczby bakterii w porównaniu do tej, z jaką mamy do czynienia w przypadku zastosowania antybiotyków w podobnych warunkach (1).

Naukowcy w badaniach *in vitro* oceniali również ewentualne efekty cytotoksyczne, jakie mogą dotyczyć tkanek własnych gospodarza. Soukos i wsp. (1998 r.) zaobserwowali, że połączenie poli-L-lizyny i chlorinu e6 działała bakteriobójczo na *P. gingivalis* i *A. viscosus*,

nie uszkadzając hodowli komórek nabłonka śluzówki jamy ustnej (2).

Do wywołania efektu fotodynamicznego nie zawsze potrzebne jest miejscowe podanie fotouczulacza „zewnętrzne”. Tę rolę mogą również pełnić endogenne porfiryny obecne m.in. w komórkach *P. gingivalis* i *Pevotella* spp. (tzw. „bakterie czarno barwiące się”). Henry i wsp. (1995 r.), stosując naświetlania laserem argonowym, a Soukos i wsp. (2005 r.) światłem nielaserym o spektrum długości fali 380-520 nm, uzyskiwali efekt bakteriobójczy wobec wymienionych bakterii (3, 4).

### Zmniejszenie aktywności lipopolisacharydów i proteaz bakteryjnych

Terapia fotodynamiczna nie tylko powoduje efekt bezpośrednio mortalny wobec patogenów, ma również zdolność zmniejszenia aktywności biologicznej lipopolisacharydów (polegającej na stymulowaniu wydzielania cytokin prozapalnych przez monocyty) i proteaz bakteryjnych. Dowiódł tego Kömerik i wsp. (2000 r.) w badaniu nad aktywnością zawiesiny LPS bakterii *E. coli* i proteaz *P. aeruginosa* poddanych działaniu błękitu toluidyny i światła czerwonego (5).

### Choroby przyzębia

De Almeida w kilku opublikowanych w 2008 roku artykułach zaprezentował wyniki badań na szczurach, w których ocenił histologicznie i radiologicznie wpływ terapii fotodynamicznej na parametry tkanek przyzębia (m.in. również furkacji) w przypadku leczenia indukowanego zapalenia przyzębia. Autor na podstawie przeprowadzonych badań proponuje stosowanie terapii fotodynamicznej jako wspomagającego elementu tradycyjnej terapii chorób przyzębia (6).

W badaniach *in vivo* podjęto też próby sprawdzenia bezpieczeństwa stosowania PDT. Kömerik (2002 r.) odnotował wpływ stosowania błękitu toluidyny (w stężeniach 25 µg/ml, 50 µg/ml, 200 µg/ml) i światła lasera o fali długości 633 nm (w dawce promieniowania

110 J/cm<sup>2</sup>, 170 J/cm<sup>2</sup>, 340 J/cm<sup>2</sup>) na stan błony śluzowej policzka u szczurów. W żadnej z zastosowanych kombinacji stężenia fotouczulacza i mocy lasera nie zaobserwowano zmian martwiczych ani zapalnych błony śluzowej (7). Badania Luana i wsp. (2009 r.) potwierdzają te dane, jak również poszerzają wiedzę na temat braku niekorzystnego wpływu na zębinę, miazgę i kość wyrostka zębołowego (8).

Jakie efekty przynosi terapia fotodynamiczna w leczeniu chorób przyzębia? Do jednego z ciekawszych należy badanie przeprowadzone przez Andersena i wsp. (2007 r.). Celem tego badania było porównanie skuteczności terapii fotodynamicznej do tradycyjnej (*skaling* i *root planing*) w niechirurgicznym leczeniu

chorób przyzębia. Trzydziestu trzech pacjentów zostało podzielonych na trzy grupy. W pierwszej zastosowano tylko terapię fotodynamiczną, w drugiej *skaling* i *root planing*, w trzeciej obie metody. Ocenie poddano następujące parametry: krwawienie przy zgłębnikowaniu (BI), głębokość

kieszonek (PD), utratę przyczepu łącznotkankowego (CAL) w dniu zabiegu oraz po 3, 6 i 12 tygodniach. Pacjenci z grupy trzeciej wykazywali znacząco lepsze efekty leczenia w porównaniu do grupy pierwszej i drugiej (9).

Braun i wsp. (2008 r.) badali wpływ dodatkowego zastosowania terapii fotodynamicznej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia w porównaniu do przeprowadzenia jedynie usunięcia złogów nazębnych. Badano ilość płynu szczeliny dziąsłowej, krwawienie przy zgłębnikowaniu (BI), poziom przyczepu (CAL), głębokość kieszonek (PD) i wysokość recesji, wykazując lepsze efekty kliniczne w grupie poddanej działaniu PACT (10).

### Endodoncja

Terapia fotodynamiczna znajduje zastosowanie również w endodoncji. Patogeny bytujące w kanałach są przyczyną zmian chorobowych miazgi zębów, a ich niekompletna eradykacja to powód ►

Stosowanie terapii fotodynamicznej znajduje coraz szersze zastosowanie w leczeniu chorób jamy ustnej.

► niepowodzeń w wynikach odległych leczenia. Fimple i wsp. w opublikowanej w 2008 roku pracy donoszą o wysokiej skuteczności stosowania PACT w odniesieniu do eliminacji bakterii z kanałów korzeniowych (11). Podobnie Fonseca i wsp. (2008 r.) osiągnęli znaczącą skuteczność wobec eradykacji *Enterococcus faecalis* (w badaniach *in vitro* 99,9%), (12). Badania Garcez i wsp. (2008 r.), prowadzone na pacjentach z martwicą miazgi, potwierdzają fakt, że PACT znacząco podnosi skuteczność leczenia endodontycznego w porównaniu do prowadzonego w sposób tradycyjny (13).

### Terapia periimplantitis

Kolejnym polem do zastosowań PACT w stomatologii jest terapia *periimplantitis*. Shibli i wsp. (2006 r.) w swoim badaniu zaprezentowali wyniki świadczące o pozytywnym wpływie terapii na reosseointegrację w przypadku zastosowania jej jako procedury dodatkowej w technice GBR, zaś Dörtbudak i wsp. (2001 r.) wskazali na znacząco wyższą redukcję periopatogenów wokół implantów objętych *periimplantitis* przy zastosowaniu PACT (14, 15).

### PACT W MEDYCYNIE

Fototerapia jest stosowana z dobrym skutkiem jako leczenie wspomagające w terapii schorzeń błon śluzowych i skóry, takich jak: liszaj płaski, grzybica jamy ustnej, i w kosmetyce (choćby terapia trądziku młodzieńczego). Prowadzone są również próby leczenia infekcji metycylinoopornymi szczepami *Staphylococcus aureus*. PACT znajduje zastosowanie w chirurgii onkologicznej w leczeniu stanów przedrakowych, zmian nowotworowych *in situ*, przypadkach wznowy oraz terapii paliatywnej (16).

### PODSUMOWANIE

Reasumując, można stwierdzić, że terapia fotodynamiczna jest skutecznym sposobem poprawy wyników tradycyjnego leczenia schorzeń jamy ustnej. Jej skuteczność i bezpieczeństwo zostały dobrze udokumentowane w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Pilotażowe badania przeprowadzone w Zakładzie Chorób



Błony Śluzowej i Przyzębia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego potwierdzają te dane. □

\*Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Piśmiennictwo

- Fontana C.R., Abernethy A.D., Som S., Ruggiero K., Doucette S., Marcantonio R.C., Boussios C.I., Kent R., Goodson J.M., Tanner A.C., Soukos N.S.: *The antibacterial effect of photodynamic therapy in dental plaque-derived biofilms*, „J. Periodontol. Res.”, 2009 Dec, 44 (6): 751-9, Epub 2009 Jul 8.
- Soukos N.S., Ximenez-Fyvie L.A., Hamblin M.R., Socransky S.S., Hasan T.: *Targeted antimicrobial photochemotherapy*, „Antimicrob. Agents Chemother.”, 1998 Oct, 42 (10): 2595-601.
- Henry C.A., Judy M., Dyer B., Wagner M., Matthews J.L.: *Sensitivity of Porphyromonas and Prevotella species in liquid media to argon laser*, „Photochem. Photobiol.”, 1995 Apr, 61 (4): 410-3.
- Soukos N.S., Som S., Abernethy A.D., Ruggiero K., Dunham J., Lee C., Doukas A.G., Goodson J.M.: *Phototargeting oral black-pigmented bacteria*, „Antimicrob. Agents Chemother.”, 2005 Apr, 49 (4): 1391-6.
- Kömerik N., Wilson M., Poole S.: *The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria*, „Photochem. Photobiol.”, 2000 Nov, 72 (5): 676-80.
- de Almeida J.M., Theodoro L.H., Bosco A.F., Nagata M.J., Oshiiwa M., Garcia V.G.: *In vivo effect of photodynamic therapy on periodontal bone loss in dental furca-*

- tions
- tions, „J. Periodontol.”, 2008 Jun, 79 (6): 1081-8.
7. Kömerik N., Curnow A., MacRobert A.J., Hopper C., Speight P.M., Wilson M.: *Fluorescence biodistribution and photosensitising activity of toluidine blue o on rat buccal mucosa*, „Lasers Med. Sci.”, 2002, 17 (2): 86-92.
8. Luan X.L., Qin Y.L., Bi L.J., Hu C.Y., Zhang Z.G., Lin J., Zhou C.N.: *Histological evaluation of the safety of toluidine blue-mediated photosensitization to periodontal tissues in mice*, „Lasers Med. Sci.”, 2009 Mar, 24 (2): 162-6, Epub 2008 Feb 1.
9. 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.
10. 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 Oct, 35 (10): 877-84, Epub 2008 Aug 17.
11. Fimple J.L., Fontana C.R., Foschi F., Ruggiero K., Song X., Pagonis T.C., Tanner A.C., Kent R., Doukas A.G., Stashenko P.P., Soukos N.S.: *Photodynamic treatment of endodontic polymicrobial infection in vitro*, „J. Endod.”, 2008 Jun, 34 (6): 728-34, Epub 2008 Apr 25.
12. Fonseca M.B., Júnior P.O., Pallota R.C., Filho H.F., Denardin O.V., Rapoport A., Dedivitis R.A., Veronezi J.F., Genovese W.J., Ricardo A.L.: *Photodynamic therapy for root canals infected with Enterococcus faecalis*, „Photomed Laser Surg.”, 2008 Jun, 26 (3): 209-13.
13. Garcez A.S., Nuñez S.C., Hamblin M.R., Ribeiro M.S.: *Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion*, „J. Endod.”, 2008 Feb, 34 (2): 138-42, Epub 2007 Dec 21.
14. Shibli J.A., Martins M.C., Ribeiro F.S., Garcia V.G., Nociti F.H. 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 Jun, 17 (3): 273-81.
15. Dörtbudak O., Haas R., Bernhart T., Mailath-Pokorny G.: *Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis*, „Clin. Oral. Implants Res.”, 2001 Apr, 12 (2): 104-8.
16. Sieroń A., Kościarz-Grzesiok A., Kawczyk-Krupka A., Sieroń-Stołtny K., Misiak A.: *Application of photodynamic therapy in the treatment of premalignant and malignant changes of head and neck*. „Wiad. Lek.”, 2008; 61(10-12): 283-7.