

Jarosław Krajewski, Marcin Siemiątkowski*

Ocena wpływu stosowania terapii fotodynamicznej za pomocą urządzenia FotoSan[®]

na parametry kliniczne stanu tkanek przyzębia

PRACA RECENZOWANA

Różnego rodzaju periodontopatie należą do schorzeń dotykających większość pacjentów trafiających do gabinetów stomatologicznych. Z chwilą odkrycia roli biofilmu bakteryjnego w etiopatogenezie chorób przyzębia staramy się wpływać na jego redukcję.

SŁOWA KLUCZOWE ▶ terapia fotodynamiczna, fotouczulacz
STRESZCZENIE ▶ Artykuł opisuje badania przeprowadzone w celu zbadania wpływu terapii fotodynamicznej na stan tkanek przyzębia oraz podaje ogólne informacje dotyczące tej terapii.

„Złoty standard”, tj. *scaling* i *root planing* – SRT, nie zawsze spełnia oczekiwania klinicystów. Mechanoterapia, na szczęście, znajduje wsparcie dzięki rozwojowi nauki i techniki. Obecnie istnieje możliwość wzbogacenia SRT o zastosowanie terapii fotodynamicznej.

TERAPIA FOTODYNAMICZNA

Terapia fotodynamiczna (PACT – *photo-dynamic antimicrobial therapy* – przeciwbakteryjna terapia fotodynamiczna) wykorzystuje zjawisko wzbudzenia fotouczulacza (substancja chemiczna o budowie pierścieniowej) przez falę świetlną dostosowaną do jego widma absorpcyjnego, wynikiem czego jest uwolnienie tlenu singletowego (1O_2) i innych tzw. reaktywnych form tlenu.

Rolę fotouczulaczy pełnią: błękit metylenowy, błękit toluidyny (pochodne fenotiazyny, stosowane najczęściej w stomatologii), porfiryny, barwniki akrydynowe, chloryny, ftalocyjaniny oraz pochodne psoralenu. Źródłem światła wzbudzającego mogą być lasery lub diody LED.

Obecnie badane są możliwości wykorzystania PACT w eradykacji patogennych mikroorganizmów (bakterii, wirusów, grzybów *Candida* i pierwotniaków).

FOTOU CZULACZE

Nietrwały tlen singletowy działa jedynie miejscowo, bez ryzyka efektów w miejscach odległych od miejsc zastosowania. Wynikiem aktywacji fotouczulacza jest niszczenie błon i ścian komórkowych,

białek, kwasów nukleinowych bakterii, wirusów, pierwotniaków i grzybów.

Mimo że początki terapii fotodynamicznej w medycynie datowane są na przełom XIX i XX wieku, to jej stosowanie w leczeniu stomatologicznym nie ma już tak długiej tradycji. Relatywnie dobrze udokumentowany jest jej efekt *in vitro*.

BADANIA NAUKOWE

Qin i wsp. (2008) badali skuteczność stosowania błękitu toluidyny (TB) jako fotouczulacza przy zastosowaniu lasera 635 nm jako źródła światła. Najwyższą skuteczność błękit toluidyny wykazywał w stężeniu 1 mg/ml przy parametrach lasera 12 J/cm² i 159 mW/cm², choć autorzy przypuszczają, że w warunkach *in vivo* (bakterie zorganizowane w bardziej odporną w stosunku do formy planktonicznej strukturę biofilmu) zarówno stężenie fotouczulacza, jak i moc źródła światła powinny być zwiększone (1).

Fontana i wsp. (2009) badali wpływ PACT na redukcję liczby bakterii płytki nazębnej. Pobrano próbki płytki bakteryjnej od 10 osób z przewlekłym zapaleniem przyzębia. W badaniu oceniano wrażliwości biofilmu bakteryjnego oraz form planktonicznych bakterii na terapię fotodynamiczną. Próbki zostały poddane działaniu fotouczulacza (błękit metylenowy) przez 5 minut i wystawione na działanie światła czerwonego. Badania wykazały 63-procentową śmiertelność form planktonicznych bakterii i 32-procentową w biofilmie bakteryjnym. We wnioskach z pracy zauważono niższą skuteczność ▶



System FotoSan

► terapii w odniesieniu do biofilmu bakteryjnego, jednocześnie podkreślając i tak o wiele większą skuteczność w porównaniu do tej, z jaką mamy do czynienia w przypadku zastosowania antybiotyków w podobnych warunkach.

W badaniach *in vitro* oceniano też bezpieczeństwo zastosowania terapii fotodynamicznej dla tkanek gospodarza. Sukos i wsp. (1998) podali, że połączenie poli-L-lizyny i chlorinu-e6 (bakteriobójcze w stosunku do *P. gingivalis* i *A. viscosus*) nie działa cytotoksycznie na komórki błony śluzowej jamy ustnej (3).

Kömerink i wsp. (2000) w badaniu zawiesiny lipopolisacharydów (LPS) bakterii *E. coli* i proteaz *P. aeruginosa* poddanych działaniu terapii fotodynamicznej dowiedli, że PACT ma zdolność do redukcji ich aktywności biologicznej (4). Wyniki badań *in vitro* znalazły potwierdzenie w badaniach *in vivo* na modelach zwierzęcych i w badaniach klinicznych u pacjentów.

De Almeida (2008) na podstawie przeprowadzonych doświadczeń (oceniał histologicznie i radiologicznie wpływ terapii fotodynamicznej na parametry tkanek przyzębia szczurów) proponuje stosowanie terapii fotodynamicznej jako wspomagającego elementu tradycyjnej terapii chorób przyzębia (5).

Qin i wsp. (2008) w swoim doświadczeniu porównali skuteczność terapii fotodynamicznej i tradycyjnej mechanoterapii. W ocenie uwzględniono całkowitą liczbę bakterii, jak też obraz histologiczny tkanek przyzębia (16).

Pierwsza grupa została poddana jedynie działaniu błękitu toluidyny w stężeniu 1 mg/ml i lasera o świetle czerwonym o energii 12 J/cm², w drugiej przeprowadzono tylko *scaling* i *root planing*. W obu grupach osiągnięto podobne rezultaty, tzn.

znaczącą redukcję: liczby bakterii, wskaźnika płytki (PI), zaczerwienienia i krwawienia dziąseł (BI) przy zgłębnikowaniu, nacieczenia zapalnego tkanek miękkich, bez uchwytnych skutków ubocznych.

Wyniki pracy wskazują na znaczną skuteczność terapii fotodynamicznej z zastosowaniem błękitu toluidyny (porównywalną ze „złotym standardem, tj. *scalingiem* i *root planingiem*) i jej wysoki potencjał w odniesieniu do leczenia periodontologicznego.

Podobne wnioski sformułował Kömerink (2003) – badanie z zastosowaniem błękitu toluidyny, dodatkowo wykazujące znacząco mniejszą utratę kości wyrostka zębodołowego w grupie poddanej terapii fotodynamicznej (7).

W badaniach *in vivo* potwierdzono również bezpieczeństwo stosowania terapii fotodynamicznej na komórki nabłonka, zębiny, miazgi, kości wyrostka zębodołowego [Luan i wsp. (2009)]. (8)

Jednym z dostępnych systemów PACT jest urządzenie FotoSan (CMS Dental®).

EFEKTYWNOŚĆ FOTOSAN (CMS DENTAL®)

— BADANIE KLINICZNE

Cel pracy

Celem pracy była ocena przydatności terapii fotodynamicznej aplikowanej za pomocą urządzenia FotoSan® na parametry kliniczne stanu zapalnego tkanek przyzębia.

Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 40 pacjentów między 35. a 70. rokiem życia z rozpoznaniem przewlekłym zapaleniem przyzębia, posiadających minimum 10 zębów własnych. Pacjenci zostali wyłonieni spośród osób leczonych w Zakładzie Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia.

Kryteria wykluczenia z badania to: ciąża, karmienie piersią, palenie tytoniu, przewlekła terapia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, immunosupresja, usunięcie złogów nazębnych wykonane w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Pacjentów zakwalifikowanych do badania podzielono na zasadzie randomizacji (losowanie numeru grupy) na 2 grupy:

- grupa 1 (badana): 20 pacjentów – *scaling* + płukanie kieszonek przyzębnych 3% H₂O₂ + terapia fotodynamiczna z zastosowaniem urządzenia FotoSan®;
- grupa 2 (kontrolna): 20 pacjentów *scaling* + płukanie kieszonek przyzębnych 3% H₂O₂.

U każdego pacjenta przed *scalingiem* oraz po upływie 14 dni oznaczono następujące parametry:

- wskaźnik płytki (PI), wyrażony w %;
- wskaźnik krwawienia (BOP), wyrażony w %;
- głębokość kieszonek przyzębnych (PD), wyrażona w mm.

Badanie

Scaling ultradźwiękowy wykonano za pomocą urządzenia mini Piezon® (EMS), zaś polerowanie kątnicą Prophy® (W&H) i pastą polerską Detartrine® (Septodont).

Urządzenie FotoSan® emituje światło o mocy 15 W i natężeniu 2000 mW/cm² (dioda LED). W skład zestawu wchodzi również fotouczulacz (błękit toluidyny o stężeniu 1%, pobierany z fiołki, dostępny w trzech gęstościach) oraz jednorazowe końcówki perio (ostro i tępo zakończone) i endo.

Pacjentom z grupy badanej do kieszonek przyzębnych aplikowano pobrane z fiołki roztwór błękitu toluidyny,

Parametr	Grupa	N	Wizyta 1					Wizyta 2					Zmiana pomiędzy W2 a W1					p12	p bad-kont		
			Średnia	SD	Mediana	Q1	Q3	N	Średnia	SD	Mediana	Q1	Q3	N	Średnia	SD	Mediana			Q1	Q3
PD śr. [mm]	Badana	20	2,5	0,6	2,5	2,3	2,7	20	1,7	0,4	1,8	1,4	1,9	20	-0,8	0,5	-0,8	-1,0	-0,6	0,000	0,000
	Kontrolna	20	2,9	1,1	2,8	2,2	3,9	20	2,7	1,0	2,8	1,9	3,5	20	-0,2	0,3	-0,2	-0,4	0,0	0,008	
BOP [%]	Badana	20	46,3	17,6	43,6	36,7	57,0	20	23,8	11,1	23,4	15,0	32,4	20	-22,5	11,2	-19,9	-29,8	-14,3	0,000	0,000
	Kontrolna	20	63,3	22,6	69,5	43,8	82,1	20	57,3	22,5	60,4	38,2	73,4	20	-5,9	7,8	-5,1	-7,4	-1,7	0,001	
PI [%]	Badana	20	57,8	25,7	57,3	40,6	80,0	20	41,9	18,0	47,2	30,0	56,9	20	-16,0	17,4	-11,6	-18,3	-6,1	0,000	0,148
	Kontrolna	20	71,1	15,5	74,2	63,1	81,2	20	63,6	15,2	63,3	57,1	72,5	20	-7,4	8,0	-10,0	-11,6	-2,6	0,002	

Tabela 1. Wyniki badań – statystyki opisowe w obrębie każdej z grup badanych na każdej z wizyt oraz dla zmian badanych parametrów pomiędzy wizytami

a następnie naświetlano w 6 punktach wokół zęba (policzkowym bliższym, centralnym i dalszym oraz analogicznie podniebiennym/językowym bliższym, centralnym i dalszym) po 10 s w każdym, stosując końcówkę o zakończeniu ostrym (wykonując ruchy wzdłuż długiej osi zęba i prostopadle do niej), a następnie końcówką tępo zakończoną, przedziąłowo po 10 s w rzucie kieszeni przyzębnej.

U żadnego z leczonych pacjentów nie odnotowano skutków niepożądanych terapii PACT.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem testu Shapiro-Wilka, a także w oparciu o testy nieparametryczne (sparowany test Wilcozona dla porównań pomiędzy wizytami w obrębie każdej z grup oraz Manna-Whitneya dla porównań wielkości zmiany pomiędzy grupami badawczymi).

Wyniki

Wyniki zostały zebrane w postaci wykresów (wykr. 1, 2, 3) i tabeli (tab. 1).

Średnia głębokość kieszonek (PD śr.) przed leczeniem w grupie badanej wynosiła $2,5 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$, a w kontrolnej $2,9 \text{ mm} \pm 1,2 \text{ mm}$. Po 14 dniach zaś odpowiednio $1,7 \text{ mm} \pm 0,4 \text{ mm}$ i $2,7 \text{ mm} \pm 1,0 \text{ mm}$. Zmiany PD śr. w obrębie grup i różnice między nimi były znamienne statystycznie.

Wskaźnik BOP osiągnął w grupie badanej następujące wartości: dzień 0 = $46,3\% \pm 17,6$, zaś dzień 14 = $23,8\% \pm 11,1$. Dla grupy kontrolnej wartości te wynosiły odpowiednio $63,3\% \pm 22,6$ i $57,3\% \pm 22,5$. Ponownie zmiany w grupach i różnice między nimi były istotne statystycznie.

Zmiany wartości wskaźnika płytki (PI) między grupami nie były istotne statystycznie i miały wartości: grupa badana: dzień 0 – 57,8%, dzień 14 – 41,9%, grupa kontrolna: dzień 0 – 71,1%, dzień 14 – 63,6%.

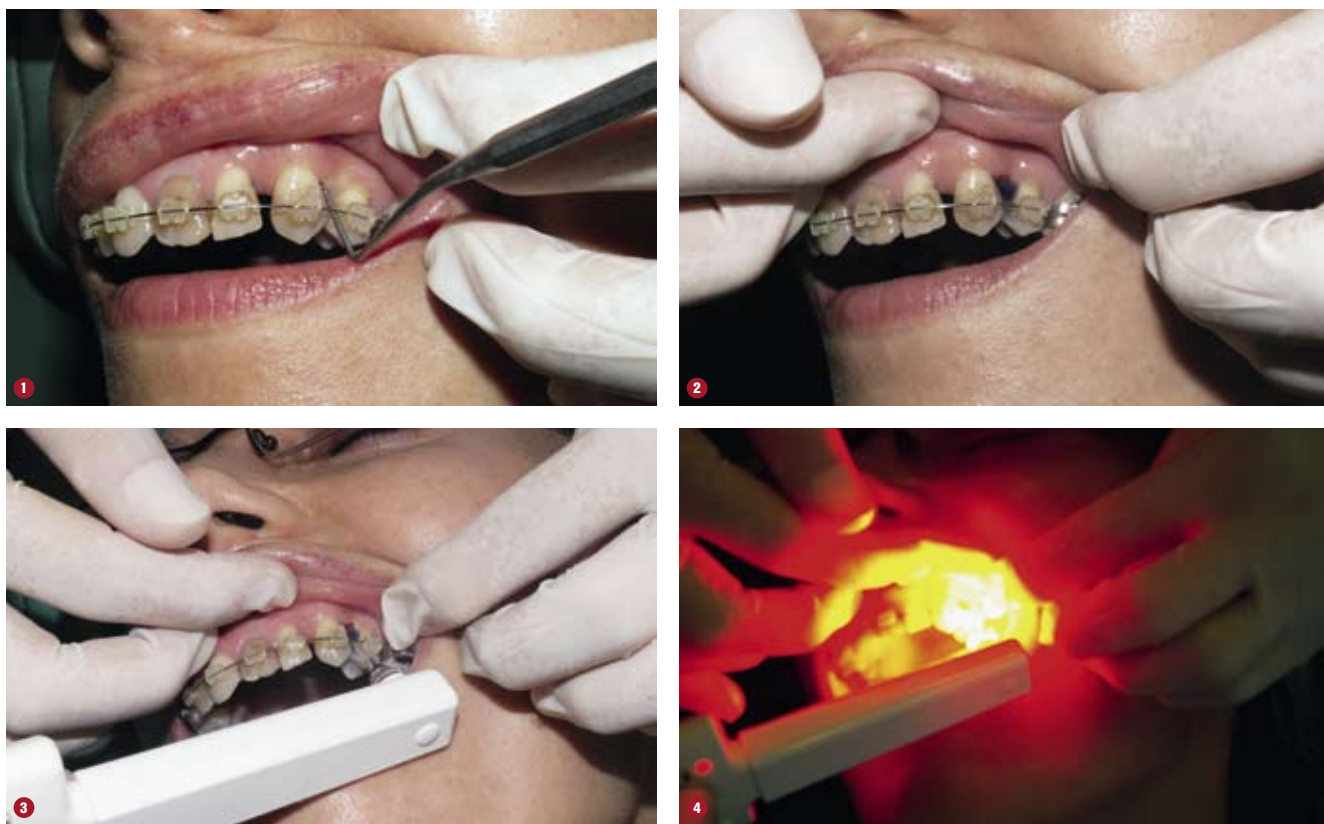
Powyższe wyniki badań wskazują na skuteczność zastosowanej terapii fotodynamicznej oraz potwierdzają zasadność jej stosowania w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia.

DYSKUSJA

Liczba badań klinicznych z wykorzystaniem terapii fotodynamicznej u pacjentów z chorobami przyzębia jest niewielka. Prezentują one znaczne zróżnicowanie metodologiczne, co utrudnia ich porównanie i używanie jako punktu odniesienia do pracy własnej.

Braun i wsp. (2008) poddali ocenie skuteczność dodatkowego zastosowania terapii fotodynamicznej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia w stosunku do tradycyjnej terapii mechanicznej. Wykazano lepsze efekty kliniczne w grupie poddanej działaniu PACT w zakresie następujących parametrów: krwawienie przy zgłębnikowaniu (BI), głębokość kieszonek (PD), poziom przyczepu łącznotkankowego (CAL), ilość płynu szczeliny dziąsłowej (9).

Inne badanie to praca przedstawiona przez Andersena i wsp. (2007), w której pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy. W I grupie zastosowano tylko terapię fotodynamiczną, w II *scaling* i *root planing*, a w III obie metody. Pacjenci



Fot. 1. Periodontologiczne badanie pacjenta; Fot. 2. Stan po aplikacji fotoczulacza (1% błękit toluidyny) do kieszonki przyzębnej zęba 23; Fot. 3. Wsuniecie ostro zakończonych końcówek periodontologicznej do kieszonki; Fot. 4. Naświetlenie fotoczulacza

► z grupy III wykazywali znacząco lepsze efekty leczenia w porównaniu do grupy I i II (oceniało BI, PD, CAL). Prezentowana praca potwierdza wyniki uzyskane przez ww. badaczy (10).

Chondros i wsp. (2009) badali skuteczność terapii fotodynamicznej jako uzupełnienia mechanoterapii u pacjentów w fazie podtrzymującej, potwierdzając skuteczność PACT w redukcji krwawienia. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy poziomu przyczepu łącznotkankowego i redukcji głębokości kieszonek (11). W przeciwieństwie do wyników ww. badania, w pracy własnej, poza istotną statystycznie poprawą wskaźnika krwawienia, wystąpiła także znamienne statystycznie redukcja głębokości kieszonek przyzębnych.

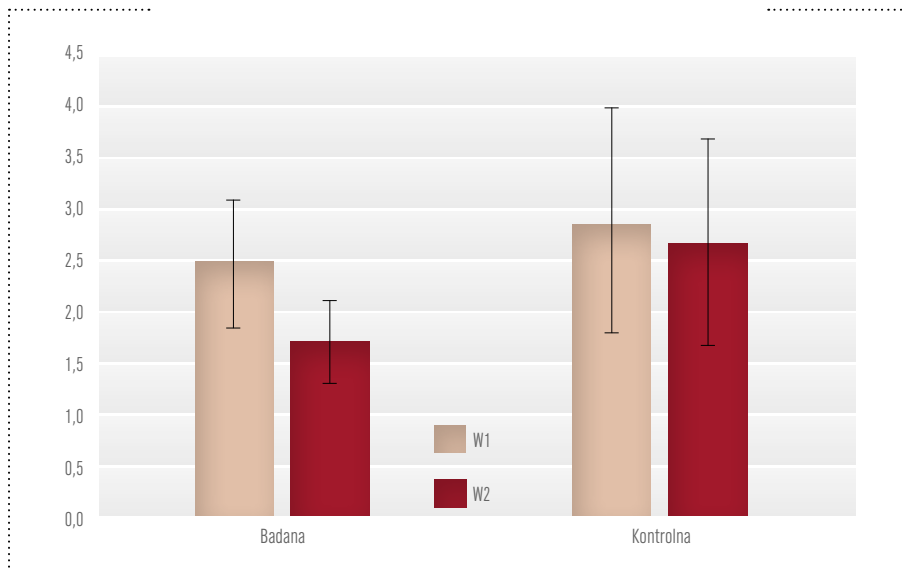
Uzyskane przez autorów pracy wyniki dowodzą wysokiej skuteczności terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem urządzenia FotoSan® w poprawie stanu klinicznego pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia. Szczególnie ciekawa jest znaczna redukcja wskaźnika krwawienia w grupie badanej. Pacjenci poddani terapii fotodynamicznej są w dalszej obserwacji (niektórzy kilkumiesięcznej) i ich obraz kliniczny jest bardziej obiecujący niż przypadków prowadzonych w sposób tradycyjny.

WNIOSKI

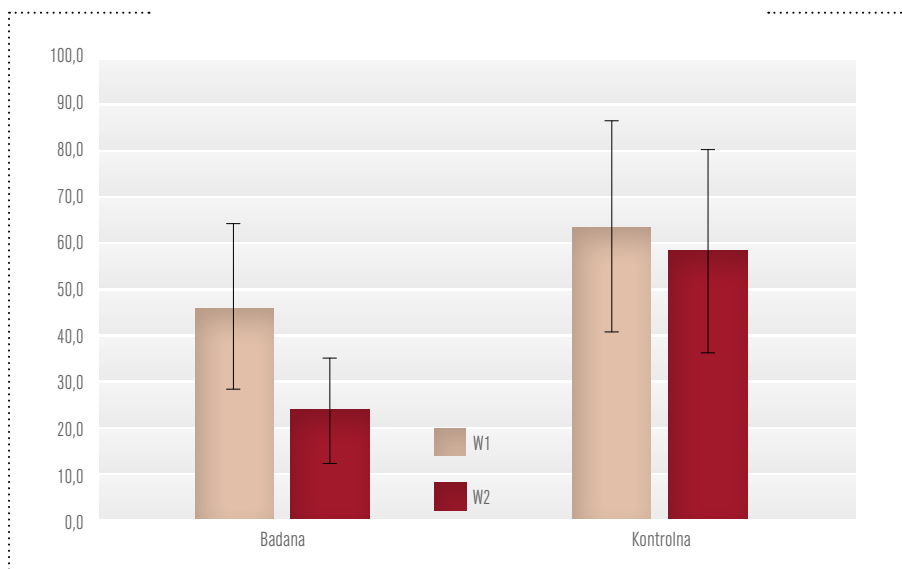
1. Terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem systemu FotoSan® spełnia oczekiwania jako dodatkowe źródło poprawy stanu klinicznego pacjentów leczonych z powodu przewlekłego zapalenia przyzębia.
2. Jest to terapia bezpieczna dla pacjenta i lekarza.
3. Z uwagi na niewielkie koszty kuracji systemem FotoSan® i możliwości wykorzystania terapii fotodynamicznej do poprawy wyników leczenia w periodontologii, endodoncji, implantologii, chirurgii stomatologicznej (redukcja wskazań do antybiotykoterapii) wydaje się być on ciekawą propozycją dla lekarzy klinicystów. □

*Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia WUM.

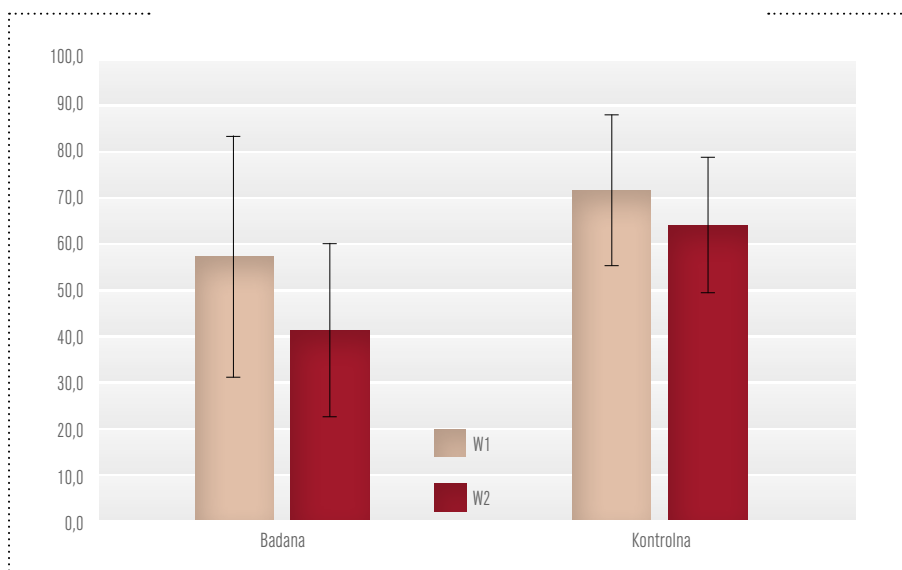
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Renata Górska



Wykres 1. PD śr.



Wykres 2. BOP



Wykres 3. PI [%] – procentowy wskaźnik płytki nazębnej w obydwu grupach przed i po leczeniu