

A Literature Review on Photodynamic Therapy Efficacy in Dental Managements

Mohammad Mostafa Aghamohseni¹ 
Seyed Ali Jafarian Mohammadi² 

1. **Corresponding Author:** Graduated of Dentistry, School of Dentistry, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran.

Email: mm5656.aghamohseni@gmail.com

2. Graduated of Dentistry, School of Dentistry, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran.

Abstract

Introduction: The use of photodynamic therapy is a relatively new approach in medical science with an old background. In this method, it is possible to use light to inactivate and destroy cells and microorganisms. In dental treatments, it can be effective in many aspects of treatment, such as the treatment of gum diseases, oral and premalignant lesions, and root canal treatment. Initially introduced as an anti-infective treatment, photodynamic therapy has become a promising treatment method due to various advances in this field.

Description: According to the various findings of this study, photodynamic therapy can be useful as an adjuvant treatment of gum diseases and root canal treatment as it is a minimally invasive process and can improve the treatment outcomes. Additionally, it can be used in the treatment of premalignant and superficial lesions in the head and neck region, as well as for early diagnosis of premalignant lesions with the potential to become malignant.

Conclusion: According to the recent advances regarding the use of photodynamic therapy in dental managements, today this method can be used as an adjuvant treatment in many dental procedures. In addition, further studies are needed to show the use of photodynamic therapy as an independent treatment in dental managements.

Key words: Photodynamic therapy; Photosensitizer; Anti-bacterial agents; Dental implants.

Received: 14.12.2022

Revised: 13.03.2023

Accepted: 11.04.2023

How to cite: Aghamohseni MM, Jafarian Mohammadi SA. A Literature Review on Photodynamic Therapy Efficacy in Dental Managements. J Isfahan Dent Sch 2023; 19(1): 78-98.

مروری بر استفاده و اثربخشی فتودینامیک تراپی در درمان های دندان پزشکی

۱. نویسنده مسؤول: دانش آموخته ی رشته ی دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.
Email: mm5656.aghamohseni@gmail.com

۲. دانش آموخته ی رشته ی دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.

محمد مصطفی آقامحسنی^۱ IDسید علی جعفریان محمدی^۲ ID

چکیده

مقدمه: استفاده از فتودینامیک تراپی در علم پزشکی، یک رویکرد نسبتاً جدید با پیشینه ای قدیمی است. در این روش می توان با استفاده از نور به غیر فعال سازی و تخریب سلول ها و میکروارگانیسم ها پرداخت. در درمان های دندان پزشکی، فتودینامیک تراپی می تواند در بسیاری از جنبه های درمانی مانند درمان بیماری های لثه، ضایعات دهانی و پیش بدخیم و درمان ریشه مؤثر باشد. فتودینامیک تراپی در ابتدا به عنوان یک درمان ضد عفونی معرفی شد اما امروزه با پیشرفت های مختلف در این بخش، به یک روش درمانی امیدوار کننده تبدیل شده است.

شرح مقاله: با توجه به یافته های مختلف این مطالعه، فتودینامیک تراپی می تواند در درمان بیماری های لثه و درمان ریشه به عنوان یک عامل کمکی و نیز پروسه ای کم تهاجمی، مفید واقع شده و نتایج درمان را بهبود بخشد. همچنین از فتودینامیک تراپی می توان در درمان ضایعات پیش بدخیم و سطحی در ناحیه ی سر و گردن و نیز جهت تشخیص اولیه ی ضایعات پیش بدخیمی که پتانسیل تبدیل شدن به بدخیمی را دارند استفاده کرد.

نتیجه گیری: با توجه به پیشرفت های اخیر در خصوص استفاده از فتودینامیک تراپی در درمان های دندان پزشکی، امروزه می توان در بسیار از پروسه های درمانی از این روش به عنوان یک درمانی کمکی استفاده نمود. جهت اینکه بتوان از فتودینامیک تراپی به تنهایی جهت درمان های دندان پزشکی استفاده کرد، همچنان به مطالعات بیشتری نیاز است.

کلید واژه ها: فتودینامیک تراپی؛ مواد حساس به نور؛ عوامل ضد باکتریایی؛ ایمپلنت های دندان.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱/۲۲

تاریخ اصلاح: ۱۴۰۱/۱۲/۲۲

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۹/۲۳

استناد به مقاله: آقامحسنی محمد مصطفی، جعفریان محمدی سید علی. مروری بر استفاده و اثربخشی فتودینامیک تراپی در درمان های دندان پزشکی. مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان. ۱۴۰۲؛ ۱۹(۱): ۷۸-۸۹.

مقدمه

کاربرد فتودینامیک تراپی در پزشکی، یک کشف نسبتاً جدید است، با این حال، اولین توصیف از مبنای نظری و کاربرد آن را می‌توان به مصریان باستان نسبت داد (۱، ۲). بر اساس اعتقادات آن‌ها، خورشید به تنهایی دارای قدرتی شفابخش در برابر برخی بیماری‌های پوستی مانند ویتیلیگو، پسوریازیس و سرطان پوست است (۱، ۳). علاوه بر این در کتاب «ابرس پاپیروس» روش درمانی وجود دارد که در آن به کمک گیاهانی مانند زردک وحشی (*Pastinaca sativa*) و جعفری (*Petroselinum crispum*) پودرهایی ساخته می‌شده که بر روی ضایعات فاقد رنگدانه‌ی پوست قرار می‌گرفتند (۴، ۵). پس از قرار گرفتن در معرض نور خورشید، این مواد به پیگمانت‌های پوست کمک می‌کردند (اثری شبیه آفتاب سوختگی بود). در حالی که مصریان باستان پیشگامان این روش بودند، با گذشت زمان، اصول علمی این پدیده بر اساس پیشرفت‌های علمی جدید اثبات شد (۴، ۵). علاوه بر این، یونانیان باستان نیز جزء اولین افرادی بودند که از فتوتراپی در تاریخ بشریت استفاده کردند. امروزه این عمل استفاده از نور خورشید (یا به طور کلی نور)، به عنوان یک عامل درمانی به عنوان فتوتراپی یا هلیوتراپی شناخته می‌شود (۶، ۷). اصطلاح هلیوتراپی، منشأ یونانی دارد و ایجاد آن به بقراط (۴۶۰-۳۷۰ قبل از میلاد) «پدر علم پزشکی» نسبت داده شده است که پس از سفر به مصر، نور خورشید را برای بازگرداندن سلامتی توصیه کرد. تمدن‌های هند و چین نیز خواص درمانی نور خورشید برای درمان پاتولوژی‌های مختلف را توصیف کرده‌اند (۲، ۶، ۷). فتودینامیک تراپی همچنین به نام (Photodynamic Therapy) PDT، فتورادیوتراپی، فتوتراپی، یا فتوگموتراپی نیز شناخته می‌شود و یک روش درمانی جدید است که از دهه‌ی ۱۹۶۰ به سرعت در تخصص‌های مختلف پزشکی در حال توسعه می‌باشد. در این روش به کمک نور می‌توان سلول‌ها، میکروارگانیسم‌ها یا مولکول‌ها را غیرفعال کرد. مطالعات و آزمایشات بالینی توسط Dougherty و همکاران و تأسیس

انجمن بین‌المللی فتودینامیک در سال ۱۹۸۶ به رویکرد PDT کمک کرد تا توجهی ویژه به این روش معطوف گردد (۸، ۹). در حال حاضر، تعداد قابل توجهی از تحقیقات و بررسی‌های بالینی برای تعیین ترکیبات بهینه از مواد حساس‌کننده به نور (Photosensitizers)، منابع نور و پارامترهای درمانی برای درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌های مختلف در حال انجام است.

به کمک PDT می‌توان بیماری‌های مختلف مثل تومورها، پریدونتیت، ضایعات دهانی و ضایعات پیش‌بدخیم را درمان کرد؛ روش درمانی به این شکل است که یک عامل حساس‌کننده به نور در بافت‌های هدف جایگذاری و حفظ می‌شود تا به کمک امواج نور، بافت هدف مورد تخریب قرار گیرد (۱۰). پس از تابش نور با طول موج مناسب، ماده‌ی حساس‌کننده‌ی نور از وضعیت پایه (Ground state)، با انرژی پایین به وضعیت سه‌گانه (Triplet state)، با انرژی بالاتر تبدیل می‌شود. ماده‌ی حساس به نور در وضعیت سه‌گانه می‌تواند با مولکول‌های زیستی برای تولید رادیکال‌های آزاد و یون‌های رادیکال یا با اکسیژن مولکولی برای تولید اکسیژن تک واکنش دهد. این گونه‌های سیتوتوکسیک می‌توانند باعث اکسیداسیون اجزای سلولی مانند غشاهای پلاسما و DNA و در نتیجه مرگ سلولی شوند. از نظر بالینی، این واکنش سیتوتوکسیک و واسکولوتوکسیک است (۱۴-۱۱). از سوی دیگر، اگرچه DNA یکی از اهداف است، اما مشخص شده است که آسیب به DNA به طور مستقیم با مرگ سلولی ارتباط ندارد، به عنوان مثال *Deinococcus radiodurans* این میکروارگانیسم که دارای یک مکانیسم بسیار کارآمد ترمیم DNA است به راحتی توسط فرایندهای فتودینامیک از بین می‌رود (۱۵). یکی دیگر از فواید PDT خواص ضد میکروبی این روش درمانی است؛ به کمک گونه‌های سیتوتوکسیک تولید شده توسط فتودینامیک می‌توان آسیبی غیرقابل جبران به غشای سیتوپلاسمی باکتری‌ها وارد کرد که منجر به حوادثی مانند غیرفعال شدن سیستم انتقالی غشای

سلولی، مهار فعالیت آنزیم غشای پلاسما، پراکسیداسیون لیپیدی و غیره می شود (۱۶).

بسته به نوع ماده‌ی حساس کننده به نور ممکن است آن را به شکل داخل وریدی، خوراکی یا به صورت موضعی استفاده کنند (۱۷). دو مکانیسم وجود دارد که از طریق آن‌ها ماده‌ی حساس کننده‌ی نور در وضعیت سه گانه می تواند با مولکول‌های زیستی واکنش دهد. در مکانیسم نوع I، الکترون/هیدروژن مستقیماً از یون‌های تولیدکننده‌ی حساس کننده‌ی نور منتقل می شود یا الکترون/هیدروژن از یک مولکول زیرلایه حذف می شود تا رادیکال‌های آزاد تشکیل شود. رادیکال‌های آزاد به سرعت با اکسیژن وارد واکنش شده و منجر به تولید گونه‌های اکسیژن بسیار واکنش پذیر می شوند (۱۸). در مکانیسم نوع II، یک حالت برانگیخته الکترونی و بسیار واکنش پذیر از اکسیژن آزاد تولید می شود که به آن اکسیژن منفرد می گویند. از آنجایی که واکنش‌های نوع II از طریق گونه‌های اکسیژن منفرد انجام می شود، این روش به عنوان مسیر اصلی در تخریب سلول‌های میکروبی عنوان شده است. در هر دو نوع مکانیسم، آسیب توسط واکنش اکسیژن و همچنین غلظت حساس کننده‌ی نور ایجاد می شود (۱۹، ۲۰).

PDT در ابتدا به عنوان یک روش درمانی جدید ضد عفونی در دندان پزشکی معرفی شد. تعاریف مختلفی برای غیرفعال سازی میکروارگانیسم‌ها توسط PDT، مانند درمان فتودینامیک ضد میکروبی، شیمی درمانی ضد میکروبی توسط فتودینامیک تراپی (Photodynamic antimicrobial chemotherapy) یا حساس کننده به نور کشنده (Lethal photosensitization) ارائه شده است (۱۶، ۲۱، ۲۲).

این مدل درمانی، جایگزینی بسیار امیدوارکننده برای درمان عفونت‌های میکروبی موضعی مانند زخم‌های مزمن و انواع عفونت‌های دهانی است. به نظر می رسد PACT می تواند در برابر میکروارگانیسم‌های حساس به آنتی بیوتیک و مقاوم به آنتی بیوتیک مؤثر باشد. علاوه بر این، در

کاربردهای مکرر این روش انتخاب باکتریایی و تغییرات نامناسب در فلور میکروبیال رخ نمی دهد (۲۱، ۲۲).

هدف این مطالعه، بررسی شواهد و اثربخشی استفاده از فتودینامیک تراپی در درمان‌های دندان پزشکی و ضایعات دهانی، سر و گردن می باشد.

شرح مقاله

مطالعه‌ی مروری انجام شده توسط جستجو در منابع الکترونیکی ISI, Pubmed, Scopus, Google scholar و با استفاده از کلمات فتودینامیک تراپی، مواد حساس به نور، عوامل ضد باکتریایی، ایمپلنت های دندان به عنوان کلیدواژه انجام شده است. در این مطالعه تمرکز بر استفاده از مطالعات منتشر شده پس از سال ۲۰۱۵ می باشد که به زبان انگلیسی در نمایه‌های فوق منتشر گردیده اند. تمامی انواع مقالات از جمله مروری، مطالعات آزمایشگاهی و بالینی جهت استفاده در این مطالعه استفاده شدند. نتایج جستجو ابتدا بر اساس عنوان و سپس بررسی خلاصه مطالعات انتخاب شدند. مطالعاتی که پس از ابتدا، بررسی خلاصه آنها و سپس متن کامل مقاله، اطلاعات کافی را جهت انجام این مطالعه در اختیار نویسندگان قرار نمی دادند و یا با معیارهای ورود ذکر شده مغایرت داشتند، حذف گردیدند.

اساس واکنش فتودینامیک: به طور کلی واکنش فتودینامیک از سه بخش: نور، ماده‌ی حساس به نور و اکسیژن تشکیل شده است (۲۳). در ابتدا ماده‌ی فتودینامیک و یا متابولیت‌های بدست آمده از آن به بیمار داده می شود.

زمانی که ماده‌ی حساس به نور، در معرض طول موج معینی از نور قرار می گیرد، مواد شیمیایی حاصل از این واکنش باعث تشکیل انواعی از مواد سمی می شوند که در نهایت باعث مرگ سلولی به وسیله‌ی مکانیسم‌های سلولی مختلف می گردد (۲۳).

ماده‌ی حساس به نور: در فتودینامیک تراپی، مواد حساس به نور، موادی مرکب می باشند (۲۴) که بر اساس نوع ماده‌ی استفاده شونده، این مواد می توانند به صورت

داخل و ریدی (جهت رسیدن به اندام هدف از طریق جریان خون)، به صورت خوراکی و یا موضعی باشند (۲۵). جهت مؤثر بودن فرایند فتودینامیک تراپی، لازم است تا فعال سازی ماده‌ی حساس به نور در طول موج خاصی صورت بگیرد تا مکانیسم از بردن بردن بافت ناسالم هدف به درستی انجام شود (۲۶). از لحاظ ساختار شیمیایی، مواد حساس به نور عمدتاً ترکیباتی ماکروساکیلیک همراه با حلقه‌ای هتروسایکلیک هستند که که شبیه به کلروفل یا heme می‌باشند (۲۵، ۲۶). این مواد بر اساس ساختارهای شیمیایی که دارند و همچنین ویژگی‌های بالینی‌شان به طور عمده به سه گروه تقسیم‌بندی می‌شوند (۲۷).

نسل اول مواد حساس به نور، تقریباً از سال ۱۹۷۰ وجود داشتند و عمدتاً تتراپیرول (Tetrapyrrole) های حلقوی شکلی که شامل مشتقات جایگزین پورفیرین، کلرین و باکتریوکلرین بودند (۲۵، ۲۶). نسل اول این مواد مشکلات زیادی از جمله تمایل به تراکم و تجمع بالا، اختصاصیت پایین، قابل حل‌شوندگی در مایعات فیزیولوژیک کم و سمیت نوری در پوست بودند (۲۳). بنابراین نسل اول مواد حساس به نور برای استفاده در پروسه‌ی فتودینامیک تراپی مناسب نبودند، اما منبعی را جهت سنتز و ساخت مواد حساس به نور جدیدی که مطابق نیازمندی‌های مدرن ما باشد تشکیل دادند (۲۸).

نسل دوم مواد حساس به نور مانند Verteporfin, Talaporfin, Temoporfin در اواخر دهه‌ی ۱۹۸۰ جهت بهبود اثربخشی فارموکینتیک آن‌ها و همچنین سمیت کمترشان نسبت به نسل اول این مواد به وجود آمدند (۲۵، ۲۶). همچنین، این نسل جذب نوری نزدیک‌تری به امواج فروسرخ دارد (۲۹).

نسل سوم مواد حساس به نور که جدیدترین ترکیبات هستند را می‌توان همان نسل دوم نامید که با مولکول‌های بیولوژیکی مختلفی ترکیب شده و از ویژگی‌های مهم آن‌ها این است که تنها در محلی که باید فعال می‌شوند (۳۰). این مواد با حامل‌هایی از جنس آنتی‌بادی‌های منوکلونال و یا

پروتئین‌های با خاصیت غیرآنتی‌ژنی همراه شده‌اند (۳۱). ویژگی‌های یک ماده‌ی حساس به نور به صورت زیر تعریف می‌شود: از نظر تجاری به صورت خالص موجود باشد، از نظر اقتصادی به صرفه باشد، استفاده‌ی آسان داشته باشد، اختصاصیت خوبی نسبت به بافت هدف داشته باشد، هرچه طول موج‌های بلندتری را جذب کند و فعال شود بهتر است و همچنین به آسانی پس از فعال شدن در بدن از بین برود (۳۲).

به منظور اینکه فتودینامیک تراپی بتواند در درمان‌های مختلف از درمان تومورها تا درمان‌های ضدمیکروبی مؤثر واقع شود، لازم است تا ماده‌ی جاذب نور مناسب و غیرسمی که بتواند بیشترین میزان جذب نور در طول موج معینی را داشته باشد (۳۳).

منبع نور: استفاده‌ی بالینی از فتودینامیک تراپی، به صورت گسترده‌ای بستگی به انتخاب منبع نور صحیح در یک طول موج معین، انتقال نور جهت فعال سازی ماده‌ی حساس به نور و غلظت کافی از ماده‌ی حساس به نور در حضور اکسیژن در بافت هدف دارد (۳۴). تمام اجزایی که نور را انتقال می‌دهند جهت انجام یک درمان موفق لازم است (۳۵). ویژگی‌هایی از جمله میزان و دز نور که باعث تخریب بافت‌های مختلف می‌شود، بر اساس هر نوع بافت هدفی متفاوت است و قبل از شروع درمان این موضوع باید به دقت در نظر گرفته شود (۳۴، ۳۵).

طول موج‌هایی که اغلب در فتودینامیک تراپی استفاده می‌شود، بین ۶۰۰ تا ۹۰۰ نانومتر متغیر است (۲). طول موج‌های زیر ۶۰۰ نانومتر برای مولکول‌های داخلی مانند هم مضر هستند (۲۴). از طرفی انرژی فوتون‌های طول موج‌های بالاتر از ۹۰۰ نانومتر جهت ایجاد محصولات ناشی از اکسیژن نیروی کافی را ندارند (۳۶). در کلینیک و به صورت بالینی اغلب مواد حساس به نور به وسیله‌ی نور قرمز با طول موج بین ۶۳۰ تا ۷۰۰ نانومتر فعال می‌شوند، که این طول موج، قدرت نفوذی در حدود ۰/۵ تا ۱/۵ سانتی‌متر را فراهم می‌کند (۳۴، ۳۵). این امر باعث جلوگیری از تخریب

بافتی و استفاده از فتودینامیک‌تراپی را به خواص درمانی آن محدود می‌نماید (۳۴، ۳۵).

انتقال نور جهت فتودینامیک‌تراپی، بستگی به اندازه، شکل و محل ضایعه دارد (۳۴، ۳۵). علاوه بر این، نور تولید شده باید یک دست بوده تا بتوان دز تابشی حین درمان را مشخص نمود (۲۴). در ابتدا که استفاده از فتودینامیک‌تراپی شروع شده بود، از منابع نور غیرمنسجم و ناپیوسته (non-coherent)، همانند لامپ‌های سدیمی پوشانده شده به وسیله‌ی فسفر و یا فیلامنت‌های از جنس تنگستن، استفاده می‌شد (۳۴، ۳۵، ۳۷، ۳۸). از مزایای این منابع نوری این بود که طیف مختلفی از طول موج‌ها را تولید می‌کردند که می‌توانستند با مواد حساس به نور مختلفی سازگاری داشته باشد و اگر این امواج فیلتر می‌شدند، می‌توانستند طول موج خاصی را تولید کنند (۳۴، ۳۵، ۳۷، ۳۸). همچنین این منابع نوری از نظری اقتصادی ارزان و بی‌خطر بودند و همچنین استفاده‌ی نسبتاً آسانی داشتند (۳۴، ۳۵، ۳۷، ۳۸). ایجاد حرارت زیاد، شدت نور کم، و اینکه دز نور تولیدی توسط آن‌ها به خوبی قابل کنترل نبود، از معایب آن‌ها برشمرده می‌شد و بنابراین به طور عمده مورد استفاده قرار نگرفتند (۳۴، ۳۹).

لیزرها نیز که تکنولوژی جدیدتری هستند و منبع نور با دوامی تولید می‌کنند، به دلیل اینکه استفاده و رسیدگی پیچیده‌تری را نیازمندند و از لحاظ اقتصادی نیز گران هستند، به طور عمده مورد استقبال قرار نگرفتند (۳۴، ۳۵، ۴۰، ۴۱). امروز با تولید و گسترش LED (Light-emitting diode)‌ها به دلیل اینکه از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه هستند و نیز قابلیت حمل و کار با آن‌ها آسان است و همچنین می‌توانند بر اساس محل مورد استفاده، سرهای مختلفی با اشکال مختلف داشته باشند، از اصلی‌ترین گزینه‌های مورد استفاده در فتودینامیک‌تراپی هستند (۳۴، ۳۵، ۳۷، ۴۲).

اکسیژن و محصولات آن: آخرین جز جهت انجام فتودینامیک‌تراپی، اکسیژن می‌باشد (۸، ۳۳). مطالعات متعددی بیان می‌کنند که فتودینامیک‌تراپی یک پروسه‌ی وابسته به اکسیژن می‌باشد (۴۲، ۴۳). عقیده بر این است که

این اکسیژن جهت تولید O₂ و محصولات واکنشی ناشی از اکسیژن (Reactive oxygen species) ROS جهت پروسه‌ی فتودینامیک در سیستم و محیط بیولوژیک نیاز است (۴۴).

پروسه‌ی فتودینامیک ابتدا به وسیله‌ی برانگیختگی ماده‌ی حساس به نور به وسیله‌ی منبع نور آغاز می‌شود و در نهایت باعث ایجاد واکنش‌های نوری- شیمیایی ماده‌ی حساس به نور با سلول‌های هدف یا اکسیژن مولکولی شده و در نهایت باعث مرگ سلولی می‌شود (۴۵).

پس از پرتوافکنی ماده‌ی حساس به نور به وسیله‌ی طول موج مناسب، این ماده‌ی حساس به نور از حالت پایه به حالت برانگیخته تغییر فاز پیدا می‌کند (۱۱-۱۴). حالت برانگیخته یا حالت Triplet می‌تواند با بیومولکول‌ها واکنش داده و سپس رادیکال‌های آزاد یا یون‌های رادیکالی همراه با مولکول‌های اکسیژن جهت تولید اکسیژن در حالت singlet را ایجاد کند (۱۱-۱۴). این گونه‌های سمی تولید شده، می‌توانند باعث اکسیداسیون اجزای سلولی همانند غشای پلاسمایی و یا DNA بشوند که به مرگ سلولی می‌انجامد (۱۱، ۱۲). از لحاظ بالینی این واکنش یا واکنش سمی برای سلول‌ها و عروق خونی می‌باشد (۱۱-۱۳).

فتودینامیک و پری ایمپلنتاتیس: پری ایمپلنتاتیس به عنوان یک بیماری چند عاملی که در آن سطح ایمپلنت به وسیله‌ی باکتری‌ها و میکروارگانیسم‌ها آلوده می‌شود، در نظر گرفته می‌شود (۴۶-۴۸). میکروبزایی به صورت مکانیکی و شیمیایی جهت درمان این بیماری تا به اکنون انجام شده است (۴۹، ۵۰). تمیز کردن و میکروبزایی سطوح ایمپلنت به دلیل اینکه سطوح خشنی هستند دشوار می‌باشد (۵۱). تکنیک جدیدی که برای تمیز کردن سطوح ایمپلنت آلوده شده استفاده می‌شود به کارگیری فتودینامیک‌تراپی است.

مطالعات تجربی نشان داده‌اند که نور تولید شده به وسیله‌ی لیزرهای هلیوم/نئون و یا لیزهای گالیوم/آرسنید که همراه با ماده‌ی حساس به نور مناسبی به کار برده شده‌اند،

می‌توانند باعث کاهش قابل توجه باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی در پلاک زیر لثه‌ای در بیماران همراه با پریدنتیت مزمن بشوند. Dörtbudak و همکاران گزارش کرده‌اند که به وسیله‌ی استفاده از تولوئیدن بلو به عنوان ماده‌ی حساس به نور و لیزر دایود، توانسته‌اند باعث کاهش قابل توجهی در جمعیت باکتری‌های *Prevotella intermedia* و *Aggregatibacter* بشوند (۵۲).

Hayek و همکاران بیان کردند که استفاده از فتودینامیک تراپی نسبت به درمان‌های آنتی‌میکروبیال مرسوم که شامل بلند کردن فلپ و دبیریدمان سطح ایمپلنت می‌باشد، یک درمان قابل قبول غیرتهاجمی می‌باشد (۵۳).

در مطالعه‌ی Esposito و همکاران، تعداد ۸۰ بیمار را که از لحاظ بالینی علایم و شواهد پری ایمپلنتایتیس را نشان می‌دادند به دو گروه ۴۰ نفره که در یکی از آن گروه‌ها درمان مرسوم به صورت جراحی یا غیر جراحی انجام شد و در گروه دیگر درمان فتودینامیک به وسیله‌ی سیستم FotoSan انجام گردید. شکست پس از درمان به صورت زیر تعریف گردید: بازگشت مجدد پری ایمپلنتایتیس، مشکلات دیگر ایجاد شده اطراف ایمپلنت، تغییر در سطح استخوان اطراف ایمپلنت، تغییرات عمق پاکت و تعداد جلسات جهت درمان مجدد. در این مطالعه، یک ایمپلنت درمان شده به وسیله‌ی فتودینامیک تراپی شکست خورد (Fail) در حالی که در گروه مقابل، هیچ شکستی وجود نداشت. در چهار مورد مشکلات دیگری اطراف ایمپلنت به وجود آمد که سه‌تای آن‌ها به وسیله‌ی فتودینامیک تراپی درمان شده بودند. عود پری ایمپلنتایتیس در ۶ مورد مشاهده شد که سه‌تای آن‌ها به وسیله‌ی فتودینامیک تراپی درمان شده بودند. همچنین ۲۹ بیمار در گروه فتودینامیک تراپی در مقابل ۳۳ بیمار در گروهی که درمان مرسوم را دریافت کرده بودند بین ۱ تا ۴ جلسه درمان مجدد شدند. از لحاظ سطح استخوان اطراف ایمپلنت در هر گروه، بدون تغییر بود، اما عمق پاکت بعد از یک سال در هر دو گروه کاهش قابل توجهی داشت و بین گروه‌ها، تفاوت‌ها معنی‌دار نبود. بر

اساس این نتایج، نویسندگان نتیجه گرفتند که درمان فتودینامیک همراه با تمیز کردن مکانیکی به صورت مرسوم نتایج بالینی را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود و افزایش نداد (۵۴).

فتودینامیک تراپی در درمان ریشه: یکی از

اصلی‌ترین اصول و اهداف درمان ریشه، ضد عفونی کانال ریشه و از بین بردن میکروارگانیسم‌ها، جهت القای ترمیم در بافت‌های پری اپیکال است. امروزه سیستم‌ها و مواد مختلفی جهت بهبود ضد عفونی کانال ارائه شده‌اند. Fimble و همکاران، اثر فتودینامیک متیلن‌بلو را بر روی باکتری‌های *P. gingivalis*، *F. nucleatum*، *Actinomyces israelii* و *P. intermedia* موجود در کانال دندان‌های کشیده شده بررسی کردند و دریافتند که تا ۸۰ درصد تشکیل کلنی‌های میکروبی پس از درمان فتودینامیک کاهش یافت. نویسندگان استفاده از درمان فتودینامیک را به عنوان یک درمان کمکی سودمند در کنار درمان‌های استاندارد ریشه توصیه کردند (۵۵).

در مطالعه‌ی Okamoto و همکاران، پس از درمان ریشه به روش معمول بر روی ۵ دندان شیری قدامی، فتودینامیک تراپی با استفاده از متیلن‌بلو و نور لیزر با طول موج ۶۶۰ نانومتر انجام گرفت. سپس کشت میکروبی از کانال‌ها گرفته شد و با حالت قبل از درمان مقایسه گردید. نتیجه نشان‌گر آن بود که ۳۷/۶ درصد تا نزدیک به ۱۰۰ درصد در برخی دندان‌ها، میزان باکتری‌ها کاهش یافته بود که نشان داد، فتودینامیک تراپی می‌تواند یک درمان جایگزین و حمایت‌کننده جهت پاک‌سازی کانال ریشه مورد استفاده قرار گیرد (۵۶). فتودینامیک تراپی ثابت کرده است که می‌تواند یک درمان اثربخش در مقابل هر دو باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی در درمان ریشه باشد (۵۷).

فتودینامیک تراپی در جراحی فک و صورت:

فتودینامیک تراپی به عنوان یک ابزار اثربخش در درمان ضایعات بدخیم و پیش‌بدخیم ناحیه‌ی سر و گردن از جمله دهان اثبات شده است (۵۸). همچنین استفاده از فتودینامیک تراپی در تشخیص این ضایعات در ناحیه‌ی دهان

نسبتاً جدید و پیشرفت مهمی در دندان پزشکی می باشد (۲). استفاده ی موضعی از ماده ی حساس به نور ALA (Aminolevulinic Acid)، به عنوان یک ابزار تشخیصی برای ضایعات دهانی که به عنوان تشخیص فتودینامیک بر اساس ALA شناخته می شود، به کار می رود (۵۸). ALA به صورت موضعی بر روی ضایعه ی مشکوک به کار می رود و باعث افزایش فلورسانس باقی زمانی که به آن نور تابیده بشود، می شود (۲۴). تفاوت قابل اندازه گیری میان سطح فلورسانس در بافت نرمال و پیش بدخیم، باعث تمایز و تشخیص بافت های بدخیم و غیر بدخیم از یکدیگر می شود (۵۸، ۵۹).

Sharwani و همکاران (۶۰) در مطالعه ی خود این موضوع را نشان دادند. آن ها بیماران مشکوک به لکوپلاکیای دهانی را ابتدا به وسیله ی فتودینامیک بر اساس ALA بررسی کردند. بعد از آن از بیماران بیوپسی به روش جراحی تهیه گردید. سپس نتایج تشخیص به وسیله ی بیوپسی و فتودینامیک بررسی گردید. از این مطالعه مشخص شد که ضایعات دیسپلاستیک، فلورسانس بالاتری نسبت به ضایعات خوش خیم در فلورسانس خودکار (Autofluorescence) در رنگ سبز دارند. این پروسه ی تشخیصی از آن جایی که لکوپلاکیا و هایپرپلازی زگیل مانند از مهم ترین ضایعاتی هستند که پتانسیل تبدیل به ضایعات پیش بدخیمی را دارند و در مواردی این ضایعات پیش بدخیمی می توانند به سرطان سلول های سنگفرشی تبدیل شوند، اهمیت زیادی پیدا می کند (۶۱). البته باید اشاره کرد که قدرت نفوذ ALA در حدود ۱ الی ۱/۵ میلی متر در بافت هدف می باشد که این روش تشخیصی تنها برای ضایعات سطحی اندیکاسیون پیدا می کند (۶۱-۶۳).

همچنین فتودینامیک به عنوان یک درمان مؤثر برای ضایعات پیش بدخیمی و مراحل اولیه ی تومورهای ناحیه ی سر و گردن شناخته می شود (۵۶). مزیت فتودینامیک نسبت به درمان های مرسوم، تهاجم کمتر و تخریب انتخابی تومور همراه با حفظ نسج سالم می باشد (۱۹، ۶۴).

Kubler و همکاران، اثربخشی فتودینامیک تراپی را به وسیله ی ماده ی حساس به نوری به نام Temoporfin جهت درمان سرطان اولیه سلول های سنگفرشی لب در ۲۵ بیمار مورد بررسی قرار دادند. ۲۴ بیمار (۹۶ درصد) بهبود کامل را پس از درمان نشان دادند. اگرچه تعدادی از بیماران به جلسه ی دیگری از درمان به وسیله ی m-THPC نیاز پیدا کردند اما ۷ ماه پس از درمان پاسخ کاملی نسبت به درمان را نشان دادند (۶۵).

در مطالعه ای دیگر که توسط Dilkes و همکاران انجام شد، ۱۹ بیمار که گرید T1 و T2 از ضایعات دهانی و حلقی را داشتند به وسیله ی Temoporfin درمان شدند. در نهایت ۹۰ درصد بیماران پاسخ کامل به درمان و عدم بازگشت بیماری در مدت زمان ۶ الی ۱۰۰ ماه را نشان دادند (۶۶). اگرچه به نظر می رسد که هر دو مطالعه اثربخشی خوبی از فتودینامیک تراپی را نشان می دهند، اما باید توجه داشت که این مطالعات و اثربخشی، مربوط به ضایعات پیش بدخیم و ضایعات بدخیمی هستند که در مراحل اولیه قرار دارند و نتایج درمان به وسیله ی فتودینامیک تراپی در سرطان ها و تومورهای پیشرفته ی سر و گردن به دلیل اینکه عمق نفوذ مواد حساس به نور و همچنین نور و لیزر تابیده شده به بافت محدود می باشد، اثربخشی خوبی را هنوز نشان نمی دهد.

بحث

با توجه به نتایج به نظر می رسد کاربرد فتودینامیک تراپی در دندان پزشکی بسیار امیدوارکننده است، اگرچه هنوز این روش درمانی در اوایل راه قرار داشته و پیشرفت های بسیاری را برای آن می توان متصور بود. امروزه کاربرد فتودینامیک تراپی اغلب در خصوص درمان سرطان های سر و گردن می باشد که در مقایسه با روش های مرسوم جراحی مزایای زیادی را نشان می دهد (۲). اگرچه کاربرد فتودینامیک تراپی در خصوص سرطان های سر و گردن به دلیل محدودیت نفوذ ماده ی حساس به نور در بافت های عمقی، محدود شده است. شاید تحقیقات و مطالعات آینده

بتوانند ماده‌ی حساس به نور با خاصیت نفوذ بالاتری را جهت درمان سرطان‌های پیشرفته‌تر سر و گردن پیدا کنند، که می‌توانند به پیشرفت این بخش کمک بسیاری نمایند.

از مهم‌ترین مزایای فتودینامیک تراپی می‌توان به جذب انتخابی طول موج توسط ماده‌ی حساس به نور بر اساس لایه‌های بافتی مختلف، پراکندگی نور محدود، نکرور انتخابی بافت هدف و عدم مقاومت به درمان را نام برد (۱۹).

محدودیت‌های اصلی فتودینامیک تراپی عبارتست از هدایت دقیق نور به بافت هدف که باید با همکاری دقیق کلینیسین و وسایل تابش نور همانند لیزرها و سایر منابع نور انجام شود که خود فرایندی است که نیاز به دقت بسیار بالایی دارد (۳۳).

در مطالعه‌ی Ibbotson و همکاران (۶۷)، اصلی‌ترین عارضه‌ی ناشی از به کار بردن فتودینامیک تراپی، ایجاد درد و ناراحتی در موضعی که فتودینامیک به آن تاییده شده است بیان شد، که این امر با تغییر در برنامه‌ی تابشی می‌تواند حداقل گردد. همچنین در این مطالعه اثرات بلندمدت‌تر فتودینامیک تراپی بر روی پوست مواردی همچون اریتم و تورم بیان شده است (۶۷). در مطالعه‌ی دیگر، در خصوص ایجاد بدخیمی پس از فتودینامیک تراپی، اگرچه عوارض استفاده از این درمان در خصوص ایجاد بدخیمی بسیار اندک است اما Liang و همکاران بیان کردند که کارسینومای سلول‌های سنگفرشی متعاقب درمان فتودینامیک تراپی مشاهده گردید (۶۸).

همچنین در مطالعه‌ی Maydan و همکاران، گزارشی از ایجاد کراتو آکانتومای ریشی که اغلب خوش‌خیم می‌باشد، پس از فتودینامیک تراپی بیان شده است (۶۹).

فتودینامیک تراپی یک روش و پروسه‌ای است که در آن بافت هدف نابود می‌شود و به طور گسترده جهت تشخیص بیماری و ضایعات نمی‌توان از آن استفاده نمود (۳۲، ۷۰، ۷۱). علاوه بر آن فتودینامیک تراپی یک روش درمانی موضعی است و برای سرطان‌هایی که گسترش یافته است کاربرد چندانی را نمی‌توان برایش متصور بود (۷۱).

خاصیت ضد میکروبی فتودینامیک تراپی در دندان پزشکی کم‌تهاجمی و پیشگیری بسیار حائز اهمیت می‌باشد (۲۵). فتودینامیک تراپی بر مشکل مقاومت باکتریایی، ویروسی و انگلی فائق آمده و به هر تعداد و دفعاتی که نیاز می‌باشد می‌توان از آن در مقابل میکروارگانیسم‌ها استفاده نمود (۲۴).

این موضوع که فتودینامیک باعث مقاومت باکتریایی نمی‌شود، استفاده از آن را در درمان‌های ریشه بسیار کاربردی می‌کند، اما دندان‌پزشکان کمتری از این موضوع مطلع هستند که باید آموزش و تبلیغات در این حوزه گسترش یابد. البته باید توجه داشت، از آن جایی که فتودینامیک تراپی به صورت مکانیکی نمی‌تواند میکروارگانیسم‌ها را نابود سازد، جایگزین ماده‌های ضد عفونی رایج همچون کلرگزیدین یا هیپوکلریت سدیم نخواهد شد ولی استفاده از آن در کنار روش‌های مرسوم نتایج بسیار ارزشمند و قابل توجهی را نشان داده است (۲۴).

با توجه به نتایج بیان شده، همچنان مطالعات و شواهد بیشتری لازم است تا بتوان به طور دقیق در خصوص کارایی و اثربخشی فتودینامیک به تنهایی و در مقایسه با درمان‌های مرسوم اظهار نظر کرد. همچنین توصیه می‌شود تا مطالعه‌ی مروری نظام‌مندی با استفاده از نتایج بالینی بدست آمده در مطالعات مختلف در خصوص اثربخشی فتودینامیک تراپی در هر یک از شاخه‌های درمانی به صورت جداگانه انجام گردد.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات متعدد و شواهد بیان شده، مزایا و فواید استفاده از فتودینامیک تراپی در درمان بیماری‌های دهان و دندان قابل توجه می‌باشد. اگرچه در حین استفاده از این درمان باید عوارض بسیار اندک آن نیز در نظر گرفته شود. استفاده از فتودینامیک تراپی امروزه می‌تواند از درمان ضایعات پیش‌بدخیم و بدخیم اولیه تا درمان‌های ضد میکروبی و قارچی متفاوت باشد. از آنجایی که عملکرد فتودینامیک بر اساس واکنش ماده‌ی حساس به نور

با طول موج تابیده شده به آن می‌باشد، پیشرفت و تولید
نسب‌های جدیدی از مواد حساس به نور که برای یک درمان
و بافت خاص اختصاصی‌تر شده‌اند می‌تواند باعث افزایش
اثربخشی درمان‌های فتودینامیک شود.

References

1. Abdel-kader MH. The journey of PDT throughout history: PDT from pharos to present. In: Kostron H, Hasan T, editors. Photodynamic medicine: From bench to clinic. London, UK: Royal Society of Chemistry; 2016. p. 1-21.
2. Kessel D. Photodynamic therapy: A brief history. J Clin Med 2019; 8(10): 1581.
3. Abd El-Kaream SA, Abd Elsamie GH, Abd-Alkareem AS. Sono-photodynamic modality for cancer treatment using bio-degradable bio-conjugated sonnelux nanocomposite in tumor-bearing mice: Activated cancer therapy using light and ultrasound. Biochem Biophys Res Commun 2018; 503(2): 1075-86.
4. Abdel-Kader MH. Photodynamic therapy: From theory to application. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2014.
5. Kato H. History of photodynamic therapy--past, present and future [in Japanese]. Gan To Kagaku Ryoho 1996; 23(1): 8-15.
6. Sotiriou E, Evangelou G, Papadavid E, Apalla Z, Vrani F, Vakirlis E, et al. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(4): 595-600.
7. Saleeby CW. The advance of heliotherapy. Nature 1922; 109: 663.
8. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. J Natl Cancer Ins 1998; 90(12): 889-905.
9. Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications. J Clin Laser Med Surg 2002; 20(1): 3-7.
10. Sharwani A, Jerjes W, Salih V, MacRobert AJ, El-Maaytah M, Khalil HSM, et al. Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy. J Photochem Photobiol B 2006; 83(1): 27-33.
11. Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2010; 26(3): 118-32.
12. Sharman WM, Allen CM, van Lier JE. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. Drug Discov Today 1999; 4(11): 507-17.
13. Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). J Antimicrob Chemother 1998; 42(1): 13-28.
14. Maisch T, Szeimies RM, Jori G, Abels C. Antibacterial photodynamic therapy in dermatology. Photochem Photobiol Sci 2004; 3(10): 907-17.
15. Jori G, Fabris C, Soncin M, Ferro S, Coppelotti O, Dei D, et al. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. Lasers Surg Med 2006; 38(5): 468-81.
16. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Frank S, Sculean A, Wang CY, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and periimplant diseases. Periodontol 2000 2009; (51): 109-40.
17. Gluckman JL. Photodynamic therapy: is there truly a future in head and neck oncology? Reflections on a 5-year experience. Laryngoscope 1991; 101(1 Pt 1): 36-42.
18. Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. Photochem Photobiol 1991; 54(5): 659.
19. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. J Dent Res 2007; 86: 694-707.
20. Thomas B, Saatian S, Saeidi R, Petrescu S, Okera H, Rakhshanfar S, et al. Photodynamic therapy: is it more effective than the current standard of care? An evidencebased study of the literature. [Online]. [cited 2007]; Available from: URL: <http://laws.justice.gc.ca/en/F-27/SOR-98-282/text.html>
21. Rossoni RD, Junqueira JC, Santos EL, Costa AC, Jorge AO. Comparison of the efficacy of Rose Bengal and erythrosin in photodynamic therapy against Enterobacteriaceae. Lasers Med Sci 2010; 25(4): 581-6.

22. Wainwright M, Crossley KB. Photosensitizing agents circumventing resistance and breaking down biofilms: a review. *Int Biodeterior Biodegrad* 2004; 53(2): 119-26.
23. Malik R, Manocha A, Suresh DK. Photodynamic therapy-A strategic review. *Indian J Dent Res* 2010; 21(2): 285-91.
24. Stájer A, Kajári S, Gajdács M, Musah-Eroje A, Baráth Z. Utility of photodynamic therapy in dentistry: Current concepts. *Dent J (Basel)* 2020; 8(2): 43.
25. Kou J, Dou D, Yang L. Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. *Oncotarget* 2017; 8(46): 81591-603.
26. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 1098-107.
27. Allison RR, Downie GH, Cuenca R, Hu XH, Childs CJ, Sibata CH. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2004; 1(1): 27-42.
28. Detty MR, Gibson SL, Wagner SJ. Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy. *J Med Chem* 2004; 47(16): 3897-915.
29. Josefsen LB, Boyle RW. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Met Based Drugs* 2008; 2008: 276109.
30. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J* 2016; 473(4): 347-64.
31. Vrouenraets MB, Visser GW, Snow GB, Van Dongen GA. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy. *Anticancer Res* 2003; 23(1B): 505-22.
32. Gursoy H, Ozcaker-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig* 2013; 17(4): 1113-25.
33. Meisel P, Kocher T. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art. *J Photochem Photobiol B* 2005; 79(2): 159-70.
34. Neugebauer J, Jozsa M, Kübler A. Antimicrobial photodynamic therapy for prevention of alveolar osteitis and post-extraction pain [in German]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2004; 8(6): 350-5.
35. Biel MA. Photodynamic therapy in head and neck cancer. *Curr Oncol Rep* 2002; 4(1): 87-96.
36. Yilmaz A, Ozkiraz S, Akcan AB, Canpolat M. Low-cost home-use light-emitting-diode phototherapy as an alternative to conventional methods. *J Trop Pediatr* 2015; 61(2): 113-8.
37. Clarkson DM. Hazards of non coherent light sources as determined by the framework of IEC TR-60825-9. *J Med Eng Technol* 2004; 28(3): 125-31.
38. Reeds KB, Ridgway TD, Higbee RG, Lucroy MD. Non-coherent light for photodynamic therapy of superficial tumours in animals. *Vet Comp Oncol* 2004; 2(3): 157-63.
39. Iwamoto Y, Mifuchi I, Yielding LW. Photodynamic mutagenic action of acridine compounds on yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res*; 158(3): 169-75.
40. Kessel D. More adventures in photodynamic therapy. *Int J Mol Sci* 2015; 16(7): 15188-93.
41. Epstein JH. UV-A: Biological effects of ultraviolet radiation with emphasis on human responses to longwave ultraviolet. *Arch Dermatol* 1979; 115(5): 648.
42. Ohshiro T. New classification for single-system light treatment. *Laser Ther* 2011; 20(1): 11-5.
43. Cieplik F, Deng D, Crielaard W, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A, et al. Antimicrobial photodynamic therapy-what we know and what we don't. *Crit Rev Microbiol* 2018; 44(5): 571-89.
44. Foster TH, Murrant RS, Bryant RG, Knox RS, Gibson SL, Hilf R. Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy. *Radiat Res* 1991; 126(3): 296-303.
45. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future. *Chem Rec* 2017; 17(8): 775-802.
46. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology* 2000. 1998; 17(1): 63-76.
47. Ericsson I, Persson LG, Berglundh T, Edlund T, Lindhe J. The effect of antimicrobial therapy on peri-implantitis lesions. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1996; 7(4): 320-8.
48. Machado MA, Stefani CM, Sallum EA, Sallum AW, Tramontina VA, Nociti Júnior FH. Treatment of ligature-induced peri-implantitis defects by regenerative procedures: a clinical study in dogs. *J Oral Sci* 1999; 41(4): 181-5.
49. Mombelli A. Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontology* 2000. 2002; 28(1): 177-89.
50. Spiekermann H. Implantology. Color atlas of dental medicine. Chicago, Quintessence; 1955. p. 317-22.

51. Esposito M, Hirsch J, Lekholm U, Thomsen P. Differential diagnosis and treatment strategies for biologic complications and failing oral implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14(4): 473-90.
52. 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; 12(2): 104-8.
53. Hayek RR, Araújo NS, Gioso MA, Ferreira J, Baptista-Sobrinho CA, Yamada Jr AM, et al. 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.
54. Esposito M, Grusovin MG, De Angelis N, Camurati A, Campailla M, Felice P. The adjunctive use of light-activated disinfection (LAD) with FotoSan is ineffective in the treatment of peri-implantitis: 1-year results from a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol* 2013; 6(2): 109-19.
55. Fimple JL, Fontana CR, Foschi F, Ruggiero K, Song X, Pagonis TC, et al. Photodynamic treatment of endodontic polymicrobial infection in vitro. *J Endod* 2008; 34(6): 728-34.
56. Okamoto CB, Motta LJ, Prates RA, da Mota AC, Gonçalves ML, Horliana AC, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as a co-adjuvant in endodontic treatment of deciduous teeth: Case series. *Photochem Photobiol* 2018; 94(4): 760-4.
57. Demidova TN, Hamblin MR. Effect of cell-photosensitizer binding and cell density on microbial photoinactivation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(6): 2329-35.
58. Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer. *Semin Oncol* 1994; 21(6 Suppl 15): 15-9.
59. de Bruijn HS, Meijers C, van der Ploeg-van den Heuvel A, Sterenborg HJ, Robinson DJ. Microscopic localisation of protoporphyrin IX in normal mouse skin after topical application of 5-aminolevulinic acid or methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B* 2008; 92(2): 91-7.
60. Sharwani A, Jerjes W, Salih V, MacRobert AJ, El-Maaytah M, Khalil HSM. Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy. *J Photochem Photobiol B* 2006; 83(1): 27-33.
61. Sharma P, Wadhwan V, Aggarwal P, Sharma A. Oral verrucous hyperplasia versus oral verrucous carcinoma: A clinicopathologic dilemma revisited using p53 as immunohistochemical marker. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016; 20(3): 362-8.
62. Bekelis K, Valdés PA, Erkmen K, Leblond F, Kim A, Wilson BC, et al. Quantitative and qualitative 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in skull base meningiomas. *Neurosurg Focus* 2011; 30(5): E8.
63. Wachowska M, Muchowicz A, Firczuk M, Gabrysiak M, Winiarska M, Wańczyk M, et al. Aminolevulinic acid (ALA) as a prodrug in photodynamic therapy of cancer. *Molecules* 2011; 16(5): 4140-64.
64. Chang YC, Yu CH. Successful treatment of a large oral verrucous hyperplasia with photodynamic therapy combined with cryotherapy. *J Dent Sci* 2013; 8(1): 87-90.
65. Kübler AC, De Carpentier J, Hopper C, Leonard AG, Putnam G. Treatment of squamous cell carcinoma of the lip using Foscan-mediated photodynamic therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(6): 504-9.
66. Dilkes MG, DeJode ML, Rowntree-Taylor A, McGilligan JA, Kenyon GS, McKelvie P. m-THPC photodynamic therapy for head and neck cancer. *LIMS* 1996; 11(1): 23-9.
67. Ibbotson SH, Wong TH, Morton CA, Collier NJ, Haylett A, McKenna KE, et al. Adverse effects of topical photodynamic therapy: a consensus review and approach to management. *Br J Dermatol* 2019; 180(4): 715-29.
68. Liang WM, Theng TS, Lim KS, Tan WP. Rapid development of squamous cell carcinoma after photodynamic therapy. *Dermatol Surg* 2014; 40(5): 586-8.
69. Maydan E, Nootheti PK, Goldman MP. Development of a keratoacanthoma after topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid. *J Drugs Dermatol* 2006; 5(8): 804-6.
70. Wilson M. Photolysis of oral bacteria and its potential use in the treatment of caries and periodontal disease. *J Appl Bacteriol* 1993; 75(4): 299-306.
71. Capella MA, Capella LS. A light in multidrug resistance: photodynamic treatment of multidrug-resistant tumors. *J Biomed Sci* 2003; 10(4): 361-6.