

Diş Hekimliği ve Periodontolojide Fotodinamik Tedavi Uygulamaları

Photodynamic Therapy Applications in Dentistry and Periodontology

Gözde Peker Tekdal, Ali Gürkan

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

Özet

Periodontal hastalıkların tedavisinde, konvansiyonel yöntemlerin etkinliğinin yetersiz kaldığı durumlar için destekleyici yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Çok sayıda farklı endikasyon alanı bulunan, geniş etki spektrumlu, girişimsel olmayan fotodinamik tedavi de bunlardan biridir. Bu derlemede, fotodinamik tedavinin genel özellikleri, etki mekanizması, tıpta, diş hekimliğinde ve özellikle de periodontolojideki kullanım alanları ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik Tedavi, Fotoaktivasyon, Antimikrobiyal Tedavi, Periodontoloji, Periimplantitis

Abstract

Novel therapeutic approaches are needed for some periodontal disease cases, which the conventional treatment methods have limited effect. Photodynamic therapy, that is a non-invasive and a large impact-spectrum treatment modality is one of these approaches. In this review, the general features of photodynamic therapy, mechanism of its action and its use in medicine, dentistry and especially periodontology areas are described.

Key words: Photodynamic Therapy, Photoactivation, Antimicrobial Therapy, Periodontology, Periimplantitis

GİRİŞ

Fotodinamik tedavi

“Antimikrobiyal fotodinamik tedavi”, “fotodinamik antimikrobiyal kemoterapi”, “fotodinamik dezenfeksiyon”, “öldürücü fotosensitizasyon” gibi terimler ile de tanımlanan fotodinamik tedavi (FDT), toksik olmayan bir fotosensitif madde ile boyanmış hedef hücrelerin, mikroorganizmaların veya moleküllerin spesifik dalga boyundaki ışık ile inaktive edilmesi prensibine dayanır. İlk olarak 1898’de Oscar Raab, terliksi hayvanın (*Paramecia caudatum*), akrinin hidroklorit ile boyandığında görünür ışık altında öldüğünü saptamıştır.¹ Bu araştırmadan sonra, hücre, mikroorganizma ve moleküllerin ışık ile indüklenerek, inaktif hale getirilmesi tıp alanında bir tedavi protokolü olarak kullanılmaya başlanmıştır. İnsandaki ilk uygulama 1903 yılında Tappeiner ve Jesionek tarafından deri karsinomu tedavisinde gerçekleştirilmiştir.² 1962-1978 yılları arasında Thomas Dougherty kanser tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapmıştır. 1986 yılında, Uluslararası Fotodinami Derneğinin kurulması sonrasında, FDT günümüze kadar gelişmeler göstererek tıbbın ve diş hekimliğinin çeşitli alanlarında antimikrobiyal ve antikarsinogenik etkilerine bağlı olarak kullanım alanı bulmuştur.

Etki Mekanizması

FDT; fotosensitif madde, ışık ve oksijen olmak üzere üç temel bileşenden oluşmaktadır. Hedef hücrenin fotosensitif madde ile boyanmasını takiben fotosensitif madde spesifik dalga boyundaki ışıkla aktive olarak

uyarılmış forma geçer. Uyarılmış forma geçen fotosensitif maddenin oksijen ile girdiği tepkime sonucu reaktif oksijen metabolitleri açığa çıkar. Bu sayede hedef hücrede hasar meydana gelir. Bu tepkime hücre düzeyinde DNA ve sitoplazmik membran hasarına yol açar, ancak bakterisidal etki daha çok sitoplazmik membran hasarı sonucu gerçekleşir. Sitoplazmik membranda; membran taşıma sistemini inaktive ederek, plazma membranı enzim aktivitesini ve lipit peroksidasyonunu inhibe ederek hücre hasarı oluşturur.^{3,4}

FDT’de uygulanan spesifik dalga boyundaki ışık, bazal durum (*ground state*)’daki fotosensitif maddeyi uyarılmış duruma (*triplet state*)’a geçirir. Uyarılmış durumdaki fotosensitif madde iki farklı “yol izleyerek biyolojik moleküller ile reaksiyona girer.^{4,5} Birinci tip reaksiyonda; reaktif oksijen molekülleri, peroksit ve süperoksitler açığa çıkar. İkinci tip reaksiyonda ise reaktif *singlet oksijen* (1O_2) oluşur (Şekil 1). Her iki reaksiyon sonucunda da hedef hücre ölümü meydana gelir. FDT’nin etkinliği temel olarak *singlet oksijen* aktivitesi ile gerçekleşir. *Singlet oksijen*, ileri derecede reaktiftir, biyolojik maddeler ile etkileşimi çok fazladır ve uygulama alanında oksidatif hasara yol açar. Bakteri, virüs, protozoa ve mantar türlerine karşı geniş bir antimikrobiyal spektrum gösterir.⁴ Biyolojik sistemde ömrü 0,04 μ sn etki yarıçapı 0,02 μ m’dir.⁶ Bu sayede etki hedeflenen bölge ile sınırlı kalır, çevre dokuların zarar görmesi önlenir.

FDT, vücutta antienflamatuar, biyostimülatif ve biofilm parçalayıcı etki gösterebilir.⁴ Antienflamatuar etkisinde lipopolisakkarit inhibisyonu yaparak, proenflamatuar sitokin salımında azalmaya yol açar.⁷ Eğer ışık kaynağı olarak düşük enerji seviyeli lazerler kullanılırsa, hücrelerde biyostimülatif etki ortaya çıkar. Foton enerjisi etkisi ile hücre mitokondrisinde ATP sentezi artar, proliferatif etki oluşur.^{8,9} Biofilm parçalayıcı etki ise, ışık kaynağı olarak kullanılan lazerlerin fotomekanik dalgalar oluşturarak biofilm bütünlüğünü bozma prensibine dayanır.¹⁰

Fotosensitif Madde

Fotosensitif madde, hedeflenen bölgenin ışık kaynağından gelen enerjiyi absorbe edebilmesi amacıyla, intravenöz, oral ve topikal yoldan kullanılan boya ve pigmentlerdir. Çok sayıda doğal ve sentetik fotoaktif bileşiğin fotosensitivite özelliği bulunmaktadır. İdeal bir fotosensitif madde, etkinin hedef bölge ile kısıtlı kalması için yüksek oranda seçiciliğe sahip olmalıdır.³ Düşük toksisiteye, yüksek etkinliğe, sıvılarda yüksek oranda çözünme özelliğine ve hızla elimine edilme özelliğine sahip olmalıdır.³ Ayrıca depolama ve uygulama sırasında stabil olması gerekmektedir.³ Fotosensitif maddeler dalga boyu 630 nm ile 700 nm arasında değişen ışık kaynakları ile aktive edilir. Sonucunda oraya çıkan etkinin penetrasyon derinliği ortalama 0,5 cm (630 nm) ile 1,5 cm (700 nm) arasında değişir. Günümüze kadar kullanılan fotosensitif maddeler aşağıda sıralanmıştır.¹¹

- Hematoporphyrin türevleri (620-650 nm)
- Fenotiyazin türevleri: toludine mavisi, metilen mavisi gibi (620-700 nm)
- Cyanine (600-805 nm)
- Phytotherapic ajanlar (550-700 nm)
- Hytalocyanines (660-700 nm)

Ticari formları mevcut olan fotosensitif maddeler Photofrin®, aminolevulinik asit (ALA), Visudyne TM ve Foscan®'dir. Bu fotosensitif maddelerin tümü Avrupa'da kullanılmaktadır, ancak sadece baştaki ilk üç tanesinin FDA onayı bulunmaktadır. Bunlar dışında hazır kitler de bulunmaktadır. Periowave, ve Helbo® cihaz kitlerinin her ikisi de fotosensitif madde olarak Metilen mavisi içermektedir. Toludin mavisi içeren kitler ise; Dentofex, Dexcel, SciCan Medtech ve Cumdente'dir.¹¹

Takasaki ve arkadaşlarının yaptığı derlemede, çalışmalarda kullanılan fotosensitif maddeler listelenmiş ve en çok kullanılanların toludin mavi ve metilen mavi olduğu saptanmıştır.⁴ Fenotiyazin boyalar gurubunda olan toludin ve metilen mavi, benzer kimyasal ve fizikokimyasal özellik gösterirler. Toludin mavi menekşe mavi renktedir. Mast hücrelerini, bağ dokusu glikozaminoglikanlarını boyar. Mukozal tümörlerin saptanmasında ve atipik epiteli, sağlıklı dokudan ayırmada kullanılır. Metilen mavisi de benzer uygulamalar için kullanılır. Displazi ve prekanseröz lezyonların tanısında kullanılır. Fotokatalitik etkisinden dolayı beyaz floresan ışık ile kan transfüzyonunda virüs inaktivasyonu için de kullanılır.⁴ Toludin mavi, metilen

mavisine göre *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Fusobacterium sp.* ve lipopolisakkaritler üzerine daha etkilidir.⁴ Ticari cihazların kitlerinde ise çoğunlukla metilen mavisi bulunur. Bu nedenle kullanım sıklığı, toludin mavisinden daha fazladır.⁴

Photofrin ve hematophotofrin birinci nesil fotosensitif maddelerdendir bununla birlikte

Aminolevulinik asit (ALA; Levulan®, Metvix®), benzoporphyrin türevleri, lutetium texaphyrin, temoporfin (Foscan®), tinethyletiopurpurin ve talaporfin ikinci nesil fotosensitif maddelerdendir. En etkili ikinci nesil fotosensitif madde olan Foscan®, hayvan çalışmalarında ALA'dan 100 kat daha etkili bulunmuştur.

5-Aminolevulinik asit (5-ALA), kanser hücrelerine seçiciliği fazla olan bir fotosensitif maddedir. Oral, intravenöz ve topikal kullanımı vardır. Kanser tedavisinde kullanılanlar arasında topikal uygulaması olan tek fotosensitif maddedir. Sistemik etki oluşturmaması avantajı olarak kabul edilirken, penetrasyon derinliğinin az olması (1-2 mm) dezavantajdır. Bu nedenle lökoplaki, verrriköz hiperplazi, squamoz hücreli karsinoma gibi yüzeysel lezyonların tedavisinde etkilidir.¹¹

Işık Kaynağı

Işık, doğrusal olarak yayılan elektromanyetik dalgaları tanımlar. FDT'de optimum etkiyi elde edebilmek için spesifik dalga boyunda ışık kullanımı gerekir. Genellikle görünür ışık tercih edilir. Görünür ışık dalga boyu 400 ile 700 nm arasındadır. 600nm'den küçük dalga boyları endojen moleküller tarafından yüksek absorpsiyona uğrar.⁵ Bu nedenle, konak dokudaki olası yan etkileri en aza indirmek amacıyla FDT'de 600 nm'den büyük dalga boyları seçilmelidir.

FDT'de çoğunlukla ışık kaynağı olarak lazerler kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra LED (Light Emitting Diode), tungsten filament, kuartz halojen, xenon ark, fosfor kaplı sodyum lambalar kullanılır.

Lazerler; tek renkli, düz, yoğun, genliği yüksek, güçlü, aynı fazlı, paralel dalgalar halinde ışık demeti üretir.¹² Başlangıçta kullanılan yüksek enerji seviyeli lazerlerin; aşırı ablasyon, termal hasar, koagülasyon, karbonizasyon, kök yüzeyi, bağ dokusu, kemik, pulpa dokusunda nekroz gibi komplikasyonları bulunmaktadır.¹³ Daha sonra geliştirilen düşük enerji seviyeli lazerler, hedef hücrede seçici etki oluştururlar ve konak dokuda hasara yol açmazlar.^{12,13,14} Düşük enerjili lazerlerin bakterisidal etkinliği de daha yüksek bulunmuştur.⁴

Diş hekimliğinde kullanılan lazerlerin elektromanyetik spektrumunu geniş dağılım göstermektedir. FDT'de kullanılanlar; helyum-neon (633 nm), diyod (655, 685, 810, 980 nm), argon (488, 514 nm) ve KTP (532 nm) lazerlerdir.¹⁴ Günümüzde FDT için tercih edilenler ise diyod lazerlerdir.

Diyod lazerlerden genellikle yumuşak doku uygulamalarında insizyon, hemostaz ve koagülasyon etkilerinden dolayı yararlanılır.^{12,13} Dalga formları pulsatif veya devamlıdır. Uygulama uçları esnek fiber optiktendir ve çoğu protokolda yüzey teması gerekmektedir.¹² Değişik dalga boylarında farklı tipleri bulunmaktadır. İndiyum, galyum, arsenik fosfat (InGaAsP – 655 nm), galyum, alüminyum, arsenik (GaAlAs – 685 nm), galyum, arsenik (GaAs – 810 nm) ve indiyum, galyum, arsenik (InGaAs – 980 nm), farklı diyod lazer tipleridir. Dalga boylarının hemoglobinin ve pigment dokular tarafından absorpsiyonu yüksektir. Su molekülleri tarafından absorpsiyonu ise düşüktür.¹²⁻¹³ Biyolojik doku penetrasyonu fazla olduğundan uygulama sırasında termal hasar riski bulunmaktadır.

Işık kaynaklarının bir diğeri de LED'lerdir.¹¹ Yarı-iletken, diyod temelli LED'lerin ana maddesi silikondur. Üzerinden akım geçtiğinde foton açığa çıkararak ışık verirler ve farklı açılarda ışık verecek şekilde üretilmiş uçları bulunmaktadır. Lazerler ile kıyaslandığında, termal hasar riskleri yoktur. Kullanım hassasiyetleri daha azdır. Maliyetleri düşüktür ve kolay taşınabilirler.⁴

Uygulama Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

FDT'de belirli bir doku katmanında seçici etki oluşur. Optik fiber uçları kullanıldığında ışık, saçılma olmaksızın, hedeflenen bölgeye yönlendirilebilir. Lokalize uygulamalarda hedef bölgede doku nekrozu gözlenir. Doz kısıtlaması olmaksızın tekrarlanabilen uygulamalar yapılabilir ve tekrarlar sırasında tedaviye karşı herhangi bir direnç gözlenmez. Yukarıda belirtilen avantajlara rağmen, ışığın patolojinin tamamına penetre olamaması, çapı büyük tümörler ile hızlı yayılıp metastaz yapan tümörlerin tedavisinde yetersiz kalması FDT'nin dezavantajlarından biridir. Ablatif bir prosedür olduğu için uygulama öncesinde dikkatli tanı konmalı ve hedef bölgeye odaklanılmalıdır.

Olası yan etkileri değerlendirmek için;

- Vücudun hangi bölgesine tedavi uygulanacağı
- Kullanılacak fotosensitif maddenin tipi
- Fotosensitif madde uygulaması ile ışık aktivasyonu arasında geçen zaman
- Tedavi süresince ışık uygulamasına karşı deride oluşan hassasiyet, takip edilmelidir.

Sistemik uygulamalarda, artık fotosensitif maddeler sistemden tamamen atılana kadar günler hatta haftalar geçebilir. Bu süre içinde gün ışığı da dahil olmak üzere herhangi bir ışık kaynağına maruz kalındığında oluşabilecek fotoaktivasyona bağlı 2. veya 1. derece deri yanıkları gözlenebilir. Tam eliminasyon sağlanana kadar ışıktan kaçınılması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Ağrısız bir yöntem olan FDT'de ışık kaynağının yol açtığı termal hasarlar nedeniyle ağrı oluşabilir. Uygulama sırasında gözler ve deri korunmalıdır. Kanser tedavilerinde FDT sırasında bazen sağlıklı dokuda da ağrı, şişlik ve kızarıklık oluşabilir. Nadiren de olsa öksürük, yutkunma güçlüğü, nefes

darlığı, karın ağrısı, alerjik reaksiyonlar ve karaciğer enzim faaliyetlerinde değişiklik oluşabilir.¹¹

Oral bölgedeki lokalize uygulamalarda gözlenebilecek olası riskler iki etkenden kaynaklanabilir. Bunlar ışık kaynağının kendisi ve fotosensitif madde içeriğidir. Her ne kadar kullanılan lazerin gücü düşük olsa da uygulama sırasında, hasta, hekim ve asistan mutlaka koruyucu gözlük kullanmalıdır. Lazer ile gerçekleştirilmeyen uygulamalarda bile yoğun ışık kaynağının olası etkilerini önlemek için gözlük kullanılmalıdır.^{4,13} Uygulama sırasında sabit bir noktada uzun süre kalınmamalıdır ve kemik, pulpa gibi olası derin doku hasarlarının önüne geçilmelidir. Yüksek enerji seviyeli lazerler kullanılacak ise termal doku hasarı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.^{4,13} Ayrıca, uygulamayı gerçekleştirecek hekimin prosedürler hakkında yeterli teorik donanımına sahip olması gerekmektedir.

Seçilecek fotosensitif maddenin konaktaki toksisite takibi yapılmalıdır. Allerji anamnezi net bir şekilde alınmalıdır. Kullanılacak fotosensitif maddenin yol açacağı geçici pigmentasyon hakkında hasta bilgilendirilmelidir. Aktif fotosensitif maddenin bölgeden uzaklaşma süresi ve bölgedeki olası etkileşimleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.⁴ Etkinliğin optimize edilmesi ve bölgedeki olası etkileşimler ile ilgili ayrıntılı bilgiye ulaşılabilmesi için daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tipta Kullanım Alanları

FDT günümüzde tipta, kanser, dermatolojik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, romatoid artrit, fotodinamik tanı gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır.¹⁵

FDT'nin fotokemoterapi (fotodinamik antimikrobiyol kemoterapi) olarak da isimlendirilen kanser alanındaki uygulamalarında, tümör hücrelerine ve vasküler endotel hücrelere seçici afinite gösteren kimyasal fotosensitif maddenin vücuda enjeksiyonunu takiben maddenin hedeflenen bölgede istenen konsantrasyona ulaşması beklenir. Işık ile aktive edildiğinde hücrelerin nekroz ya da apoptoz ile ölmesi sonucu tümör seçici olarak yok edilmiş olur. Işık ile temas sonrası, doku yıkımına yol açılır.^{15,16}

FDT, erken dönem neoplazik lezyonlarda (prealign lezyonlar, karsinoma in situ) ve daha önce cerrahi, radyoterapi, kemoterapi uygulamaları ile tedavi edilmiş olduğu halde tekrar eden neoplazilerin tedavisinde kullanılır. İlerlemiş kanser olgularının tedavisinde kullanılmaz, daha çok yüzeysel olgularda tercih edilir. Bunun nedeni ise yeterli düzeyde fotosensitif maddenin ve ışık kaynağının doku derinliklerine penetre olamamasıdır.

Kanser tedavisinde tümörün tamamının eliminasyonu FDT ile sağlanamaz. FDT, tümörlerin kontrol altında tutulması ve küçülmesinde etkilidir. Konvansiyonel yöntemlerle kıyaslandığında avantajı, tedaviye bağlı morbiditenin görülme oranının düşük olmasıdır.

FDT, fotosensitif maddelerin seçici afinite özelliğinden yararlanıp, prealign lezyonların saptanmasında tanı

koyma amacıyla kullanılır.¹⁷ Lezyonların tanısı için ALA'nın topikal uygulaması gerekir. 5-ALA stratum korneuma daha kolay penetre olabilen bir öncü ilaçtır. Biosentezi için gerekli olan protoporfirin IX (PpIX)'un öncü maddesidir. ALA kendisi fotosensitif madde özelliği taşımayıp, tüm hücrelerde doğal bir öncü madde olarak bulunur. Mitokondride glisin ve süksinil-CoA, ALA sentetaz aracılığı ile ALA'ya dönüşür. ALA çeşitli basamaklardan geçerek PpIX'e dönüşür. PpIX, Fe⁺² ile ferrokatalaz yardımı ile birleşir "Hem" oluşur. Hem, ALA sentetazı inhibe ederek negatif bir feedback ile endojen ALA üretimini kontrol eder. Topikal uygulamada böyle bir negatif geri bildirim sözkonusu değildir. Tümör dokusunda ferrokatalaz aktivitesi düşük porfobilinojen deaminaz aktivitesi artmış olması nedeni ile PpIX birikimi olur. Tümör dokusunun Hem metabolizması farklı, demir içeriği farklı ve stratum korneum geçirgenliği artmış olduğunda topikal ALA uygulaması sonucu PpIX selektif olarak birikir.¹⁸ ALA kullanılarak gerçekleştirilen fotodinamik tanı koyma işleminde, hücreler arası PpIX birikimi dokunun floresansını artırır. Normal ve malign/permalign dokular arasındaki floresans farklılığı lezyonların tanımlanmasında ve sınırlarının belirlenmesinde kullanılır. Diğer tanı yöntemlerine göre avantajları; invaziv olmaması, maliyet-etkililik oranının düşük olması ve cerrahi biyopsi yöntemine göre hasta tarafından kabul edilebilirliğinin yüksek olmasıdır. Kullanım alanı yüzeysel lezyonlar ile sınırlıdır. Topikal ALA'nın, 635 nm'lik dalga boyunda ışık kullanımında, etki derinliği 1-2 mm doku derinliği ile kısıtlıdır.¹¹ Sharwani, şüpheli oral lökoplaki hastalarında yaptığı çalışmada yeşil otofloresansta değişiklik gözlenmeksizin, displazik lezyonların, benign oral lezyonlara göre daha yüksek kırmızı floresansa sahip olduğu saptamıştır.

Oral Bölgede Kullanım Alanları

FDT, oral bölgede farklı tipteki solid tümörlerin, yüzeysel prealign lezyonların, verriköz hiperplazi, lökoplaki, eritroplaki, liken planus lezyonlarının, bakteriyel, fungal, viral enfeksiyonların tedavisinde, konservatif, endodontik ve periodontal amaçlı kullanılmıştır.

Lin ve arkadaşlarının 40 verriköz hiperplazi, 40 eritrolökoplaki hastası ile yaptığı klinik çalışmada, hastalara fotosensitif madde olarak ALA-FDT, ışık kaynağı olarak da 635 nm'lik diyod lazer ile tekrarlayan aralıklarda FDT uygulanmıştır. Verriköz hiperplazi vakalarının hepsinde tam iyileşme gözlenirken, eritroplaki vakalarının 38 tanesinde tam, 2'sinde de kısmi iyileşme gözlenmiştir. Araştırmacılar, FDT'nin oral bölge prealign lezyonlarında kullanılacak tedavi seçeneklerinden biri olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁹ Tsai ve arkadaşlarının oral displazi ve karsinoma in-situ vakalarındaki çalışmasında, insan dişeti karsinoma hücre Ca9-22 kültüründe, hamsterlarda oluşturulan deneysel karsinoma modelinde ve oral lezyonlu hastalarda klinik olarak FDT etkinliği değerlendirilmiştir. Fotosensitif madde olarak ALA-FDT ve ışık kaynağı olarak LED kullanılmıştır. ALA-FDT uygulaması sonrası, hücre kültüründe

proliferasyon inhibisyonu, hamster deneysel modelinde seçici olarak displazik hücrelerin eliminasyonu gözlenmiştir. Klinik uygulamalarda, 24 lökoplaki hastasının 3'ünde tam, 9'unda kısmi iyileşme gözlenirken, 12'sinde olumlu yanıt gözlenmemiştir. 5 verriköz hiperplazi hastasının 4'ünde tam, 1'inde ise kısmi iyileşme gözlenmiştir.²⁰

Liken planus tedavisinde, hastalığın tamamen ortadan kaldırılmasına yönelik bir yöntem bulunmamaktadır. Semptomları baskılayan tedavi yöntemlerinin başında ise topikal steroidlerin kullanımı gelmektedir. Topikal steroid kullanıma direnç gelişme durumunda retionoid, azathioprine, siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil gibi alternatif immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Aghahosseini ve arkadaşları, fotosensitif madde olarak metilen mavisi kullanılarak FDT uygulamasının oral liken planus tedavisinde semptomların baskılanmasında etkili bir alternatif tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymuşlardır. Fakat uzun dönem klinik çalışmalar ile bu çalışmanın sonuçları desteklenmemiştir.²¹

Sadaksharam ve arkadaşlarının 20 semptomatik liken planus hastasında yaptığı klinik çalışmada fotosensitif madde olarak %5'lik metilen mavisi, ışık kaynağı olarak da 630 nm'lik Xenon lamba kullanılarak 4 tekrar ile FDT uygulanmıştır. Uygulama sonunda lezyonlarda gerileme ve semptomlarda iyileşme olduğu saptanmıştır.²²

AIDS, diabetes mellitus, kserestomi, uzun dönem antibiotik, immünsüpresif gibi ilaçların kullanımı ve dental protez kullanımı gibi predispozan faktörlerin varlığında oral kandidiazis görülebilir. Tedavide ilk tercih antifungal ilaçlardır. Antifungallere karşı direnç gelişmesini önlemek ve olası yan etkilerinden kaçınmak için tercih edilen alternatif yöntemlerden biri FDT'dir. Mantar hücresinin duvar ve membranına penetre olup, hücre içine giren oksidatif ürünlerin, iç organelleri parçalayıp hücre ölümüne neden olduğu bir etki mekanizması vardır.¹¹ Photofrin kullanımında FDT'nin, kandida türlerine etkisinin incelendiği in-vitro bir çalışmada, hedef hücre tarafından fotosensitif madde emilimi konfokal floresans mikroskop ile gözlenmiştir. Tedavi etkinliği ışık uygulaması sonrası hedef hücrenin metabolik aktivitesine bakılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta; ışık aktivitesinin yeterli düzeyde gerçekleşeceği, yüzeysel kandida enfeksiyonlarında FDT'nin destekleyici veya alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilmesi saptanmıştır.²³ 2002 ve 2003 yılında yayınlanan in-vitro çalışmalarda metilen mavisi kullanılarak uygulanan FDT'nin *Candida albicans* da dahil olmak üzere tipik deri mikroorganizmalarının yok edilmesi sırasında keratinositlerde herhangi bir sitotoksik etki veya DNA hasarı oluşturmadığı saptanmıştır.^{24,25} Dovigo ve arkadaşlarının araştırmasında, fotosensitif madde olarak Photogem 5 farklı konsantrasyonda, ışık kaynağı olarak da LED 4 farklı uygulama zamanında kullanılarak, *fluconazole*

ilacına direnç geliştirmiş türlere, *Candida albicans* ve *Candida glabrata* türlerine FDT'nin etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada FDT'nin candida türlerine etkili olmasına karşın, *fluconazole* ilacına direnç geliştirmiş türlere etkisinin düşük olduğu saptanmıştır.²⁶ Sinir hücrelerinde latent kalan herpes simpleks virüsü immün sistemin zayıflaması durumunda yeniden aktifleşerek herpes simpleks labialis lezyonları oluşmaktadır. Herpes simpleks lezyonlarının tedavisinde hastalığın ortadan kaldırılması dışında tekrar gözlenmesinin de engellenmesi amaçlanır. FDT'nin viral enfeksiyonlardaki etkinliği, özellikle topikal uygulamaların herpes simpleks lezyonlarının tedavisinde kullanılması çok sayıda yeni çalışmada incelenmiştir.²⁷ Herpes simpleks labialis lezyonlarının tedavisinde düşük doz lazer kullanılarak uygulanan FDT'nin etkinliğinin incelendiği bir çalışmada lezyonlar hızla iyileşmiş ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Hasta konforunun arttığı ve lezyonların tekrar sıklığının azaldığı saptanmıştır.²⁸

FDT konservatif tedavide, çürük önleme ve preparasyon sonrası kavite dezenfeksiyonunda kullanılmıştır. Streptokoklar ve laktobasiller diş yüzeyinde ilk kolonize olan türlerden olduğu için öncelikle bu mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki oluşturmak amacıyla FDT kullanılmıştır. FDT'nin *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* (*S mutans*), *Streptococcus sanguinis* (*S sanguinis*) türlerine etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Costa ve arkadaşları 2010 yılında yaptığı in-vitro çalışmada planktonik *S mutans* kültürüne FDT etkinliğini araştırmışlardır. 10 farklı *S mutans* grubunda, ışık kaynağı olarak LED ve fotosensitif madde olarak da eritrosin ile rose bengal kullanılmıştır. FDT'nin *S mutans* türleri için etkili bir antimikrobiyal tedavi yöntemi olduğu saptanmıştır.²⁹ Vahabi ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları çalışmada ise toludin mavisi ve radachlorinin diyod lazer ile birlikte kullanımının *S mutans* canlılığı üzerine etkisini incelemişlerdir. FDT'de toludin mavisinin *S mutans*lar için radachlorinden daha etkili olduğu saptanmıştır.³⁰ Derin çürük kavitelere FDT etkinliğini değerlendiren in vitro çalışmada, derin çürükleri olan dişlere, metilen mavisi ve 660 nm dalga boyunda InGaAIP diyod lazer uygulanmıştır. Dişlerdeki *S. mutans* ve *lactobacillus* sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. FDT'nin derin çürük kavitelere minimal invaziv prosedürlerle tedavisi için kullanılabilir bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür.³¹

FDT'nin endodontideki kullanımında, fotosensitif madde enjektör ile kanal içine uygulanır. Spesifik dalga boyundaki ışık ise fiber optik uç yardımı ile kök kanalına yönlendirilir. FDT, anaerobik, aerobik bakteri eliminasyonunda etkilidir. Konvansiyonel dezenfeksiyona yardımcı olarak kullanılabilir. Endodontik enfeksiyonlardan sorumlu *Enterococcus faecalis*, *actinomyces*, *porphyromonas* ve *prevotella* türlerine etkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Fimble ve

arkadaşlarının 2008'de gerçekleştirdikleri çalışmada çekilmiş dişlerin deneysel olarak enfekte edilmiş kök kanallarına standart endodontik tedaviye ek FDT kullanımının *Actinomyces israelii*, *Fusobacterium nucleatum* (Fn) alt grupları, *Porphyromonas gingivalis* (Pg), ve *Prevotella intermedia* (Pi) mikroorganizmalarına etkisi incelenmiştir. Fotosensitif madde olarak metilen mavisi, ışık kaynağı olarak da 665 nm dalga diyod lazer kullanılmıştır. Uygulama sonunda mikroorganizma sayısında %80 azalma saptanmıştır. FDT'nin destekleyici yöntem olarak kullanılmasının tedavi başarısını arttırdığı gözlemlenmiştir.³² Köpeklerde deneysel olarak oluşturulan apikal periodontitisli dişlere tek seansta uygulanan endodontik tedaviye ek olarak FDT uygulanmasının apikal ve periapikal dokulara etkisi 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Birinci gruba FDT ve kök kanal dolgusu, ikinci gruba sadece FDT, üçüncü gruba sadece kök kanal dolgusu yapılırken kontrol grubuna da herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Fotosensitif madde olarak fenotiyazin klorid, ışık kaynağı olarak da diyod lazer kullanılmıştır. Hayvanlar kurban edilip incelemeler yapıldığında FDT ve kök kanal dolgusu yapılan grupta mineralize doku birikimine bağlı apikal dokularda kapanma gözlenmemesine rağmen; enflamatuvar hücrelerin yok olması ve periapikal bölgelerde yeni damarlanmaların ve fibröz dokuların oluşmaya başlamasından dolayı tek seansta tamamlanan endodontik tedavilerde ek olarak kullanımlarda umut verici ve etkili bir tedavi yöntemi olabileceği belirtilmiştir.³³

FDT'nin oral bölgedeki diğer bir kullanım alanı ise periodontal ve periimplanter hastalıkların tedavisidir.

Periodontolojide Kullanım Alanları

Periodontal hastalıklar diş destek dokularını etkileyen, primer etiyolojik faktörü mikroorganizmalar olan kronik enflamatuvar karakterli hastalıklardır. Periodontal hastalıkların günümüzde geçerliliği kabul edilmiş tedavi yöntemi cerrahisiz periodontal tedavidir. Ulaşımı güçleştiren furkasyonlar, kök konkaviteği gibi anatomik oluşumlar ile dar, derin cepler ve implant yivleri gibi temizlenmesi zor bölgelerde cerrahisiz periodontal tedavi tek başına yeterli olmamaktadır. Bu nedenle destek tedavi arayışlarına gidilmiştir.³⁴

Sistemik ve lokal antimikrobiyal, antiseptik maddeler bu amaçla kullanılmaktadır.^{35,36} Fakat oral floranın kompleks mikroorganizma içeriği, biofilmin mikroorganizmaları koruyucu özelliği, kullanılan maddelere karşı direnç gelişebilme riski, yan etkiler ve ilaç etkileşimi gibi komplikasyonların ortaya çıkma ihtimaline bağlı olarak periodontolojideki kullanımları kısıtlıdır.^{35,36} FDT'nin konvansiyonel yöntemlere destek olacak alternatif antimikrobiyal tedavilerden biri olabileceği ileri sürülmüştür.³⁴ FDT'nin periodontolojideki etkinliğini değerlendiren çok sayıda in vitro, in vivo ve klinik çalışma bulunmaktadır.

Konopko ve arkadaşları in vitro bir çalışmada FDT'nin Aa, Pg, Fn, Pi gibi periodontal hastalıklarda saptanan mikroorganizmalara etkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁵ Pg, Fn ve *Capnocytophaga* gingivalis (Cg)'nin elimine edilmesinde FDT kullanımının etkinliğinin incelendiği in-vitro bir çalışmada, klorin e6, BLB 1010 ve BLB 1014'ün fotosensitif madde olarak kullanılmıştır. Agar kabı inhibisyon zonu, koloni oluşum ünite değeri (KOÜ) ve bakteri canlılığını saptayan özel kitler olmak üzere 3 farklı yöntemle sonuçlar değerlendirilmiştir. Kullanılan farklı fotosensitif maddelerin hepsinde, anaerobik Pg, Fn ve Cg'nin KOÜ değerleri düşük çıkmıştır. BLB 1014 kullanıldığında inhibisyon zonu oluşmamıştır ve bakteri canlılığını saptayan kitlerde de en etkisiz sonuçlar BLB 1014 kullanımında gözlenmiştir. Sonuçta klorin e6 ve BLB 1010'un Pg, Fn ve Cg eliminasyonunda başarılı olduğu saptanmıştır.³⁷ 2011 yılında yayınlanan başka bir in-vitro çalışmada FDT'nin Aa ve *S sanguinis* üzerine etkisi değerlendirilmiştir. %0,01 toludin mavisi fotosensitif madde olarak, AlGaInP diod lazer de ışık kaynağı olarak kullanılmıştır. 2 ml Aa ve *S sanguinis* içeren çözelti 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup kontrol amaçlı planlanıp herhangi bir uygulama yapılmamıştır. 2. gruba fotosensitif madde 5 dk boyunca uygulanmıştır. 3. gruba ise 5 dk boyunca fotosensitif madde, 3 dk diyod lazer uygulanmıştır. Daha sonra örnekler besi yerine alınıp inkübe edilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında fotosensitif madde ve ışık kaynağının birlikte kullanıldığı 3. gruptaki Aa ve *S sanguinis* KOÜ değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Sonuçta FDT'nin, ve *S sanguinis*'i in-vitro ortamda sayıca azaltmada etkili bir yöntem olduğu saptanmıştır.³⁸

Sigusch ve arkadaşlarının in-vivo çalışmasında, köpeklere Pg ve Fn mikroorganizmaları enjekte edilerek deneysel dişeti enflamasyonu oluşturulmuştur. Daha sonra klorin e6 ve BLC1010'u fotosensitif madde, 662 nm dalga boyundaki diyod lazer de ışık kaynağı olarak kullanılarak FDT uygulanmıştır. Enflamasyonun klinik belirtilerinin azaldığı ve PCR ile yapılan mikrobiyal analizde periodontal patojen mikroorganizma sayısında düşüş olduğu saptanmıştır. FDT'nin Pg ve Fn eliminasyonunda kullanılabileceği ileri sürülmüştür.³⁹ Farelerde ligatürle indüklenen kronik periodontitis modelinde, FDT etkinliğinin değerlendirildiği Almeida ve arkadaşlarının çalışmasında, kontrol grubuna göre FDT uygulanan grupta 5. ve 15. günlerde daha az kemik kaybı gözlenirken 30. günde gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır. FDT'nin kısa dönemde periodontal doku yıkımını azalttığı ileri sürülmüştür.⁴⁰ Garcia ve arkadaşlarının, nikotin enjekte edilen farelerde ligatürle indüklenen periodontitis modeli tedavisinde, cerrahisiz periodontal tedaviyi destekleyici FDT kullanımının etkisi incelenmiştir. 7., 15. ve 30. günlerde fareler sakrifiye edilip immünohistolojik incelemeler yapıldığında ek olarak FDT uygulanan grupta en az kemik kaybı

gözlendiği saptanmıştır. Çalışma sonunda periodontitisin tedavisinde, FDT'nin cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir.⁴¹

FDT'nin klinik uygulamalarda, cerrahisiz periodontal tedaviye alternatif olarak kullanıldığı çalışmalar bulunmakla birlikte, genelde destekleyici bir tedavi yöntemi olarak kullanımı tercih edilmektedir. Cerrahisiz periodontal tedavinin başarısını değerlendirmek için ortalama 4-8 haftalık bir süre beklenmelidir.⁴² Bu süre sonunda klinik parametrelerde düzelme gözlenmeyen bölgelerde FDT gibi destekleyici tedavi yöntemlerinin uygulanması düşünülebilir,

Genel olarak FDT uygulaması için fotosensitif madde periodontal cep içine uygulanır ve cep içine ışık kaynağının ucu yerleştirilerek fotosensitif maddenin aktivasyonu sağlanır. Daha sonra cep içerisindeki fotosensitif madde serum fizyolojikle yıkanarak uzaklaştırılır. Resim 1'de bir kronik periodontitis hastasında başlangıç tedavisinden 8 hafta sonra klinik parametrelerde yeterli iyileşme görülmeyen bölgelerde gerçekleştirilen FDT uygulaması görülmektedir.

Resim 1: Kronik periodontitis hastasında başlangıç tedavisinden 8 hafta sonra klinik parametrelerde yeterli iyileşme görülmeyen bölgelere FDT uygulanması (FDT kiti: FotoSan®, CMS Dental, APS, Copenhagen, Denmark; Işık kaynağı: 625-635 nm dalga boyunda LED; Uygulama süresi: 30 sn



Günümüze kadar FDT'nin periodontitiste tedavi edici etkinliğini değerlendiren bir çok araştırma yapılmış olmasına rağmen, farklı ticari kitlerde kullanılan, fotosensitif maddelerin türü, konsantrasyonu, uygulama süresi, penetrasyon derinliği, ışık kaynağının türü, dalga boyu ve uygulama ucunun konumu gibi faktörler tedaviye verilen yanıtı ne şekilde etkilediği net olarak bilinmemektedir. FDT'nin periodontitis tedavisinde kullanımı ile ilgili 2002 ile 2013 tarihleri arasında yapılan klinik, kontrollü, randomize çalışmalar Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: FDT ile ilgili periodontitisli hasta grubundaki bireylerde yapılan klinik çalışmalar.

Araştırmacılar	Yıl	Çalışma Grubu	Dizayn	Fotosensitif Madde	Işık Kaynağı	Takip Süresi	Sonuç
Yılmaz ve ark. ⁴³	2002	KP	Başlangıç DYT+KYD + FDT / FDT	Metilen mavisi	Gallium-Arsenide lazer 685nm,30mW	32 Gün	Klinik ve mikrobiyolojik açıdan FDT'nin , DYT+KYD+FDT' ye üstünlüğü yok.
Andersen ve ark. ⁴⁴	2007	KP	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD + FDT / FDT	Metilen mavisi (Periowave)	Diyod lazer 670nm,150mW 10-20J/cm ²	3 Ay	SCD'inde azalma, KAS'inde artış, SK'da azalma oranı, DYT+KYD+FDT grubunda, diğer iki gruba göre daha fazla.
de Oliveria ve ark. ⁴⁵	2007	AP	Başlangıç DYT+KYD / FDT	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm, 60mW	3 Ay	PI, GI, SK, RKAS değerlerinde her iki grupta da benzer değişiklik. Tedavi yöntemlerinin birbirine üstünlüğü yok.
Braun ve ark. ⁴⁶	2008	KP	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD + FDT	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm, 100mW	3 Ay	RKAS, SCD, DOS, SK değerlerindeki düşüş FDT uygulanan grupta daha fazla, DÇ artışı her iki grupta da benzerdir..
Chondros ve ark. ⁴⁷	2008	KP	İdame DYT+KYD / DYT+KYD + FDT	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 670nm, 75mW	6 Ay	SK ve mikroorganizma içeriği FDT grubunda daha fazla azalmış.
Chistodouli -des ve ark. ⁴⁸	2008	KP	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD + FDT	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 670nm, 75mW	6 Ay	FDT uygulanan grupta SK değerleri daha fazla düşüş göstermiş.
de Oliveria ve ark. ⁴⁹	2009	AP	Başlangıç DYT+KYD / FDT	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm, 60mW	3 Ay	DOS'daki TNF- α ve RANKL seviyeleri, tedavi öncesi ve sonrasında her iki grupta da benzer.
Polansky ve ark. ⁵⁰	2009	KP	Başlangıç Ultrasonik + FDT / Ultrasonik	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 680nm, 75mW	3 Ay	SCD ve SK değişimleri her iki grupta da benzer. T β , Pg, Td mikroorganizma içerikleri her iki grupta da benzer.
Lulic ve ark. ⁵¹	2009	KP	İdame DYT+KYD / DYT+KYD + FDT (tekrarlayan)	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 670nm, 75mW	1 Yıl	6. Ayda FDT uygulanan grupta SCD daha düşük, KAS artışı var. SK değerleri FDT uygulanan grupta 3., 6. ve 1. yılda daha düşük.
Al-Zahrani ve ark. ⁵²	2009	KP + Diabet	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD + FDT / DYT+ KYD+ doksisisiklin	Metilen mavisi (Periowave)	Diyod lazer 670nm	3 Ay	Klinik parametreler ve glikoz seviyelerindeki değişimler tüm gruplarda aynı. HbA1c düşüşü DYT+KYD+doksisisiklin grubunda anlamlı.
Rühling ve ark. ⁵³	2009	KP	İdame Ultrasonik/ Tek seans FDT	%5 Tolonium Klorid	Diyod lazer 635nm, 100mW	3 Ay	SCD,PI,RKAS,SK değerlerindeki değişimler ve Aa, Pg, Tf, Td, Fn, ve Pi mikroorganizma değişimleri gruplarda benzer.
Sigusch ve ark. ⁵⁴	2010	KP	Başlangıç DYT+KYD +FDT / DYT+KYD + FT	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm, 60mW	3 Ay	FDT grubunda 1. ve 4. ayda, SK ve SCD değerleri daha düşük, KAS değerleri ise daha yüksektir. FDT grubunda Fn sayısı 4. Ayda diğer gruptan daha fazla azalmıştır.
Cappuyns ve ark. ⁵⁵	2011	KP	Başlangıç DYT+KYD / FDT /Lazer	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm, 40mW	6 Ay	FDT, DYT ve KYD gruplarında Pg, Tf ve Td sayısındaki azalma lazer grubundan daha fazla.
Giannopoulou ve ark. ⁵⁶	2011	KP	Başlangıç DYT+KYD / FDT /Lazer	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm, 100mW	6 Ay	Sitokin ve akut faz protein seviyelerindeki değişim bakımından gruplar arasında fark yok.
Lui ve ark. ⁵⁷	2011	KP	Kısa Dönem DYT+KYD / DYT+KYD + FDT +LLT	%1 Metilen mavisi	Diyod lazer (Ezlaşma-biolase) 940nm	3 Ay	SK ve SCD 1. ayda FDT grubunda daha düşük. DOS tüm gruplarda benzer. IL1 β seviyesi 1. hafta da FDT grubunda daha düşük. 3. ayda gruplar benzer.
Mettraux ve ark. ⁵⁸	2011	KP	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD + FDT	%1 Metilen mavisi	Diyod lazer 670nm	6 Ay	SCD, KAS, SK değerlerindeki değişimler benzer. TBS, FDT uygulanan grupta daha düşük.
Theodoro ve ark. ⁵⁹	2011	KP	Başlangıç, uzun dönem DYT+KYD / DYT+KYD + FS / DYT+KYD + FDT	Toludin mavisi	Diyod lazer 660nm, 30mW	6 Ay	Pi, GI, SK, SCD, KAS, DÇ değerlerindeki değişimler gruplar arasında benzer. Aa, Pg, Pi, Tf, Pn, onlarındaki düşüş FDT uygulanan grupta daha fazla.
Ge ve ark. ⁶⁰	2011	KP	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD +Tek seans FDT / DYT+KYD +İki seans FDT	0,01% Metilen mavisi (Periowave)	Diyod lazer 670nm, 140mW	3 Ay	SCD ve KAS değerlerindeki değişimler gruplar arasında benzer. 6. hafta SK değerleri FDT uygulanan grupta daha düşük.
Novaes ve ark. ⁶¹	2012	AP	Başlangıç DYT+KYD / PDT	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm	3 Ay	FDT Aa türlerine, DYT+KYD ise Pg, Tf, ve Td türlerine daha fazla etkilidir. Kombine kullanımları daha faydalı olabilir.
Filho ve ark. ⁶²	2012	KP + HIV	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD + FDT	0,01% Metilen mavisi	Diyod lazer 660nm	6 Ay	SCD azalması ve KAS artışı DYT+KYD+FDT grubunda daha fazla. Pg, Tf, ve Aa değerlerinde her iki grupta da azalma var, ancak gruplar arası fark yok.
Makedo ve ark. ⁶³	2013	KP + Tip2 Diabet	Başlangıç DYT+KYD +doksisisiklin / DYT+KYD +doksisisiklin +FDT	Fenotiyazin Klorid	Diyod lazer	3Ay	PI, SK, SCD, KAS klinik parametrelerinde gruplar arasında fark yok. HbA1c değeri FDT grubunda daha düşük
Luchesi ve ark. ⁶⁴	2013	Sınıf II farkas- yon	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD +FDT	Metilen mavisi 10mg/ml	Diyod lazer 660nm, 60mW, 129J/cm ²	6 Ay	Klinik parametrelerde fark yok. Lokal sitokin seviyeleri ve Pg, Tf sayıları FDT grubunda daha düşük.

Araştırmacılar	Yıl	Çalışma Grubu	Dizayn	Fotosensitif Madde	Işık Kaynağı	Takip Süresi	Sonuç
Bassir ve ark. ⁶⁵	2013	KP	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD +toludin mavisi / DYT+KYD +LED / DYT+KYD +toludin mavisi+LED (PAD) ??? bu ne	Toludin mavisi 0,01 mg/ml (Fotosan)	LED 625-635nm	3 Ay	Tedavi sonrasında Pl, SK, SCD, KAS değerlerindeki değişimler iki grup arasında benzer.
Queiroz ve ark. ⁶⁶	2013	KP + Sigara	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD +Tek seans FDT	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm, 60mW	3 Ay	Pl, SK, SCD, KAS, DÇ değerlerindeki değişimlerde gruplar arasında fark yok. DOS IL-1β ve MMP-8 değerleri FDT grubunda daha düşük.
Campaline ve ark. ⁶⁷	2013	KP	İdame Ultrasonik / Ultrasonik+ tek seans FDT/ Ultrasonik+iki seans FDT	Metilen mavisi (Periowave)	Diyod lazer 670nm	6 Ay	Klinik parametreler ve mikroorganizma sayılarındaki azalma gruplar arasında benzer. C-reaktif protein seviyesindeki azalma en fazla Ultrasonik+ iki seans FDT grubunda.
Dilsiz ve ark. ⁶⁸	2013	KP	Başlangıç DYT+KYD / DYT+KYD +FDT / DYT+KYD +KTP Lazer	%1 Metilen mavisi	Diyod lazer 808nm 100mW	6 Ay	SCD değeri azalması ve KAS değeri artışı en fazla DYT+KYD+KTP grubunda, diğer iki grubunun değişimleri benzer.
Arweiler ve ark. ⁶⁹	2013	AP	Başlangıç DYT+KYD +FDT / DYT+KYD +sistemik antibiyotik	Metilen mavisi (Helbo)	Diyod lazer 660nm	3 Ay	Sistemik antibiyotik uygulanan grupta SCD azalması daha fazla, rezidüel cep miktarı daha az.

KP: Kronik periodontitis. AP: Agresif periodontitis. DYT: Diş yüzeyi temizliği. KYD: Kök yüzeyi düzleştirilmesi .

FDT: Fotodinamik tedavi. FS: Fotosensitif madde. DDLT: Düşük doz lazer tedavisi. SCD: Sondalanan cep derinliği. SK: Sondalamada kanama.

KAS: Klinik ataşman seviyesi. RKAS: Rölatif klinik ataşman seviyesi. Pl: Plak indeksi. Gİ: Gingival indeks. DOS:Dişeti oluğu sıvısı. DÇ: Dişeti çekilmesi. TBS: Toplam bakteri sayısı. Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Pg: *Porphyromonas gingivalis*. Tf: *Tannerella forsythia*. Td: *Treponema denticola*. Fn: *Fusobacterium nucleatum*. Pi: *Prevotella intermedia*. Pn: *Prevotella nigrescens*.

Tablo 1'de özetlenen 27 çalışmanın 18 tanesi kronik periodontitisli hasta grubunda gerçekleştirilmiştir. Bunların bazılarında FDT tek başına, bazılarında ise destekleyici tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. Bu araştırmaların 12 tanesinde, klinik parametreler açısından veya mikrobiyal yönden FDT'nin anlamlı olumlu etkisi saptanmıştır.^{44,46,47,48,51,54,55,57,58,59,60,67} Braun ve arkadaşları 2008 yılında 20 kronik periodontitisli hastada gerçekleştirdiği, bölünmüş ağız dizaynına sahip çalışmada, diş yüzeyi temizliği (DYT) ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (KYD) işlemlerine ek olarak 2 yarım çenede FDT uygulamışlardır. Hastaların dişeti oluğu sıvısı akış oranı ve sondalamada kanama değerleri başlangıç, 1. hafta ve 3. ayda değerlendirilmiştir. Rölatif ataşman seviyeleri, sondalanan cep derinlikleri ve dişeti çekilmesi parametreleri başlangıç ve 3. ayda değerlendirilmiştir. Sonuçta ek olarak FDT uygulanan yarım çenelerdeki dişeti oluğu akış oranı ve sondalamada kanama değerleri, rölatif ataşman seviyeleri, sondalanan cep derinlikleri 3. ay sonunda kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunurken, dişeti çekilme değerleri açısından test ve kontrol grupları arasında fark saptanamamıştır.⁴⁶ İdame dönemindeki rezidüel cepler temel alınarak gerçekleştirilen başka bir çalışmada, FDT'nin ultrasonik aletlerle yapılan tedavilere ek olarak, tek veya tekrarlayan kullanımının klinik, mikrobiyolojik ve lokal biyolojik etkinliği değerlendirilmiştir. İdame döneminde, birbiri arasında en az iki dişlik mesafe bulunan, sondalan cep derinliği 5mm veya daha fazla, klinik ataşman seviyesi 2mm veya daha fazla olan 3 dişe sahip hastalar, çalışmaya dahil edilmiştir. Dişlerden birine sadece ultrasonik tedavi, diğerlerine ise ek olarak 1 veya 2 sefer FDT uygulanarak, 6 aylık takipleri gerçekleştirilmiştir. Mikrobiyal içerik açısından başlangıç, 3 ay ve 6 aylık dönemde hiç bir grupta değişme gözlenmezken, 3 aylık dönemde

sondalanan cep derinliği değerleri FDT gruplarında daha çok azalmıştır. 6 aylık dönemde 2 kere FDT uygulanan grupta tüm sondalanan cep derinlikleri 4mm'nin altına düşerken, sondalamada kanama gözlenen diş kalmamıştır. 1 kere FDT uygulanan grupta 2, kontrol grubunda ise 4 adet bu kriterlere uymayan diş saptanmıştır. C-reaktif protein, serum amiloid A, fibrinojen, prokalsitonin ve gama-2 makroglobulin seviyeleri grupların hepsinde başlangıç durumuna göre azalma göstermiş, bununla birlikte C-reaktif protein seviyesi en fazla, 2 kere FDT uygulanan grupta azalma göstermiştir.⁶⁷

Tablo 1'de özetlenen çalışmaların 6 tanesinde ise FDT'nin anlamlı herhangi bir olumlu etkisi saptanamamıştır.^{43,50,53,56,65,68} İleri ve orta seviyede kronik periodontitis hastalarında bölünmüş ağız dizaynı ile planlanan bir çalışmada, hastaların tüm yarım çenelerine diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemi uygulandıktan sonra 4 yarım çeneden birine hiç bir ek işlem uygulanmazken, birine %0,01 toludin mavisi, birine LED, birine de toludin mavisi ve LED ile FDT uygulanmıştır. Gerçekleştirilen ek uygulamalar 7. ve 14. günlerde tekrar edilmiştir. Klinik periodontal parametreler başlangıçta, 1. ay ve 3. ayda ölçülmüştür. Çalışma sonunda tüm klinik parametrelerde olumlu yönde değişiklikler gözlenirken, gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamış, FDT'nin her hangi bir olumlu etkisi saptanamamıştır.⁶⁵ Bassir ve arkadaşlarının paralel dizayna sahip çalışmasında, idame dönemindeki kronik periodontitisli hastalarda rezidüel ceplere mekanik tedaviye ek olarak kullanılan FDT'nin etkinliği tek başına mekanik tedavi ile karşılaştırılmıştır. İdame döneminde en az iki dişinde 4mm'den fazla sondalanan cep derinliği ortalaması bulunan hastalar çalışmaya dahil edilerek 3 aylık dönemde klinik ve mikrobiyolojik

parametreler incelenmiştir. 3 ayın sonunda tek başına mekanik tedavi kullanılan grupta sondalanan cep derinliği ortalamaları 5,3 mm'den 4,5 mm'ye, FDT'nin mekanik tedaviye ek olarak kullanıldığı grupta ise 5,3 mm'den 4,7 mm'ye düşmüş, gruplar arasında sondalanan cep derinliği açısından fark saptanmamıştır. Mikroorganizma içeriği tedaviler sonrasında her iki grupta da %30-40 oranında azalarak 3 ay sonunda tedavilerden bağımsız olarak başlangıç seviyesine dönmüştür. Tedavi sonuçlarında, FDT kullanımının ek bir üstünlüğü saptanmamıştır.⁵³ Kronik periodontitis hastalarının tedavisinde FDT'nin destekleyici veya alternatif bir yöntem olarak kullanımının, konvansiyonel yöntemler ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, sonuçlar birbirleri ile çelişkili bulunmuştur. Tablo 1'de gösterilen araştırmaların 4 tanesi agresif periodontitisli hasta grubunda gerçekleştirilmiştir.^{45,49,61,69} Bu araştırmaların 3 tanesinde FDT cerrahisiz periodontal tedaviye alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. De Olivera ve arkadaşları 2007 ve 2009 yıllarında yayınladıkları bölünmüş ağız dizaynı ile planlanan çalışmalarda, FDT'nin DYT ve KYD işlemlerine alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmasındaki etkinliğini değerlendirmişlerdir. 10 adet hastanın dahil edildiği 2007 yılında gerçekleştirilen araştırmada plak indeksi gingival indeks, sondalanan cep derinliği, dişeti çekilmesi ve rölatif klinik ataşman seviyesi gibi klinik parametreler incelenmiştir. FDT grubu ve DYT, KYD gruplarında 3 aylık sonuçlar benzer bulunmuştur.⁴⁵ 2009'daki çalışmada ise toplanan dişeti oluşu sıvısı örneklerinde RANKL ve TNF-alfa seviyeleri kıyaslanmış ve her iki tedavi yönteminde de benzer sonuçlar elde edilmiştir.⁴⁹ Farklı tedavi yöntemlerinin agresif periodontitisli hastaların subgingival mikroorganizma içeriğine etkisini değerlendirmeyi amaçlayan Novaes ve arkadaşlarının çalışması da bölünmüş ağız dizaynı ile planlanıp bir bölgeye tek seferde FDT, diğer bölgeye DYT ve KYD uygulanarak, işlemlerden 1 hafta öncesi, başlangıç ve 3. ayda 40 bölgeden subgingival plak örnekleri toplanmıştır. Örnekler DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile incelendiğinde farklı tedavi yöntemlerinin farklı mikroorganizma içeriklerine etki ettiği sonucuna ulaşılmıştır. FDT'nin Aa türlerine daha etkili olduğu, DYT ve KYD'nin kırmızı kompleks mikroorganizmalardan *Tannerella forsythia* (Tf) ve Pg türlerine daha etkili olduğu saptanmış, iki tedavi yönteminin birlikte kullanılması önerilmiştir.⁶¹ Agresif periodontitis hastalarında destekleyici tedavi yöntemi olarak sistemik antibiyotikler ile FDT'nin karşılaştırıldığı bir araştırmada, DYT ve KYD işlemlerine ek olarak bir gruba amoksisilin ve metranidazol ilaç kombinasyonunu yedi gün boyunca günde üç defa, diğer gruba ise yedi gün ara ile iki defa FDT uygulamışlardır. Klinik periodontal parametreler başlangıçta ve üçüncü ayda ölçülmüştür., Sistemik antibiyotik kullanılan grupta sondalanan cep derinliğinin daha çok azaldığı ve daha az rezidüel cep bulunduğu saptanmıştır. Çalışma sonunda agresif

periodontitis hastalarında destekleyici tedavi yöntemi olarak sistemik antibiyotik kullanımının FDT'den daha başarılı sonuçları olduğu ileri sürülmüştür.⁶⁹

Tablo 1'deki çalışmaların 3 tanesi periodontal sağlığa etki edecek sistemik hastalığı bulunan bireylerde planlanmıştır.^{52,62,63} Alzahrani ve arkadaşlarının 2009 yılında tip 2 diabetli kronik periodontitis hastalarında yaptığı çalışmada, FDT'nin kısa dönemde glisemik kontrol ve klinik periodontal parametrelere etkisi incelenmiştir. Orta ve ileri seviyede kronik periodontitis gözlenen tip 2 diabeti olan hastaların hepsine DYT ve KYD uygulandıktan sonra 3 farklı grup oluşturulmuştur. Kontrol grubuna, herhangi bir destekleyici tedavi uygulanmazken, bir gruba sistemik doksisisiklin, diğer gruba ise tek seferlik FDT uygulanmıştır. Başlangıç ve 3. ayda hastaların klinik periodontal parametreleri ve HbA1c değerleri incelenmiştir. Tüm gruplarda tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerde düşüş gözlenirken, HbA1c değerlerinde en çok düşüş, sistemik doksisisiklin kullanılan grupta gerçekleşmiştir.⁵² Makedo ve arkadaşlarının benzer hasta grubunda planladıkları çalışmada, tüm gruplarda DYT, KYD uygulanmış ve 2 hafta boyunca 100mg sistemik doksisisiklin tedavisi yapılmıştır. Test grubuna ek olarak tek seferlik FDT yapılmıştır. Hastalarda başlangıç ve 3. ay döneminde benzer sonuçlar elde edilirken, HbA1c değerleri en çok ek FDT yapılan grupta düşmüştür.⁶⁵ Filho ve arkadaşlarının 2012'de yayınladığı HIV'li periodontitis hastalar ile planlanan çalışmada, kontrol grubuna DYT ve KYD işlemi yapılırken, test grubuna bunlara ek olarak FDT uygulanmıştır. Başlangıç, bir buçuk, üç ve altı ay sonunda, hastaların klinik periodontal parametreleri ve Pg Aa ve Tf miktarları değerlendirilmiştir. FDT'nin ek olarak uygulandığı tedavi grubunda, mikroorganizma miktarlarında her iki grup arasında fark saptanmazken, sondalanan cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman seviyesinde artış daha fazla bulunmuştur.⁶²

Queiroz ve arkadaşlarının 2013'de sigara içen kronik periodontitis hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada ise, bölünmüş ağız dizaynı ile kontrol grubuna DYT ve KYD, test grubuna bunlara ek olarak tek seferlik FDT uygulanmıştır. Klinik periodontal parametrelerde gruplar arasında fark saptanmazken, dişeti oluşu sıvısı örneklerindeki IL-1β ve MMP-8 değerleri test grubunda daha yüksek bulunmuştur.⁶⁶

FDT'nin, periodontitisin mekanik tedavisini destekleyici olarak kullanılmasındaki etkinliği ile ilgili çalışmaları birbirleri ile kıyaslayarak daha genel sonuçlara ulaşmak istendiğinde, sadece kronik periodontitisli hastalar dahil edilerek yürütülen çalışmalarda meta analiz yapılabilmesi için yeterli sayıda ve dizayn özellikleri birbirine benzeyen gruplar oluşmuştur. Tablo 2'de bu konuyla ilgili günümüze kadar yapılan meta-analizlerin sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 2: Kronik periodontitiste FDT'nin destekleyici olarak kullanımı ile ilgili yapılan meta-analizler.

Araştırmacılar	Yıl	Çalışma Grubu	Dizayn	Sonuç
Atieh ve ark. ⁷⁰	2010	KP	DYT + KYD / DYT + KYD + FDT	FDT grubunda, KAS'inde anlamlı bir artış, SCD'inde anlamlı fark yok.
Azarpazhooh ve ark. ⁷¹	2010	KP	DYT + KYD / DYT + KYD + FDT	KAS ve SCD değerleri açısından gruplar arasında fark yok.
Sgolastra ve ark. ⁷²	2013	KP	DYT + KYD / DYT + KYD + FDT DYT + KYD / FDT	Kısa dönem (3 ay), KAS'inde artış ve SCD'inde azalma, Uzun dönem (6ay), gruplar arasında fark yok Tek başına kullanımda üstünlük yok.
Sgolastra ve ark. ⁷³	2013	KP	DYT + KYD / DYT + KYD + FDT	Kısa dönem (3 ay), KAS'inde artış ve SCD'inde azalma, Uzun dönem (6ay), anlamlı fark yok.

KP: Kronik periodontitis. AP: Agresif periodontitis. DYT: Diş yüzeyi temizliği. KYD: Kök yüzeyi düzeltirilmesi
FDT: Fotodinamik tedavi. SCD: Sondalanan cep derinliği. KAS: Klinik ataşman seviyesi.

Atieh ve arkadaşlarının meta-analizinde destekleyici tedavi yöntemi olarak FDT uygulanan gruplarda klinik ataşman kazancı daha fazla bulunmuştur.⁷⁰ Azarpazhooh ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde iki tedavi yöntemi arasında fark bulunamamıştır.⁷¹ 2011 ve 2013 yıllarında yapılan meta-analizlerde 3 aylık kısa dönem ve 6 aylık uzun dönem sonuçları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İlk meta-analizde FDT, cerrahisiz periodontal tedaviyi destekleyici yöntem olarak kullanıldığında, 3 ayda klinik ataşman seviyesi artışı ve sondalanan cep derinliği azalması daha fazla gözlenirken, 6 ayda gruplar arasında fark saptanamamıştır. FDT tek başına bir tedavi yöntemi olarak kullanıldığında cerrahisiz periodontal tedaviye üstünlük göstermemiştir.⁷² Yapılan son meta-analizde ise, FDT destekleyici tedavi yöntemi olarak kullanıldığında 3 aylık dönemde klinik ataşman seviyesi artışı ve sondalanan cep derinliği düşüşü daha fazla bulunmuş. 6 aylık dönemde gruplar arasında fark saptanamamıştır. Çalışmalar alt gruplara ayrıldığında, paralel dizayna sahip çalışmalarda FDT kullanımında klinik ataşman seviyesi artışı ve sondalanan cep derinliği düşüşü gözlenmiş, bölünmüş ağız dizaynı ile planlanan çalışmalarda ise herhangi bir fark saptanamamıştır.⁷³

Periimplantitis, dental implantlar çevresindeki destek dokularda yıkımla sonuçlanan kronik enflamatuvar bir hastalıktır. FDT, periimplantitis tedavisinde kullanılan yöntemlerden biridir ve periodontitis tedavisindeki kullanımı ile kıyaslandığında, konu ile ilgili daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hayek ve arkadaşlarının 2005 yılında köpeklerde gerçekleştirdiği, ligatürle oluşturulan periimplantitis modeli çalışmasında, bir gruba mekanik temizlik ve FDT uygulanırken, diğer bir gruba cerrahi, mekanik temizlik ve klorheksidin uygulaması gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında tedavi sonuçları açısından fark saptanamamıştır. FDT cerrahiye kıyasla daha az invaziv bir uygulama olduğu için, daha tercih edilir bir tedavi yöntemi olarak kabul görebileceği ileri sürülmüştür.⁷⁴ 2005 yılında yayınlanan, köpeklerde gerçekleşen başka bir ligatürle oluşturulan periimplantitis modeli çalışmasında, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu kontrol grubunda tek başına, test grubunda ise FDT ile birlikte uygulanmıştır.⁷⁵ FDT'nin periimplantitis tedavisindeki etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmalar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Periimplantitis tedavisinde FDT kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar.

Araştırmacılar	Yıl	Çalışma Tipi	Dizayn	Sonuç
Haas ve ark. ⁷⁶	2000	Klinik vaka serisi	Diyod, 905nm Toludin mavi	FDT, greft+membran kombinasyonu, kemik defektinin azaltır.
Dörtbudak ve ark. ⁷⁷	2001	Klinik vaka serisi	Diyod 690nm Toludin mavi	FDT uygulaması sonrasında, Pg, Pi, Aa türlerinin hepsinde sayı olarak azalma gözlenirken, hiç bir tür tamamen yok olmamış.
Bassetti ve ark. ⁷⁸	2013	Klinik kontrollü randomize	Titanyum küretilerle gerçekleştirilen mekanik tedavi+ Air polishing; test grubunda FDT, kontrol grubunda minosiklin kürecikler	Test ve kontrol grubunda SK ve SCD değerlerindeki düşüş, Pg, Tf miktarlarındaki azalma, PIOS'da IL-1B değerlerindeki düşüş benzer. FDT, periimplantitisin cerrahisiz tedavisinde lokal antibiyotiklere alternatif olarak kullanılabilir.
Deppe ve ark. ⁷⁹	2013	Klinik pilot çalışma	Orta ve ileri periimplantitis vakalarında; başlangıç, 2.hafta, 3. ve 6. ay FDT	Orta periimplantitis vakalarında FDT etkili olurken ileri periimplantitis vakalarında FDT, kemik yıkımını durdurmada etkili değil.

FDT: Fotodinamik tedavi. PIOS: Periimplantit oluk sıvısı. SCD: Sondalanan cep derinliği. SK: Sondalamada kanama. Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Pg: *Porphyromonas gingivalis*. Tf: *Tannerella forsythia*. Pi: *Prevotella intermedia*.

Tablo 3’de özetlenen araştırmalardan ikisi klinik vaka serisidir.^{76,77} Her ikisinde de FDT cerrahi uygulamalar ile birlikte uygulanmıştır ve FDT kullanımında anlamlı olumlu etkiler bildirilmiştir. İlk çalışmada kemik defekti derinliği ve sondalanan cep derinliği azalırken, ikinci çalışmada incelenen mikroorganizma türlerinin tümünün sayısında azalma saptanmıştır.^{76,77} Basetti ve arkadaşlarının periimplantitis hastalarında, FDT’yi lokal antibiyotik kullanımı ile kıyasladıkları klinik kontrollü, randomize çalışmada, her iki gruba titanyum küretler ile mekanik temizlik ve air polishing uygulandıktan sonra bir grupta FDT, diğer grupta minosiklin mikro kürecikleri kullanılmıştır. Gruplar klinik periodontal parametreler, bakteriyel içerik ve implant çevresi oluk sıvısı IL-1 β seviyesi bakımından benzer bulunmuş ve FDT’nin lokal antibiyotik kullanımına alternatif olabileceği ileri sürülmüştür.⁷⁸ Deppe ve arkadaşlarının orta ve ileri seviyede periimplantitis hastalarında yürüttüğü klinik pilot çalışmada, başlangıç, 2. hafta, 3. ay ve 6. ayda herhangi bir cerrahi operasyon yapılmadan FDT tedavisi uygulanarak bu uygulamanın kemik yıkımı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. İmplantların sondalanan cep derinliği, sulkus kanama indeksi, implant omzu ile dişeti kenarı arası mesafe, radyografik kemik kaybı ölçülerek, implant sağlığı değerlendirilmiştir. FDT’nin orta seviyedeki kemik defektlerinin tedavisinde başarılı olduğu, ancak, ileri defektlerde kemik yıkımını önlemede etkili olmadığı ve cerrahi tedavilerin gerekliliğinin devam ettiği saptanmıştır.⁷⁹

SONUÇ

Fotodinamik tedavi, geniş etki spektrumu, girişimsel olmayan özelliği, etkisinin uygulama alanı ile sınırlı kalması, ve herhangi bir yan etkiye, direnç gelişimine yol açmaması nedeniyle geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılabilir. FDT ile, eksizyonel yöntemler ve diğer girişimsel yöntemlere göre, estetik açıdan daha olumlu sonuçlar elde edildiğinden, tedaviye bağlı morbidite seviyesi düşük olduğundan dolayı tekrarlayan uygulamalar güvenle gerçekleştirilebilir. Maliyeti düşük, uygulama için özel tedavi ortamına ihtiyaç duyulmayan, her yaş grubu ve, sistemik sağlık durumundaki hastaya uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğundan gelecekte, tıpta ve diş hekimliğinde daha yaygın kullanılacağı düşünülmektedir.

Fotodinamik tedavinin peridontolojideki kullanımı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, cerrahisiz periodontal tedaviye alternatif olarak, tek başına kullanımında, cerrahisiz periodontal tedavi daha başarılı sonuçlar vermiştir. Bu nedenle FDT’nin tek başına bir tedavi yöntemi değil, destekleyici bir tedavi yöntemi olarak kullanımı uygundur. FDT’in, diğer destekleyici tedavi yöntemleri ile kıyaslandığı çalışmalarda ise sonuçlar birbirleri ile çelişmektedir. Bu çelişkinin, çok sayıda klinik çalışma bulunmasına rağmen, çalışmalarda kullanılan fotosensitif maddenin türü, konsantrasyonu,

uygulama süresi ile ışık kaynağının türü, dalga boyu, uygulama süresi ve değerlendirilen hasta grupları gibi değişkenlerin birbirinden farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer tasarıma sahip daha fazla sayıda randomize, kontrollü, klinik çalışma ile fotodinamik tedavinin periodontolojideki kullanımının etkinliği konusunda daha güvenilir sonuçlara ulaşılabılır.

KAYNAKLAR

1. Raab O. The effect of fluorescent agents on infusoria. *Z Biol* 1900; 39: 524–526.
2. von Tappeiner H, Jesionek H. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen. *Munch Med Wochenschr* 1903; 47: 2042–2044.
3. Raghavendra M, Koregol A, Bhola S. Photodynamic therapy: a targeted therapy in periodontics. *Aust Dent J* 2009; 54: 102–109.4-Takasaki A, Aoki A, Mizutani K et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and periimplant diseases. *Periodontol 2000* 2009; 51: 109–140.
4. Soukos NS, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontol 2000*. 2011; 55: 143–166.
5. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochem Photobiol* 1991; 53: 549–553.
6. Komerik N, Wilson M, Poole S. The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria. *Photochem Photobiol* 2000; 72: 676–680.
7. Conlan MJ, Rapley JW, Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation A review. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 492–496.
8. Karu TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1986; 291: 1245-1249.
9. Ogura M, Abernethy AD, Blissett R et al. Photomechanical wave-assisted molecular delivery in oral biofilms. *World J Microbiol Biotechnol* 2007; 23: 1637–1646.
10. Gursoy H, Tomruk CO, Tanalp, Yılmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig*, 2013; 17: 1113-25.
11. Schwarz F, Aoki A, Sculean A, Becker J. The impact of laser application on periodontal and

- peri-implant wound healing. *Periodontol* 2000 2009; 51: 79–108.
12. Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA, Mizutani K, Sasaki KM, Izumi Y. Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? *Periodontol* 2000 2009; 50: 90–126.
 13. Cobb CM. Lasers in periodontics: a review of the literature. *J Periodontol* 2006; 77: 545-564.
 14. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res* 2007; 86: 694-707.
 15. Triesscheijn M, Baas P, Jan Schellens HM, Stewart FA. Photodynamic therapy in oncology. *The Oncologist* 2006; 11: 1034–1044.
 16. Redondo P, Marquina M, Pretel M, Aguado L, Iglesias ME. Methyl-ALA–Induced fluorescence in photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma prior to mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2008; 144: 115-117.
 17. Kesici D, Yıldırım M. Fotodinamik Tedavi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 7: 37-45
 18. Lin HP, Chen HM, Yu CH, Yang H, Wang YP, Chiang CP. Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 624–630.
 19. Tsai JC, Chiang CP, Chen HM et al. Photodynamic Therapy of oral dysplasia with topical 5-aminolevulinic acid and light-emitting diode array. *Lasers Surg Med.* 2004; 34 :18-24.
 20. Aghahosseini F, Arbabi-Kalati F, Fashtami LA, Fateh M, Djavid GE. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 126-129.
 21. Sadaksharam J, Nayaki T, Selvam NP. Treatment of oral lichen planus with methylene blue mediated photodynamic therapy – a clinical study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28: 97–101.
 22. Bliss JM, Bigelow CE, Foster TH, Haidaris CG. Susceptibility of Candida Species to Photodynamic Effects of Photofrin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2000-2006.
 23. Zeina B, Greenman J, Corry D, Purcell WM. Antimicrobial photodynamic therapy: assessment of genotoxic effects on keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 2003; 148: 229–232.
 24. Zeina B, Greenman J, Corry D, Purcell WM. Cytotoxic effects of antimicrobial photodynamic therapy on keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 2002; 146: 568–573.
 25. Dovigo LN, Pavarina AC, Mima EGO, Giampaolo TE, Vergani CE, Bagnato VS. Fungicidal effect of photodynamic therapy against fluconazole-resistant candida albicans and candida glabrata. *Mycoses* 2009; 54: 123–130.
 26. Kharkwal GB, Sharma SK, Huang YY, Dai T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for infections: clinical applications. *Lasers Surg Med* 2011; 43: 755–767.
 27. Marotti J, Aranha AC, Eduardo CP, Ribeiro MS. Photodynamic therapy can be effective as a treatment for herpes simplex labialis. *Photomed Laser Surg* 2009; 27: 357–363.
 28. Pereira da Costa ACB, Junior JC, Pereira CA et al. Susceptibility of planktonic cultures of streptococcus mutans to photodynamic therapy with a light-emitting diode. *Braz Oral Res* 2010; 24: 413-418.
 29. Vahabi S, Fekrazad R, Ayremlou S, Taheri S, Zangeneh N. The effect of antimicrobial photodynamic therapy with radachlorin and toluidine blue on streptococcus mutans: an in vitro study. *J Dent (Tehran)* 2011; 8: 48-54.
 30. Guglielmi CA, Simionato MR, Ramalho KM et al. Clinical use of photodynamic antimicrobial chemotherapy for the treatment of deep carious lesions. *J Biomed Opt* 2011; 16: 088003 doi:10.1117/1.3611009.
 31. Fimple JL, Fontana CR, Foschi F et al. Photodynamic treatment of endodontic polymicrobial infection in vitro. *J Endod* 2008; 34: 728–734.
 32. Silva LAB, Novaes AB, de Oliveira, RR, Nelson-Filho P, Santamaria M, Silva RAB. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of teeth with apical periodontitis: a histopathological evaluation. *J Endod* 2012; 38:3 60–366.
 33. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol* 2000 2013; 62: 218–231.
 34. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2002; 28: 106–176.

35. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: □ difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000* 2000; 28: 12–55.
36. Mattiello FDL, Coelho AAK, Martins OP, Mattiello RDL, Ferrao Junior JP. In vitro effect of photodynamic therapy on aggregatibacter actinomycetemcomitans and streptococcus sanguinis. *Braz Dent J* 2011; 22 :398-403.
37. Pfitzner A, Sigusch BW, Albrecht V, Glockmann E. Killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy. *J Periodontol* 2004; 75: 1343-1349.
38. Sigusch BW, Pfitzner A, Volker 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: 1100-1105.
39. de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJH, Oshiiwa M, Garcia VG. Influence of photodynamic therapy on the development of ligature-induced periodontitis in rats. □ *J Periodontol* 2007; 78: 566-575.
40. Garcia VG, Fernandes LA, Macarini VC et al. Treatment of experimental periodontal disease with antimicrobial photodynamic therapy in nicotine-modified rats. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 1106–1114.
41. Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time. *J Periodontol* 2006; 77: 1598-1601.
42. Yılmaz S, Kuru B, Kuru L, Noyan U, Argun D, Kadir T. Effect of galium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med* 2002; 30: 60-66.
43. Andersen R, Loebel N, Hammond D. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planning. *J Clin Dent* 2007; 18: 34-38
44. de Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Taba M. Antimicrobial photodynamic therapy □ in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol* 2007; 78: 965-973.
45. 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: 877–884.
46. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rössler 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* 2009; 24: 681–688.
47. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P et al. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2008; 79: 1638–1644.
48. de Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *J Periodontol* 2009; 80: 98-105.
49. Polansky R, Haas M, Heschl A, Wimmer G. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 575–580.
50. Lulic M, Leiggner Görög I, Salvi GE, Ramseier □ CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof of principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 661–666.
51. Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status □ and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol* 2009; 80: 1568-1573.
52. Rühling A, Fanghänel J, Houshmand M et al. Photodynamic therapy of persistent pockets in maintenance patients-a clinical study. *Clin Oral Invest* 2010; 14: 637–644.
53. Sigusch BW, Engelbrecht M, Völpel A, Holletschke A, Pfister W, Schütze J. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in fusobacterium nucleatum–infected periodontitis patients. *J Periodontol* 2010; 81: 975-981.
54. Cappuyns I, Cionca N, Wick P, Giannopoulou C, Mombelli A. Treatment of residual pockets with photodynamic therapy, diode laser, or deep scaling. a randomized, split-mouth controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 979-986.
55. Giannopoulou C, Cappuyns I, Cancela J, Cionca N, Mombelli A. Effect of photodynamic therapy, diode laser and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *Journal Periodontol* 2012; 83: 1018-27

56. Lui J, Corbet EF, Jin L. Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Periodont Res* 2011; 46: 89–96.
57. Mettraux G, Hüsler J. Der einatz der transgingivalen, antibakteriellen fotodynamischen therapie zusätzlich zum scaling und root planing. *J Periodont Res* 2011; 46: 89–96.
58. Theodoro LH, Silva SP, Pires JR et al. Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. □ a 6-month follow-up. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 687–93.
59. Ge L, Shu R, Li Y et al. Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing □ in the treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg* 2011; 29: 33–37.
60. Novaes AB, Schwartz-Filho HO, de Oliveira RR, Feres M, Sandra Sato S, Figueiredo LC. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 389–395.
61. Filho GAN, Casarin RCV, Casati MZ, Giovani EM. PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: a split-mouth, randomized clinical trial. *Lasers Surg Med* 2012; 44: 296–302.
62. Macedo GO, Novaes AB, Souza SLS, Taba M, Palioto DB, Grisi MFM. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* 2013; Epub ahead of print.
63. Luchesi VH, Pimentel SP, Kolbe MF et al. Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 781–788.
64. Bassir SH, Moslemi N, Jamali R et al. Photoactivated disinfection using light-emitting diode as an adjunct in the management of chronic periodontitis: a pilot double-blind split-mouth randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 65–72.
65. Queiroz AC, Suaid FA, Andrade PF et al. Adjunctive effect of antimicrobial photodynamic therapy to nonsurgical periodontal treatment in smokers: □ a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2013; Epub ahead of print.
66. Campanile VSM, Giannopoulou C, Campanile G, Cancela JA, Mombelli A. Single or repeated antimicrobial photodynamic therapy □ as adjunct to ultrasonic debridement in residual periodontal pockets: clinical, microbiological, and local biological effects. *Lasers Med Sci* 2013; Epub ahead of print.
67. Dilsiz, A, Canakci V, Aydin T. Clinical effects of KTP laser and photodynamic therapy on outcomes of treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontol* 2013; 84: 278–286.
68. Arweiler NB, Pietruska M, Dolinska E et al. Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. *Clin Oral Investig* 2014; Epub ahead of print.
69. Atieh MA. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2010; 25: 605–613.
70. Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010; 81:4–14.
71. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Marzo G, Monaco A. Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2013; 28: 669–682.
72. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 514–526.
73. Hayek RRA, Araújo NS, Gioso MA 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: 1275–1281.
74. Shibli JA, Martins MC, Ribeiro FS, Garcia VG, Nociti FH, Marcantonio E. Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri- implantitis: an experimental study in dogs. *Clin Oral Impl Res* 2006; 17: 273–281.
75. Hass R, Baron M, Dortbudak O, Watzek G. Lethal photosensitization, autogenous bone, and e-PTFE membrane for the treatment of peri-implantitis: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15: 374–382.

76. Dortbudak O, Haas R, Bernhart T, Mailath-Pokorny G. Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implant Res* 2001; 12: 104-108.
77. Bassetti M, Schar D, Wicki B et al. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2014; 25: 279–287.
78. Deppe H, Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting M, Sculean A. Nonsurgical antimicrobial therapy in moderate vs severe periimplant defects: A clinical pilot study. *Quintessence Int.* 2013; 44: 609-618.

Yazışma Adresi:

Dt. Gözde PEKER
EÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD Bornova İzmir
Tel: 0 232 388 11 05
E-posta: p_gozde@hotmail.com