



DERLEME

Diş Hekimliğinde Fototerapi

Phototherapy in Dentistry

Mükerrem Hatipoğlu¹, Zeliha Aytakin¹, Osman Tolga Harorlu²

¹Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Antalya, Türkiye.

²Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi AD, Antalya, Türkiye.

Özet

Düşük seviyeli lazer tedavisi ve fotodinamik terapi diş hekimliğinde gelişmekte olan teknolojilerdir. Bu modern fototerapi yaklaşımları; dezenfeksiyon, biyostimulasyon, enflamatuvar cevabın azaltılması, DNA ve RNA sentezinin stimüle edilmesi, hücre adezyonu ve yara iyileşmesinin hızlandırılması gibi çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Lazerler diş hekimliği işlemleri sırasında doğru kullanıldığında daha az kanama, ödem ve rahatsızlığa neden olur. Bu derlemenin ana amacı diş hekimliğinde fototerapi yaklaşımları hakkında güncel literatürü özetlemek ve fototerapi uygulama yöntemlerini incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik Terapi, Lazer, Biyostimulasyon.

Giriş

Diş Hekimliğinde Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi ve Etki Mekanizması

Işığın tedavi amaçlı kullanımı M.Ö. 1400'lü yıllara uzanmaktadır. Bu dönemlerde Hintliler deride melanin yetersizliği sonucu oluşan vitiligo hastalığını tedavi etmek amacıyla psoralens içerikli bitkiler ve güneş ışığını birlikte kullanmışlar, Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalılar ise ışığa hassas ajanları hastalıkların tedavisinde kullanmışlardır (1).

Son yıllarda diş hekimliği ve tıp alanında düşük seviyeli lazer tedavisi (DSLTT)'nin kullanımının artışı bu teknolojinin yüksek avantajlara sahip olduğunu göstermektedir. Günümüzde fototerapi; yara iyileşmesini hızlandırmada, enflamatuvar cevabın azaltılmasında, granülasyon dokusu formasyonunun azaltılmasında, DNA ve RNA sentezinin stimüle edilmesinde, hücre içi ve hücre dışı matriks proliferasyonunda, hücrel adezyonu artırmada ve sinir hücrelerini stimüle etmek amacıyla birçok alanda kullanılmaktadır (2).

Diş hekimliğinde diş yüzey temizliği, küretaj, gingivektomi, melanin pigmentasyonlarının uzaklaştırılması, kemik ve yumuşak doku cerrahisi işlemleri için CO₂, Nd:YAG, Er:YAG gibi yüksek enerjili lazerler kullanılmaktadır (3). DSLTT ise inflamasyon, yumuşak doku ve kemik iyileşmesi, post-op ağrı ve hipersensitivite tedavisinde etkilidir (4).

Biomedikal gelişmelere paralel olarak günümüz diş hekimliğinde fototerapi her geçen gün rutin bir prosedür olma yolunda hızla ilerlemektedir. Bu çalışmanın amacı,

Abstract

Low level laser therapy and photodynamic therapy are developing technologies in dentistry. This modern phototherapy approaches can be used for various purposes such as; disinfection, bio-stimulation, reduction of the inflammatory response, stimulation of DNA and RNA synthesis, promotion of cell adhesion and acceleration of wound healing. When the lasers are used properly during dental operations there would be less bleeding, swelling and discomfort. The main purpose of this review was to summarize the current literature about phototherapy approaches in dentistry and examine the methods of phototherapy applications.

Key Words: Photodynamic Therapy, Laser, Biostimulation.

fototerapi uygulamaları ve diş hekimliğinde fototerapi ile ilgili çalışmalar hakkında literatür derlemesi yolu ile bilgi vermektir.

Fotodinamik Tedavi

Klasik fotodinamik tedavi ışığa hassas kimyasal ajan (fotosensitizer), fotoaktif dalga boyunda ışık ve oksijen gerektiren iki basamaklı bir tedavi yöntemidir. Bu tekniğin ilk aşamasında fotosensitizer hedef hücrelere ulaştırılır. İkinci aşamada ışık uygulaması ile fotosensitizer aktif hale getirilir. Fotosensitizer aldığı enerji ile oksijen veya diğer serbest radikaller ile reaksiyona girer ve elektronik olarak uyarılmış singlet oksijen türevleri ve serbest radikaller oluşturarak hücrenin vital fonksiyonlarına zarar verir ve hedef hücre canlılığını kaybeder(5). Birçok doğal ve sentetik fotoaktif bileşik fotosensitizer etkiye sahiptir. Ancak, hepsi farklı dalga boylarında aktif hale gelmektedir (6).

Düşük seviyedeki lazer enerjisi oksijen salan boya ların fotokimyasal aktivasyonuna, mikroorganizmalarda DNA ve membran tahribine sebep olur. Fotoaktif boya tekniği düşük enerjide görünür, kırmızı yarı-iletken diyot lazer kullanılarak ve tolonyum klorid boyası ile yapılır. Foto-aktivasyonlu-boya (photoactivated dye PAD) tekniğinin subgingival plak gibi tipik olarak antimikrobiyal ajanlara dirençli kompleks biyofilmdeki bakterileri öldürdüğü gösterilmiştir (7). İşlem monoklonal antikorlar aracılığıyla bakteri türüne özgü de yapılabilir (8).

Günümüzde bakteri türlerinin birçok antibiyotiğe ve

Yazışma Adresi/Corresponding: Mükerrem Hatipoğlu,
Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD, Antalya, Türkiye.
Tel: +90 (242) 310 69 67
Fax: +90 (242) 227 44 00
E-mail: mukerremhatipoglu@hotmail.com

Müracaat tarihi: 27.08.2015
Kabul tarihi: 27.10.2015

antimikrobiyal ajana direnç kazanmış olması, fotodinamik terapi ile bakterilerin inaktivasyonu konusunu daha da önemli hale getirmektedir (5). Bakteriler, mantarlar, virüsler ve tek hücreli mikroorganizmalar fotodinamik terapi ile tekli oksijen (singlet oxygen) türevleri oluşturularak ortadan kaldırılabilmektedir (9).

Fotodinamik terapi erken teşhis edilmiş veya premalign özellikli neoplastik lezyonlarda ve radyoterapi veya cerrahi sonrası tekrarlayan tümörlerde de gelecek vaat eden bir alternatiftir (6). Literatürde birçok çalışma oral kavitede bulunan bazı önemli bakterilerin mavi-kızıl ötesi dalga boyu aralığında ışık kullanılarak inaktive edilebildiğini göstermiştir (10, 11).

Cieplik ve ark. dental reçinelerin polimerizasyonu amacı ile kullanılan Light Emitting Diode (LED) cihazının ilave bir fotosensitizere ihtiyaç duymadan periodontal bir patojen olan *A. Actinomycetemcomitans* ortadan kaldırılabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, geliştirilmiş fotosensitizerin bakterilere karşı ikili bir mekanizma ile etkili olduğunu, patojenlerin hücre duvarına yapışabildiğini, ilave ışığa ihtiyaç duymadan biyofilm yapısını bozabildiğini ve 120s süresince 600mW/cm² ışık ile mikrobiyal biyofilmi $\geq 99.99\%$ oranında inaktive edebildiğini gösterilmiştir (12). Bu fotosensitizerin majör klinik uygulaması kök kanal dezenfeksiyonu, periodontal cepler, derin çürükler ve peri-implantitisin çevresidir (13).

Fotodinamik terapi kök kanal tedavilerinde mevcut dezenfeksiyon metotlarına bir alternatif veya ilave olarak tavsiye edilmektedir. Endodontik tedavide fotodinamik terapinin kullanılmasının en büyük avantajı çevre dokulardaki hücrelere zarar vermeden zararlı mikroorganizmaları ortadan kaldırması ve birçok ilaca karşı direnç geliştirmiş olan bakterilere karşı dahi başarılı olmasıdır (14). Fotoaktif dezenfeksiyonun, tek başına NaOCl irigasyonundan daha etkili olduğu bildirilmiştir (15).

Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi

Günümüzde lazerler sert ve yumuşak doku lazerleri olarak iki ana grupta incelenebilir. ER:YAG ve CO₂ lazer diş hekimliğinde sıkça kullanılan sert doku lazerleridir. Yumuşak doku lazerlerinde sert doku lazerlerine göre daha düşük sıcaklık açığa çıkaran ve daha hesaplı olan diyot teknolojisi kullanılmaktadır. Yarı iletken teknolojisi ile geliştirilmiş olan bu cihazlar DSLT ve biyostimülasyon için idealdirler (16).

DSLTL kızıl ya da kızıl ötesine yakın dalga boyu 600-1100 nm lazerlerin 1-500 mW gücünde kullanımı ile uygulanmaktadır (17). Bu tip radyasyonlar ya devamlı yada fasıllı dalgalı nispeten düşük enerji yoğunluklu ışınlardır (18). Işık salınımı sonrası biyolojik cevap doza bağlı olarak değişim gösterir. Düşük dozlarda DSLT hücre proliferasyonunu stimüle eder ancak yüksek dozdaki DSLT proliferasyonu baskılar (19).

DSLTL'nin dokular üzerinde pozitif biyositümülasyon etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak, biyositümülasyon etkilerinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok araştırmacı tarafından DSLTL'nin dokularda rejeneratif potansiyelin artışına sebep olduğu rapor edilmiştir (18).

Karu ve ark. lazerin hücre kültürleri üzerindeki etkilerinin ışınımın dalga boyuna, dozuna, şiddetine ve mevcut hücre kültürü koşullarına bağlı olduğunu belirtmiştir (20). Dokudaki veya kültürdeki bir hücrenin DSLTL'ye cevabı başka bir hücre tipi ile birebir aynı olmayabilir, farklı hücreler benzer parametrelerde farklı şekilde etkilenebilir. DSLTL görünür, kızılötesi ve ultraviyole ışık şeklinde uygulanmaktadır ancak etkili sonuç 600-700 nm spektrum arası görünür ışıkta elde edilmektedir (21).

DSLTL hücre büyümesi, proliferasyon ve diferansiyasyon gibi birçok biyolojik mekanizmayı stimüle eder. İn vitro olarak fibroblast hücreleri, endotelial hücreler, iskelet hücreleri, keratinositler, miyoblastlar gibi çeşitli hücre tiplerinde DSLTL'nin proliferasyon etkisi ortaya konulmuştur (22). Fakat moleküler mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. DSLTL fibroblastların maturasyonunu, hareketliliğini etkiler ve yara iyileşmesini kolaylaştırır (11). DSLTL uygulamasından 24 saat sonra gingival fibroblast kültüründe fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünün arttığı rapor edilmiştir (23).

DSLTL etki mekanizması, ışık enerjisinin hücre metabolizması üzerindeki etkileri temelinde oluşmaktadır. Hücrelerin mevcut radyasyona biyolojik cevabı solunum zincirlerinin bileşenlerindeki ve ışık alıcı moleküllerdeki kimyasal ve fiziksel değişimler aracılığıyla oluşur (24).

Temel olarak ışık hücre membranındaki veya mitokondrideki reseptörleri aktive eder ve ışık enerjisini kimyasal enerjiye (ATP) çevirir, bu da hücre fonksiyonları ve proliferasyonu artırır (20). AlGhamdi ve ark. 0.5 - 4.0 J/cm² enerji aralığında ve 600 -700 nm görünür ışık spektrumunda düşük seviyeli lazer uygulamasının birçok hücre tipinde proliferasyonu artırdığını belirtmişlerdir (18).

DSLTL ile Klinik Uygulamalar

DSLTL'nin insanlarda rekürrent aftöz stomatitis, mukozit ve orofaringeal ülserasyonlar gibi yumuşak doku lezyonlarında iyileşmeyi kolaylaştırdığı bildirilmiştir (25, 26). Aynı şekilde pulpatomiyi takiben DSLTL'nin iyileşme ve dentinogenezisi desteklediği rapor edilmiştir (27).

Aftöz ülser ve rekürrent herpetik lezyonlara prodromal evresi sırasında biyostimülasyon uygulanması lezyon oluşumunu durdurur, iyileşme zamanını tümüyle hızlandırır ve rekürrens sıklığını azaltır (28). DSLTL'nin cerrahi sonrası analjezide 632 nm'den 904 nm'e kadar olan bütün dalga boylarında başarılı olduğu bildirilmiştir (29). CO₂ lazerle bölgesel ışınlama diş hareketine engel olmaksızın, ortodontik kuvvet uygulaması nedeniyle oluşan ağrıları azaltır (30).

DSLTL'nin sinir yaralanmalarında inflamatuvar mediatör ailesinden arşidonik asit üretimini azalttığı ve sinir maturasyonunu ve yaralanmayı takiben rejenerasyonu desteklediği görülmüştür. Diş hekimliğinde bu tekniğin direkt uygulaması cerrahi sırasında hasara uğramış inferior dental sinirin rejenerasyonunu destekleyen pozitif sonuçlara neden olmuştur (31).

Kanal tedavisi ve ekstirpasyon sonrası oluşan apikal periodontitis için tek bir DSLTL epizodu %100 etkilidir (32). DSLTL'nin terapötik açıdan antienflamatuvar etkisiyle doku

onarımını uyarıcı etkisi oral analjeziklere göre; ona bir üstünlük sağlamaktadır (33).

Plak ve diş taşlarının diş yüzeyinden kaldırılması sonrası DSLT uygulandığında gingival inflamasyonu azalttığı ve bir inflamasyon belirteci olan MMP-8 proteinin salınımını azalttığı rapor edilmiştir (34). Ayrıca fibroblast hücre kültürü üzerinde yapılan başka bir çalışmada DSLT uygulamasının inflamasyon sırasında doku yıkımının belirteci olan PGE2 ve IL-1 β üretimini anlamlı derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (34). Amorim ve ark. cerrahi ile kombine olarak lazer uygulanan bölgede kontrol sahasına göre cerrahi sonrası cep derinliğinde azalmanın daha fazla olduğunu göstermişlerdir (35).

Birçok çalışmada DSLT'nin belirli dalga boylarının fibroblast proliferasyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir (36). Ancak sadece dalga boyu ve enerji dozunun değil aynı zamanda enerji dancitesinin de hücre büyümesinin stimüle edilmesinde önemli olduğuna dair çalışmalar da vardır (37).

Başka bir çalışmada ise DSLT uygulanan bölgenin yüzey epitelizasyonunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir (38).

Rejeneratif periodontal tedavi amacıyla da DSLT uygulamaları yapılmaktadır. Rejeneratif periodontal tedavide yeni ataçman ve yeni kemik formasyonu oluşturmak için dişi destekleyen dokuların tamiri amaçlanmaktadır. Rejenerasyonu sağlamak amacıyla barrier membranlar, değişik greft materyalleri ve bunların kombinasyonu kullanılmaktadır (39). Doğan ve ark. bilateral kemik içi defektlerde yaptıkları araştırma sonucunda DSLT'nin yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun etkisini arttırdığını bildirmişlerdir (40).

Stein ve ark. yaptıkları bir çalışmada DSLT'nin insan osteoblast hücreleri üzerinde biyostimülatör etkiye sahip olduğu ve kollojen birikimini arttırdığı ayrıca daha iyi organize olmuş kemik oluşturduğu gösterilmiştir (41). DSLT'nin kemik iyileşmesi üzerindeki etkisi biyokimyasal olarak açıklanmıştır. DSLT yeni kemik formasyonu sırasında Ca transportunu etkiler (42). Hakkı ve ark. gingival fibroblastlar üzerinde yaptıkları çalışmada 940nm 0,3W DSLT uygulamasının hücrelerde tip I kollajen, IGF, VEGF ve TGF- β mRNA ekspresyonlarını anlamlı derecede arttırdığını ve periodontal yara iyileşmesine katkı sağlayabileceğini belirtmişlerdir (43).

Otolog kemik greftleri ile ilişkili olarak kemik defektlerinin iyileşmesi üzerinde DSLT'nin etkinliğinin çalışıldığı bir hayvan deneyinde lazer uygulanan deneklerdeki kemik remodelasyonu hem kalitatif hem de kantitatif olarak daha belirgin bulunmuştur (44).

Gingival sulkus ve periodontal bağ dokusunda bakterinin varlığı periodontitis için belirleyici bir faktördür (45). Furkasyon, kök yüzey konkavite gibi küretlerle ulaşılması mümkün olmayan alanlarda periodontal patojenlerin tam anlamıyla uzaklaştırılması mümkün değildir (46). Bu durumlarda kullanılan antibiyotiklere direnç gösteren bakterilerin olması tedavinin başarısını etkileyecektir (47).

Lazerlerin antimikrobiyal etkinliğinin keşfedilmesi ile birlikte lazerler periodontal mekanik tedaviye yardımcı

bir tedavi olarak kullanılmaya başlanmışlardır (4). DSLT ile yapılan ışınlamada yüksek enerjili lazerlerdeki gibi dokuda ısı artışı oluşturulmadığı için bu yöntem güvenli kullanılabilir (48). Lazerin antimikrobiyal etkisi ekstrensek fotosensitizör boyaların yüksek oranda reaktif oksijen türleri üretmesi yoluyla gerçekleştirilmektedir. Oksijen radikalleri bakterilerin membran, mitokondri ve DNA'larına zarar vererek mikroorganizmanın ölümüne sebep olur (49). Bu tedavi için diyet lazer ve düşük enerjili lazer gibi çeşitli ışık kaynakları kullanılmaktadır (50, 51). Bu tedavide kullanılan toluidin mavisi ve metilen mavisi gibi birçok fotosensitizer boyada bulunmaktadır (52). Ayrıca plak boyayıcı ajanlardan eritrosin ve malaşit yeşili gibi kimyasallarda fototerapi kullanılmaktadır (51). Ayrıca fototerapi sadece bakterileri öldürmez virulans faktörlerden olan lipopolisakkarit ve proteazların oranını da azaltır (53).

Sonuç ve Özet

Diş hekimliğinde DSLT kullanımı önceleri sadece post operatif ağrının giderilmesi, yara iyileşmesinin stimülasyonu, inflamasyonun baskılanması amacını taşıyordu. Ancak günümüzde bunlarla birlikte kök hücre proliferasyonu arttırmada ve hastalıkların kontrolüyle ilişkili hücrelerin çoğaltılması amacıyla yapılan birçok deneyde de kullanılmaktadır (18). Birçok in vivo ve in vitro çalışma DSLT'nin geleneksel periodontal tedaviyi desteklediğini, tedavi sonrası hassasiyeti giderdiğini, yara ve kemik iyileşmesine katkı sağladığını ve sinir onarımına yardımcı olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak DSLT modern tıp ve diş hekimliği uygulamalarında her geçen gün yaygınlaşmakta ve kullanım alanını genişletmektedir.

Kaynaklar

1. Sarkar P, Hirsch R. Photodynamic therapy. Carniol P SN. Clinical procedures in laser skin rejuvenation. New York: CRC Press; 2007: 173-180.
2. Prindeze NJ, Moffatt LT, Shupp JW. Mechanisms of action for light therapy: a review of molecular interactions. Exp Biol Med 2012; 237: 1241-1248.
3. Ishikawa I, Sasaki KM, Aoki A, Watanabe H. Effects of Er:YAG laser on periodontal therapy. J Int Acad Periodontol 2003; 5: 23-28.
4. de Paula Eduardo C, de Freitas PM, Esteves-Oliveira M, Aranha AC, Ramalho KM, Simoes A, et al. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review. Lasers Med Sci 2010; 25: 781-792.
5. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. J Dent Res 2007; 86: 694-707.
6. Gursoy H, Ozcakar-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. Clin Oral Investig 2013; 17: 1113-1125.
7. Sarkar S, Wilson M. Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis. J Periodontal Res 1993; 28: 204-210.

8. Bhatti M, MacRobert A, Henderson B, Shepherd P, Cridland J, Wilson M. Antibody-targeted lethal photosensitization of *Porphyromonas gingivalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2615-2618.
9. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Wang CY, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol* 2000 2009; 51: 109-140.
10. Noble PB, Shields ED, Blecher PD, Bentley KC. Locomotory characteristics of fibroblasts within a three-dimensional collagen lattice: modulation by a helium/neon soft laser. *Lasers Surg Med* 1992; 12: 669-674.
11. Asencio-Arana F, Garcia-Fons V, Molina-Andreu E, Vidal-Martinez J, Martinez-Soriano F. Endoscopic enhancement of the healing of high-risk colon anastomoses by low-power helium-neon laser. An experimental study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 568-573.
12. Cieplik F, Spath A, Leibl C, Gollmer A, Regensburger J, Tabenski L, et al. Blue light kills *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* due to its endogenous photosensitizers. *Clin Oral Investig* 2014; 18: 1763-1769.
13. Dortbudak 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: 104-108.
14. Garcez AS, Nunez SC, Hamblim MR, Suzuki H, Ribeiro MS. Photodynamic therapy associated with conventional endodontic treatment in patients with antibiotic-resistant microflora: a preliminary report. *J Endod* 2010; 36: 1463-1466.
15. Bago I, Plecko V, Gabric Panduric D, Schauerperl Z, Baraba A, Anic I. Antimicrobial efficacy of a high-power diode laser, photo-activated disinfection, conventional and sonic activated irrigation during root canal treatment. *Int Endod J* 2013; 46: 339-347.
16. Verma SK, Maheshwari S, Chaudhari PK. Etiological factors of temporomandibular joint disorders. *Natl J Maxillofac Surg* 2012; 3: 238-239.
17. Hrnjak M, Kuljic-Kapulica N, Budisin A, Giser A. Stimulatory effect of low-power density He-Ne laser radiation on human fibroblasts in vitro. *Vojnosanit Pregl* 1995; 52: 539-546.
18. AlGhamdi KM, Kumar A, Moussa NA. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 237-249.
19. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response* 2009; 7: 358-383.
20. Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G. Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. *J Photochem Photobiol B* 1995; 27: 219-223.
21. Wilden L, Karthein R. Import of radiation phenomena of electrons and therapeutic low-level laser in regard to the mitochondrial energy transfer. *J Clin Laser Med Surg* 1998; 16: 159-165.
22. Conlan MJ, Rapley JW, Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation. A review. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 492-496.
23. Pourreau-Schneider N, Ahmed A, Soudry M, Jacquemier J, Kopp F, Franquin JC, et al. Helium-neon laser treatment transforms fibroblasts into myofibroblasts. *Am J Pathol* 1990; 137: 171-178.
24. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B* 1999; 49: 1-17.
25. Neiberger EJ. Third molar impactions in early hominids. *Am J Phys Anthropol* 1995; 96: 93-95.
26. Kitsmaniuk ZD, Demochko Vb, Popovich VI. The use of low-energy lasers for preventing and treating postoperative and radiation-induced complications in patients with head and neck tumors]. *Vopr Onkol* 1992; 38: 980-986.
27. Kurumada F. A study on the application of Ga-As semiconductor laser to endodontics. The effects of laser irradiation on the activation of inflammatory cells and the vital pulpotomy. *Ou Daigaku Shigakushi* 1990; 17: 233-244.
28. Hargate G. A randomised double-blind study comparing the effect of 1072-nm light against placebo for the treatment of herpes labialis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 638-641.
29. Mier y Teran Armida M. Lasertherapy and its applications in dentistry. *Pract Odontol* 1989; 10: 10-16.
30. Turhani D, Scheriau M, Kapral D, Benesch T, Jonke E, Bantleon HP. Pain relief by single low-level laser irradiation in orthodontic patients undergoing fixed appliance therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130: 371-377.
31. Verma SK, Maheshwari S, Singh RK, Chaudhari PK. Laser in dentistry: An innovative tool in modern dental practice. *Natl J Maxillofac Surg* 2012; 3: 124-132.
32. Kawakami T, Ibaraki Y, Haraguchi K, Odachi H, Kawamura H, Kubota M, et al. The effectiveness of GaAlAs semiconductor laser treatment to pain decrease after irradiation. *Higashi Nihon Shigaku Zasshi* 1989; 8: 57-62.
33. Basford JR. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med* 1995; 16: 331-342.
34. Qadri T, Miranda L, Tuner J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 714-719.
35. Amorim JC, de Sousa GR, de Barros Silveira L, Prates RA, Pinotti M, Ribeiro MS. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 588-594.
36. Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, d'Hoedt B. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 353-358.
37. van Breugel HH, Bar PR. Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photo-biomodulation of human fibroblasts in

- vitro. *Lasers Surg Med* 1992; 12: 528-537.
38. Ozcelik O, Cenk Haytac M, Kunin A, Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 250-254.
39. AboElsaad NS, Soory M, Gadalla LM, Ragab LI, Dunne S, Zalata KR, et al. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of infra-bony defects (a clinical study). *Lasers Med Sci* 2009; 24: 387-395.
40. Doğan GE, Demir T, Orbak R. Effect of low-level laser on guided tissue regeneration performed with equine bone and membrane in the treatment of infrabony defects: a clinical study. *Photomed Laser Surg*. 2014 Apr;32(4):226-31. Doi: 10.1089/pho.2013.3664.
41. Stein E, Koehn J, Sutter W, Wendtlandt G, Wanschitz F, Thurnher D, et al. Initial effects of low-level laser therapy on growth and differentiation of human osteoblast-like cells. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 112-117.
42. Nissan J, Assif D, Gross MD, Yaffe A, Binderman I. Effect of low intensity laser irradiation on surgically created bony defects in rats. *J Oral Rehabil* 2006; 33: 619-924.
43. Hakkı SS, Bozkurt B. Effects of different setting of diode laser on the mRNA expression of growth factors and type I collagen of human gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci* 2012; 27:325-331.
44. Weber JB, Pinheiro AL, de Oliveira MG, Oliveira FA, Ramalho LM. Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft. *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 38-44.
45. Tanner AC, Socransky SS, Goodson JM. Microbiota of periodontal pockets losing crestal alveolar bone. *J Periodontal Res* 1984; 19: 279-291.
46. Adriaens PA, Edwards CA, De Boever JA, Loesche WJ. Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *J Periodontol* 1988; 59: 493-503.
47. Allaker RP, Douglas CW. Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 8-13.
48. Dickers B, Lamard L, Peremans A, Geerts S, Lamy M, Limme M, et al. Temperature rise during photo-activated disinfection of root canals. *Lasers Med Sci* 2009; 24: 81-85.
49. Bhatti M, MacRobert A, Meghji S, Henderson B, Wilson M. A study of the uptake of toluidine blue O by *Porphyromonas gingivalis* and the mechanism of lethal photosensitization. *Photochem Photobiol* 1998; 68: 370-376.
50. Bevilacqua IM, Nicolau RA, Khouri S, Brugnera A, Jr., Teodoro GR, Zangaro RA, et al. The impact of photodynamic therapy on the viability of *Streptococcus mutans* in a planktonic culture. *Photomed Laser Surg* 2007; 25: 513-518.
51. Prates RA, Yamada AM, Jr., Suzuki LC, Eiko Hashimoto MC, Cai S, Gouw-Soares S, et al. Bactericidal effect of malachite green and red laser on *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Photochem Photobiol B* 2007; 86: 70-76.
52. Soukos NS, Hamblin MR, Hasan T. The effect of charge on cellular uptake and phototoxicity of polylysine chlorin(e6) conjugates. *Photochem Photobiol* 1997; 65: 723-729.
53. Bhatti M, Nair SP, MacRobert AJ, Henderson B, Shepherd P, Cridland J, et al. Identification of photolabile outer membrane proteins of *Porphyromonas gingivalis*. *Curr Microbiol* 2001; 43: 96-99.