

3

광역학요법을 이용한 치주염치료 - 체계적 문헌고찰 및 메타분석

한국보건 의료연구원 신의료기술평가본부, 인하대학교

모진아

ABSTRACT

Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment - Systematic review and Meta-analysis

National Evidence-Based Health Care Collaborating Agency, Inha University
Jin-A, Mo

Objectives: Photodynamic therapy has been proven to promote additional clinical and microbiological benefits in the treatment of chronic periodontitis and aggressive periodontitis. The purpose of this study is to assess the effectiveness of the photodynamic therapy for patient with periodontitis.

Methods: We searched the eight Korean databases and Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Library. Total 300 studies were searched and 13 studies were included in the final assessment. Each of the stages from literature search and extraction of data were carried out independently by 2 researchers. We used tools of Scottish Intercollegiate Guidelines Networks for assessment of the quality of studies.

Results: The safety of the photodynamic therapy was assessed by bleeding. The effectiveness of the photodynamic therapy was assessed by the reduction of Probing pocket depth (PPD) and the gain of Clinical attachment level (CAL). The mean difference of PPD was 0.46(95% CI 0.09~0.82), ($p=.01$).). The mean difference of CAL was 0.49(95% CI 0.12~0.86), ($p=.003$).

Conclusion: The additional use of Antimicrobial Photodynamic Therapy for Periodontitis caused hemorrhage to similar extents to conventional treatment modalities, where scaling and root planing are solely performed, in patients with periodontitis who are expected to have a lower degree of treatment response to non-surgical or surgical periodontal therapies (implant or refractory periodontitis) and those where there is a concern for the possible occurrence of antimicrobial side effects or resistance. This indicates that there are no problems with its safety. But there were no consistent reports about the effects of the additional use of photodynamic therapy. This led to a decision that the safety and efficacy of the current technology deserve further studies (Recommendation rating of A, Classification of technology II-a).

Key words : Photodynamic therapy, periodontitis

Corresponding Author

모진아(한국보건 의료연구원 & 인하대학교, mo1102@neca.re.kr)

연구비수혜 : 본 연구는 2015년 보건복지부 연구비 지원을 받은 연구이다.

공지사항 : 신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2015년 8월 10일 보건복지부에 보고되었으며, 상세한 내용은 신의료기술평가본부 홈페이지(<http://nhnta.neca.re.kr/>)를 통해 확인이 가능하다.

I. 서론

치주질환은 인간의 구강조직을 파괴하는 구강병으로 알려져 있으며 치은출혈과 종창, 치주낭의 형성, 치주 부착의 상실, 치조골의 파괴 및 구취와 같은 다양한 임상적인 증상을 나타내고 치아상실의 주요 원인이다^{1,2)}. 치주질환에 관련된 요인으로는 유전적 요인, 식이 요인, 면역학적 요인, 미생물에 의한 요인 및 생활 습관 등이 있으며^{3,4)}, 치료는 구강위생관리교육, 원인 요소의 제거 및 주기적인 유지관리치료의 순서로 진행되며, 치료방법으로는 치석제거술(스케일링), 치근활택술, 화학요법제의 사용과 같은 비외과적(non-surgical) 치주치료와 치은연하소파술, 치은절제술, 치주판막술(flap surgery)와 같은 외과적 치주치료가 있다⁵⁾.

광역학요법을 이용한 치주염치료는 기계적인 비외과적·외과적 치주치료 효과가 낮은 치주염환자(임플란트 시술 환자, 난치성 치주염 등) 및 항생제 부작용 혹은 내성이 우려되는 치주염환자를 대상으로 치석제거술 및 치근활택술 후 광역학요법을 추가로 시행하여 박테리아층을 파괴하고 치근면 표면의 내독소를 무독화하는 치주염 시술이다. 이를 위해 광역학요법은 치석제거술 및 치근활택술 후 치료가 필요한 치주낭에 photosensitizer(Methyleneblue)을 일정량 주입한 후에 주성분인 약물이 치료부위의 세균 및 biofilm 주변 점착되기 위해 10~20초간 시간 경과 후 저출력 레이저(광역학요법시행)를 photosensitizer이 점착된 부위의 치아와 잇몸 사이에 레이저 tip을 넣고 1분간 조사하여 치료하는 방법이다. 하지만 지금까지 보고된 문헌들을 살펴보면, 기존의 문헌 발표 시 4~7편의 문헌이 확인되었으나 이후 추가된 문헌들이 5~8편으로 의료결과가 바뀔 개연성이 있다고 판단되어 현재 시점에서 발표된 문헌들을 바탕으로 해당 시술의 효과를 확인하는 것이 필요하다고 판단되어 본 연구에서는 현 시점에서의 문헌들을 확인하여

동 시술의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

II. 평가 대상 및 방법

광역학요법을 이용한 치주염치료의 안전성 및 유효성의 평가는 코크란 연합(Cochrane collaboration)의 중재법에 대한 체계적 문헌 고찰 핸드북⁶⁾ 및 PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 그룹이 제시한 체계적 문헌 고찰 보고지침⁷⁾에 따라 동 시술의 안전성과 유효성에 대해 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 모든 평가방법은 동 시술의 평가 목적을 고려하여 대한치과의사협회 및 보건복지부 산하 신의료기술평가위원회에서 추천한 치주과 2인, 구강내과 2인, 치과보존과 1인, 근거기반의학과 2인 총 7인으로 구성된 소위원회와 임상현장을 고려하여 종합적으로 재평가하고 정리하였다.

1. 문헌고찰을 통한 도출과정

체계적 문헌고찰의 문헌검색은 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library의 국외데이터베이스를 이용하여 2015년 4월 10일 최종 검색을 완료하였다. 먼저, 2015년 3월 13일 Ovid-EMBASE 및 Ovid-MEDLINE에서 ‘((therapy OR treatment).mp.) AND(antimicrobial photodynamic.mp.)’의 검색어로 조합하여 검색된 문헌 147개의 초록을 검토하여 Patients-Intervention-Comparators-Outcomes(PICO) 및 검색전략 초안을 작성하였다.

대상환자는 치주염환자였으며, 중재시술은 치석제거술 및 치근활택술 후 광역학요법을 이용한 치주염치료였다. 이에 대해 소위원회에서는 산화·환원표지자

염료 및 레이저 종류에 따라 의료결과가 바뀔 개연성이 있어 광역학요법은 methyleneblue와 diode 레이저를 이용한 것으로 제한하여 평가하기로 하였다. 비교시술은 치석제거술 및 치근활택술이었다. 의료결과는 안전성과 유효성으로 나누어 평가하였다. 안전성은 시술 관련 합병증(출혈, 발열, 발적)으로 평가하였고, 유효성은 치주상태개선으로 임상적 부착수준 변화량, 탐침깊이 변화량으로 보았다. 또한, 유효성 변수 중 임상적 부착수준 변화량을 주요 유효성변수로 정하였다.

국내문헌은 “광역학요법” 등과 같은 관련 검색어를 위주로 한 검색전략을 통해 8개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하여 검색하였으나, 관련문헌은 검색되지 않았다. 국외 문헌은 Ovid-MEDLINE과 Ovid-EMBASE를 이용하여 Table 1과 같은 검색전략을 도출하였으며, 그 외 Cochrane Library 및 국외 데이터베이스를 이용하여 검색하였으며, 2편의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 문헌이 확인되었다.

2. 문헌 선택 및 배제 기준

1) 선택기준(inclusion criteria)

- 치주염환자를 대상으로 한 연구

- 치석제거술 및 치근활택술 후, 광역학요법(methyleneblue와 diode 레이저)을 이용한 치주염치료를 수행한 연구
- 무작위 비교시험연구를 수행한 연구
- 적절한 비교시술과 비교된 연구
- 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구
- 12주 이상 추적관찰을 수행한 연구

2) 배제기준(exclusion criteria)

- 동물 치료 및 전임상시험 연구
- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구
- 원자가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter, comment, opinion pieces, review, congress or conference material, guideline, note, news article, abstract, etc.)

총 300개의 문헌을 검색하였고, 그 후 위와 같은 문헌 배제 기준에 해당하는 177개 문헌과 중복검색자료 110편을 포함하여 총 287개 문헌이 제외되어 총 13편(무작위 비교시험연구 13편)의 연구가 최종 평가의 대상에 포함되었다(Figure 1).

소위원회에서는 동일한 자료에 기초를 둔 논문을 포함할 경우 분석결과에 편향을 초래할 우려가 있으므로

Table 1 Ovid-MEDLINE and EMBASE Search Strategy

PICO	No	Search term	Searched literature (n)	
			MEDLINE	EMBASE
Patients	1	Periodontitis/ OR Periodontal Diseases/ OR Periodont*.mp.	70,026	86,044
Intervention	2	photodynamic therapy.mp. OR Photochemotherapy/ OR PDT.mp.	16,408	25,676
	3	1 AND 2	145	191
Human	4	ANIMALS/	5,438,838	1,640,289
	5	HUMANS/	13,834,016	15,596,464
	6	4 NOT (4 AND 5)	3,926,996	1,237,846
	7	3 NOT 6	122	178
TOTAL			122	178

PICO, Patients- Intervention- Comparators-Outcomes

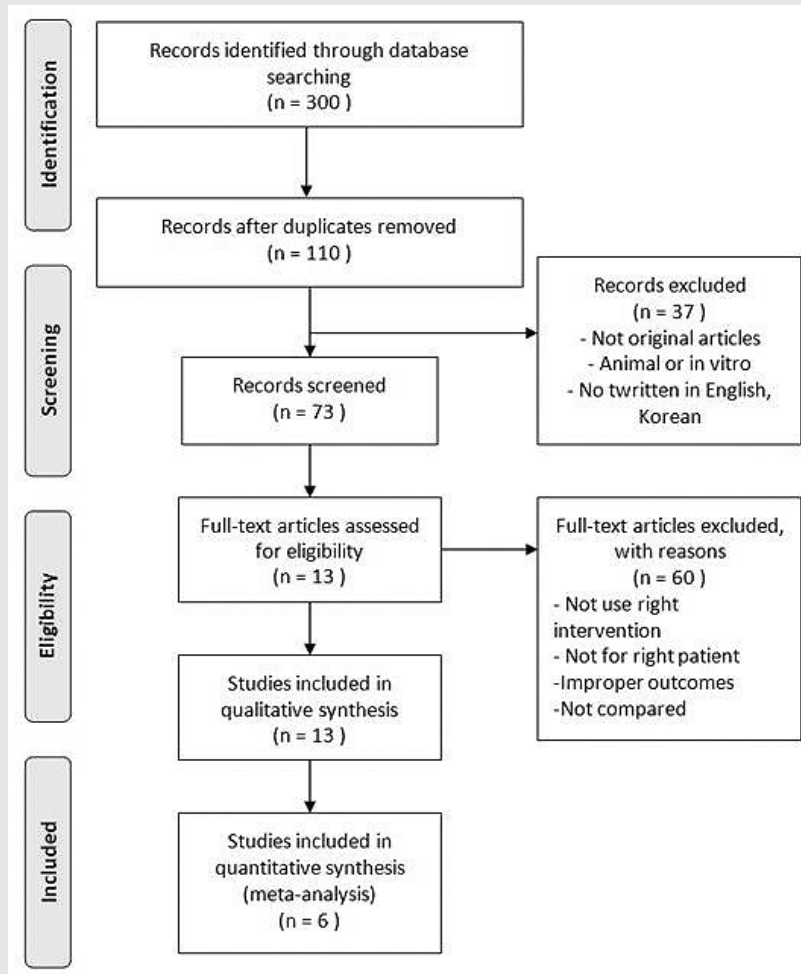


Fig. 1. PRISMA 2009 Flow diagram

로, 기존 체계적 문헌고찰 문헌의 검색 데이터베이스, PICO, 선택배제 기준 등에 대해 세밀하게 검토하였다. 그 결과 대상환자가 동일하고 선택기준은 적절하나, 두 편의 체계적 문헌고찰의 검색어가 다르고 선택 문헌에 일부 차이가 있어 동 평가의 연구의 배경으로만 활용하기로 하였다.

3. 문헌의 질 평가

선택된 문헌의 질 평가 도구는 영국 Scottish

Intercollegiate Guidelines (SIGN)의 “methodology checklist”⁸⁾를 채택하였다. 문헌 검색부터 선택기준 적용 및 자료 추출까지 각 단계는 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였으며 이에 따라 근거의 수준(Table 2)과 권고의 등급을 선정하였다(Table 3).

4. 자료추출

평가에 포함된 문헌이 한 유형으로만 한정되지 않아

Table 2 Levels of Evidence⁹⁾

1++	• High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	• Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	• Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	• High quality systematic reviews of case control or cohort studies
	• High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	• Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	• Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	• Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	• Expert opinion

RCT, a randomized controlled trial

Table 3 Grades of Recommendations²²⁾

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

RCT, a randomized controlled trial

자료의 추출은 여러 차례 반복되었다. 자료 추출은 2명의 평가자가 각각 중복하여 분석하였으며, 연구를 진행하면서 나타난 문제점을 토의하는 과정을 여러 차례 반복하였다. 동 과정에서 문헌에 기술된 내용과 결과에 영향을 주는 연구대상의 특성 및 필수적으로 기술되어야 하는 유효성에 대한 자료를 구분하였다. 1차 자료 추출은 2명의 평가자가 각각 중복하여 분석하였고, 이후 관련 전문가 5인과 함께 연구 회의를 통해 나타난 문제점을 토의하고 자료 추출 과정을 재차 수행하였다.

5. 통계

소위원회에서는 전체 결과 확인 후, 탐침 깊이 5mm 이상 환자들을 대상으로 세부군 분석을 시행하

기로 하였다. 또한, 연구들에서 얻어진 결과는 메타분석(Revman version 5.0)을 사용하여 분석하고 질 평가 결과 ‘-’인 문헌은 메타분석에서 제외하기로 하였으며, 이질성의 크기는 I^2 으로 분석하고 50%를 기준으로 랜덤효과모형과 고정효과모형을 선택하여 분석하였다⁶⁾.

Ⅲ. 결과

선택된 문헌은 총 13편^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)}으로 연구유형은 모두 무작위 비교시험연구였다. 평가에 선택된 문헌을 근거수준, 출판연도의 역순으로 제시하였으며, 표 4.1과 같다. 평가에 선택된 문헌에서 사용한 광역학요법 레이저기기는 Periowave 외

에도 PHELBO(독일, 캐나다), CNI(중국)가 있다.

1. 안전성

광역학요법을 이용한 치주염치료의 안전성 검토를 위해 총 11편의 문헌에서 시술 관련 합병증을 확인하였다. 시술관련합병증으로는 출혈, 발열, 발적으로 평가하고자 하였으나, 발열이나 발적을 보고한 문헌은 없어 확인할 수 없었다.

6편의 문헌(156명)에서는 시술 후 시술 부위 잇몸에서 발생하는 출혈 정도를 %로 확인한 결과 시술 전 60.42~100.0%에서 3개월 후 출혈 정도가 14.7~49.0%로 감소하였지만 통계적으로는 일관된 결과를 보고하지 않았다. 6개월 후의 출혈 정도는 1편의 문헌에서 50.0±50.0%로 감소한 것으로 보고하였지만 대조군과 유의한 차이가 없었다($p=.351$). 3편의 문헌(39명)에서는 출혈 정도를 FMBS(Full mouth bleeding score)로 확인한 결과, 중재 전 15~54점에서 3개월 후에는 11~22.30점으로 줄었으나, 대조군과 비교하여 통계적 유의성은 일관된 결과를 보고하지 않았다($p=.454$, $p<.05$). 6개월 후에는 10~12점으로 보고하였으나 대조군과 비교한 통계적 유의성은 일관되게 보고하지 않았다($p=.041$, $p<.001$). 2편의 문헌에서(44명)는 출혈 감소 환자수를 보고하였으나, 모두 출혈 감소 환자수가 대조군과 유의한 차이가 없었다($p=NS$).

출혈 정도에 대해 보고한 연구의 수가 충분하여 메타분석을 시행하고자 하였으나, 출혈에 대해 보고한 지표들이 도구를 이용한 점수, %, 출혈 환자 수 등으로 모두 달라 하나의 결과 지표로 변환하여 통합하는 메타분석은 시행할 수는 없었다. 하지만, 모두 출혈에 대해 설명하고 있었으며 방향성은 확인할 수 있었다.

2. 유효성

광역학요법을 이용한 치주염치료의 유효성 확인을 위해 총 12편의 문헌에서 임상적 부착수준 변화량과 탐침깊이 변화량을 확인하였다. 소위원회에서는 탐침깊이 5mm를 기준으로 세부군 분석을 시행하기로 하였으나, 개별 문헌에서 5mm를 기준으로 결과값을 구분할 수 없어, 세부군 분석은 시행할 수 없었다.

임상적 부착수준의 변화량은 12편의 문헌(치주염환자 178명)에서 시술 전 임상적 부착수준 3.39~11.93mm인 환자들을 대상으로 시술 3개월 후(9편) 0.29~2.5mm 증가한 것으로 보고하였으나 통계적 유의성에 대해서는 4편은 유의하게 증가한 것으로 보고하였고 4편의 문헌에서는 대조군과 비교하여 유의하게 증가하지 않은 것으로 보고하였다. 통합 mean difference는 0.27(95% CI -0.07~0.60)였으며 대조군과 비교하여 변화량이 통계적으로 유의하게 증가하지 않았다($p=.12$). 6개월 후(4편)는 0.7~2.5mm 증가한 것으로 보고하였으나 대조군과

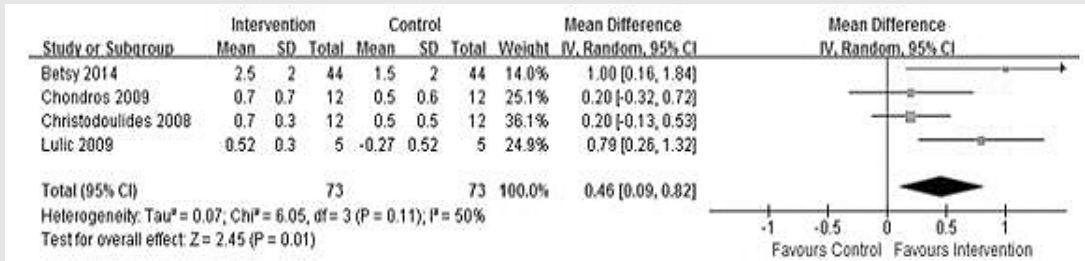


Fig. 2. Pooled results of clinical attachment

의 통계적 유의성에 대해서는 2편의 문헌에서는 유의하게 증가한 것으로 보고하였고 2편의 문헌에서는 유의하게 증가하지 않은 것으로 보고하였다. 중재 6개월 후의 임상적 부착수준 변화량에 대해 보고한 연구는 총 4편(중재군 73명, 대조군 73명)이며, 랜덤효과를 적용하여 통합 mean difference는 0.46(95% CI 0.09~0.82)이고 통계적으로 유의하게 증가하였다($p=.01$).

탐침깊이의 변화량은 총 12편의 문헌(치주염환자 193명)에서 시술 전 탐침깊이 2.43~6.20mm 인 환자들을 대상으로 시술 3개월 후(10편) 0.39~2.4mm 감소한 것으로 보고하였으나 대조군과의 통계적 유의성에 대해서는 4편은 유의하게 감소한 것으로 보고하였고 4편의 문헌에서는 유의하게 감소하지 않은 것으로 보고하였다. 통합 mean difference는 -0.35(95% CI -0.65~-0.06)였으며 대조군의 변화량과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였다($p=.02$). 6개월 후의 변화에 대해서는 6편의 문헌에서 0.67~2.7mm 감소한 것으로 보고하였으나 대조군과 비교한 통계적 유의성에 대해서는 2편의 문헌에서는 유의하게 감소한 것으로 보고하였고, 4편의 문헌에서는 유의하게 감소하지 않은 것으로 보고하였다. 중재 6개월 후의 탐침깊이의 변화량에 대해 보고한 연구는 총 6편(중재군 117명, 대조군 117명)이며, 랜덤효과를 적용하여 통합 mean difference는 -

0.49(95% CI -1.12~0.14)이며 통계적으로 유의하게 감소하지 않았다($p=.13$).

IV. 고찰

안전성에는 문제가 없는 것으로 나타났다. 유효성에 대해서는 총 12편의 문헌으로 평가하였다. 임상적 부착수준의 변화량은 12편의 문헌(치주염환자 178명)에서 시술 전 임상적 부착수준 3.39~11.93mm 인 환자들을 대상으로 시술 3개월 후(9편) 0.29~2.5mm 증가한 것으로 보고하였으나 통계적 유의성에 대해서는 문헌마다 일관되게 보고하지 않았으며, 메타분석 결과 대조군과 비교하여 변화량이 통계적으로 유의하게 증가하지 않았다($p=.12$). 6개월 후(4편)는 0.7~2.5mm 증가한 것으로 보고하였으나 이 또한 문헌마다 일관되지 않고 보고하였으나, 메타분석 결과 0.46(95% CI 0.09~0.82)정도 통계적으로 유의하게 증가하였다($p=.01$).

탐침깊이의 변화량은 총 12편의 문헌(치주염환자 193명)에서 시술 전 탐침깊이 2.43~6.20mm 인 환자들을 대상으로 시술 3개월 후(10편) 0.39~2.4mm 감소한 것으로 보고하였으나 통계적 유의성에 대해서는 일관되게 보고하지 않았으나, 메타분석 결과 -0.35(95% CI -0.65~-0.06)로 유

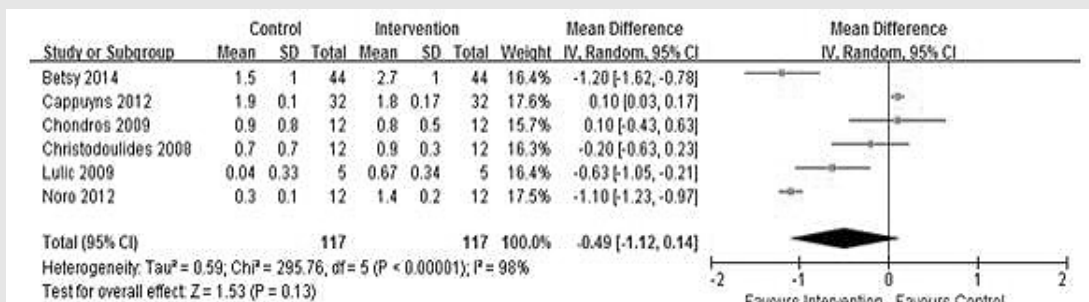


Fig. 3. Pooled results of pocket depth

의하게 감소한 것으로 보고되었다($p=.02$). 6개월 후의 변화에 대해서는 6편의 문헌에서 $0.67\sim 2.7\text{mm}$ 감소한 것으로 보고하였으나 통계적 유의성에 대해서는 일관되게 보고하지 않았고, 메타분석 결과 $-0.49(95\% \text{ CI } -1.12\sim 0.14)$ 로 통계적으로 유의하게 감소하지 않았다($p=.13$).

이에 소위원회에서는 3개월 미만의 단기간 연구 결과에서는 치석제거술 및 치근활택술만 시행한 대조군과 동등한 유효성이 있어 보이지만 광역학요법을 추가로 시행한 것에 대해 6개월 이상의 장기간의 연구 결과에서 일관된 결과를 보고하지 않아 연구가 더 필요

한 단계라는 의견이었다.

따라서, 이러한 문헌적 근거를 토대로 소위원회에서는 다음과 같이 제안하였다.

치주치료 효과가 낮은 치주염환자 및 항생제 부작용 혹은 내성이 우려되는 치주염환자를 대상으로 치석제거술 및 치근활택술만 시행하던 기존 기술에 광역학요법을 추가로 시행 시, 출혈 발생은 유사한 수준으로 안전성에는 문제가 없으나, 광역학요법 추가 시행의 효과에 대한 연구 결과가 일관되지 않아 장기간의 연구 결과가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다(권고등급 A, 기술분류 II-a).

참 고 문 헌

1. Ali RW, Johannessen AC, Dahlen G, Socransky SS, Skaug N. Comparison of the subgingival microbiota of periodontally healthy and diseased adults in northern Cameroon. *Journal of Clinical Periodontology*. 1997; 24: 830-835.
2. Haffajee AD, Socransk SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal disease. *Periodontology* 2000. 1994; 5:78-111.
3. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005; 366: 1809-1820.
4. Loomer PM. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2004; 34: 49-56.
5. Korean academy of periodontology. Available from URL from: <http://www.kperio.org>.
6. Hoggins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-269.
8. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>, 2011
9. Al-Zahrani MSA. Photodynamic therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis in smokers. *Saudi Medical Journal* 2011; 32: 1183-1188.
10. Andersen RL. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *Journal of Clinical Dentistry* 2007; 18: 34-38.
11. Betsy J, Prasanth CS, Baiju K. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 2014; 41: 573-581.
12. Braun AD. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 2008; 35: 877-884.
13. Campos GNP. The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: A randomized controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science* 2013; 28: 317-324.
14. Cappuyns IC. Treatment of residual pockets with photodynamic therapy, diode laser, or deep scaling. A randomized, split-mouth controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science* 2012; 27: 979-986.
15. Chondros PN. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: A randomized controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science* 2009; 24: 681-688.
16. Christodoulides NN. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Periodontology* 2008; 79: 1638-1644.
17. Lulic MLG, I. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: A proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 2009; 36: 661-666.
18. Macedo GDO. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: A randomized, controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science* 2014; 29: 881-886.
19. Noro Filho GAC. PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: A split-mouth, randomized clinical trial. *Lasers in Surgery and Medicine* 2012; 44: 296-302.
20. Polansky RH. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 2009; 36: 575-580.
21. Sigusch BWE. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in *Fusobacterium nucleatum*-infected periodontitis patients. *Journal of Periodontology* 2010; 81: 975-981.
22. Health Insurance Review Agency. A Study on the Construction and Management of Health Technology Assessment System. Seoul: Health Insurance Review Agency. 2005; 227-228.