لیزرپزشکی؛ ۱۳۹۰، دورهٔ ۸، شمارهٔ ۱، صفحات: ۴۵-۳۵.

مقاله مروری

کاربرد فتودینامیک تراپی در عفونت‌های موضعی

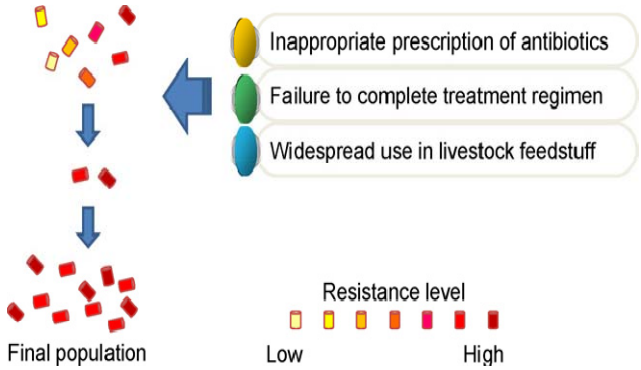
ترجمه: سیده آسیه رحیمی، دندانپزشک، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران

Tiahong Dai [1, 2], Ying-Ying H [1,2,3], Michaflr H [1,2,4].

مقدمه

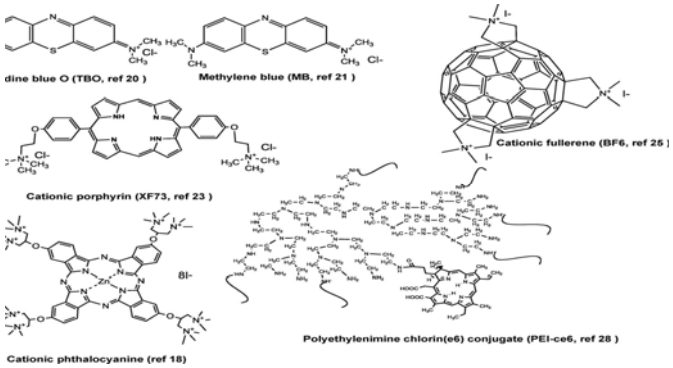
افزایش سوش‌های باکتریایی مقاوم به آنتی‌بیوتیک احتمالاً پایان دوره‌ای است که بیش از ۵۰ سال گذشته به نام عصر آنتی‌بیوتیک نامیده شد [۱ و ۲]. یک باکتری، بسیار سریع تکثیر می‌شود و جهش به زندگی میکروب در حضور آنتی‌بیوتیک کمک می‌کند. بنابراین عناصر ژنتیکی قابل انتقال مانند پلاسمیدهای کدکنندهٔ آنزیم‌های مقاوم و پمپ‌های جریانی[1] می‌توانند بین گونه‌های مختلف انتقال یابند. تجویز بی‌دلیل آنتی‌بیوتیک‌ها بالاخص در مورد بیماری‌های ویروسی، کامل نکردن رژیم درمانی آنتی‌بیوتیک توسط برخی از بیماران و گسترش استفاده از آنتی‌بیوتیک در احشام موجب تشدید مشکل انتخاب آنتی‌بیوتیک در گونه‌های مقاوم گردیده است (شکل ۱) [۳].

افزایش گونه‌های مقاوم به چند آنتی‌بیوتیک موجب گردیده است که تحقیقات وسیعی برای یافتن درمان‌های ضدباکتریایی جایگزین انجام شود.



شکل۱: مقاومت دارویی نسبت به آنتی بیوتیک‌ها

فتودینامیک‌تراپی شامل استفاده از رنگ‌های غیرسمی یا مواد حساس به نور[2] در ترکیب با نور غیرمضر مرئی است که به‌کارگیری نور در طول موج خاصی می‌تواند موجب تحریک PS گردد [۴]. PS تحریک شده در حضور اکسیژن، انرژی یا الکترون‌ها را به مولکول اکسیژن انتقال می‌دهد که به تولید فرآورده‌های اکسیژن تحریکی (ROS) مانند اکسیژن منفرد (Single) و یا رادیکال‌های هیدروکسیل می‌انجامد. این گونه‌ها توانایی کشتن سلول‌ها را دارا می‌باشند [۵]. کشته شدن میکروارگانیسم‌های پاتوژن پروسه، غیرفعال کردن فتودینامیکی (PDI)[3] [۶] یا فرآیند حذف به‌واسطهٔ نور[4] نام دارد [۷]. همچنین در زمینه دندانپزشکی، گندزدایی به واسطهٔ نور (PAD)[5] نامیده می‌شود [۸].



شکل ۲: چگونگی عملکرد حساسگر نوری و بافت

PDI ممکن است برای کشتن و حذف پاتوژن‌هایی که در حال آلوده کردن بافت هستند، روش جدیدی باشد [۹]. در تمامی مطالعاتی

[1] Efflux pumps

[2] Photosensetizer
[3] Photodynamic inactivation
[4] Lethal Photosensitization
[5] Photo-activated disinfection

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

که PDI را بر روی باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک انجام داده‌اند، یافتند که از نظر حساسیت به PDI این باکتری‌ها شبیه به انواع غیرمقاوم [۱۰] و یا حساس‌تر از آن‌ها می‌باشند [۱۱]. به‌علاوه هنوز امکان ایجاد باکتری‌های مقاوم به PDI وجود ندارد [۱۲].

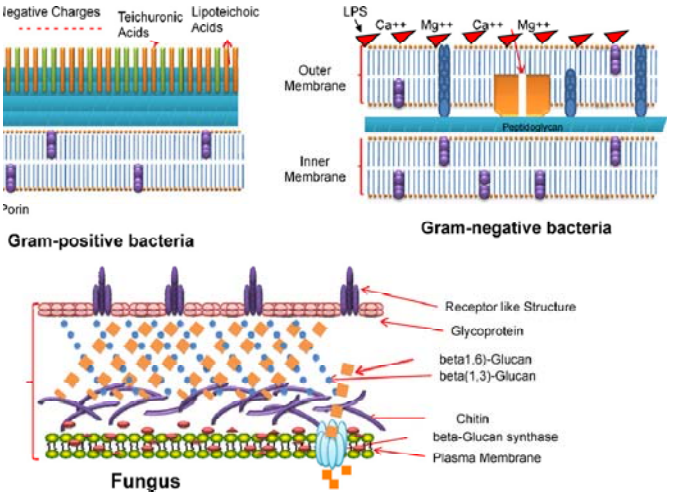
PDI همواره برای عفونت‌های موضعی به‌کار می‌رود نه برای عفونت‌های سیستمیک مانند باکتریمیا. کاربرد PDI در سرطان به‌صورتی است که PS در جریان خون تزریق می‌شود و در تومور تجمع می‌یابد. اعتقاد ما بر این است که در عفونت‌های موضعی می‌توان از روش‌های آزادسازی موضعی PS مانند به‌کارگیری موضعی ماده، تزریق تدریجی، تزریق بینابینی و یا آزادسازی آئروسل‌ها استفاده نمود. مسئلهٔ کلیدی که می‌توان به آن اشاره کرد تأثیر درمان در تخریب تعداد زیادی از پاتوژن‌های ایجادکنندهٔ بیماری و ویژگی انتخاب‌گری مؤثر حساسگر نوری نسبت به میکروب در مقابل سلول‌های پستانداران است که می‌تواند تخریب کمتر بافت میزبان را در پروسهٔ درمان درپی داشته باشد و از رشد مجدد تعداد کمی از باکتری‌های باقی مانده جلوگیری نماید.

از اوایل قرن گذشته که PDT شناخته شده است میکروب‌های خاصی با استفاده از ترکیب نور و حساسگر نوری در invitro از بین رفته‌اند [۱۳]. در طی سال‌های اخیر گزارش‌های دیگری مبنی بر باکتری‌های غیرفعال شده یا از بین رفته توسط نور و حساسگرهای نوری مختلف وجود دارد [۹].

در سال ۱۹۹۰ یک تفاوت اساسی در حساسیت به PDT بین باکتری‌های gr^+ و gr^- مشاهده گردید [۱۴]. به‌طور کلی یافت شدکه مولکول‌های PS کاتیونیک، آنیونیک یا خنثی می‌توانند تأثیر به‌سزایی بر روی مرگ باکتری‌های gr^+ داشته باشند، در حالی‌که تنها PSهای کاتیونیک یا شیوه‌هایی که بتوانند سد نفوذپذیری باکتری گرم منفی را به ترکیبات حساسگر نوری غیرکاتیونی نفوذپذیر نمایند، می‌توانند ده‌ها هزار از سوش‌های گرم منفی را از بین ببرند. این تفاوت در حساسیت این دوگونهٔ باکتریایی به‌وسیلهٔ فیزیولوژی آن‌ها توضیح داده می‌شود. باکتری‌های gr^+ یک غشاء سیتوپلاسمی نسبتاً متخلخل دارند که با پتیدوگلیکان و لیپوتیکوئیک اسید احاطه شده است و اجازهٔ عبور PS را می‌دهد. پوشش سلولی باکتریهای gr^- شامل یک غشاء سیتوپلاسمی داخلی و یک غشاء خارجی است که به وسیلهٔ پپتیدوگلیکان‌های حاوی پری پلاسم جدا شده‌اند. غشاء خارجی، یک سد نفوذی مؤثر بین سلول و محیط را تشکیل می‌دهد و به کاهش باند و نفوذ PS تمایل دارد [۱۵]. دیوارهٔ سلول‌های قارچی لایهٔ نسبتاً ضخیم بتاگلوکان و کیتین دارند که یک سد نفوذی متوسط (بین باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت) می‌باشد (شکل ۲).

تاکنون PDI به چندین روش بر روی باکتری‌های gr^- آزمایش شده است. Nitzan و همکارانش با استفاده از نانوپپتید Poly Cathionic Peptide Polymixin B نفوذپذیری غشاء خارجی gr^-ها را افزایش دادند و با نفوذ PS به درون سلول، درجایی که اکسیژن واکنشی تحت نور تولید می‌شد، تخریب‌های وسیعی را ایجاد کردند [۱۴].

روش دیگری که به‌وسیلهٔ Bertoloni [۱۶] و همکارانش انجام شد استفاده از EDTA برای تجزیهٔ LPS یا القاء توانایی انجام PDI به‌وسیلهٔ هماتوپورفیرین یا فتالوسیانین برروی E.coli و کلبسیلانومونیای حساس شده با کلسیم کلراید بود.



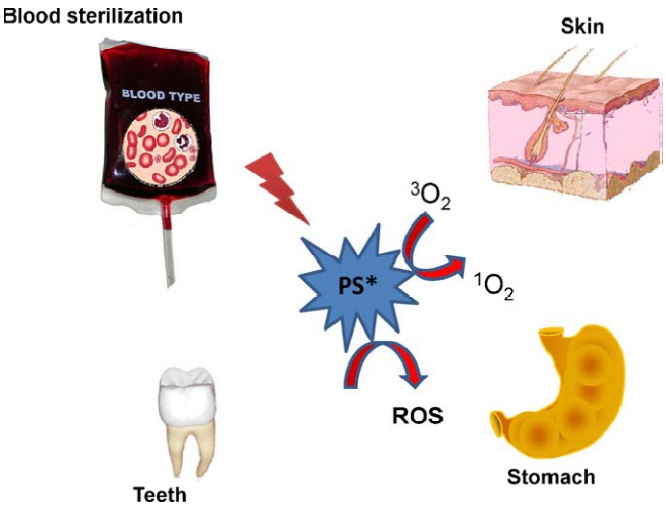
شکل ۳: ساختار مولکولی چند حساسگر نوری

روش دیگر استفاده از یک مولکول PS به همراه یک یا چند شارژ داخلی مثبت است که به‌وسیلهٔ اتم‌های نیتروژن چهارتایی ایجاد می‌شود [۱۹-۱۷]. رنگ‌های فنوتیازینوم مانند تولوئیدین بلو O [۲۰]، متیلن بلو [۲۱] و رنگ‌های Azure [۲۲]، برروی دامنهٔ وسیعی از باکتری‌های gr^+ و gr^- و سلول‌های قارچی به کار برده می‌شوند. حساسگرهای نوری تتراپیرول کاتیونیکِ حاوی گروه‌های چهارتایی براساس شالوده‌هایی مانند پورفیرین‌ها [۱۷ و ۲۳]، فتالوسیانین‌ها [۱۸ و ۲۲] و حتی مولکول‌های اسفریکال C60 [۲۵] ساخته شده‌اند. آخرین روشی که مورد بحث قرار می‌گیرد شامل اتصالات کوالانتی یک حساس‌گر نوری غیرکاتیونیک مانند کلرین (e6) به یک مولکول پلیمر حاوی گروه‌های آمین مانند پلی‌لیزین [۲۶ و ۲۷] یا پلی‌اتیلن آمین [۲۸] می‌باشد. شکل۳ فرمول ساختاری۶ مولکول مورد بحث را نشان می‌دهد که دارای گروه‌های پایه یا کاتیونیک می‌باشند و بسیار فعال هستند. تصور می‌شود که مکانیسم فعالیت‌های همهٔ حساس‌گرهای نوری یا حساس‌گرهای پلیمری کونژوگه‌شده به‌صورت «روش جذب خودانگیخته»[۱] [۲۹] می‌باشد. در این پروسه ابتدا مولکول‌های کاتیونیک، mg^{2+} و ca^{2+} را از غشاء خارجی که از آن به‌عنوان یک لنگرگاه برای مولکول‌های LPS با شارژ منفی استفاده می‌کنند،

[۱] Self–promoted uptake pathway

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

جابه‌جا می‌نمایند و غشاء خارجی ضعیف و به آرامی نفوذپذیر می‌شود و به‌دنبال آن جذب حساس‌گر نوری و تخریب سد نفوذی افزایش می‌یابد [۱۵]. یکی از نگرانی‌های موجود، انتخابگری حساسگرهای نوری کاتیونیک نسبت به سلول‌های میکروب در مقابل سلول‌های پستانداران است [۳۰]. تصور می‌شود مولکول‌های کاتیونیک به آرامی توسط سلول‌های میزبان و به‌وسیلهٔ پروسهٔ اندوسیتوز جذب می‌شوند درحالی‌که جذب آن‌ها توسط سلول‌های باکتری نسبتاً سریع می‌باشد. بنابراین اگر نوردهی در فاصلهٔ زمانی کوتاهی پس از به‌کار بردن حساس‌گر نوری انجام شود، میزان تخریب بافتی میزبان کاهش خواهد یافت.



شکل۴: ساختار باکتری‌های گرم مثبت، گرم منفی و قارچ

از بین بردن میکروب‌ها در مواد بیولوژیکی و بافت زندهٔ خارج از بدن موجود زنده به‌وسیلهٔ PDT (exvivo)

از آنجایی‌که PDT باید در مکانی که به‌وسیلهٔ پروتئین، سلول، خون یا بافت زنده احاطه شده است آثار ضدمیکروبی خود را ایفا نماید، برای بازسازی محیط بدن در کلینیک از بافت زندهٔ خارج از بدن (exvivo) و مادهٔ بیولوژیکی استفاده می‌شود. شکل ۴ برخی از این بافت‌های بیولوژیکی و مواد را نشان می‌دهد.

پروتئین‌ها و سلول‌ها: طبق یافته‌های محققین اگر باکتری در سالین یا محیط‌های با تجمع کمتر پروتئین کاشته شود، PDI مؤثرتر خواهد بود [۳۱]. محیط‌های غنی از پروتئین یا آلبومین سرم گاوی اثر آن‌را کاهش خواهند داد. Wilson & Pratten [۳۲] یافتند که استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) در حضور آلومینیم فتالوسیانین دی سولفونات، نور و سرم اسب ۱۰ برابر کمتر از بین می‌روند.

Lambrecht و همکارانش [۳۳] نیز نتایج مشابهی را نشان دادند و بیان نمودند که از بین رفتن S.aureus aeruginosa و c.albicans در حضور پلاسمای انسانی و سرم و همچنین به‌کارگیری cationic5-phenyl-10, 15,20-tris (N-methyl4-pridyl) porphyrin chloride و نور سفید 30mwcm2 کاهش یافت. Street و همکارانش [۳۴] در پی پاسخ به این سؤال برآمدند که آیا PDI به‌وسیله متیلن بلو می‌تواند تعداد MRSA رشدکننده روی پوست مصنوعی (ساخته شده از کراتینوسیت‌های به‌دست آمده از اپیدرم انسانی و فیبروبلاست‌های پوستی در یک محیط کشت هوازی که منجر به تشکیل درم و اپیدرم می‌گردد و در مدل‌های با ضخامت کامل پوست اپیتلیالیزه انسانی دیده می‌شود) را کاهش دهد؟ کاربرد MB به‌تنهایی کاهش اندکی را در MRSA زنده نسبت به گروه کنترل درمان نشده نشان داد. در حالی‌که این کاهش در مورد PDT بلافاصله پس از درمان چشمگیر بود و در ۲۴ ساعت پس از درمان تقریباً استریل شد.

استریل کردن خون: استفاده از PDT از سال ۱۹۹۲پس از اولین آزمایش Red cross جایگاه ویژه‌ای یافت. انتقال HBV, HCV و HIV از قدیم نیز صورت می‌پذیرفته است. هرچند هنوز هم خطر آلودگی از طریق فرآورده‌های خونی مانند پلاکت و RBC وجود دارد. این خطر ناشی از ناتوانی تست‌های سرولوژیکی برای تشخیص عفونت ویروسی در مدت "window" می‌باشد.

Mohr و همکارانش [۳۵] غیرفعال کردن HBV, HIV, HCV و پاراویروس B10 را در محصولات پلاسما به‌وسیلهٔ MB در دامنهٔ µm گزارش نمودند. ویروس West Nile هم می‌تواند غیرفعال شود [۳۶]. رنگ تیونین در ترکیب با نور زرد و UVB برای استریل کردن غلظت‌های پلاکت استفاده می‌شود [۳۷]. Ben-Hur و همکارانش از فتونوسیانین‌ها و نور قرمز برای غیرفعال کردن پاتوژن‌ها در RBC تغلیظ‌شده استفاده نمودند [۳۸] RBCC نشان دادند که این شرایط می‌تواند ویروس، انگل‌های خونی(Trypanosoma cruzi(Chagas و پلاسمودیوم فالسی پاروم (malaria) را تا سطح غیرقابل تشخیص کاهش دهد (>4log10kill). از تخریب RBC درحین درمان می‌توان به‌وسیله افزایش شار نور تا ۸۰ mw/cm2 و گلوتاتیون‌های از بین برنده رادیکال‌های آزاد و ویتامین E در مدت تابش نور جلوگیری کرد [۳۹].

پوست: Maisch و همکارانش [۴۰] اثرات نفوذی و آنتی باکتریال XF73 (حساسگر نوری کاتیونیک پورفیرینی) را در مقابل MRSA با استفاده از پوست خوک بررسی کردند. آن‌ها از دو روش استفاده کردند:

۱- ابتدا باکتری را در محلول XF73 قرار دادند و سپس آن‌را بر روی پوست exvivo خوک قرار دادند.

۲- در این روش باکتری را روی پوست قرار دادند و سپس XF73 را برای یک ساعت با یک پانسمان بر روی پوست گذاشتند. XF73 فقط در لایهٔ استراتوم کرنئوم وجود داشت. photoinactivation در روش

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

اول ۱۰ log ۳ < کاهش در S.aureus را در پی داشت در حالی‌که نوردهی در روش دوم به میزان ۱log۱۰ باعث کاهش رشد S.aureus، مستقل از الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیک ردهٔ استفاده شده گردید.

Smijs و همکارانش [۴۱] مطالعات مشابهی مانند مطالعات ما بادرماتوفیت، Trichophyton rubrum (شایع‌ترین علت عفونت‌های قارچی سطحی) انجام دادند. آن‌ها از یک لایهٔ پوست exvivo انسانی که شامل استراتوم کورنئوم بود و آن‌را به T.rubrum آغشته کرده بودند، استفاده نمودند. حساسگرهای نوری استفاده شده شامل:

5,10,15-tris (4-methylpyridinium) -20-phenyl-21H,23H]- porphine trichloride (SylsensB) و (DP Deuteroporphyrin monomethylester mme)

و دو محیط کشت متفاوت، Dulbecco's modified Eagle و آب مقطر بود. حساسیت PDT به زمان کاربردPDT پس از کاشت اسپور بستگی داشت. با افزایش زمان PDT برای هر دو حساسگر نوری در DMEM کاهش حساسیت مشاهده گردید. تغییر محیط کشت به آب مقطر از بین رفتن قارچها را با مادهٔ Sylsen B افزایش داد و برای DP mme کاهش را دربرداشت.

دندان: تأثیر استفاده از PDT در درمان‌های اندودنتیک برروی دندان-های کشیده شده مطالعه‌گردیده است. Enterococcus faecalis یک پاتوژن بسیار شایع است که در اکثر عفونت‌های اندودونتیک راجعه دیده می‌شود [۴۲]. Fonsca و همکارانش دندان‌های تک‌ریشه را با E. faecalis آلوده نمودند و آن‌ها را برای ۴۸ساعت در ۳۵درجه سانتی‌گراد انکوبه کردند. پس از آن دندان‌ها را در یک محلول تولوئیدین بلو ۰/۰۱۲۵درصد برای ۵ دقیقه قرار دادند و از تابش نور ۶۶۰ nm و ۵۰mW بر روی آنها استفاده نمودند. کاهش تعداد باکتری‌ها (CFU) در گروه درمان شده حدود ۹۹/۹درصد بود در حالی‌که در گروه کنترل یک افزایش ۲/۶درصد مشاهده شد. Soukos و همکارانش آزمایشی مشابه انجام دادند، آن‌ها در این آزمایش از E.faecalis، متیلن بلو و یک فیبر اپتیکی با چند دیفیوزر سیلندریکی که نور ۶۶۵ نانومتر، ۳۰ J/cm2 را به صورت همگرا در ۳۶۰ درجه با طول موج منتشر می‌کرد، استفاده نمودند. پس از آن ۵۳درصد کاهش باکتری‌ها را داشتند و پس از افزایش به ۲۲۲J/cm2، این میزان به ۹۷درصد رسید. Garcezو همکارانش از PDT برای کشتن باکتری‌های گرم منفی Proteus mirabilis و Pseudomonas aeruginosa در حال رشد در کانال‌های دندان‌های کشیده شده استفاده نمودند. گونه‌های گرم منفی به صورت معمول مانند گرم مثبت‌ها یافت نمی‌شوند و از بین بردن آن‌ها سخت‌تر است و به‌علاوه می‌توان جهت بررسی میزان عفونت از bioluminescence استفاده کرد. آن‌ها مخلوطی از Polyethylenimin و Chlorin(e6) و نور لیزر دیود ۶۶۰نانومتر را که از طریق یک فیبر ۲۰۰میکرونی به ریشه دندان می‌رسید، استفاده کردند و آن را با درمان‌های معمول در اندو مقایسه نمودند. درمان‌های اندو به‌تنهایی bioluminescence را در حدود ۹۰درصد کاهش داده بود درحالی‌که PDT به‌تنهایی به میزان ۹۵درصد باعث کاهش bioluminescence شده بود. ترکیب درمان‌های اندو و PDT بیولومینسنس را به بیش از ۹۸درصد کاهش داد و از همه مهم‌تر رشد مجدد باکتری‌ها پس از ۲۴ ساعت در ترکیب این دو روش درمانی (P< ۰/۰۰۰۵) بسیار کمتر از به‌کارگیری هر یک از آن‌ها به تنهایی بود.

معده: هلیکوباکترپیلوری باکتری گرم منفی، میکروآئروفیلیک و اسپیرالی است که در مخاط معدهٔ انسان کلونیزه می‌شود. این باکتری اوره آز و سایر فاکتورهای ویرولانس را در جهت افزایش بیماریزایی خود ترشح می‌کند.

Ferret گونه‌ای از حیوانات است که به‌صورت طبیعی به‌طور متناوب با گونه‌ای از هلیکوباکترگاستریک به‌نام H.mustelae آلوده می‌گردد. Millson و همکارانش [۴۳] با استفادهٔ یکی از ۵ حساسگر نوری (متیلن بلو(MB) ، تولوئیدن بلوO (TBO) ، فتالوسیانین، محصولات هماتوپورفیرین و 5-aminolavulinic acid) و opper vapor pumped dye laser اثر PDT را برروی مخاط معدهٔ خارج شده Ferret بررسی نمودند. پس از تابش نور ۲۰۰ J/cm2 و استفاده از ۰/۷۵ mg/kg TBO ۹۰درصد میزان باکتری‌ها کاهش یافت. غلظت‌های ۰/۷۵ mg/kg و ۷/۵ mg/kg از MB برای H.mustelae سمی نبود ولی اضافه کردن نور لیزر ۲۰ J/cm2 بیش از ۹۹ درصد باکتری‌ها را از بین برد.

PDT در عفونت‌های حیوانی

برای سال‌های طولانی اثرهای PDT در جلوگیری و درمان بیماری‌های عفونی با استفاده از ایجاد عفونت در حیواناتی مانند سگ، موش، خوک، Rat و .... مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف استفاده از حیوانات به‌عنوان مدل، تقلید از بیماری انسانی است. مشخص است که باکتری و قارچی که مواد غذایی خود را از سلول‌ها و بافت‌های پستانداران به دست می‌آورند، از میکروارگانیسم‌هایی که در محیط کشت آزمایشگاهی رشد می‌کنند بسیار متفاوت هستند. در یک عفونت، بیان بسیاری از ژن‌ها در فازی که به اصطلاح به آن "Planktonic" گفته می‌شود، به‌صورت لگاریتمی نسبت به فاز "Stationary" یا بیوفیلم در حال رشد افزایش می‌یابد [۴۶-۴۴].

بررسی PDT برروی عفونت به‌وسیله تصاویر Bioluminecence: یکی از مشکلات مطالعات invivo و PDT در عفونت حیوانات، بررسی گسترش عفونت و پاسخ آن به درمان است. تکنیک‌های میکروبیولوژی استاندارد در بررسی عفونت حیوانی از کشتن حیوان، برداشتن بافت آلوده، هموژنیزاسیون، رقیق کردن متوالی، Plating و

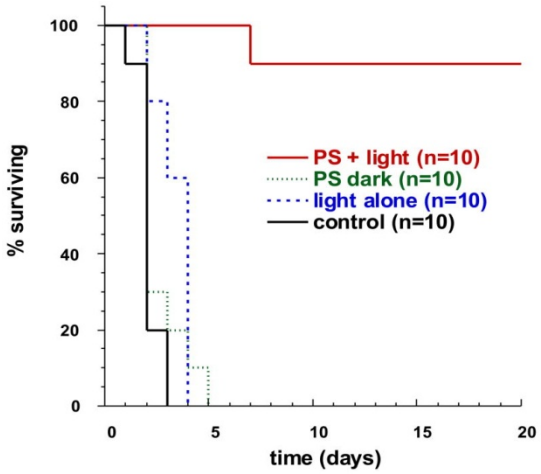
[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

شمارش کلونی استفاده می‌کنند. این ارزیابی‌ها که بسیار وقت‌گیر می‌باشد برای شمار زیادی از حیوانات استفاده شده است و اغلب از لحاظ آماری قابل اعتماد نمی‌باشد. برای آسان‌کردن بررسی‌های غیرتهاجمی عفونت مدل‌های حیوانی از روشی استفاده کرده‌ایم که باکتری‌ها به‌صورت ژنتیکی مهندسی شده‌اند و سیستم تصویربرداری حساس به نور برای تجسم واقعی مراحل عفونت به‌کار می رود. وقتی که این باکتری‌ها در invitro تحت PDT قرار می‌گیرند، کاهش نوررسانی با کاهش شکل‌گیری کلونی همراه می‌گردد. در چند موش عفونت موضعی را ایجاد کردیم و توانستیم از طریق تصویربرداری Bioluminesence(BLI) آن را بررسی نماییم [۴۷].

BLI برای یافتن یک عفونت یا بررسی اثرهای درمان‌های آنتی‌میکروبیال استفاده می‌شود. به‌نظر می‌رسد پاتوژنز باکتری‌ها در حضور ژن‌های Lucinfrase تغییر نمی‌کند و بیولومینسنس می‌تواند از طریق مطالعهٔ حیوانی مشخص گردد. به‌علاوه شدت Bioluminesence اندازه‌گیری شده از حیوان زنده به‌خوبی با میزان باکتری در ارتباط است که به‌وسیلهٔ پروتکل استاندارد تعریف شده است [۵۰-۴۸]. ادغام transposon دارای Lucinfrase operon به کروموزوم باکتریایی نشان‌دهندهٔ این است که کاهش luminescence در محل عفونت حیوانات را می‌توان به کاهش تعداد باکتری‌ها به‌جای از دست دادن پلاسمیدها نسبت داد.

عفونت زخم: ۲۵درصد عفونت‌های بیمارستانی مربوط به زخم‌های پس از جراحی است و درجاتی از مقاومت آنتی بیوتیکی را نشان می‌دهد. گونه‌های میکروبی شامل استاف اورئوس، آنتروکوکسی و باسیل‌های گرم منفی روده می‌باشند. بیمارانی که جراحی روده داشته‌اند یا کسانی که در نتیجهٔ شیمی‌درمانی سرطان یا سایر داروها دچار نوتروپنی شده‌اند و یا افراد مبتلا به دیابت یا سایر بیماری‌های عروقی، در معرض ریسک عفونت پس از عمل قرار می گیرند. ممکن است وقتی که یک زخم آلوده می شود به مداخلات جراحی و یا PDT موضعی برای سوش‌های مقاوم به دارو نیاز باشد.

Hamblin و همکاران [۵۱ و ۵۲] اولین بار تأثیر PDT را برروی عفونت زخم‌های موش که به‌وسیلهٔ اشرشیا کلی و سودوموناس‌آئروژینوزا ایجاد شده بود، بررسی کردند. زخم‌هایی به اندازهٔ ۱۰۰ میلی‌مترمربع روی پشت موش ایجاد شد. باکتری‌های بیولومینسنت به‌همراه یک پلاسمید که حاوی اپرون ژن lux بود، منتقل گردید و عفونت در زمان مورد نظر توسط دوربین charge-coupled بررسی شد. حساسگر نوری پلی‌کاتیونیک به‌صورت موضعی و نور قرمز با طول موج ۶۶۵نانومتر و توان ۲۴۰J/cm2 به‌کار برده شد. در عفونت P.aeruginosa هر ۳ گروه درمان نشده در ۵ روز مردند. در مقابل ۹۰درصد موش‌هایی که با PDT درمان شده بودند، زنده ماندند که در شکل ۵ نشان داده شده است.



شکل۵: مدت زنده بودن موش‌های آلوده شده با P.aeruginosa و درمان نشده، درمان شده با نور به‌تنهایی، مادهٔ حساسگر نوری به‌تنهایی و درمان شده باPDT

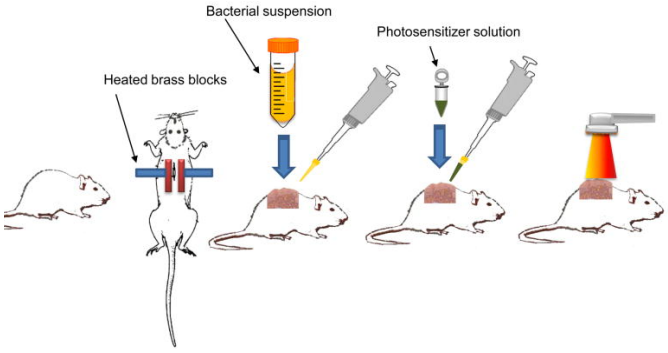
Wong [۵۳] و Zolifagehari [۵۴] و همکارانشان تأثیر PDT با متیلن بلو وتولوئیدین بلو را بر Vibro vulnificus و عفونت‌های زخمی ایجاد شده با S.aureus که به متی‌سیلین مقاوم بودند، بررسی نمودند. در هر دو مطالعه پس از تابش نور قرمز ۱۵۰-۳۶۰J/cm2 بیش از ۱log کاهش در تعداد باکتری‌ها مشاهده گردید. مشخص شد با انجام PDT در عفونت Vibro vulnificus که می‌تواند سبب سپتیسمی کشنده شود، بهبودی موش حاصل می‌گردد.

عفونت‌های سوختگی: سوختگی موجب تخریب سدهای پوستی می‌شود و با کاهش خون‌رسانی به بافت‌های تأثیر پذیرفته و کاهش ایمنی، به سادگی موجبات عفونت را فراهم می‌آورد. در سال‌های گذشته تعداد زیادی از بیماران با سوختگی‌های شدید در اثر عفونت فوت می‌کردند. معرفی درمان‌های آنتی‌میکروبیال موضعی، Excision اولیه و پیوند پوست، میزان مرگ را به‌صورت چشمگیری کاهش داد. پاتوژن S.aureus, candida P.aeruginasa و قارچ فیلامنتوس معمولاً مسئول ایجاد این عفونت‌ها هستند.

Orenstein و همکارانش [۵۵] با استفاده از خوک گینه‌ای تأثیر پورفیرین‌ها را برروی ریشه‌کن کردن S.aureus در سوختگی مطالعه کردند. وزن خوک‌ها ۴۰۰گرم بود. ابتدا موهای پشت خوک‌ها تراشیده شد، سپس یک صفحهٔ مسی۳۰×۱۰×۱۰ میلی‌متر و دارای یک دسته ۲۰۰میلی‌متری را با حرارت ۱۵۰ درجهٔ سانتی‌گراد بر روی پشت خوک‌ها قرار دادند و سوختگی درجهٔ ۳ ایجاد گردید ۱۵ دقیقه پس از سوختگی، زخم‌ها با ۱۰۸ CFU از S.aureus آلوده گردیدند. پس از قرار گرفتن پورفیرین‌ها برروی زخم و یا تزریق در زخم ۹۹درصد باکتری‌ها از بین رفتند و درمان به صورت ویژه به تابش نور بستگی نداشت.

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

Lambrechts [۵۶] و Dia [۵۷] و همکارانشان برای ارزیابی PDT بر روی عفونت‌های سوختگی حاصل از S.aureus و A.baumannii از موش استفاده کردند. مراحل در شکل ۶ نشان داده شده است. باگذاشتن دو بلوک برنجی گرم شده با حرارت ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد برای۱۰ ثانیه برروی پشت موش، یک منطقهٔ سوختگی ۲۰۰ میلی‌متر مربع ایجاد شد. ۱۰ دقیقه پس از سوختگی، زخم با S.aureus وA.baumannii آلوده شد زمانی که ۳۰ دقیقه پس از عفونت PDT انجام شد بیش از ۳log۱۰ از A.baumannii غیرفعال و به وسیله آنالیز تصاویر لومینسنت ارزیابی گردید. در مدت زمان یکسانی در گروه کنترل کمتر از ۱۰ log ۰/۹کاهش لومینسنس باکتریایی مشاهده شد و لومینسنس باکتریایی گروهی که فقط نور دریافت کرده بودند در همین زمان ۲ برابر افزایش داشت. زمانی‌که ۲۴ساعت پس از ایجاد عفونت PDT انجام شد، بیش از log۱۰ ۱ از هر دو باکتری S.aureus و A.baumannii غیرفعال گشتند. PDT ترمیم زخم را در سوختگی‌های آلوده شده با A.baumannii به تأخیر نینداخت اما، در مورد PDT در سوختگی‌های آلوده شده با S.aureus این تأخیر مشاهده گردید.



شکل۶: نمای شماتیک مراحل انجامPDT برروی عفونت سوختگی موش

عفونت‌های بافت نرم: اگرچه عفونت‌های بافت نرم نسبتاً اندک می‌باشند اما، آن‌ها می‌توانند نتایج تخریب‌کننده‌ای درپی داشته باشند. گسترش می‌تواند سریع باشد، میزان مرگ و میر بالاست (بیش از۵۰درصد) و جراحی‌های فلج کنندهٔ متناوب تنها راه متوقف کردن این بیماری است. این گروه عفونت‌ها شامل التهاب فاسیای نکروزه کننده (S.aureus، استرپتوکوکسی یا گونه‌های پلی میکروبیال) gas gangrene (گونه‌های کلستریدیوم)، سلولیت‌های نکروزکننده و Fournier'sgangrene (مخلوطی از هوازی و بی هوازی‌ها) می‌باشد. در این عفونت‌ها برش‌های مکرر بافت عفونی ضروری است و PDT می‌تواند در کاهش میزان باکتری‌ها و وسعت دبریدمان جراحی سهم عمده‌ای داشته باشد.

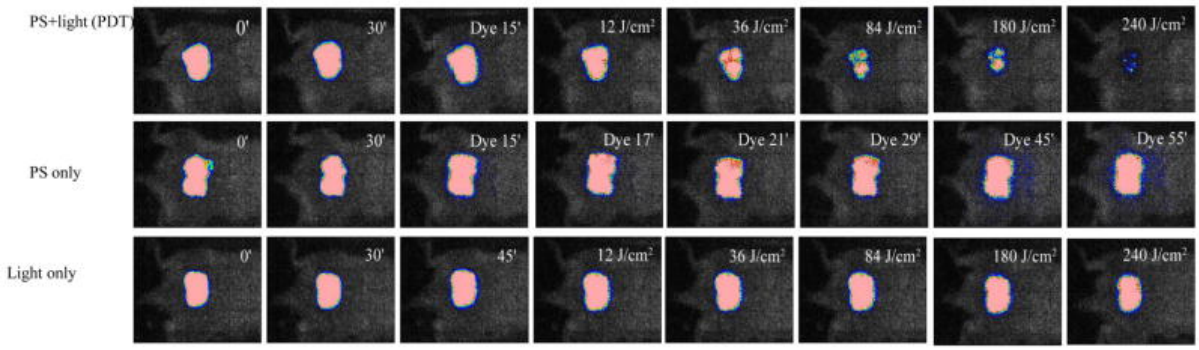
یکی از عمده‌ترین مدل‌های حیوانی که در عفونت‌های موضعی بافت نرم استفاده می‌گردد، تزریق سوسپانسیون باکتریایی E.coli S.aureus و P.aeruginosa به داخل عضلهٔ سفت موش می‌باشد. Berthiaum و همکارانش [۵۸] تأثیر antibody-targeted photolysis را برروی از بین رفتن باکتری P.aeruginosa در invivo به‌وسیله ایمونوکونژوگاسیون بررسی کردند. ابتدا آن‌ها باکتری‌ها را با Tin(IV)chlorine e6 مخلوط و سپس به آنتی‌بادی مونوکلونال متصل کردند و این مخلوط را در زیر پوست پشت موش تزریق کردند. پس از عفونت، کونژوگه‌های ویژه و غیرویژه در محل عفونت تزریق شدند و پس از ۱۵دقیقه انکوباسیون محل با نوری با طول موج ۶۳۰ نانومتر و با توان 100mw cm2، ۱۶۰۰ ثانیه تحت تابش نور قرار گرفتند (به صورت کلی J/cm2 ۷۶۰). بیش از ۷۵درصد باکتری‌هایی که تحت تأثیر کونژوگهٔ ویژه قرار داشتند، از بین رفتند درحالی‌که در حیواناتی که درمان نشده بودند و یا به‌وسیله کونژوگهٔ غیراختصاصی درمان شده بودند، رشد باکتریال نرمال مشاهده شد.

Gad و همکارانش [۵۹] از باکتری‌های با ویژگی لومینسنت استفاده نمودند و تاثیر PDT بر عفونت S.aureus بافت نرم را مورد بررسی قرار دادند. یک میلیون (۱۰۶) mid-log از باکتری در ۵۰µl PBS حل شد و در دو میلیمتری داخل ماهیچهٔ سفت موشی که دچار نوتروپنی بود تزریق گردید. پس از ۲۴ ساعت PDT با ماده poly-lysine chlorine e6 انجام گردید. در گروه درمان‌نشده و یا آن‌هایی که فقط با نور درمان شده بودند کاهش لومینست به دوز نور وابستگی نداشت. گروهی که PDT شده بودند نسبت به گروهی که درمان نشده بودند بهبودی بهتری داشتند.

عفونت‌های دهانی دندانی: ازآنجایی‌که گونه‌های باکتریال نسبت به آنتی‌بیوتیک مقاوم شده‌اند دندانپزشکان اغلب به‌وسیله انتخاب جایگزین با رشد باکتری‌های پاکت پریودنتال و ازدست دادن دندان‌ها مقابله می‌کنند. اولین نگرانی یک ایمپلنتولوژیست، التهاب اطراف ایمپلنت است. شرایط نامساعد اطراف ایمپلنت مانند خونریزی، ترشح چرک، التهاب بافت نرم (موکوزیت اطراف ایمپلنت) می‌تواند به تخریب متوسط تا شدید استخوان منجر گردد.

Shibli و همکارانش [۶۰] طی یک مطالعهٔ pilot اثرهای Lethal phothosensitization را برروی التهاب سطوح مختلف ایمپلنت در سگ‌های دورگهٔ نر (دوساله با میانگین وزنی ۱۸کیلوگرم) بررسی کردند. سه ماه پس از کشیدن دندان‌های پره مولر در ۶ سگ دو رگهٔ نر، ۳۶ ایمپلنت با ۴ پوشش سطحی متفاوت (۹ سطح با پوشش سطحی تیتانیوم خالص، ۹سطح تیتانیوم پلاسما- اسپری، ۹ سطح هیدروکسی آپاتیت و ۹ سطح اسید اچ) جایگزین شد. پس از ۱۴ماه، سگ‌ها تحت دبریدمان جراحی اطراف ایمپلنت دندانی و Lethal phothosensitization بوسیلهٔ ترکیب تولوئیدین بلو (۱۰۰kg/ml) و پرتوتابی با یک لیزر دیود ۶۸۵نانومتر، ۲۰۰J/cm2

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]



شکل۷: Dose-response لومینسنس باکتریایی در موش‌هایی که با A.baumannii آلوده شده و ۳۰ دقیقه پس از عفونت با PEI-ce6 و نور درمان گشته اند ;(PDT) موش‌هایی که با A.baumannii آلوده شده و ۳۰ دقیقه پس از عفونت با PEI-ce6 به تنهایی درمان گشته اند (dark control) ; موش‌هایی که با A.baumannii آلوده شده و ۳۰ دقیقه پس از عفونت با نور به تنهایی درمان گشته اند (light control)

قرار گرفتند. ۵ ماه بعد، بیوپسی‌های اطراف ایمپلنت تشریح و آمادهٔ آنالیز گردید. درصد ترمیم استخوان ۲۶/۷۰ تا ۴۸/۲۸ و درصد استئواینتگریشن ۱۵/۸۳ تا ۲۵/۲۵ بسته به پوشش سطحی استفاده شده به‌دست آمد.

بیماری پریودنتال نتیجهٔ از بین رفتن ساختارهای نگهدارندهٔ دندان به‌وسیلهٔ فعالیت میکروارگانیسم‌های بیماریزا می‌باشد که به‌شدت به بافت صدمه می‌زند و موجب تخریب بافت به‌وسیلهٔ پاسخ‌های التهابی و ایمنی میزبان می‌گردد. Komerik و همکارانش [۶۱] اثر تولوئیدین بلو را به‌عنوان یک حساسگر نوری برروی از بین بردن میکروارگانیسم‌ها در دهان موش‌های نر Sprague-Dawley (با میانگین وزنی ۲۰۰گرم) بررسی کردند. مولر ماگزیلاری در هر موش با CFU ۱۰۸×۲/۵ از باکتری P.gingivalis آغشته شد و بلافاصله با لیزر ۴۸J و طول موج ۶۳۰نانومتر در حضور T.B تحت تابش قرار داده شد. کاهش چشمگیر در تعداد باکتری‌ها پس از PDT مشاهده گردید و آنالیز رادیوگرافی نشان داد که تخریب استخوان در حیواناتی که تحت درمان PDT قرار گرفته بودند به‌مراتب کمتر از گروه کنترل بود.

Fernandes [۶۲] و deAlmeida (۶۴ و۶۳] و همکارانشان تأثیر PDT را برروی درمان بیماری پریودنتال با استفاده از رت‌های سالم و رت‌های با نقص ایمنی (که با دگزامتازون درمان می‌شدند) بررسی نمودند. در این مطالعه رت‌های نر Wistar (۳۳۰-۲۵۰) مورد استفاده قرار گرفتند. سیم‌هایی آلوده‌ای که روی اولین مولر مندیبولر رت‌ها گذاشته شده بود موجب ایجاد پریودنتیت گردید. PDT با متیلن بلو یا تولوئیدین بلوo برروی رت‌های سالم و رت‌های با سیستم ایمنی تضعیف شده انجام گردید. به ترتیب در روز دوم و روز هفتم پس از ایجاد عفونت، نتایج تخریب استخوان در گروهی که PDT برروی آن‌ها انجام شده بود نسبت به گروه کنترل کمتر بود. به‌علاوه PDT نسبت به Scaling&Root Planing در رت‌هایی که از دگزامتازون استفاده می‌کردند، اثر درمانی بهتری نشان داد [۶۲].

Sigusch و همکاران [۶۵] مطالعه‌ای برروی PDT در عفونت‌های پریودنتال سگ‌های شکاری انجام دادند. ناحیهٔ زیر لثهٔ حیوانات با P.gingivalis و فوزوباکتریوم نوکلئاتوم آلوده شد. دو حساسگر نوری chlorine e6 و BLC1010 به‌کار برده شدند. پروسهٔ PDT با هریک از حساسگرهای نوری و نور لیزر ۶۶۲نانومتر سبب کاهش چشمگیر علایم التهاب مانند قرمزی و Bop در مقایسه با گروه کنترل گردید. PDT با chlorine e6 سبب کاهش چشمگیر P.gingivalis گردید، درحالی‌که پس از PDT با BLC1010 هیچ کاهشی دیده نشد. فوزوباکتریوم نوکلئاتوم می‌تواند با chlorine e6، تا حد معینی از BLC1010 و لیزر تنها به سختی کاهش پیدا کند. در گروه کنترل در محل‌های آلوده شده با P.gingivalis تغییری مشاهده نشد.

Mucocutaneous oropharyngeal candidiasis یکی از شایع‌ترین نماهای بالینی عفونت HIV می‌باشد که در ۸۴درصد بیماران مبتلا مشاهده می‌گردد. به‌نظر می‌آید که یک پیشگویی‌کننده غیروابسته نقص ایمنی در بیماران مبتلا به ایدز می‌باشد. کاندیدا آلبیکنس بیشترین ارگانیسم جدا شده از بیماران است. در جمعیت بالغین سالم حدود ۴۰درصد ناقل دهانی می‌باشند و این بیماری یک بیماری آندوژن است. Teichert و همکارانش [۶۶] تأثیر استفاده از PDTبا متیلن بلو را در درمان کاندیدای دهانی در موش با ایمنی مهار شده بررسی کردند. ۷۵ موش با ایمنی تضعیف‌شدهٔ شدید (SCID) سه بار در یک هفته با استفاده از یک سوآب آلوده با کاندیدا آلبیکنس به مدت یک دورهٔ ۴هفته‌ای دچار عفونت شدند. در زمان درمان داخل دهان موش‌هایی که با میکروارگانیسم‌ها آلوده شده بودند به ۰/۰۵میلی‌متر MB در غلظت‌های متفاوتی از ۵۰۰µg/ml - ۲۵۰ آغشته شد. پس از ۱۰ دقیقه موش‌ها تحت تابش لیزر دیود ۶۶۴نانومتر با یک دیفیوزر سیلندریکال قرار گرفتند. نتایج نشان داد که موفقیت PDT وابسته به MB بود و زمانی که MB به ۵۰۰µg/ml-۴۵۰ رسید، میکروارگانیسم‌ها به‌صورت کامل ریشه‌کن شدند.

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

Lin و همکارانش [۶۷] تأثیر PDT با تولوئیدین بلو را بر عفونت زخم‌های دهانی رت بررسی نمودند. رت‌های نر Wistar با وزن ۱۸۰-۱۵۰گرم در این مطالعه شرکت داده شدند. زخم‌ها در قسمت کام ناحیهٔ مولر اول ماگزیلا، لثه و بافت همبند زیرین ناحیه ایجاد شد. پس از اینکه رگ‌های خونی بسته شد، ۲۰µl streptococcus spp. یا سوسپانسیون اکتینومایسس ویسکوز شامل CFU ۲×۱۰۸ در زخم تزریق شد. ۲۴ساعت پس از ایجاد عفونت، ۱۰میلی‌متر محلول تولوئیدین بلو به‌صورت موضعی برروی زخم به‌کار رفت و پس از آن تحت تابش لیزر دیود ۶۳۵نانومتر و J/cm2 ۴۸ قرار گرفت. پس از آنکه نور به J/cm2 ۴۸ رسید، تقریباً ۹۷درصد باکتری‌ها از بین رفتند. بهبود زخم تسریع یافته در گروهی که با PDT درمان شده بودند نسبت به گروه درمان نشده مشاهده گردید.

References

1. Bell SG. Antibiotic resistance: is the end of an era near? Neonatal Netw 2003; 22: 47–54.
2. Poole MD. Are we facing the end of the antibiotic era? Ear Nose Throat J 1993; 72: 433.
3. Harrison JW, Svec TA. The beginning of the end of the antibiotic era? Part II. Proposed solutions to antibiotic abuse. Quintessence Int 1998; 29: 223-9.
4. Mroz P, Hamblin MR. Advances in photodynamic therapy: basic, translational and clinical. Norwood, MA: Artech House; 2008.
5. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. J Photochem Photobiol B 1997; 39: 1–18.
6. O'Riordan K, Sharlin DS, Gross J, Chang S, Errabelli D, Akilov OE, Kosaka S, Nau GJ, Hasan T. Photoinactivation of Mycobacteria in vitro and in a new murine model of localized Mycobacterium bovis BCG-induced granulomatous infection. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1828–34.
7. Wilson M. Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. Photochem Photobiol Sci 2004; 3: 412–8.
8. Bergmans L, Moisiadis P, Huybrechts B, Van Meerbeek B, Quirynen M, Lambrechts P. Effect of photo-activated disinfection on endodontic pathogens ex vivo. Int Endod J 2008; 41: 227–39.
9. Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? Photochem Photobiol Sci. 2004; 3: 436–50.
10. Maisch T. A new strategy to destroy antibiotic resistant microorganisms: antimicrobial photodynamic treatment. Mini Rev Med Chem 2009; 9: 947–83.
11. Tang HM, Hamblin MR, Yow CM. A comparative in vitro photoinactivation study of clinical isolates of multidrug-resistant pathogens. J Infect Chemother 2007; 13: 87–91
12. Lauro FM, Pretto P, Covolo L, Jori G, Bertoloni G. Photoinactivation of bacterial strains involved in periodontal diseases sensitized by porphycene-polylysine conjugates. Photochem Photobiol Sci 2002; 1: 468–70.
13. Moan J, Peng Q. An outline of the hundred-year history of PDT. Anticancer Res 2003; 23: 3591–600.
14. Nitzan Y, Gutterman M, Malik Z, Ehrenberg B. Inactivation of gram-negative bacteria by photosensitized porphyrins. Photochem Photobiol 1992; 55: 89–96.
15. Minnock A, Vernon DI, Schofield J, Griffiths J, Parish JH, Brown SB. Mechanism of uptake of a cationic water-soluble pyridinium zinc phthalocyanine across the outer membrane of Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 522–7.
16. Bertoloni G, Rossi F, Valduga G, Jori G, van Lier J. Photosensitizing activity of water-and lipid-soluble phthalocyanines on Escherichia coli. FEMS Microbiol Lett 1990; 59: 149–55.
17. Lazzeri D, Rovera M, Pascual L, Durantini EN. Photodynamic studies and photoinactivation of Escherichia coli using meso-substituted cationic porphyrin derivatives with asymmetric charge distribution. Photochem Photobiol 2004; 80: 286–93.
18. Segalla A, Borsarelli CD, Braslavsky SE, Spikes JD, Roncucci G, Dei D, Chiti G, Jori G, Reddi E. Photophysical, photochemical and antibacterial photosensitizing properties of a novel octacationic Zn(II)-phthalocyanine. Photochem Photobiol Sci 2002; 1: 641–8.
19. Minnock A, Vernon DI, Schofield J, Griffiths J, Parish JH, Brown ST. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria. J Photochem Photobiol B 1996; 32: 159–64.
20. Usacheva MN, Teichert MC, Biel MA. Comparison of the methylene blue and toluidine blue

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

photobactericidal efficacy against gram-positive and gram-negative microorganisms. Lasers Surg Med 2001; 29: 165–73.

21. Wainwright M, Crossley KB. Methylene Blue-a therapeutic dye for all seasons? J Chemother 2002; 14: 431–43.

22. Wainwright M, Phoenix DA, Laycock SL, Wareing DR, Wright PA. Photobactericidal activity of phenothiazinium dyes against methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol Lett 1998; 160: 177–81.

23. Maisch T, Bosl C, Szeimies RM, Lehn N, Abels C. Photodynamic effects of novel XF porphyrin derivatives on prokaryotic and eukaryotic cells. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1542–52.

24. Kussovski V, Mantareva V, Angelov I, Orozova P, Wohrle D, Schnurpfeil G, Borisova E, Avramov L. Photodynamic inactivation of Aeromonas hydrophila by cationic phthalocyanines with different hydrophobicity. FEMS Microbiol Lett 2009; 294: 133–40.

25. Tegos GP, Demidova TN, Arcila-Lopez D, Lee H, Wharton T, Gali H, Hamblin MR. Cationic fullerenes are effective and selective antimicrobial photosensitizers. Chem Biol 2005; 12: 1127–35.

26. Hamblin MR, O'Donnell DA, Murthy N, Rajagopalan K, Michaud N, Sherwood ME, Hasan T. Polycationic photosensitizer conjugates: effects of chain length and Gram classification on the photodynamic inactivation of bacteria. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 941–51.

27. Soukos NS, Ximenez-Fyvie LA, Hamblin MR, Socransky SS, Hasan T. Targeted antimicrobial photochemotherapy. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2595–601.

28. Tegos GP, Anbe M, Yang C, Demidova TN, Satti M, Mroz P, Janjua S, Gad F, Hamblin MR. Protease-stable polycationic photosensitizer conjugates between polyethyleneimine and chlorine (e6) for broad-spectrum antimicrobial photoinactivation. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1402–10.

29. George S, Hamblin MR, Kishen A. Uptake pathways of anionic and cationic photosensitizers into bacteria. Photochem Photobiol Sci 2009; 8: 788–95.

30. Demidova TN, Hamblin MR. Photodynamic therapy targeted to pathogens. Int J Immunopathol Pharmacol 2004; 17: 245–54.

31. Nitzan Y, Balzam-Sudakevitz A, Ashkenazi H. Eradication of Acinetobacter baumannii by photosensitized agents in vitro. J Photochem Photobiol B 1998; 42: 211–8.

32. Wilson M, Pratten J. Lethal photosensitisation of Staphylococcus aureus in vitro: effect of growth phase, serum, and pre-irradiation time. Lasers Surg Med 1995; 16: 272–6.

33. Lambrechts SA, Aalders MC, Verbraak FD, Lagerberg JW, Dankert JB, Schuitmaker JJ. Effect of albumin on the photodynamic inactivation of microorganisms by a cationic porphyrin. J Photochem Photobiol B 2005; 79: 51–7.

34. Street CN, Pedigo L, Gibbs A, Loebel NG. Antimicrobial photodynamic therapy for the decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from the anterior nares. Proc SPIE 2009; 7380 doi: 10.1117/1112.828279.

35. Mohr H, Bachmann B, Klein-Struckmeier A, Lambrecht B. Virus inactivation of blood products by phenothiazine dyes and light. Photochem Photobiol 1997; 65: 441–5.

36. Mohr H, Knuver-Hopf J, Gravemann U, Redecker-Klein A, Muller TH. West Nile virus in plasma is highly sensitive to methylene blue-light treatment. Transfusion 2004; 44: 886–90.

37. Mohr H, Redecker-Klein A. Inactivation of pathogens in platelet concentrates by using a two-step procedure. Vox Sang 2003; 84: 96–104.

38. Ben-Hur E, Geacintov NE, Studamire B, Kenney ME, Horowitz B. The effect of irradiance on virus sterilization and photodynamic damage in red blood cells sensitized by phthalocyanines. Photochem Photobiol 1995; 61: 190–5.

39. Ben-Hur E, Barshtein G, Chen S, Yedgar S. Photodynamic treatment of red blood cell concentrates for virus inactivation enhances red blood cell aggregation: protection with antioxidants. Photochem Photobiol 1997; 66: 509–12.

40. Maisch T, Bosl C, Szeimies RM, Love B, Abels C. Determination of the antibacterial efficacy of a new porphyrin-based photosensitizer against MRSA ex vivo. Photochem Photobiol Sci 2007; 6: 545–51.

41. Smijs TG, Bouwstra JA, Schuitmaker HJ, Talebi M, Pavel S. A novel ex vivo skin model to study the susceptibility of the dermatophyte Trichophyton rubrum to photodynamic treatment in different growth phases. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 433–40.

42. Rocas IN, Siqueira JF, Jr, Santos KR. Association of Enterococcus faecalis with different forms of periradicular diseases. J Endod 2004; 30: 315–20.

43. Millson CE, Wilson M, MacRobert AJ, Bown SG. Exvivo treatment of gastric Helicobacter infection by photodynamic therapy. J Photochem Photobiol B 1996; 32: 59–65.

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

44. Wood TK. Insights on Escherichia coli biofilm formation and inhibition from whole-transcriptome profiling. Environ Microbiol 2009; 11: 1–15.

45. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Curr Top Microbiol Immunol 2008; 322: 107–31.

46. Jain A, Gupta Y, Agrawal R, Khare P, Jain SK. Biofilms, a microbial life perspective: a critical review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2007; 24: 393–443.

47. Demidova TN, Gad F, Zahra T, Francis KP, Hamblin MR. Monitoring photodynamic therapy of localized infections by bioluminescence imaging of genetically engineered bacteria. J Photochem Photobiol B 2005; 81: 15–25.

48. Rocchetta HL, Boylan CJ, Foley JW, Iversen PW, LeTourneau DL, McMillian CL, Contag PR, Jenkins DE, Parr TR, Validation of a noninvasive, real-time imaging technology using bioluminescent escherichia coli in the neutropenic mouse thigh model of infection. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 129–37.

49. Francis KP, Joh D, Bellinger-Kawahara C, Hawkinson MJ, Purchio TF, Contag PR. Monitoring bioluminescent Staphylococcus aureus infections in living mice using a novel luxABCDE construct. Infect Immun 2000; 68: 3594–600.

50. Francis KP, Yu J, Bellinger-Kawahara C, Joh D, Hawkinson MJ, Xiao G, Purchio TF, Caparon MG, Lipsitch M, Contag PR. Visualizing pneumococcal infections in the lungs of live mice using bioluminescent Streptococcus pneumoniae transformed with a novel gram-positive lux transposon. Infect Immun 2001; 69: 3350–8.

51. Hamblin MR, O'Donnell DA, Murthy N, Contag CH, Hasan T. Rapid control of wound infections by targeted photodynamic therapy monitored by in vivo bioluminescence imaging. Photochem Photobiol. 2002; 75: 51–7.

52. Hamblin MR, Zahra T, Contag CH, McManus AT, Hasan T. Optical monitoring and treatment of potentially lethal wound infections in vivo. J Infect Dis 2003; 187: 1717–25.

53. Wong TW, Wang YY, Sheu HM, Chuang YC. Bactericidal effects of toluidine blue-mediated photodynamic action on Vibrio vulnificus. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 895–902.

54. Zolfaghari PS, Packer S, Singer M, Nair SP, Bennett J, Street C, Wilson M. In vivo killing of Staphylococcus aureus using a light-activated antimicrobial agent. BMC Microbiol 2009; 9: 27.

55. Orenstein A, Klein D, Kopolovic J, Winkler E, Malik Z, Keller N, Nitzan Y. The use of porphyrins for eradication of Staphylococcus aureus in burn wound infections. FEMS Immunol Med Microbiol 1997; 19: 307–14.

56. Lambrechts SA, Demidova TN, Aalders MC, Hasan T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for Staphylococcus aureus infected burn wounds in mice. Photochem Photobiol Sci 2005; 4: 503–9.

57. Dai T, Tegos GP, Lu Z, Zhiyentayev T, Franklin MJ, Baer DG, Hamblin MR. Photodynamic therapy for Acinetobacter baumannii burn infections in mice. Antimicrob Agents Chemother 2009.

58. Berthiaume F, Reiken SR, Toner M, Tompkins RG, Yarmush ML. Antibody-targeted photolysis of bacteria in vivo. Biotechnology (N Y) 1994; 12: 703–6.

59. Gad F, Zahra T, Francis KP, Hasan T, Hamblin MR. Targeted photodynamic therapy of established soft-tissue infections in mice. Photochem Photobiol Sci 2004; 3: 451–8.

60. Shibli JA, Martins MC, Nociti FH, Garcia VG, Marcantonio E. Treatment of ligature-induced peri-implantitis by lethal photosensitization and guided bone regeneration: a preliminary histologic study in dogs. J Periodontol 2003; 74: 338–45.

61. Komerik N, Nakanishi H, MacRobert AJ, Henderson B, Speight P, Wilson M. In vivo killing of Porphyromonas gingivalis by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 932–40.

62. Fernandes LA, de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Martins TM, Okamoto T, Garcia VG. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. J Clin Periodontol 2009; 36: 219–28.

63. de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Bonfante S, Garcia VG. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. J Periodontol 2008; 79: 2156–65.

64. de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Oshiiwa M, Garcia VG. Influence of photodynamic therapy on the development of ligature-induced periodontitis in rats. J Periodontol 2007; 78: 566–75.

65. Sigusch BW, Pfitzner A, 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: 1100–5.

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]

66. Teichert MC, Jones JW, Usacheva MN, Biel MA. Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93: 155–60.

67. Lin J, Bi LJ, Zhang ZG, Fu YM, Dong TT. Toluidine blue-mediated photodynamic therapy of oral wound infections in rats. Lasers Med Sci 2009.

[Downloaded from icml.ir on 2026-10-31]