

بررسی اثر روش‌های غیرفعال سازی فتودینامیکی بر روی بیوفیلم‌های دهانی - دندان‌ی: یک مطالعه مروری

خلاصه

مقدمه: بیوفیلم‌های دهانی-دندانی که توسط میکروارگانیسم‌هایی مانند استرپتوکوکوس موتانس، کاندیدا آلبیکانس و انتروکوکوس فکالیس تشکیل می‌شوند، به ایجاد مشکلات رایج دندانپزشکی مانند پوسیدگی دندان، پریودنتیت و پری-ایمپلنتیت کمک می‌کنند. این بیوفیلم‌ها با ماتریکس خارج سلولی مقاوم خود، مقاومت بالایی در برابر آنتی‌بیوتیک‌های معمول از خود نشان می‌دهند که به این علت نیاز به رویکردهای درمانی جایگزین اهمیت پیدا می‌کند. فتودینامیک تراپی از حساسگرهای نوری (PS) استفاده می‌کند که با طول موج‌های خاصی از نور فعال می‌شوند تا گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تولید کنند، که به نوبه خود سلول‌های میکروبی را هدف قرار می‌دهند و ماتریکس بیوفیلم را تخریب می‌کنند. هدف از این مقاله مروری، بررسی کاربردها و مکانیسم‌های فتودینامیک تراپی (PDT) به عنوان یک روش درمانی جدید برای عفونت‌های مرتبط با بیوفیلم در دندانپزشکی است.

روش: این مقاله، مروری جامع بر مطالعات آزمایشگاهی و بالینی ارائه می‌دهد که اثربخشی فتودینامیک تراپی را علیه بیوفیلم‌های مؤثر در بیماری‌های دهان و دندان نشان می‌دهند.

نتایج: فتودینامیک تراپی با حساسگرهای نوری مانند متیلن‌بلو و تولوئیدین‌بلو، همراه با منابع نوری مانند لیزرهای دیودی، منجر به کاهش قابل توجه در زنده‌مانی میکروبی در بیوفیلم می‌شوند. از طریق مکانیسم تولید ROS، فتودینامیک تراپی یکپارچگی بیوفیلم را مختل می‌کند و پاتوژن‌های میکروبی را غیرفعال می‌کند. علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند که ترکیب فتودینامیک تراپی با درمان‌های مرسوم مانند کلرهگزیدین یا آنتی‌بیوتیک‌ها در دوز پایین، از طریق بهره‌برداری از اثرات هم‌افزایی، حذف بیوفیلم را افزایش می‌دهند.

نتیجه‌گیری: پیشرفت‌های نانو تکنولوژی، از جمله حساسگرهای نوری کپسوله‌شده در نانوذرات در افزایش اثربخشی فتودینامیک تراپی نیز مورد بحث قرار می‌گیرند. از طریق بررسی جامع از تحقیقات فعلی، این مقاله به دنبال برجسته کردن پتانسیل فتودینامیک تراپی برای تحول در مراقبت‌های دهان و دندان با ارائه یک راه‌حل کم‌تهاجم برای بیوفیلم‌های دندانی پایدار و مقاوم است.

کلیدواژه: غیرفعال سازی فتودینامیکی، فتودینامیک تراپی ضد میکروبی، بیوفیلم، دهان و دندان

رضا ابو کاظم پور امیری^۱
فدورا خطیبی شهیدی^۲
محمد یعقوبی آوینی^۳
شیرین فریور^۴
افشان شیر کونده^۵

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد زیست‌فناوری میکروبی دانشکده علوم و فناوری زیستی دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. دانشجوی دکتری تخصصی بیوشیمی، پژوهشگر گروه پژوهشی فتودینامیک مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. استادیار گروه میکروبیولوژی و زیست‌فناوری میکروبی دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. دانشیار گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشکده علوم و فناوری زیستی دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. استادیار بیوفوتونیک/ فیزیک پزشکی گروه پژوهشی فتودینامیک مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی پژوهشکده یارا سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: دکتر افشان شیر کوند تلفن: ۰۲۱ ۶۶۴۳۹۱۵
پست الکترونیک: shirkavand@acecr.ac.ir

نویسنده مسئول: دکتر محمد یعقوبی آوینی تلفن: ۰۹۱۲۵۹۵۱۱۰۹
پست الکترونیک: m_yaghoubi@sbu.ac.ir

مقدمه

مقاله مروری به راهکارهای فتودینامیک تراپی برای از بین بردن عفونت‌های دهانی - دندانی پرداخته شده است.

بیوفیلیم

بیوفیلیم‌ها به عنوان مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها تعریف شده‌اند که در آن سلول‌ها اغلب در یک ماتریکس خود تولید از مواد پلیمری خارج سلولی (EPS) به یکدیگر و یا یک سطح چسبیده‌اند [۱۰]. اصطلاح "مجموعه" این واقعیت را توضیح می‌دهد که بیشتر سلول‌ها در بیوفیلیم‌های چندلایه تماس سلول به سلول را تجربه می‌کنند، چه در بیوفیلیم‌های متصل به سطح، که در آن فقط یک لایه در تماس مستقیم با لایه زیرین است، یا در لخته‌ها، که بیوفیلیم‌های متحرکی که در غیاب هرگونه زیرلایه تشکیل می‌شوند. بیوفیلیم‌ها سیستم‌های پیچیده‌ای هستند که تراکم سلولی بالایی دارند و از ۱۰۸ تا ۱۰۱۱ سلول در گرم تراکم دارند و معمولاً گونه‌های زیادی را شامل می‌شود [۱۱]. از طریق تعاملات بین سلولی، هم اجتماعی و هم فیزیکی، همراه با ویژگی‌های ماتریکس، سبک زندگی بیوفیلیم به وضوح از سلول‌های باکتریایی منفرد (حالت پلانکتونی) متمایز است. بنابراین، جوامع بیوفیلیم دارای ویژگی‌های نوظهور هستند؛ یعنی ویژگی‌های جدیدی که در بیوفیلیم ظاهر می‌شوند و از طریق مطالعه سلول‌های باکتریایی منفرد این رفتارها قابل پیش‌بینی نیستند [۱۲]. منبع دیگر متفاوت بودن بیوفیلیم توانایی سلول‌های موجود در بیوفیلیم‌ها برای تمایز است که می‌تواند توسط شرایط محیطی و چرخه‌های زندگی هماهنگ منجر به بیان برخی از ژن‌ها و پروتئین‌های خاص شود که برای رشد و توسعه میکروارگانیسم‌ها در اکوسیستم‌های ناهمگن فضایی معمول است [۱۳]. افزایش نرخ تبادل ژن و افزایش تحمل به مواد ضد میکروبی اساس این ویژگی‌های نوظهور است که شامل شکل‌گیری تعاملات فیزیکی و اجتماعی مانند ریزکنسرسیون‌های هم‌افزایی می‌شود. ماتریکس مواد پلیمری خارج سلولی خودتولیدشده نیز نقش قابل توجهی دارد. EPS سلول‌های بیوفیلیم را دربر می‌گیرد و عمدتاً از پلی ساکاریدها، پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA خارج سلولی^۱ (eDNA) تشکیل شده است [۱۴].

۱. ماتریکس بیوفیلیم

کمپلکس بیوفیلیم توسط ماتریکسی از ترکیبات پلیمری ترشح شده کنار هم نگه داشته می‌شود. این ماتریکس محافظت، چسبندگی، ثبات و مواد مغذی را در بیوفیلیم فراهم می‌کند. بیشتر زیست‌توده بیوفیلیم شامل مواد پلیمری خارج سلولی هیدراته شده به جای سلول‌های میکروبی است [۱۴]. آب می‌تواند به عنوان یک حلال عمل کند یا می‌تواند به طور مستقیم به سلول‌های میکروبی متصل شود. آب یک جزء جدایی‌ناپذیر است زیرا به انتشار بیوفیلیم کمک می‌کند [۱۵]. خود سازمان دهی مولکول‌های

یکی از اهداف اصلی میکروبیولوژی بالینی مدرن، ایجاد استراتژی‌های مؤثر برای درمان عفونت‌های ناشی از پاتوژن میکروبی است. در این میان بیوفیلیم‌های میکروبی تا ۸۰ درصد از کل عفونت‌های باکتریایی و قارچی در انسان را تشکیل می‌دهند [۱]. بیش از ۷۰۰ گونه مختلف باکتریایی در حفره دهان انسان شناسایی شده است [۲]. بزاق حاوی ۱۰۸ تا ۱۰۹ باکتری در هر میلی لیتر است که برخی از آنها به دندان می‌چسبند و شروع به تشکیل بیوفیلیم یا همان پلاک دندانی می‌کنند. به طور کلی، بیوفیلیم دندانی شبیه بیوفیلیم‌های سایر نقاط بدن است، باکتری‌ها سطوح بافت یا ایمپلنت‌های مصنوعی را اشغال می‌کنند و در یک ماتریکس خارج سلولی تولیدشده از اکزوپلیمرها (پلی ساکاریدها و پروتئین‌ها) خودی و DNA قرار می‌گیرند، که به درمان آنتی‌بیوتیکی مقاومت می‌کند [۳]. علاوه بر این، این شبکه‌های میکروبی مسئول شایع‌ترین بیماری‌های دهان هستند، از جمله: پوسیدگی دندان، پرودنتیت^۱، پری ایمپلنتیت^۲ و عفونت ریشه [۴]. بیوفیلیم‌های دهانی-دندانی، مانند سایر بیوفیلیم‌های بدن انسان، به راحتی از طریق استراتژی‌های ضد میکروبی موجود قابل درمان نیستند؛ زیرا تعاملات بین چندگونه‌ای و مسیره‌های سیگنال‌دهی سلولی متعدد، ویژگی‌های فیزیکی و بیولوژیکی پیچیده‌ای را در آنها ایجاد کرده است [۵]. با توجه به استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها در زمینه‌های مختلف زندگی ما، از پزشکی گرفته تا کشاورزی، در حال حاضر با تهدید روزافزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی [۶]، [۷] مواجه هستیم که به علت اهمیت آن "آخرالزمان پس از آنتی‌بیوتیک" نامیده شده است [۸]. این مشکل نه تنها در مورد عفونت‌های باکتریایی، بلکه در مورد عفونت‌های ناشی از قارچ‌ها و انگل‌ها نیز صدق می‌کند. گسترش روز به روز مقاومت آنتی‌بیوتیکی حتی به دورافتاده‌ترین و غیرمسکونی‌ترین مناطق سیاره زمین، مانند خاک‌های قطب شمال که در سال ۲۰۱۹ ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در آنها کشف شد، هم رسیده است [۹]. باید راه‌های جایگزین برای از بین بردن باکتری‌های عفونی مورد بررسی قرار گیرد، زیرا در غیراین صورت بسیاری از بیماری‌ها، جراحی‌های معمول و جراحات می‌توانند منجر به عفونت‌های جدی، سپسیس^۳ و مرگ شوند. بنابراین، توسعه رویکردهای جدید برای مبارزه با عفونت‌های ناشی از بیوفیلیم نیز ضروری است و فتودینامیک تراپی ضد میکروبی^۴ (aPDT) به عنوان یک رویکرد جایگزین کارآمد پیشنهاد شده است. فتودینامیک تراپی ضد میکروبی از حساسگر نوری^۵ (PS) غیرسمی برای تولید گونه‌های اکسیژن فعال^۶ (ROS) سیتوتوکسیک پس از تابش نور مرئی بی‌ضرر در طول موج خاص استفاده می‌کند. در این

1. Periodontitis
2. Peri-implantitis
3. Sepsis
4. Antimicrobial photodynamic therapy
5. Photosensitizer
6. Reactive Oxygen Species

7. extracellular DNA

(AHL) در باکتری‌های گرم منفی، پپتید خودالفاکننده در باکتری گرم مثبت، خودالفاکننده-۲ در هردو باکتری گرم مثبت و منفی، و فارنزول در *کاندیدا آلبیکنس*^{۱۲} و سایر قارچ‌ها. نشان داده شده است که ان-اسیل-۱-هوموسرین لاکتون در باکتری‌های گرم منفی بیان ژن‌های مسئول عملکردهای بیولوژیکی متنوع را هماهنگ می‌کند [۲۰]. در مقایسه با سلول‌های پلانکتونی، سلول‌های باکتریایی درون بیوفیلیم‌ها در برابر حمله عوامل مضر محافظت شده هستند. در نتیجه کنترل عفونت‌های بیوفیلیم توسط آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار دشوار است. اجزای درون بیوفیلیم، و همچنین خودالفاگرها، اهداف استراتژی‌های کنترل بیوفیلیم از جمله فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی هستند [۲۱]. سیستم‌های کوثروم سنسینگ که تا به امروز در میکروب‌های دهان گزارش شده است می‌تواند از سیستم انتقال سیگنال دو جزئی ComD/ComE در *استرپتوکوکوس موتانس*، سیستم‌های کوثروم سنسینگ Fsr مبتنی بر پپتید در *انتروکوکوس فکالیس*^{۱۳} و فارنزول در *کاندیدا آلبیکنس* اشاره کرد [۲۲]، [۲۳]، [۲۴].

۳. مقاومت بیوفیلیم

ماتریکس ویسکوز بیوفیلیم می‌تواند انتشار داروها را کند و حتی به‌عنوان یک مانع کامل در برابر نفوذ دارو عمل کند [۲۵]. علاوه بر این، سلول‌های میکروبی که در لایه‌های عمیق تر بیوفیلیم جاسازی شده‌اند، متابولیسم خود را به حالت نزدیک خواب تغییر می‌دهند و حتی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت بیشتری پیدا می‌کنند [۲۶]. علاوه بر این، تراکم بالای سلولی در بیوفیلیم‌ها، به دلیل نزدیکی فیزیکی سلول‌های میکروبی و در دسترس بودن DNA خارج سلولی انتقال افقی ژن و جهش ژن را بیشتر می‌کند [۲۷]. به‌دلیلی که در بالا ذکر شد، باکتری‌های موجود در بیوفیلیم‌ها در مقایسه با هم‌تایان خود در حالت پلانکتونی کمتر به داروهای ضد میکروبی و درمان‌های حذف باکتری حساس هستند [۲۸]. علاوه بر این، در یک مطالعه نشان داده شد که برخی از بیوفیلیم‌های چندگونه‌ای حساسیت کمتری نسبت به بیوفیلیم‌های تک گونه‌ای دارند [۲۹].

راه‌های مقابله با بیوفیلیم دهانی - دندانی

بیماری‌های دندان را می‌توان با بهداشت مکانیکی دقیق دهان کنترل کرد. باین‌حال، اکثر افراد در حفظ استانداردهای لازم برای کنترل بیوفیلیم برای دوره‌های طولانی مشکل دارند. روش‌های دیگری در حال توسعه هستند که کمتر به مهارت بیمار وابسته هستند و روش‌های معمول بهداشت دهان را تقویت می‌کنند و بیوفیلیم را در سطوحی سازگار با سلامت دهان نگه می‌دارند [۳۰]. ما قبلاً در مورد کمک‌های مکانیکی رایج کنترل پلاک که با هدف حفظ بهداشت دهان و دندان روزانه عمل می‌کنند، می‌دانیم. این موارد عبارتند از: چوب جویدنی، مسواک، وسایل

مواد پلیمری خارج سلولی در ماتریکس براساس برهمکنش‌های بین مولکولی بین اجزای مواد پلیمری خارج سلولی است که خواص مکانیکی ماتریکس و فعالیت فیزیولوژیکی میکروارگانیسم‌های موجود در بیوفیلیم را نیز تعیین می‌کند [۱۴]. مولکول‌های مواد پلیمری خارج سلولی واسطه تشکیل معماری (ساختار) بیوفیلیم هستند، که یک فرآیند پیوسته و پویا است که یک سازمان فضایی ایجاد می‌کند که در آن سلول‌های بیوفیلیم در میکروکلنی‌ها دسته می‌شوند [۱۶]. علاوه بر این، مولکول‌های مواد پلیمری خارج سلولی فضای بین سلول‌های بیوفیلیم را پر کرده و شکل می‌دهند و مستقیماً محیط و شرایط زندگی سلول‌ها را تعیین می‌کنند و پایداری مکانیکی بیوفیلیم را فراهم می‌کنند [۱۷]. علاوه بر این، ماتریکس تشکیل شده از مواد پلیمری خارج سلولی می‌تواند مواد شیمیایی و پرولانته ترشح شده توسط میکروب‌ها را حفظ کند و محیط‌های بیماری‌زا (مانند pH اسیدی و هیپوکسی) ایجاد کند که به پیشرفت بیماری کمک کند. بسیاری از میکروارگانیسم‌های دهانی قادر به تولید مواد پلیمری خارج سلولی فراوان هستند، که در میان آنها *استرپتوکوکوس موتانس*^۱ به‌عنوان میکروارگانیسمی که مواد پلیمری خارج سلولی زیادی تولید می‌کند در حفره دهان شناسایی شده است؛ توانایی قابل توجه آن در تولید ماتریکس باعث می‌شود که گونه غالب باکتریایی ایجادکننده پوسیدگی باشد. نمونه دیگر باکتری *پرووتلا/ینترمیدیا*^{۱۴} است که به تولید آگزوپلی ساکارید چسبناک که از مانوز تشکیل شده است، شناخته شده است [۱۸].

۲. بیوفیلیم و کوثروم سنسینگ^{۱۵} (QS)

همان‌طور که در بخش قبل اشاره شد تشکیل بیوفیلیم باکتری‌ها یک رفتار جمعی است که شامل جمعیت‌های باکتریایی است که در یک ماتریکس خارج سلولی خودتولید شده استقرار می‌یابند. علاوه بر این، نزدیکی سلول‌های قرار گرفته شده در بیوفیلیم، ارتباط سلول به سلول را تسهیل می‌کند. بنابراین، توسعه بیوفیلیم ارتباط نزدیکی با کوثروم سنسینگ، یک مکانیسم ارتباطی سلول-سلول که جمعیت را حس می‌کند و بیان ژن را هماهنگ می‌کند، دارد. کوثروم سنسینگ تنظیم بیان ژن را در پاسخ به نوسانات در تراکم جمعیت توصیف می‌کند، که به‌وسیله آن میکروارگانیسم‌های تک سلولی (به ویژه باکتری‌ها) بیان ژن را مطابق با تراکم جمعیت محلی و در دسترس بودن مواد مغذی هماهنگ می‌کنند. باکتری‌ها در کوثروم سنسینگ مولکول‌های سیگنال‌دهنده‌ای به نام «خودالفاگر» را سنتز و آزاد می‌کنند، که به‌طور طبیعی غلظت آنها به‌عنوان تابعی از تراکم سلولی افزایش می‌یابد، تا زمانی که به غلظت آستانه‌ای از خودالفاکننده برسد که منجر به تغییر در بیان ژن‌های مرتبط می‌شود [۱۹]. چهار نوع اصلی از خودالفاکننده‌ها که تا به امروز گزارش شده‌اند، عبارتند از ان-اسیل-۱-هوموسرین لاکتون^{۱۱}

8. *Streptococcus mutans*

9. *Prevotella intermedia*

10. *Streptococcus mutans*

11. N-Acyl homoserine lactones

12. *Candida albicans*

13. *Enterococcus faecalis*

حساسگرهای نوری ممکن است به روش‌های مختلفی از جمله تزریق داخل وریدی، مصرف خوراکی یا استفاده موضعی به کار روند. مزیت اصلی این روش عدم ایجاد مقاومت میکروبی به علت ماهیت مولکولی گونه‌های فعال اکسیژن است که در فتودینامیک تراپی ضد میکروبی ایجاد می‌شود. علاوه بر این، سرکوب فوری باکتری‌های عامل عفونت دهان و عدم وجود اختلال سیستمیک و اثرات نامطلوب بر سلول‌ها و بافت‌های سالم دهان از مزایای این روش محسوب می‌شوند [۳۷].

فتودینامیک تراپی

فتودینامیک تراپی نوع خاصی از نوردرمانی براساس عملکرد ترکیبی سه عنصر اصلی حساسگر نوری (S)، منبع نور و اکسیژن مولکولی است [۳۸]، [۳۹]. انواع اصلی منابع نور مورد استفاده در فتودینامیک تراپی لیزرها، دیودهای ساطع‌کننده نور و لامپ‌ها هستند، انتخاب منبع نوری بسته به محل هدف، طیف جذب نور حساسگر مورد استفاده و دوز نور مورد نیاز متفاوت است [۴۰]. تحت تابش نور مناسب، ترکیب غیرسمی PS قرار داده شده در محل هدف فعال می‌شود که قادر به جذب و انتقال الکترون‌ها است، در حالی که مولکول‌های اکسیژن موجود در محل به عنوان گیرنده‌های الکترون عمل می‌کنند [۳۹]، [۴۱]. از این رو، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) سمی تولید می‌شوند که با پارگی غشای سلولی آسیب‌های جبران‌ناپذیری به میکروارگانیسم‌ها و بافت‌های هدف ایجاد می‌کنند و باعث مرگ سلولی در اثر نکروز یا آپوپتوز می‌شوند [۳۹]، [۴۲]، [۴۳].

۱. عناصر ضروری در فتودینامیک تراپی

حساسگرهای نوری عواملی هستند که نور با طول موج مشخص را جذب کرده و آن را به انرژی مفید تبدیل می‌کنند. PS‌های نور عناصر کلیدی برای فتودینامیک تراپی هستند. در حالت ایده‌آل، این مولکول‌ها باید ترجیحاً در بافت هدف انباشته شوند، بازده کوانتومی اکسیژن منفرد بالایی داشته باشند، در غیاب نور فعالیت کم داشته باشند، به سرعت از بدن بیمار حذف شوند و بهینه جذب نور بین تقریباً ۶۰۰ و ۸۰۰ نانومتر؛ داشته باشند. آنها همچنین باید از نظر شیمیایی پایدار و محلول در آب برای سهولت حمل و نقل در بدن باشند [۴۱].

۱-۱. حساسگرهای نوری

ساختارهای مولکولی مختلفی از حساسگرهای نوری وجود دارد که در حال حاضر در فتودینامیک تراپی استفاده می‌شود و می‌توان آن‌ها را به سه نسل تقسیم کرد. پورفیریم سدیم و مشتقات همتاپورفیرین نسل اول حساسگرهای نوری هستند. PS‌های نسل دوم برای غلبه بر برخی معایب نسل اول، مربوط به جذب نور در یک منطقه طیفی خاص ایجاد شدند. برخی از نمونه‌های PS نسل دوم مشتقات کلرین‌ها، باکتری کلرین‌ها و فتالوسیانین‌ها هستند که به دلیل جذب قوی‌تر در ناحیه قرمز تیره و در نتیجه افزایش نفوذ نور، می‌توانند اثر قوی‌تری

کمکی بین دندان، برس‌های بین‌دندانی و خلال دندان [۳۱]. باین‌حال، کنترل مکانیکی بیوفیلیم از نظر فنی بسیار سخت است و می‌تواند از نظر فیزیکی برای افراد دارای دامنه حرکتی کاهش یافته در بازو یا شرایط پزشکی که آنها را از حفظ بهداشت دهان و دندان بازدارد، استرس‌زا باشد. بنابراین، استفاده از یک وسیله غیرمکانیکی برای کنترل تشکیل بیوفیلیم دندان می‌تواند مورد توجه گسترده قرار گیرد [۳۱].

درمان اولیه عفونت بیوفیلیمی دهان-دندان براساس اقدامات غیرجراحی است. بیوفیلیم انباشته شده در ابتدا از ناحیه زیر لثه با جرم‌گیری یا پاکسازی سطح دندان جدا می‌شود و سپس سطح دندان صاف می‌شود. جرم‌گیری و پاکسازی سطح دندان به طور قابل توجهی بار میکروبی زیر لثه را با حذف بیوفیلیم دندان، جرم و اندوتوکسین‌های باکتریایی کاهش می‌دهد. موفقیت درمان‌های غیرجراحی ۶ تا ۸ هفته پس از جرم‌گیری و پاکسازی ارزیابی می‌شود [۳۲]. باین‌حال جرم‌گیری و پاکسازی سطح دندان در مواردی که ابزارهای مکانیکی دسترسی محدودی دارند محدودیت‌هایی در عفونت دندان بیشتر از ۵ میلی‌متر باشد، مداخلات جراحی مورد نیاز است. متداول‌ترین روش‌های مورد استفاده شامل جراحی فلپ لثه، جراحی پیوند بافت نرم و جراحی پیوند استخوان است. در جراحی فلپ بخش‌هایی از بافت لثه برداشته، تمیز و به پشت بخیه می‌شود. در حالی که در جراحی پیوند بافت نرم، بخش کوچکی از کام، که به صورت طبیعی یا مصنوعی به دست می‌آید، به عنوان پیوندی برای رشد مجدد بافت یا استخوان آسیب‌دیده استفاده می‌شود [۳۲]، [۳۴].

درمان مؤثر معمولاً از روش فیزیکی و شیمیایی برای نگهداری یا جلوگیری از رشد بیوفیلیم باکتریایی پیروی می‌کند. این استراتژی مزایای بهتری نسبت به دیدرمان به تنهایی نشان می‌دهد. تجویز موضعی عوامل ضد میکروبی و آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت پودر یا ژل یا تجویز خوراکی به صورت قرص و کپسول به طور گسترده‌ای گسترش یافته است. به عنوان مثال، درمان پریدونتیت شامل تجویز خوراکی داکسی‌سایکلین در دوزهای پایین است. تجویز خوراکی آنتی‌بیوتیک‌ها باعث عوارض جانبی سیستمیک با دسترسی ضعیف در نواحی عمیق‌تر می‌شود. به دلیل کوتاه‌تر بودن مدت اثر، دوز بالاتری از آنتی‌بیوتیک‌ها برای نشان دادن بازدارندگی و اثر پایدار آن در مقایسه با داروهای موضعی مورد نیاز است. آنها همچنین با ایجاد مقاومت میکروبی، فلور میکروبی طبیعی را مختل می‌کنند [۳۴].

اخیراً فتودینامیک تراپی ضد میکروبی به دلیل اثر ضد عفونی‌کنندگی بالقوه آن بر روی پاتوژن‌های میکروبی مختلف دهان و بیوفیلیم‌ها، به طور فزاینده‌ای در دندانپزشکی برای درمان پوسیدگی‌های دندان، بیماری‌های پریدونتال و ریشه دندان مورد استفاده قرار گرفته است [۳۵]. اثر باکتری‌کشی فتودینامیک تراپی ضد میکروبی به آسیب اکسیداتیو به DNA باکتری و سیستم غشای سلولی نسبت داده می‌شود [۳۶]. بسته به نوع عوامل،

– معمولاً ۲۰ تا ۴۰ نانومتر عرض دارند. طول موج‌های موجود انتشار دیوده‌های نورگسیل بیشتر حساسگرهای نوری را پوشش می‌دهند، بنابراین دیوده‌های نورگسیل را می‌توان برای مطابقت با جذب یک حساسگر نوری نور انتخاب کرد و بدون فیلتر استفاده کرد [۴۷].

۳-۲-۱. لامپ

اولین منابع نوری ساخته دست بشر که برای مطالعات فتودینامیک‌تراپی مورد استفاده قرار گرفت، لامپ‌ها بودند [۴۸]. امروزه لامپ‌های متعددی برای فتودینامیک‌تراپی از جمله رشته تنگستن، قوس زنون، متال‌هالید، سدیم و لامپ‌های فلورسنت استفاده می‌شود. لامپ‌ها معمولاً ارزان‌تر و راحت‌تر از لیزرها کار می‌کنند و تابش نور را از چند تا صدها میلی‌وات بر سانتی‌متر مربع می‌رسانند. برخلاف لیزرها، لامپ‌هایی مانند لامپ‌های سدیم و لامپ‌های فلورسنت را می‌توان بدون اتصال به الیاف برای درمان در مساحت وسیع استفاده کرد. با این حال، اثرات نامطلوب مانند تولید گرما توسط نور مادون قرمز و آسیب بافتی توسط اشعه ماوراء بنفش می‌تواند مشکلاتی ایجاد کند. به همین دلیل، فیلترهای طیفی معمولاً برای برش طول موج‌هایی استفاده می‌شود که با جذب نور حساسگر نوری مطابقت ندارند. طیف لامپ‌های فیلتر شده برای فتودینامیک‌تراپی در نهایت به فیلترهای اعمال شده بستگی دارد و پهنای باند معمولاً بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر است [۴۷].

۳-۱. اکسیژن

سومین جزء کلیدی در مکانیسم فتودینامیک‌تراپی، اکسیژن مولکولی است. اکسیژن برای تولید گونه اکسیژن فعال در طول فتودینامیک‌تراپی بسیار مهم است. غلظت اکسیژن موجود در بافت‌ها به‌طور قابل توجهی بر اثربخشی درمان فتودینامیک‌تراپی تأثیر می‌گذارد. تابش بافت هدف با سرعت جریان نور بالا می‌تواند منجر به کاهش موقتی اکسیژن موضعی شود، که منجر به وقفه در تولید گونه اکسیژن فعال و کاهش اثربخشی درمان می‌شود. کاهش اکسیژن زمانی اتفاق می‌افتد که میزان مصرف اکسیژن توسط واکنش فتودینامیک بیشتر از سرعت انتشار اکسیژن در ناحیه تحت تابش باشد. اندازه‌گیری لحظه‌ای سطح اکسیژن بافت، قبل و در حین فتودینامیک‌تراپی، یکی از چالش‌های اصلی در آینده نزدیک است. این اندازه‌گیری اجازه می‌دهد تا با تنظیم نرخ جریان نور (افزایش زمان تابش برای حفظ دوز نور کل) یا استفاده از دوز نور جزئی، نتیجه درمانی فتودینامیک‌تراپی را بهینه کنید [۴۹].

۲. انواع گونه اکسیژن فعال

بسته به نوع مکانیسم فتودینامیک دو نوع اصلی از گونه‌های اکسیژن فعال ایجاد می‌شود. با انتقال الکترون، رادیکال‌های اکسیژن تولید می‌شوند (مانند آنیون سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل، رادیکال هیدروپراکسیل)، در حالی که با انتقال انرژی، اکسیژن منفرد (O_2^1)

بر روی نواحی هدف داشته باشند. در نهایت، PS نسل سوم مولکول‌هایی با گزینش‌پذیری بهبود یافته برای مناطق هدف هستند، به دلیل پیوند PS با مولکول‌های هدف یا محصور کردن آن در حامل‌ها. امروزه، به نظر می‌رسد که عامل‌سازی PS، ترکیب آنها با مولکول‌های زیستی یا حامل‌ها، بهترین استراتژی برای دستیابی به گزینش‌پذیری بالا در مناطق هدف باشد [۴۱]، [۴۴].

۲-۱. نور

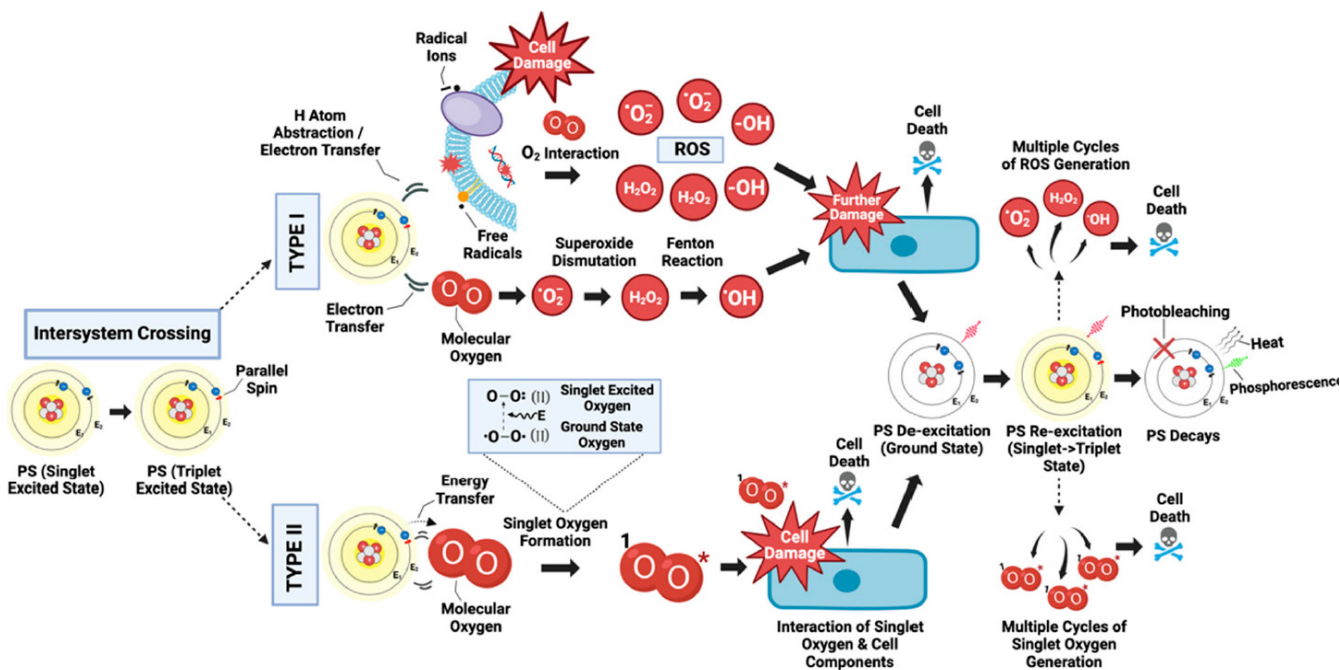
نور برای فتودینامیک‌تراپی بسیار مهم است زیرا PS‌ها را تحریک می‌کند، که سپس منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌شود. از آنجایی که فتودینامیک‌تراپی شامل برهمکنش نور با PS است، منبع نور به همان اندازه PS مهم است. ابتدا، طول موج (های) منبع نور باید توسط PS جذب شود بنابراین باید در ناحیه طیف جذبی PS باشد. دوم، همانطور که در بالا توضیح داده شد، طول موج باید بتواند به اندازه کافی در بافت هدف برای درمان مورد نظر منتشر شود. سوم، منبع نور نیاز به تابش نور کافی برای انجام فتودینامیک‌تراپی دارد، اما نباید آنقدر زیاد باشد که باعث ایجاد درد غیرضروری به دلیل تولید گرما شود [۴۵]. در ادامه سه نوع از رایج‌ترین منابع نوری در فتودینامیک‌تراپی توضیح داده شده است.

۱-۲-۱. لیزر

لیزر گسترده‌ترین منبع نوری گزارش شده برای فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی است. لیزرها نور تک رنگ، منسجم و همسو با تابش بالا تولید می‌کنند. چندین نوع مورد استفاده از لیزرها برای فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی مانند لیزرهای یون آرگون، لیزرهای رنگی پمپ‌شده با بخار فلزی، لیزرهای گارنت آلومینیوم ایتريوم دپوشده با نئودیمیم (Nd: YAG) و لیزرهای دیود وجود دارد. شدت تابش لیزرها بیشتر از سایر منابع نور هستند، اما محدود به یک ناحیه کوچک از تابش هستند. پهنای باند انتشار باریک آنها می‌تواند به‌طور خاص پیک جذب PS را هدف قرار دهد [۴۶].

۲-۲-۱. دیود نورگسیل

دیوده‌های نورگسیل منبع نور معمولی هستند که در آن ولتاژی به یک نیمه‌هادی اعمال می‌شود که منجر به تزریق بار و انتشار نور می‌شود. نیمه‌هادی می‌تواند یک ماده معدنی (مانند گالیوم آرسنید یا گالیوم نیتريد) یا یک نیمه‌هادی آلی باشد. طول موج انتشار توسط شکاف باند نیمه‌هادی تعیین می‌شود و بسته به ماده می‌تواند از ناحیه فرابنفش تا مادون قرمز متغیر باشد. بسیاری از دیوده‌های نورگسیل (مخصوصاً مرئی و نزدیک به مادون قرمز) در مقایسه با سایر منابع نوری کم‌هزینه هستند و می‌توانند تابش‌های بالایی را تا صدها میلی‌وات بر سانتی‌متر مربع به روشی کم‌مصرف ارائه دهند. مانند لامپ‌ها، دیوده‌های نورگسیل نه تک‌رنگ هستند و نه منسجم، اما طیف انتشار آنها بسیار باریکتر است



شکل ۱. شماتیک مسیرهای تولید ROS در فتودینامیک تراپی [۵۰]

فتودینامیک تراپی انجام شده روی بیوفیلم استرپتوکوکوس موتانس و کاندیدا آلبیکنس به صورت خلاصه آورده شده است.

۲. بیوفیلم اندودنتیک

پریودنتیت آپیکال یکی از شایع ترین بیماری های التهابی دهان است. مشاهدات حاصل از مطالعات روی موش ها، میمون ها و انسان ها به وضوح علت عفونی آن را نشان داده است. عفونت در کانال ریشه تنها پس از نکروزه شدن پالپ در نتیجه پوسیدگی، ضربه و بیماری پریودنتال ایجاد می شود، یا اینکه پالپ به دلیل درمان قبلی ریشه وجود ندارد. هنگامی که عفونت در کانال ریشه ایجاد شد، به تدریج در جهت آپیکال پیشروی می کند تا در نهایت باکتری ها و یا عوامل بیماری زای آنها از طریق سوراخ های آپیکال و جانبی به بافت های اطراف رسیده و باعث التهاب شوند [۶۲]. حذف کامل بیوفیلم ها و محصولات جانبی آنها از سیستم کانال ریشه برای درمان موفق ریشه ضروری است. مطالعات قبلی سیستم های کانال ریشه تأیید کردند که بیوفیلم پس از دبریدمان مکانیکی معمولی دست نخورده باقی مانده بود [۶۳]. انتروکوکوس فکالیس اغلب از عفونت های مکرر کانال ریشه جدا می شود، زیرا می تواند به لوله های عمیق تر عاج نفوذ کند، در شرایط سخت زنده بماند و بیوفیلم مقاوم تشکیل دهد [۶۴]. تحقیقات متعددی اثربخشی فتودینامیک تراپی را بر روی بیوفیلم انتروکوکوس فکالیس در شرایط آزمایشگاهی گزارش کرده اند که برخی از آنها در جدول ۲ آورده شده است.

به دست می آید. مکانیسم نوع یک، انتقال مولکول های حساسگر نوری را از حالت پایه به حالت برانگیخته منفرد و به حالت برانگیخته سه گانه دربر می گیرد. سپس، از طریق انتقال الکترون، این مولکول های حساسگر نوری برانگیخته شده با سوبسترا وارد واکنش می شوند تا رادیکال های آزاد را تشکیل دهند. در مقابل، در واکنش فتودینامیک نوع دو، مولکول های حساسگر نوری برانگیخته انرژی را به اکسیژن مولکولی منتقل می کنند تا اکسیژن منفرد بسیار فعال تولید کند که بیشتر با لیپیدها، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک برهمکنش می کند و باعث مرگ سلولی در اثر نکروز یا آپوپتوز می شود [۴۳]، [۵۰].

نقش فتودینامیک تراپی در درمان بیوفیلم های دهانی - دندانی

۱. پوسیدگی دندان

پوسیدگی دندان شایع ترین بیماری انسان در نظر گرفته می شود که ۸۰ تا ۹۰ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می دهد [۵۱]. وجود پوسیدگی دندان نتیجه مستقیم ازدست دادن مواد معدنی و نتیجه فعالیت ترکیبی بیوفیلم های تشکیل شده توسط میکروارگانیسم های تولیدکننده اسید است. استرپتوکوکوس موتانس عامل اصلی بیماری در نظر گرفته شده است [۵۲] و بیشتر راهبردهای تشخیصی، پیشگیرانه و درمانی برای این میکروارگانیسم مورد هدف قرار گرفته است. تکنیک فتودینامیک تراپی ضد میکروبی می تواند برای جلوگیری از پوسیدگی دندان با تسهیل پراکندگی بیوفیلم های تشکیل شده و از بین بردن پاتوژن ها در ضایعات پوسیدگی مورد استفاده قرار گیرد [۵۳]. در جدول ۱ مطالعات تأثیر

جدول ۱: تأثیر فتودینامیک تراپی روی بیوفیلم میکروارگانیزم‌هایی که باعث پوسیدگی دندان می‌شوند.

منبع	نتیجه	زمان تشکیل بیوفیلم و سطح تشکیل آن	مشخصات تابشی منبع نوری	حساسگر نوری و غلظت آن	میکروارگانیزم
[۵۴]	در بیوفیلم استرپتوکوکوس موتانس و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس به‌طور قابل توجهی کاهش در تعداد باکتری‌ها مشاهده شد ($P < 0.05$). تصویر SEM نشان داد که پس از aPDT بیوفیلم استرپتوکوکوس موتانس کاهش چشم‌گیری در تعداد باکتری‌های چسبیده و تعداد باکتری‌های باقی‌مانده را تجربه کرد.	۱۲۰ ساعت، قطعات دندین	دیود نورگسیل قرمز طول موج: ۶۳۵ نانومتر توان: ۵۰۰ میلی‌وات چگالی انرژی: 31.5 J cm^{-2} زمان تابش: ۶۰ ثانیه	تولوئیدین بلو: ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر	استرپتوکوکوس موتانس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس ^{۱۴}
[۵۵]	کاهش در تعداد واحدهای تشکیل‌دهنده کلنی ^{۱۵} (CFU) بر میلی‌لیتر با متیلن بلو: $4 \log 10$ فوتودیازین: $6 \log 10$ فوتوئنتیسین: حذف کامل	۴۸ ساعت، دیسک‌های دندانی گاو	لیزر طول موج: ۶۶۰ نانومتر توان: ۰.۰۳۵ وات چگالی انرژی: 39.5 J/cm^2 زمان تابش: ۴۲۸ ثانیه	فوتودیازین و فوتوئنتیسین: ۰.۶ میلی‌گرم در میلی‌لیتر متیلن بلو: ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	استرپتوکوکوس موتانس
[۵۶]	کاهش میکروبی در کل میکروارگانیزم‌ها: $3.7 \log_{10} \text{ CFU}$ استرپتوکوک: $2.8 \log_{10} \text{ CFU}$ لاکتوباسیل و مخمر: $3.2 \log_{10} \text{ CFU}$ استرپتوکوکوس موتانس: $6.02 \log_{10} \text{ CFU}$ بیوفیلم‌های تیمار شده با PDT در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری در تولید اسید از نظر آماری نشان دادند.	۱۲۰ ساعت، قطعات دندان گاو	دیود نورگسیل طول موج: ۶۶۰ نانومتر چگالی توان: 42.8 mW/cm^2 چگالی انرژی: 30 J/cm^2 زمان تابش ۷۰۰ ثانیه	فوتوئنتیسین: ۰.۶ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	استرپتوکوک‌ها، لاکتوباسیلی‌ها، مخمرها و استرپتوکوکوس موتانس
[۵۷]	کاهش در تعداد سلول‌ها با ترکیب دو حساسگر نوری در ۱۰۰ میکرومولار: $3.2 \log_{10}$ ۲۵۰ میکرومولار: $5.3 \log_{10}$ اریتروزین ۲۵۰ میکرومولار: $4.5 \log_{10}$ متیلن بلو ۲۵۰ میکرومولار: $4.3 \log_{10}$	۲۴ ساعت، پلیت ۹۶ خانه	لامپ هالوژن - تنگستن طول موج: ۴۰۰ تا ۷۰۰ نانومتر چگالی توان: 600 mW/cm^2 زمان تابش ۳۰ ثانیه	اریتروزین و متیلن بلو: ۱۰۰ میکرومولار و ۲۵۰ میکرومولار	استرپتوکوکوس موتانس
[۵۸]	کاهش با دی‌استیل کورکومین: $8.7 \log_{10}$ کورکومین: $8.9 \log_{10}$	۲۴ ساعت، پلیت ۹۶ خانه	دیود نورگسیل طول موج: ۴۸۰-۴۴۰ نانومتر چگالی انرژی: 1.2 J cm^{-2} زمان تابش ۶۰ ثانیه	دی‌استیل کورکومین و کورکومین: ۰.۱، ۰.۵ و ۱.۰ میکروگرم در میلی‌لیتر	استرپتوکوکوس موتانس
[۵۹]	Zn(II)e6Me در ۶۰ و ۹۰ ثانیه تابش، ۶۰ درصد از بیومس بیوفیلم را حذف کرد. با استفاده از Zn(II)e6Me و ۹۰ ثانیه تابش اکثر سلول‌های مخمر ضخامت دیواره سلولی نامنظم غیرمعمولی را نشان دادند و یکپارچگی غشای سیتوپلاسمی از بین رفته بود.	۴۸ ساعت، پلیت ۹۶ خانه پلی‌استایرن	دیود نورگسیل سبز طول موج: ۵۵۷ نانومتر توان: ۶۲.۵ میلی‌وات چگالی توان: 42 mW.cm^{-2} چگالی انرژی: 3780 J.cm^{-2} دیود نورگسیل قرمز طول موج: ۶۲۷ نانومتر توان: ۷۵ میلی‌وات چگالی توان: 35 mW.cm^{-2} چگالی انرژی: 3150 J.cm^{-2} زمان تابش ۶۰ و ۹۰ ثانیه	Zn(II)e6Me، تترا کانیونیک پورفرین، تولوئیدین بلو، رز بنگال: ۰.۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	کاندیدا آلبیکانس

[۶۰]	برای بیوفیلیم‌ها، آلومینیوم کلرید فتالوسیانین احاطه شده با نانوامولوسیون کاتیونی، متابولیسم سلولی را تا ۷۰ درصد کاهش داد. آلومینیوم کلرید فتالوسیانین به تنهایی ۳۴ درصد متابولیسم بیوفیلیم را کاهش داد.	۴۸ ساعت، پلیت ۹۶ خانه	دیود نورگسیل قرمز طول موج: ۶۶۰ نانومتر چگالی توان: 38.1 mW cm^{-2} چگالی انرژی: 50 J cm^{-2} و 100 J cm^{-2}	آلومینیوم کلرید فتالوسیانین: ۳۱.۸ میکرومولار	کاندیدا آلبیکانس
[۶۱]	کاهش زنده ماندن سلول‌های باکتری: $4 \log_{10}$ ترکیبات تولوئیدین بلو متصل به نانوذرات نقره از تشکیل بیوفیلیم جلوگیری کرد و جذب پروپیدیوم یدید و نشت اجزای سلولی را افزایش داد.	۴۸ ساعت	لیزر طول موج: ۶۳۰ نانومتر چگالی توان: 0.130 W cm^{-2} چگالی انرژی: 9.1 J cm^{-2} زمان تابش ۷۰ ثانیه	تولوئیدین بلو متصل به نانوذرات نقره: ۲۰ و ۱۰ میکروگرم در میلی لیتر	استرپتوکوکوس موتانس

جدول ۲: تاثیر فتودینامیک تراپی روی بیوفیلیم میکروارگانیسم‌هایی که باعث عفونت پالپ دندان می‌شوند.

منبع	نتیجه	زمان تشکیل بیوفیلیم و سطح تشکیل آن	مشخصات تابشی منبع نوری	حساسگر نوری و غلظت آن	میکروارگانیسم
[۶۵]	Cur + EDTA : $1.89 \log_{10}$ Cur + HEBP : $2.16 \log_{10}$ Cur : $0.72 \log_{10}$ کاهش سلول‌های میکروبی زنده در بیوفیلیم مشاهده شد. که مشاهده می‌شود تأثیر کور کومین با شلاته کننده‌ها بیشتر از کور کومین به تنهایی می‌باشد.	۷ روز، دیسک‌های دنتین	دیود نورگسیل آبی طول موج: ۴۵۵ نانومتر چگالی توان: 40 mW.cm^{-2} چگالی انرژی: 75 J.cm^{-2} زمان تابش ۱۸۷۰ ثانیه	کور کومین، ۶۰۰ میکرومولار	انتروکوکوس فکالیس
[۶۶]	کاهش: $1.92 \log_{10} \text{ CFU/mL}$	۱۴ روز، حفره‌های مصنوعی در استخوان	دیود نورگسیل آبی طول موج: ۴۵۰ نانومتر چگالی توان: 67 mW/cm^2 چگالی انرژی: 20.1 J/cm^2 زمان تابش ۳۰۰ ثانیه	کور کومین، ۱.۵ گرم در لیتر	انتروکوکوس فکالیس
[۶۷]	Group 1 min: 1.50×10^7 Group 2 min: 2.44×10^7 Group 4 min: 2.31×10^7 کاهش پار میکروارگانیسم مشاهده شد.	۲۱ روز، کانال‌های ریشه	لیزر دیودی طول موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش ۶۰ و ۱۲۰ و ۲۴۰ ثانیه	متیلن بلو، ۷۰ میکرولیتر	انتروکوکوس فکالیس
[۶۸]	متیلن بلو: ۸۶.۵ درصد و رز بنگال: ۹۱.۵ درصد، توانایی مهار بیوفیلیم انتروکوکوس فکالیس	۳ هفته، پلیت‌های ته شیشه‌ای	لیزر سبز طول موج: ۵۶۵ نانومتر، لیزر قرمز طول موج: ۶۶۰ نانومتر؛ چگالی توان: 60 mW/cm^2 چگالی انرژی: 6 J/cm^2 زمان تابش: ۱۰۰ ثانیه	متیلن بلو: ۰.۴ میکرومولار و ۲۰ میکرومولار رز بنگال: ۰.۲ میکرومولار و ۱۰ میکرومولار	انتروکوکوس فکالیس
[۶۹]	۹۵ درصد کشندگی در لیزر دیودی با متیلن بلو و ۷۹ درصد در مورد دیود نورگسیل همراه با تولوئیدین بلو	۲۴ ساعت، پلیت ۲۴ خانه	دیود نورگسیل قرمز طول موج: ۶۲۸ نانومتر توان: ۱۰۰۰ میلی وات چگالی انرژی: 106.4 J cm^{-2} لیزر دیودی طول موج: ۶۷۰ نانومتر توان: ۲۸۰ میلی وات چگالی انرژی: 271 J cm^{-2} زمان تابش ۳۰ ثانیه	متیلن بلو: ۰.۰۰۵ درصد تولوئیدین بلو: ۰.۱ میلی گرم در میلی لیتر	انتروکوکوس فکالیس

۱۰	در اولین تست ۴۵ درصد از CFU حذف و در تکرار بعد از آن ۹۵ درصد از بیوفیلیم درون کانال حذف شد.	۷ روز، قطعات دندان تکریشه	لیزر دیودی طول موج: ۶۳۵ نانومتر توان: ۱۲۰ میلی‌وات انرژی: ۱۲ ژول زمان تابش ۱۲۰ ثانیه دوبار تابش	تولوئیدین بلو، ۱۳-۱۵ میلی گرم در میلی لیتر	انتروکوکوس فکالیس
۱۱	به ترتیب بعد از تابش نور با دوز 5 J/cm^2 و 10 J/cm^2 ، مهار ۲۷٪ و ۴۶٪ بیوفیلیم را نشان داد.	۲۴ ساعت، پلیت ۹۶ خانه	لیزر طول موج: ۶۳۰ نانومتر چگالی توان: 0.130 W/cm^2 چگالی انرژی: 5 J/cm^2 و 10 J/cm^2 زمان تابش ۳۹ و ۷۷ ثانیه	تولوئیدین بلو: ۱۰ میکرومولار	انتروکوکوس فکالیس

۳. پریودنتیت

متصل می‌شود. در بعضی از موارد، جلوی ورود حساسگر نوری به‌طور کامل توسط مواد پلیمری خارج سلولی به درون بیوفیلیم گرفته می‌شود، درحالی‌که در موارد دیگر، PS تاحدی از مواد پلیمری خارج سلولی عبور می‌کند و برای تماس با سلول‌های میکروبی بیشتر نفوذ می‌کند. برخی از انواع PS فقط به سطح سلول متصل می‌شوند، درحالی‌که انواع دیگر PS می‌توانند از غشای سیتوپلاسمی عبور کرده و به سیتوپلاسم سلولی برسند و حتی وارد اندامک‌هایی مانند هسته سلول‌های قارچی شوند. در جایی که PS تجمع یافته، گونه‌های فعال اکسیژن پس از تابش برای شروع مرحله دوم، یعنی آسیب اکسیداتیو، تولید می‌شود. تولید مقادیر زیادی از گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند بر دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول‌های میکروبی غلبه کند. به‌محض اینکه گونه‌های فعال اکسیژن تولید می‌شود، به انواع مولکول‌های مجاور، از جمله اهداف درون ماتریکس بیوفیلیم (مانند پلی‌ساکاریدها)، روی سطح سلول (مانند لیپیدها) و داخل سلول‌ها (به‌عنوان مثال، پروتئین‌ها و DNA) حمله می‌کند که منجر به فروپاشی ماتریکس بیوفیلیم و متلاشی شدن سلول‌های میکروبی می‌شود [۹۳].

۱. تخریب ماتریکس بیوفیلیم

ماتریکس حاوی مواد پلیمری خارج سلولی (حاوی پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها، هگزوزامین، اسید اورونیک و DNA) اولین خط دفاعی در برابر بیشتر استرس‌های محیطی از جمله فتودینامیک‌تراپی است. از سوی دیگر، اجزای مختلف ماتریکس می‌توانند توسط گونه‌های فعال اکسیژن مورد حمله قرار گیرند. تصویربرداری SEM از بیوفیلیم‌ها آسیب به ساختار سودوموناس آئروژینوزا^{۱۶} و انتروکوکوس فکالیس را پس از فتودینامیک‌تراپی با متیلن‌بلو نشان داد [۹۴]. فراوان‌ترین ماده تشکیل‌دهنده در ماتریکس، پلی‌ساکارید است و آسیب نوری به آن بیشترین توجه را به خود جلب کرده است [۹۵]. همان‌طور که اشاره شد علاوه بر پلی‌ساکارید، سایر اجزای ماتریکس بیوفیلیم مانند پروتئین‌ها، لیپیدها، DNA و سایر اجزا به‌راحتی می‌توانند توسط گونه‌های فعال اکسیژن اکسید شوند. گزارش

اصطلاح «بیماری‌های پریودنتال» طیف گسترده‌ای از شرایط التهابی مزمن لثه (یا لثه، بافت نرم اطراف دندان‌ها)، استخوان و رباط (الیاف کلاژن بافت همبند که دندان را به استخوان آلوئولی متصل می‌کنند) که از دندان‌ها حمایت می‌کنند، دربر می‌گیرد. بیماری پریودنتال با التهاب لثه شروع می‌شود، التهاب موضعی لثه که توسط باکتری‌های موجود در بیوفیلیم دندان شروع می‌شود. پریودنتیت مزمن زمانی اتفاق می‌افتد که ژنژیویت درمان نشده به ازدست‌دادن لثه، استخوان و رباط منجر شود، که باعث ایجاد «پاکت‌های» عمیق پریودنتال می‌شود که مشخصه بیماری است و در نهایت می‌تواند منجر به ازدست‌دادن دندان شود. بیماری پریودنتال ممکن است به افزایش بار التهابی کلی بدن، بدتر شدن شرایطی مانند دیابت و آترواسکلروز کمک کند [۷۲]. تلاش‌های تحقیقاتی عظیمی به مطالعه میکرو فلور مرتبط با بیماری پریودنتال، از روش‌های کشت کلاسیک گرفته تا رویکردهای مدرن در سطح مولکولی، ژنومی و پروتئومی اختصاص یافته است. دسته‌های خاصی از گونه‌های باکتریایی معمولاً در مکان‌های زیر لثه‌ای زندگی می‌کنند و به‌طور مکرر با بیماری مرتبط هستند. این پاتوژن‌های احتمالی عبارتند از پورفیروموناس ژنژیوالیس، تنرلا فورستیا، اگرگاتی باکتر اکتینوماستکومیتانس، گونه‌های فوزوباکتریوم و تریونما دنتیکولا. عفونت بافت‌های پریودنتال با این میکروارگانیسم‌ها و سایر میکروارگانیسم‌ها با آزاد شدن لوکوتوکسین‌های باکتریایی، کلاژنازها، فیبرینولیزین‌ها و سایر پروتئازها همراه است [۷۳]، [۷۴]. در جدول ۳ مطالعات اثر فتودینامیک‌تراپی علیه بیوفیلیم میکروارگانیسم‌های مؤثر در پریودنتیت بررسی شد.

۴. مطالعات بالینی

مطالعات بالینی بررسی اثر فتودینامیک‌تراپی بر بیماری‌های رایج دهانی در جدول ۴ خلاصه شده است

مکانیسم اثربخشی فتودینامیک‌تراپی بر بیوفیلیم

بر اساس مطالعات قبلی، می‌توان نتیجه گرفت که فرآیند ضدبیوفیلیمی فتودینامیک‌تراپی شامل دو مرحله است. ابتدا PS به ماتریکس بیوفیلیم

جدول ۳: بررسی اثر فتودینامیک تراپی علیه بیوفیلم میکروارگانیسم‌های مؤثر در پریدونتیت

شده است که ماکرومولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها و DNA در سیتوپلاسم میکروبی و لیپیدها در غشای خارجی

میکروارگانیسم	حساسگر نوری و غلظت آن	مشخصات تابشی منبع نوری	زمان تشکیل بیوفیلم و سطح تشکیل آن	نتیجه	منبع
فوزوباکتریوم نوکلئاتوم ^{۱۷} ، پورفیروموناس ژنژوالیس ^{۱۸}	فتودیاتازین: ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم در لیتر	دیود نورگسیل طول موج: ۶۶۰ نانومتر چگالی توان: 71.7 mW/cm ² چگالی انرژی: 50 J/cm ² زمان تابش: ۲۸ دقیقه	۵ روز، پلیت ۹۶ خانه	کاهش میزان زنده ماندن باکتری در غلظت ۱۰۰ میلی گرم در لیتر از حساسگر نوری به ترتیب در فوزوباکتریوم و پورفیروموناس: 1.12 log10 2.66 log10	[۷۵]
پورفیروموناس ژنژوالیس، ترپونما دنتیکولا ^{۱۹}	حساسگر نوری برپایه پورپورین آبریز	لیزر دیودی طول موج: ۶۶۴ نانومتر توان: ۳۴۰ میلی وات چگالی توان: 150 mW/cm ² چگالی انرژی: 15 J/cm ² گروه دو: 45 J/cm ² زمان تابش: گروه یک: ۱۰۰ ثانیه گروه دو: ۳۰۰ ثانیه	۴۸ ساعت، میکروپلیت ته شیشه‌ای	گروه یک با دوز نوری 15 J/cm ² هیچ کلنی باکتریایی زنده در کل بیوفیلم نداشت. در گروه دو با دوز نوری 45 J/cm ² هم نتایج مانند گروه یک بود.	[۷۶]
آگریگاتی باکتر اکتینومیسیتامکومیتانس ^{۲۰}	رزینگال، ۲ میلی مولار	فوتوپلیمرایزر دندان طول موج: ۴۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر چگالی انرژی: 0.65 J/cm ² زمان تابش: ۱۰-۱۸۰ ثانیه	۲۴ ساعت، پلیت ۲۴ خانه	کاهش در بیوفیلم در حدود ۴۵ درصد بود.	[۷۷]
پورفیروموناس ژنژوالیس	تولونیدین بلو: ۰.۸ میکروگرم در میلی لیتر	منبع نور قرمز طول موج: ۶۲۵ تا ۶۳۵ نانومتر چگالی توان: ۲۰۰۰-۳۰۰۰ mW/cm ² زمان تابش: ۲۰ ثانیه	۲۴ ساعت، پلیت ۲۴ خانه	کاهش در سلول‌های زنده برابر بود با: 1.03 log10 DHA جذب تولونیدین بلو را بالا برده و در نتیجه منجر به کاهش شدیدتر در سلول‌های زنده باکتریایی می‌شود.	[۷۸]
آگریگاتی باکتر اکتینومیسیتامکومیتانس	متیلن بلو: ۱۰۰ میکرومولار	لیزر دیودی طول موج: ۶۶۰ نانومتر توان: ۱۰۰ میلی وات زمان تابش: ۱، ۳، ۵ دقیقه	۵ روز، میکروپلیت ۹۶ خانه	هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در بین گروه‌های ۱ و ۳ دقیقه تابش مشاهده نشد. از سوی دیگر، ۵ دقیقه از تابش، ۹۹.۸۵ درصد کاهش باکتریایی را نشان داد (p=0/0004).	[۷۹]
آگریگاتی باکتر اکتینومیسیتامکومیتانس	فوتوسیانین: ۱۲۵ میکروگرم در میلی لیتر	لیزر دیودی طول موج: ۶۳۵ نانومتر توان: ۲۲۰ میلی وات زمان تابش: ۲۴۰ ثانیه	۴۸ ساعت، دیسک‌های تیتانیومی	کاهش ۴۰.۰۷ درصدی در بیوفیلم مشاهده شد.	[۸۰]
استافیلوکوکوس اورئوس ^{۲۱}	سینوپورفرین سدیم: ۵ میکرومولار	لیزر طول موج: ۶۳۵ نانومتر چگالی توان: 300 mW/cm ² چگالی انرژی: 1, 2, 5, 10, 50, 100 J/cm ² زمان تابش: ۰.۳ تا ۵.۵ دقیقه	۲۴ ساعت، پلیت ۲۴ خانه	تخریب بیوفیلم با میکروسکوپ الکترونی روبشی ^{۲۲} (SEM) تایید شد که نشان می‌دهد درمان روی بیوفیلم تاثیر داشته است.	[۸۱]

17. *Fusobacterium nucleatum*
18. *Porphyromonas gingivalis*
19. *Treponema denticola*
20. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
21. *Staphylococcus aureus*
22. Scanning Electron Microscope

جدول ۳: بررسی اثر فتودینامیک‌تراپی علیه بیوفیلم میکروارگانیزم‌های مؤثر در پرپودنتیت

منبع	نتیجه	میکروارگانیزم	دوره مراجعه بعدی (تکرار تست)	مشخصات تابشی منبع نوری	نوع حساسگر نوری و غلظت آن	گروه‌ها	طرح مطالعه	نوع بیماری
[۸۲]	فتودینامیک‌تراپی از نیاستاتین در کاهش کاندیدا آلبیکنس مؤثرتر بوده است. در تعداد کل میکروبیوتا کاهش $1.98 \log_{10}$ و $1.91 \log_{10}$ در کام و دندان مصنوعی گروه apDT به‌ترتیب مشاهده شد.	کاندیدا آلبیکنس، کاندیدا تروپیکالیس ^{۲۳} ، کاندیدا گلابراتا ^{۲۴}	۱۵، ۳۰ و ۴۵ روز	دیود نورگسیل طول موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: برای کام ۴ دقیقه برای دندان مصنوعی ۱۷ دقیقه چگالی توان: برای کام 240 mW/cm^2 برای دندان مصنوعی 50 mW/cm^2 چگالی انرژی: 50 J/cm^2	فتودینامیک‌تراپی، ۲۰۰ میلی‌گرم برلیتر	تست: فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی کنترل: نیاستاتین موضعی	آزمایش تصادفی بالینی	استوماتیت
[۸۳]	تفاوت آماری معنی‌داری در دوره‌های ۸، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بین گروه کنترل و گروه فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی وجود داشت. پس از ۱ هفته، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت.	گزارش نشد	۸، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت، ۷۲ ساعت، ۱ هفته	لیزر دیودی طول موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: ۹۰ ثانیه توان: ۱۰۰ میلی‌وات چگالی انرژی: 320 J/cm^2	متیلن‌بلو، ۰،۰۰۵ درصد	گروه کنترل، فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی	آزمایش تصادفی بالینی	عفونت اندودنتیک اولیه
[۸۴]	فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی تأثیر مثبتی در کاهش بار میکروبی در ژئوبیوت ایجاد شده در بیماران نوجوان تحت درمان ارتودنسی ثابت داشت.	پورفیروموناس ژئوبیولیس، تنرلا فورسیتیا ^{۲۵}	۱ و ۴ هفته	لیزر دیودی طول موج: ۶۷۰ نانومتر زمان تابش: ۱ دقیقه توان: ۱۵۰ میلی‌وات چگالی توان: 150 W/cm^2 چگالی انرژی: 22 J/cm^2	متیلن‌بلو، ۰،۰۰۵ درصد	گروه اول: جراحی+ فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی، گروه دوم: جراحی	آزمایش تصادفی بالینی	ژئوبیوت
[۸۵]	بین گروه آمون و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.	آگرگاتی‌باکتر اکتینومایستکومیتس، پورفیروموناس ژئوبیولیس، ترپونمادنتیکولا، تنرلا فورسیتیا	۳، ۶، ۹ و ۱۲ ماه	لیزر دیودی طول موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: ۹۰ ثانیه توان: ۴۰ میلی‌وات چگالی انرژی: 90 J/cm^2	متیلن‌بلو، ۰،۰۱ درصد	گروه اول: فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی گروه دوم: دریافت دارونما	آزمایش تصادفی بالینی	پرپودنتیت مزمن
[۸۶]	مناطق رسوب پلاک و تعداد کل باکتری‌ها در پلاک دندانی در گروه فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی نسبت به گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت.	گزارش نشده	۴ روز	دیود نورگسیل قرمز طول موج: ۷۰۰-۶۰۰ نانومتر زمان تابش: ۲۰ ثانیه شش جلسه چگالی توان: 1.1 W/cm^2	تولویدین‌بلو، ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	گروه اول: فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی گروه دوم: کنترل	آزمایش تصادفی بالینی	پلاک دندانی
[۸۷]	فتودینامیک‌تراپی با فتالوسیانین کلروآلومینیوم در بهبود نتایج بالینی اطراف ایمپلنت و کاهش سطح سیتوکین در بیماران سیگاری مبتلا به هیپرگلیسمی مزمن مؤثر بود.	گزارش نشده	۳ ماه و ۶ ماه	لیزر دیودی، ۶۴۰ نانومتر زمان تابش: ۶۰ ثانیه توان: ۱۵۰ میلی‌وات چگالی توان: 300 W/cm^2	کلروآلومینیوم فتالوسیانین، ۰،۰۰۵ درصد	گروه اول: برداشت بافت آسیب‌دیده گروه دوم: برداشت بافت آسیب‌دیده + فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی	آزمایش تصادفی بالینی	پری ایمپلنتیت

- 23. *Candida tropicalis*
- 24. *Candida glabrata*
- 25. *Tannerella forsythia*

[۸۸]	بهبود معنی‌داری در شاخص لثه و شاخص خونریزی لثه برای گروه تست پس از ۲ هفته و ۱ ماه apDT مشاهده شد (p < ۰,۰۱). در حالی که بهبود در شاخص لثه و شاخص خونریزی لثه در ۳ ماه و در شاخص پلاک در ۲ هفته پس از apDT کمتر بود (p < ۰,۰۵).	گزارش نشد	۳ ماه و ۶ ماه	لیزر دیودی طول موج: ۶۵۵ نانومتر زمان تابش: ۶۰ ثانیه توان: ۱ وات چگالی توان: 60 mW/cm ²	متیلن بلو، ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر	گروه اول (کنترل): جرم‌گیری دندان و تسطیح سطح ریشه گروه دوم (تست): جرم‌گیری دندان و تسطیح سطح ریشه + فتودینامیک تراپی ضدمیکروبی	آزمایش تصادفی بالینی	پربودنتیت مزمین
[۸۹]	درمان همراه با فتودینامیک تراپی برای درمان پری آپیکال در بازه ۶ ماه عملکرد بهتری داشت. دندان‌های مبتلا به پربودنتیت آپیکال که با فتودینامیک تراپی همراه با درمان معمولی بود، بهبود و کاهش میکروارگانیزم‌ها را نشان می‌داد.	کاندیدا آلبیکنس، دیالیستر نوموسینت ^{۲۶} ، پرووتلا نیگرسنس ^{۲۷} ، پرووتلا تنری ^{۲۸} ، پپتواسترپتوکوکوس انثروبیوس ^{۲۹}	۳ ماه و ۶ ماه	لیزر دیودی طول موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: ۵ دقیقه توان: ۱۰۰ میلی‌وات	متیلن بلو، ۷۸ میکرومولار	گروه اول: حذف مکانیکی-شیمیایی گروه دوم: حذف مکانیکی-شیمیایی + فتودینامیک تراپی	آزمایش تصادفی بالینی	عفونت اندودنتیک اولیه
[۹۰]	درمان همراه با فتودینامیک تراپی منجر به کاهش بیشتر خونریزی در ۳ و ۱۲ ماه در مقایسه با دو حالت دیگر شد. همچنین میزان کاهش باکتری‌های موضعی در درمان همراه با فتودینامیک تراپی نسبت به حالت‌های دیگر قابل توجه‌تر بود.	آگرگاتیباکتر اکتینومیسستمکومیتانس، تروپونما دنتیکولا، تنرلا فورسیتیا، پرووتلا اینترمیدیا، پورفیروموناس ژنژیوالیس	۳ ماه، ۶ ماه، ۹ ماه و ۱۲ ماه	لیزر طول موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: ۱ دقیقه چگالی توان: 60 mW/cm ²	فتوتیازین کلرید	گروه اول: جرم‌گیری با فراصوت گروه دوم: جرم‌گیری با فراصوت + فتودینامیک تراپی گروه سوم: جرم‌گیری دندان و تسطیح سطح ریشه	آزمایش تصادفی بالینی	پربودنتیت مزمین
[۹۱]	کاهش میکروبی از ۶۹,۸۸٪ تا ۸۶,۲۹٪ متغیر بود و به‌طور قابل توجهی برای کل میکروارگانیزم‌ها، استرپتوکوک‌ها، استرپتوکوکوس موتانس و لاکتوباسیلوس‌ها مشاهده شد (P < ۰,۰۰۱).	استرپتوکوکوس، کاندیدا، لاکتوباسیلوس، استرپتوکوکوس موتانس	اشاره نشد	لیزر کم توان طول موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: ۹۰ ثانیه توان: ۱۰۰ میلی‌وات چگالی انرژی: لیزر کم توان طول موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: ۹۰ ثانیه توان: ۱۰۰ میلی‌وات چگالی انرژی: 300 J cm ⁻²	متیلن بلو، ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر	گروه آزمایش: حذف نسبی بافت پوسیده (درمان کم‌تهاجم) + فتودینامیک تراپی ضدمیکروبی	آزمایش غیرتصادفی بالینی	پوسیدگی دندان
[۹۲]	بهبود قابل توجهی برای پارامترهای بالینی، هرچند بدون تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده شد. RANK-L در هفته ۱۳ در گروه درمان همراه با فتودینامیک تراپی در مقایسه با گروه بدون فتودینامیک تراپی به‌طور قابل توجهی کاهش یافت.	آگرگاتیباکتر اکتینومیسستمکومیتانس، تروپونما دنتیکولا، تنرلا فورسیتیا، پرووتلا اینترمیدیا، پورفیروموناس ژنژیوالیس، کمپیلوباکتر رکتوس ^{۳۰}	۱ هفته، ۵ هفته و ۱۳ هفته	لیزر دیودی طول موج: ۶۷۰ نانومتر زمان تابش: ۶۰ ثانیه توان: ۱۵۰ میلی‌وات	متیلن بلو، ۰,۰۰۵ درصد	گروه اول: جرم‌گیری دندان و تسطیح سطح ریشه گروه دوم: جرم‌گیری دندان و تسطیح سطح ریشه + فتودینامیک تراپی	آزمایش تصادفی بالینی کنترل شده	پربودنتیت مزمین

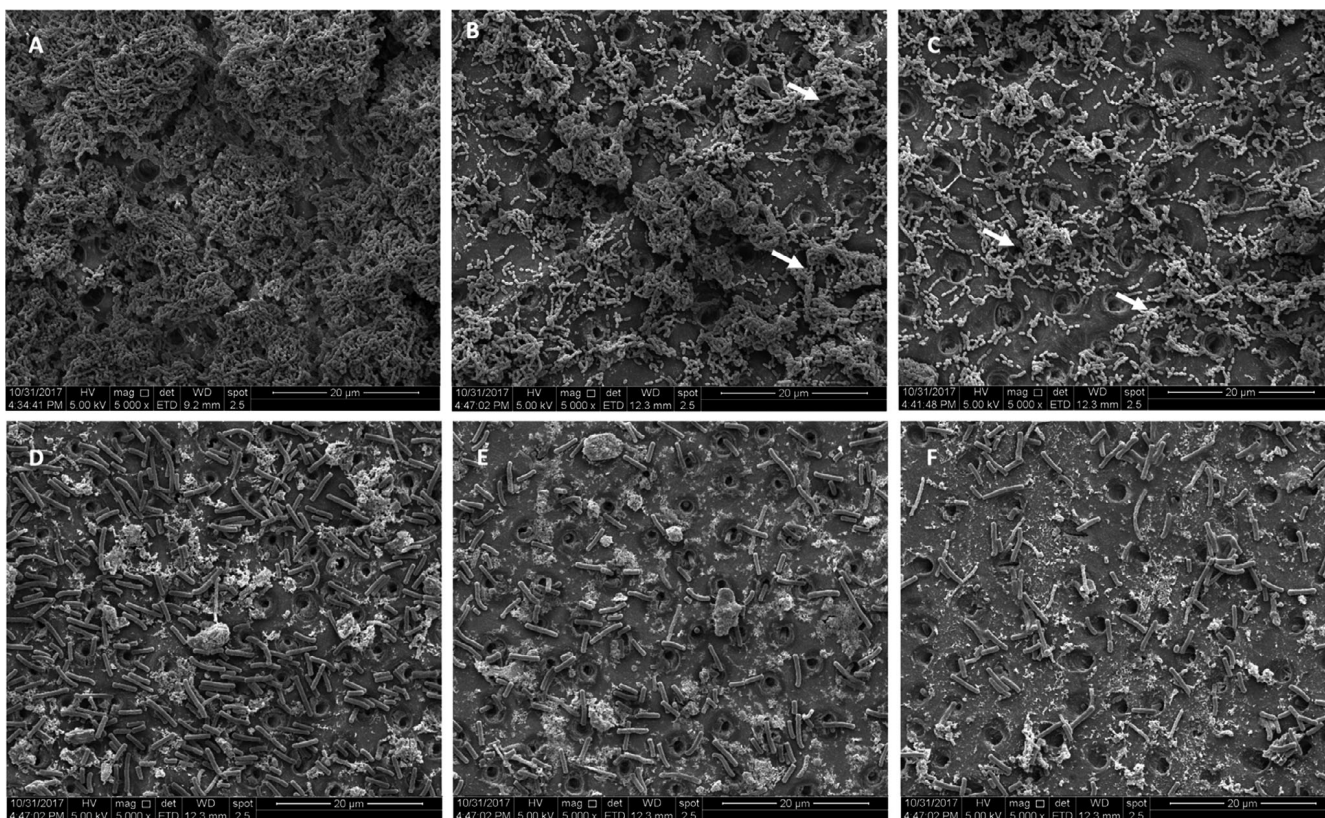
- 26. Dialister pneumosintes
- 27. Prevotella nigrescens
- 28. Prevotella tanneriae
- 29. Peptostreptococcus anaerobius
- 30. Campylobacter rectus

زمانی که تحت‌درمان فتودینامیک‌تراپی با واسطه تولوئیدین‌بلو قرار می‌گیرد به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. نویسندگان این مقاله ادعا کردند که کاهش eDNA به‌دلیل درمان فتودینامیک‌تراپی ممکن است برای کاهش مقاومت ضدقارچی و آسیب‌رساندن به یکپارچگی ساختاری بیوفیلیم‌ها در کاندیدا آلبیکنس مهم باشد [۹۸].

۲. تغییر در نفوذپذیری غشای خارجی

پیامد اولیه آسیب به غشای خارجی، تغییر در نفوذپذیری غشاء است که مسئول مرگ سلول‌های میکروبی است، مانند کشته‌شدن باکتری توسط فتودینامیک‌تراپی با تولوئیدین‌بلو در بیوفیلیم کاندیدا آلبیکنس [۹۹]. بنابراین، هنگامی که برخی از عوامل افزایش دهنده نفوذپذیری (مانند کیتوزان و ساپونین‌ها) با PS برای فتودینامیک‌تراپی ترکیب شوند، کارایی غیرفعال‌سازی فتودینامیکی ضدبیوفیلیم افزایش می‌یابد. کلمن و همکاران ۱۲ ساپونین^{۳۱} (شونده‌های بیولوژیکی) را انتخاب کردند و آنها را همراه با PS برای کنترل بیوفیلیم‌های کاندیدا آلبیکنس استفاده کردند. فتودینامیک‌تراپی هنگامی که با ساپونین‌ها ترکیب شود، به‌دلیل ایجاد منافذ در غشای سلولی که جذب PS را تسهیل کرده، سبب افزایش

می‌تواند به‌طور غیرقابل‌برگشتی توسط گونه‌های فعال اکسیژن آسیب بینند [۳۷]. ترکیب PS با درشت مولکول‌های طبیعی مانند کیتوزان نیز بر مواد پلیمری خارج سلولی تأثیر می‌گذارد و به اثر ضدبیوفیلیمی کمک می‌کند، کیتوزان می‌تواند با DNA خارج سلولی تداخل پیدا کند و ساختار بیوفیلیم را مختل کند [۹۶]، [۹۷]. در مطالعه دیگری بر روی بیوفیلیم‌های ایجادکننده پوسیدگی و اثر فتودینامیک‌تراپی، تصاویر SEM نشان داد که بیوفیلیم‌های ایجادکننده پوسیدگی به‌جای یک ساختار کاملاً متصل به هم، به کلنی‌های پراکنده کوچک تبدیل می‌شوند، که نشان می‌دهد گونه‌های فعال اکسیژن تولیدشده از فرآیند فتودینامیک‌تراپی ممکن است ماتریکس مواد پلیمری خارج سلولی را به خطر بیندازد و باعث شود سلول‌ها تعاملات خود را از دست بدهند. مهار تولید مواد پلیمر خارج سلولی و تخریب ساختار بیوفیلیم در بیوفیلیم استرپتوکوکوس موتانس یا بیوفیلیم انتروکوکوس فکالیس نیز در آزمایش‌های فتودینامیک‌تراپی مشاهده شد [۵۴]. علاوه بر پلی ساکاریدها، eDNA نیز بخشی جدایی‌ناپذیر از ماتریکس بیوفیلیم است که یکپارچگی ساختاری را به بیوفیلیم ارائه می‌دهد و اطلاعات ژنتیکی را مبادله می‌کند. گارسیا و همکاران نشان دادند که محتوای eDNA در کاندیدا آلبیکنس



شکل ۲: تصاویر SEM از بیوفیلیم باکتری‌های استرپتوکوکوس موتانس و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس را پس از درمان‌های مختلف نشان می‌دهد. بیوفیلیم‌های استرپتوکوکوس موتانس تیمار شده با ۰٫۹ درصد NaCl (A). بیوفیلیم‌های استرپتوکوکوس موتانس تیمار شده با ۰٫۱۲ درصد کلرگزیدین (B). بیوفیلیم‌های استرپتوکوکوس موتانس تحت‌درمان با aPDT (C). بیوفیلیم‌های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تیمار شده با ۰٫۹ درصد NaCl (D). بیوفیلیم لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تیمار شده با ۰٫۱۲ درصد کلرگزیدین (E). بیوفیلیم‌های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تحت‌درمان با aPDT (F). فلش‌ها تخریب ساختار بیوفیلیم را نشان می‌دهد [۵۴].

در یک آزمایش کوستا و همکاران گزارش کردند که فتودینامیک‌تراپی با اریتروزین و رز بنگال همراه با تابش دیود نورگسیل، بیوفیلیم‌های کاندیدا آلبیکنس را با کاهش بلاستوکونیدیا و هیف‌ها از بین بردند [۱۰۷].

۴. کاهش بیان فاکتورهای بیماری‌زا

میکروارگانسیم‌ها می‌توانند اثر بیماری‌زایی داشته باشند و از طریق عوامل بیماری‌زای متعدد باعث عفونت شوند. ایده سرکوب عوامل بیماری‌زای به‌عنوان وسیله‌ای برای کنترل عفونت مرتبط با بیوفیلیم یک مفهوم امیدوارکننده است که جایگزین استفاده از آنتی‌بیوتیک شده است. مطالعات قبلی رویکردهای ضدبیماری‌زایی از جمله مهار ترشح سموم، بلوکه کردن کوئروم سنسینگ، و کاهش بیان ژن‌های بیماری‌زا را گزارش کرده‌اند [۱۰۸]. استرپتوکوکوس موتانس، به‌عنوان باکتری گرم مثبت دهانی-دندانی، دارای چندین عامل بیماری‌زای ضروری برای تسهیل پتانسیل پوسیدگی‌زایی، به‌ویژه توانایی آن در سنتز پلی‌ساکاریدهای نامحلول در آب است که باعث افزایش چسبندگی و اسیدزایی می‌شود. بیان ژن گلوکوزیل ترانسفراز^{۳۶} B (gtfB) در استرپتوکوکوس موتانس به‌طور چشم‌گیری با تابش نور در ترکیب با حساسگرهای نوری مختلف از جمله تولوئیدین بلو، ایندوسیانین گرین و کلروفیلین-فیکوسیانین کاهش یافت [۱۰۹].

۶. درمان ترکیبی با فتودینامیک‌تراپی

تا به اینجا مطالعاتی بررسی شدند که میزان تأثیر فتودینامیک‌تراپی روی بیوفیلیم میکروارگانسیم‌های مختلف را بررسی کردند و نشان دادند که فتودینامیک‌تراپی در حذف بیوفیلیم میکروارگانسیم‌ها تأثیرگذار است ولی تأثیر آن روی حالت پلانکتونی میکروارگانسیم‌ها بیشتر از حالت بیوفیلیمی است؛ علت اصلی این مشکل وجود ماتریکس در بیوفیلیم است که مانع ورود مؤثر حساسگر نوری به درون سلول‌ها می‌شود. با توجه به این مشکل و کاستی‌های دیگر در فتودینامیک‌تراپی، محققان روی ترکیب این روش با روش‌های دیگر کار می‌کنند. از جمله این روش‌ها می‌توان به درمان ترکیبی با مواد ضدعفونی‌کننده، آنتی‌بیوتیک‌ها، نانوذرات و روش‌های دیگر اشاره کرد که در ادامه مطالعات ترکیبی بررسی شدند.

به‌خوبی ثابت شده است که قرارگرفتن مکرر باکتری در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها به‌سرعت باعث ایجاد مقاومت می‌شود که در بین تمام کلاس‌های آنتی‌بیوتیک‌ها رخ می‌دهد. برای غلبه بر عفونت باکتریایی مقاوم به چند دارو، محققان تلاش کرده‌اند آنتی‌بیوتیک را با فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی ترکیب کنند و انتظار دارند که این درمان ترکیبی به‌طور هم‌افزایی عمل کند و به نتیجه درمانی بهتری منجر شود. تاواریس و همکاران، اثر فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی با فتودیتازین^{۳۷} را بر روی بیوفیلیم‌های فوزوباکتریوم نوکلثاتوم و پورفیروموناس ژنژیوالیس ارزیابی کردند. علاوه بر این، فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی ترکیب با

حساسیت قارچی می‌شود. این مشاهدات همچنین نشان می‌دهد که ساپونین‌ها می‌توانند یک مکمل ایده‌آل برای درمان معمول ضدقارچی باشند [۱۰۰]. همچنین برخی از پلیمرهای طبیعی زیست‌فعال مانند کیتوزان می‌توانند سطح سلولی باکتری‌ها را نفوذپذیر کنند، به‌دلیل برهمکنش الکترواستاتیکی بین گروه‌های NH₃ کیتوزان استات و گروه‌های فسفریل فسفولیپیدهای موجود در غشای سلولی [۱۰۱]. با استفاده از رز بنگال کونژوگه به کیتوزان^{۳۲} (CSRB)، اثر کشنده بالاتری بر روی بیوفیلیم‌های انتروکوکوس فکالیس و سودوموناس آئروژینوزا در مقایسه با رز بنگال به‌تنهایی به‌دست آمد [۹۷]. افزایش چشمگیر نفوذپذیری غشای خارجی می‌تواند جذب حساسگر نوری را بهبود بخشد و نشأت متابولیت را تحریک کند. میکروسکوپ نیروی اتمی^{۳۳} (AFM) نشان داد که نانوذرات کیتوزان دارای عملکرد رز بنگال^{۳۴} (CSRBnps) به سطح سلول انتروکوکوس فکالیس می‌چسبند و در نتیجه منجر به ایجاد حفره و اختلال در سطح سلول می‌شوند که نفوذ بیشتر CSRBnps را تسهیل می‌کند [۱۰۲].

۳. آسیب داخل سلولی

برخی از PSها می‌توانند از غشای سیتوپلاسمی عبور کنند، درحالی‌که سایر PS نمی‌توانند بلافاصله وارد سلول شوند، اما می‌توانند پس از تابش به سیتوپلاسم برسند. حساسگر نوری داخل سلولی می‌تواند به بیومولکول‌های بی‌شماری در سیتوپلاسم مانند DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها آسیب برساند تا در مسیرهای متابولیکی حیاتی میکروبی و عملکرد سلولی تداخل ایجاد کنند. علاوه بر این، برای سلول‌های قارچی، برخی از اندامک‌ها مانند هسته و میتوکندری می‌توانند آسیب بینند [۱۰۳]. فتودینامیک‌تراپی منجر به ایجاد شکستگی در DNA تکرشته‌ای و دورشته‌ای و ناپدیدشدن بخش سوپرکویل DNA پلاسمیدی در هردو نوع باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌شود [۱۰۴]. مطالعه هیراکاوا و همکاران نشان داد که شکستگی در DNA در باقی‌مانده‌های گوانین ناشی از فعال کردن نوری نایل‌بلو^{۳۵} (NB) از طریق برهمکنش الکترواستاتیکی با اسیدهای نوکلئیک ایجاد می‌شود، که به‌نظر می‌رسد مکانیزم مهمی در محیط‌های کم‌اکسیژن است [۱۰۵]. برای PS با اثرات فتودینامیکی قدرتمند، تولید شدید گونه‌های فعال اکسیژن باعث آسیب قابل‌توجهی به DNA می‌شود که ترمیم آنرا غیرممکن می‌کند. در آزمایش لم و همکاران این نکته قابل توجه است که فتودینامیک‌تراپی با فتالوسیانین ۴، منجر به تغییراتی در مورفولوژی هسته‌ای کاندیدا آلبیکنس شد که ویژگی‌های آپوپتوز را نشان داد [۱۰۳]. بیوفیلیم کاندیدا آلبیکنس ترکیب پیچیده‌ای از بلاستوکونیدیا، سودوهیف و هیف است و وجود همزمان اشکال سلولی متعدد نشان دهنده بیوفیلیم بالغ است [۱۰۶].

32. Rose Bengal-conjugated chitosan

33. Atomic force microscopy

34. Rose Bengal functionalized chitosan nanoparticles

35. Nile blue

36. Nile blue

37. Photodithazine

علیه بیوفیلیم تشکیل شده توسط پورفیروموناتس ژئوبالیس، تنرلا فورسیتیا، کمپیلوباکتر رکتوس و پرووتلا اینترمیدیا بررسی شد. در این آزمایش از ریبوفلاوین به‌عنوان PS استفاده شد و روشنایی توسط یک دیود نورگسیل که در طیف آبی به مدت ۳۰ ثانیه و ۶۰ ثانیه تابش داشت، تامین شد که همراه شد با یک پیش‌تیمار ۰.۲۵ و ۳ درصدی پراکسید هیدروژن. فتودینامیک‌تراپی با ۶۰ ثانیه تابش، در بیوفیلیم تعداد باکتری‌ها را تنها با $0.53 \log_{10}$ کاهش داد، درحالی‌که استفاده از پراکسید هیدروژن ۳ درصد قبل از فتودینامیک‌تراپی کاهش را به $4 \log_{10}$ یا بیشتر رساند [۱۱۴]. در مطالعه مندوز و همکاران اثر شلاته‌کننده‌های اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید (EDTA) و هیدروکسی اتیلیدن بیس فسفونات (HEBP) به تنهایی و ترکیب هر کدام با فتودینامیک‌تراپی با حساسگر نوری کورکومین علیه بیوفیلیم باکتری انتروکوکوس فکالیس بررسی شد. نتایج نشان داد که تمام حالات ترکیبی فتودینامیک‌تراپی با شلاته‌کننده به‌طور قابل توجهی زنده‌ماندن سلول‌های میکروبی و حیات بیوفیلیم‌ها را در مقایسه با حالات کنترل کاهش می‌دهد، حتی در صورت در نظر گرفتن لایه‌های عمیق تر بیوفیلیم‌ها [۱۱۵]. درنهایت در آزمایشی که توسط شه‌مرادی و همکاران انجام شد، تأثیر ترکیب نانوذرات سلنیوم با فتودینامیک‌تراپی علیه بیوفیلیم‌های انتروکوکوس فکالیس تشکیل شده در پلیت ۹۶ خانه و توبول‌های عاجی بررسی شد. در این آزمایش از حساسگر نوری متیلن‌بلو استفاده شد. درحالات ترکیبی واحدهای تشکیل‌دهنده کلنی (CFU) بیوفیلیم یک روزه انتروکوکوس فکالیس در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل توجهی با ($P < 0.05$) کاهش یافت. درمان ترکیبی بیشترین اثر ضدباکتریایی را بر روی بیوفیلیم‌های انتروکوکوس فکالیس کانال ریشه در هر دو عمق ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرومتر توبول‌های عاجی داشت [۱۱۶] ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری

فتودینامیک‌تراپی راه‌حلی امیدوارکننده برای مدیریت عفونت‌های مرتبط با بیوفیلیم در دندانپزشکی که به درمان‌های معمول مقاوم هستند، ارائه می‌دهد. بیوفیلیم‌های تشکیل شده توسط پاتوژن‌های دهان مانند استرپتوکوکوس موتانس، کاندیدا آلبیکانس و انتروکوکوس فکالیس نقش اصلی را در بیماری‌های دهان مانند پوسیدگی دندان، پرودنتیت و پری ایمپلنتیت بازی می‌کنند و ماتریکس خارج سلولی پیچیده آنها باعث می‌شود که آنها در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مقاوم باشند. در این زمینه فتودینامیک‌تراپی، که از حساسگرهای نوری فعال شده توسط طول‌موج‌های خاص برای تولید ROS استفاده می‌کند، با هدف قراردادن سلول‌های میکروبی و ساختارهای بیوفیلیم آنها، نتایج دلگرم‌کننده‌ای را نشان داده است. مطالعات بررسی شده در این گزارش چندین نمونه از اثربخشی فتودینامیک‌تراپی را نشان می‌دهند (جدول ۱ تا ۴). به‌عنوان مثال، تحقیقات بر روی استرپتوکوکوس موتانس، یکی از عوامل اصلی پوسیدگی دندان، نشان می‌دهد که استفاده از تولوئیدین بلو به‌عنوان

آنتی‌بیوتیک مترونیدازول برای بررسی اثر ضد میکروبی آن مورد آزمایش قرار گرفت. اثر ترکیبی فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی با مترونیدازول تقریباً ۲ برابر کاهش بیشتر در جمعیت بیوفیلیم این باکتری‌ها نسبت به فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی تنها را نشان داد [۱۱۰]. این به دلیل آن بود که مترونیدازول باعث شده بود تا جذب فتودیتازین راحت‌تر صورت گیرد و فتودینامیک‌تراپی عملکرد بهتری داشته باشد. در مطالعه‌ای دیگر، رانکی و همکاران اثر هم افزایی ضد میکروبی فتودینامیک‌تراپی و سیپروفلوکساسین را به توانایی فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی در اختلال در ماتریکس بیوفیلیم نسبت دادند در این مطالعه سلول‌های موجود در بیوفیلیم به حالت پلانکتونی تبدیل شدند که در نتیجه نسبت به آنتی‌بیوتیک حساس‌تر شدند [۱۱۱]. در آزمایش کای و همکاران اثر ضد عفونی درمان ترکیبی کلرهگزیدین دی‌گلوکونات و فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی بر بیوفیلیم پورفیروموناتس ژئوبالیس بررسی شد؛ که نشان داد مؤثرترین حالت در حذف بیوفیلیم حالت ترکیب این دو روش بود ($P < 0.05$). همچنین تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) کمترین باکتری باقی‌مانده را پس از درمان ترکیبی نشان داد [۱۱۲]. نیکینما و همکاران در تحقیق جالبی حساسیت بیوفیلیم استرپتوکوکوس موتانس را به فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی (نور با طول موج ۸۱۰ نانومتر)، نور آبی ضدباکتریایی (نوردرمانی با طول موج ۴۰۵ نانومتر) یا ترکیبی از نور دوگانه فتودینامیک‌تراپی (فتودینامیک‌تراپی و نور آبی ضدباکتریایی همزمان) آزمایش کردند. در حالت فتودینامیک‌تراپی و درمان ترکیبی از PS ایندوسیاینین گرین استفاده شد و در حالت درمان ترکیبی دو طول‌موج ۴۰۵ و ۸۱۰ نانومتر به‌طور همزمان روی بیوفیلیم یک روزه، چهار و چهارده روزه اعمال شد. در بیوفیلیم یک‌روزه، درمان ترکیبی به‌طور قابل توجهی کارآمدتر از نور آبی ضدباکتریایی یا فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی بود، اگرچه همه روش‌ها حذف باکتری را نشان دادند. در بیوفیلیم چهارروزه، تست ترکیبی منجر به کاهش چهاربرابری لگاریتمی در تعداد باکتری‌ها شد. اما نکته قابل توجه در این مقاله این بود که زمانی که مقدار مشابهی فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی روزانه در بیوفیلیم چهارروزه یا چهارده‌روزه تکرار شد، زنده‌ماندن باکتری به‌طور قابل توجهی بهبود یافت. بهبود مشابهی هم در زنده‌ماندن باکتری پس از کاربرد مکرر نور آبی ضدباکتریایی مشاهده شد. این بهبود زنده ماندن زمانی که درمان ترکیبی اعمال شد حذف شد. علت هم این بود که تجویز نور آبی ضدباکتریایی یا فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی مبتنی بر طول‌موج منفرد منجر به سازگاری قابل توجه بیوفیلیم و افزایش زنده‌ماندن باکتری استرپتوکوکوس موتانس شده بود. استفاده ترکیبی از نور آبی ضدباکتریایی همگام با فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی سازگاری را متوقف می‌کند و اثر ضدباکتریایی بهبود یافته و حذف باکتری پایدار را ارائه می‌دهد [۱۱۳]. در آزمایشی که توسط کونز و همکاران طراحی شد اثر بالقوه پراکسید هیدروژن به‌عنوان یک پیش‌تیمار همراه با فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی

شده‌اند، با حساسگرهای نوری تولوئیدین‌بلو ترکیب شده‌اند تا اثرات ضدبیوفیلیم فتودینامیک‌تراپی را بهبود بخشند و افزایش مرگ سلولی میکروبی و کاهش بیومس در بیوفیلیم را نشان می‌دهند [۶۱]. این ادغام فناوری نانو با فتودینامیک‌تراپی یک حوزه اصلی تحقیقاتی است که هدف آن توسعه درمان‌های مؤثرتر و مناسب‌تر برای ساختارهای مختلف بیوفیلیم و پاتوژن‌های دهانی است.

در نهایت، آزمایش‌های بالینی جامع‌تر برای ایجاد پروتکل‌های استاندارد و قابل‌اعتماد برای فتودینامیک‌تراپی در کاربردهای دندان‌پزشکی ضروری است. این کارآزمایی‌ها باید منابع مختلف نور، حساسگرهای نوری و روش‌های دزیمتری را برای شناسایی شرایط بهینه برای انواع مختلف عفونت‌های دهان ارزیابی کنند. به موازات آن، تلاش‌ها برای توسعه دستگاه‌های مقرون‌به‌صرفه و قابل حمل فتودینامیک‌تراپی می‌تواند دسترسی گسترده‌تر به این فناوری را تسهیل کند و آن را برای استفاده معمول بالینی و حتی در خانه امکان‌پذیر کند.

یک حساسگر نور و استفاده از دیود نورگسیل به‌عنوان منبع نور منجر به کاهش قابل توجه باکتری در بیوفیلیم می‌شود [۵۴]. به‌طور مشابه، فتودینامیک‌تراپی اعمال‌شده بر روی انتروکوکوس فکالپس، که یک پاتوژن تشکیل دهنده بیوفیلیم است که در عفونت‌های کانال ریشه نقش دارد، کاهش بیوفیلیم و یکپارچگی سلولی را نشان داده است [۷۰]؛ این نتایج بر ارزش فتودینامیک‌تراپی به‌عنوان یک رویکرد غیرتهاجمی تأکید می‌کند که می‌تواند بیوفیلیم‌های خاص را هدف قرار دهد، زنده‌مانی میکروبی را کاهش دهد و به‌طور بالقوه مکمل درمان‌های سنتی در موارد پیچیده باشد.

با وجود پتانسیل بالا، فتودینامیک‌تراپی بدون محدودیت نیست. اثربخشی فتودینامیک‌تراپی به عوامل متعددی از جمله منبع نور، طول موج و ویژگی‌های حساسگر نور بستگی دارد که بر تولید ROS تأثیر می‌گذارد. بسیاری از حساسگرهای نوری در توانایی نفوذ به بافت محدود هستند، که می‌تواند اثربخشی علیه بیوفیلیم‌های عمیق را کاهش دهد. علاوه بر این، ماتریکس بیوفیلیم‌ها می‌تواند مانع از توزیع حساسگر نوری شود که برای رفع این مشکل به دوزهای بالاتری از حساسگر نوری یا فتودینامیک‌تراپی مکرر برای دستیابی به نتایج دلخواه نیاز است. فقدان پروتکل‌های استاندارد برای فتودینامیک‌تراپی نیز یک مانع مهم برای درمان موفقیت‌آمیز است. تنوع در انواع حساسگرهای نوری، منابع نور، زمان تابش و دوز نور مورد استفاده، تلاش‌ها برای ایجاد دستورالعمل‌های جهانی را پیچیده می‌کند و منجر به نتایج بالینی متناقض می‌شود. علاوه بر این، در دسترس نبودن تجهیزات تخصصی با کیفیت بالا، مانند لیزرهای دیودی و دیودهای نورگسیل بهینه‌شده برای حساسگرهای نوری خاص، ممکن است استفاده گسترده‌تر از فتودینامیک‌تراپی را محدود کند.

تحقیقات جدید بر روی توسعه حساسگرهای نوری پیشرفته‌تر با گزینش‌پذیری و نفوذپذیری افزایش یافته متمرکز است. برای مثال، محصور کردن حساس‌کننده‌های نوری در نانوذرات یا اتصال آن‌ها به پلیمرهای زیست‌سازگار مانند کیتوزان، پایداری، هدف‌گیری و نفوذ آن‌ها را در بیوفیلیم‌ها بهبود بخشیده است، سیستم‌های انتقال مبتنی بر نانوذرات دسترسی عمیق‌تر حساسگر نوری به سلول‌های باکتری در لایه‌های بیوفیلیم را تسهیل می‌کنند [۱۰۲]. ترکیب فتودینامیک‌تراپی با عوامل ضد میکروبی درمان مؤثری را علیه بیوفیلیم نشان می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که همراه کردن فتودینامیک‌تراپی با آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند سیپروفلوکساسین یا ضد عفونی‌کننده‌هایی مانند کلرهگزیدین منجر به اثرات هم‌افزایی می‌شود، زیرا که فرآیند فتودینامیک‌تراپی ماتریکس بیوفیلیم را تخریب می‌کند و سلول‌های میکروبی را در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها آسیب‌پذیرتر می‌کند [۱۱۱]، [۱۱۲]. این درمان‌های ترکیبی نه تنها می‌توانند حذف بیوفیلیم را افزایش دهند، بلکه به‌طور بالقوه خطر عوارض جانبی و ایجاد مقاومت را کاهش می‌دهند. نوآوری‌های مبتنی بر فناوری نانو نیز در حال گسترش پتانسیل فتودینامیک‌تراپی هستند. به‌عنوان مثال، نانوذرات نقره، که به‌دلیل خواص ضد میکروبی ذاتی خود شناخته

References:

1. N. Høiby, "A short history of microbial biofilms and biofilm infections," *APMIS*, vol. 125, no. 4, pp. 272–275, Apr. 2017, doi: 10.1111/apm.12686.
2. F. E. Dewhirst et al., "The Human Oral Microbiome," *J Bacteriol*, vol. 192, no. 19, pp. 5002–5017, Oct. 2010, doi: 10.1128/JB.00542-10.
3. P. Marsh, Do, and Devine, "Oral biofilms: molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics," *Clin Cosmet Investig Dent*, p. 11, Feb. 2013, doi: 10.2147/CCIDE.S31005.
4. L. J. Tavares, A. C. Pavarina, C. E. Vergani, and E. D. de Avila, "The impact of antimicrobial photodynamic therapy on peri-implant disease: What mechanisms are involved in this novel treatment?," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 17, pp. 236–244, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.11.016.
5. T. Larsen and N. Fiehn, "Dental biofilm infections – an update," *APMIS*, vol. 125, no. 4, pp. 376–384, Apr. 2017, doi: 10.1111/apm.12688.
6. P. Padiyara, H. Inoue, and M. Sprenger, "Global Governance Mechanisms to Address Antimicrobial Resistance," *Infectious Diseases: Research and Treatment*, vol. 11, p. 117863371876788, Jan. 2018, doi: 10.1177/1178633718767887.
7. S. Hernando-Amado, T. M. Coque, F. Baquero, and J. L. Martínez, "Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives," *Nat Microbiol*, vol. 4, no. 9, pp. 1432–1442, Aug. 2019, doi: 10.1038/s41564-019-0503-9.
8. J. H. Kwon and W. G. Powderly, "The post-antibiotic era is here," *Science* (1979), vol. 373, no. 6554, pp. 471–471, Jul. 2021, doi: 10.1126/science.abl5997.
9. C. M. McCann et al., "Understanding drivers of antibiotic resistance genes in High Arctic soil ecosystems," *Environ Int*, vol. 125, pp. 497–504, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.envint.2019.01.034.
10. M. Vert et al., "Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC recommendations 2012)," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 84, no. 2, pp. 377–410, 2012, doi: 10.1351/PAC-REC-10-12-04.
11. F. Morgan-Sagaštume, P. Larsen, J. L. Nielsen, and P. H. Nielsen, "Characterization of the loosely attached fraction of activated sludge bacteria," *Water Res*, vol. 42, no. 4–5, pp. 843–854, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.watres.2007.08.026.
12. A. Konopka, "What is microbial community ecology?," *ISME J*, vol. 3, no. 11, pp. 1223–1230, Nov. 2009, doi: 10.1038/ismej.2009.88.
13. S. W. Singer et al., "Posttranslational modification and sequence variation of redox-active proteins correlate with biofilm life cycle in natural microbial communities," *ISME J*, vol. 4, no. 11, pp. 1398–1409, Nov. 2010, doi: 10.1038/ismej.2010.64.
14. H.-C. Flemming and J. Wingender, "The biofilm matrix," *Nat Rev Microbiol*, vol. 8, no. 9, pp. 623–633, Sep. 2010, doi: 10.1038/nrmicro2415.
15. I. Sutherland, "The biofilm matrix – an immobilized but dynamic microbial environment," *Trends Microbiol*, vol. 9, no. 5, pp. 222–227, May 2001, doi: 10.1016/S0966-842X(01)02012-1.
16. T. R. Neu and J. R. Lawrence, "Innovative techniques, sensors, and approaches for imaging biofilms at different scales," *Trends Microbiol*, vol. 23, no. 4, pp. 233–242, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.tim.2014.12.010.
17. A. Persat et al., "The Mechanical World of Bacteria," *Cell*, vol. 161, no. 5, pp. 988–997, May 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.05.005.
18. K. H. Kwack, E.-Y. Jang, S. Bin Yang, J.-H. Lee, and J.-H. Moon, "Genomic and phenotypic comparison of *Prevotella intermedia* strains possessing different virulence in vivo," *Virulence*, vol. 13, no. 1, pp. 1133–1145, Dec. 2022, doi: 10.1080/21505594.2022.2095718.
19. M. B. Miller and B. L. Bassler, "Quorum Sensing in Bacteria," *Annu Rev Microbiol*, vol. 55, no. 1, pp. 165–199, Oct. 2001, doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.165.
20. M. Hentzer and M. Givskov, "Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 112, no. 9, pp. 1300–1307, Nov. 2003, doi: 10.1172/JCI20074.
21. J. F. Linares, I. Gustafsson, F. Baquero, and J. L. Martinez, "Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 51, pp. 19484–19489, Dec. 2006, doi: 10.1073/pnas.0608949103.
22. I. A. A. Ali, C. M. Lévesque, and P. Neelakantan, "Fsr quorum sensing system modulates the temporal development of *Enterococcus faecalis* biofilm matrix," *Mol Oral Microbiol*, vol. 37, no. 1, pp. 22–30, Feb. 2022, doi: 10.1111/omi.12357.
23. M. Polke, I. Leonhardt, O. Kurzai, and I. D. Jacobsen, "Farnesol signalling in *Candida albicans* – more than just communication," *Crit Rev Microbiol*, vol. 44, no. 2, pp. 230–243, Mar. 2018, doi: 10.1080/1040841X.2017.1337711.
24. D. Senadheera and D. G. Cvitkovitch, "Quorum Sensing and Biofilm Formation by *Streptococcus mutans*," in *Bacterial Signal Transduction: Networks and Drug Targets*, New York, NY: Springer New York, pp. 178–188. doi: 10.1007/978-0-387-78885-2_12.
25. R. Singh, S. Sahore, P. Kaur, A. Rani, and P. Ray, "Penetration

- barrier contributes to bacterial biofilm-associated resistance against only select antibiotics, and exhibits genus-, strain- and antibiotic-specific differences,” *Pathog Dis*, vol. 74, no. 6, p. ftw056, Aug. 2016, doi: 10.1093/femspd/ftw056.
26. N. Høiby, T. Bjarnsholt, M. Givskov, S. Molin, and O. Ciofu, “Antibiotic resistance of bacterial biofilms,” *Int J Antimicrob Agents*, vol. 35, no. 4, pp. 322–332, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011.
 27. A. Khemiri, T. Jouenne, and P. Cosette, “Proteomics dedicated to biofilmology: What have we learned from a decade of research?,” *Med Microbiol Immunol*, vol. 205, no. 1, pp. 1–19, Feb. 2016, doi: 10.1007/s00430-015-0423-0.
 28. K. Vickery, A. Deva, A. Jacombs, J. Allan, P. Valente, and I. B. Gosbell, “Presence of biofilm containing viable multiresistant organisms despite terminal cleaning on clinical surfaces in an intensive care unit,” *Journal of Hospital Infection*, vol. 80, no. 1, pp. 52–55, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.jhin.2011.07.007.
 29. T. Pereira-Cenci et al., “The effect of *Streptococcus mutans* and *Candida glabrata* on *Candida albicans* biofilms formed on different surfaces,” *Arch Oral Biol*, vol. 53, no. 8, pp. 755–764, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.archoralbio.2008.02.015.
 30. P. D. Marsh, “Controlling the oral biofilm with antimicrobials,” *J Dent*, vol. 38, pp. S11–S15, Jun. 2010, doi: 10.1016/S0300-5712(10)70005-1.
 31. A. Mandal, D. Singh, H. Siddiqui, D. Das, and A. Dey, “New dimensions in mechanical plaque control: An overview,” *Indian Journal of Dental Sciences*, vol. 9, no. 2, p. 133, 2017, doi: 10.4103/IJDS.IJDS_18_17.
 32. C. M. Cobb and J. S. Sottosanti, “A re-evaluation of scaling and root planing,” *J Periodontol*, vol. 92, no. 10, pp. 1370–1378, Oct. 2021, doi: 10.1002/JPER.20-0839.
 33. M. Umeda, Y. Takeuchi, K. Noguchi, Y. Huang, G. Koshy, and I. Ishikawa, “Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota,” *Periodontol 2000*, vol. 36, no. 1, pp. 98–120, Oct. 2004, doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.03675.x.
 34. T. Fernandes, C. Bhavsar, S. Sawarkar, and A. D’souza, “Current and novel approaches for control of dental biofilm,” *Int J Pharm*, vol. 536, no. 1, pp. 199–210, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.019.
 35. D. Al-Shammery et al., “Scope of antimicrobial photodynamic therapy in Orthodontics and related research: A review,” *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 25, pp. 456–459, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.02.011.
 36. X. Hu, Y.-Y. Huang, Y. Wang, X. Wang, and M. R. Hamblin, “Antimicrobial Photodynamic Therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections,” *Front Microbiol*, vol. 9, Jun. 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.01299.
 37. K. Konopka and T. Goslinski, “Photodynamic Therapy in Dentistry,” *J Dent Res*, vol. 86, no. 8, pp. 694–707, Aug. 2007, doi: 10.1177/154405910708600803.
 38. P. Bapat, G. Singh, and C. J. Nobile, “Visible Lights Combined with Photosensitizing Compounds Are Effective against *Candida albicans* Biofilms,” *Microorganisms*, vol. 9, no. 3, p. 500, Feb. 2021, doi: 10.3390/microorganisms9030500.
 39. V. S. Ghate, W. Zhou, and H. Yuk, “Perspectives and Trends in the Application of Photodynamic Inactivation for Microbiological Food Safety,” *Compr Rev Food Sci Food Saf*, vol. 18, no. 2, pp. 402–424, Mar. 2019, doi: 10.1111/1541-4337.12418.
 40. M. M. Kim and A. Darafsheh, “Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy,” *Photochem Photobiol*, vol. 96, no. 2, pp. 280–294, Mar. 2020, doi: 10.1111/php.13219.
 41. H. Abrahamse and M. R. Hamblin, “New photosensitizers for photodynamic therapy,” *Biochemical Journal*, vol. 473, no. 4, pp. 347–364, Feb. 2016, doi: 10.1042/BJ20150942.
 42. B. M. Luby, C. D. Walsh, and G. Zheng, “Advanced Photosensitizer Activation Strategies for Smarter Photodynamic Therapy Beacons,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 58, no. 9, pp. 2558–2569, Feb. 2019, doi: 10.1002/anie.201805246.
 43. F. Fitzgerald, *Photodynamic therapy (PDT): Principles, mechanisms and applications*. 2017.
 44. S. Kwiatkowski et al., “Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 106, pp. 1098–1107, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.
 45. S. Bouillaguet, G. Caillot, J. Forchelet, M. Cattani-Lorente, J. C. Wataha, and I. Krejci, “Thermal risks from LED- and high-intensity QTH-curing units during polymerization of dental resins,” *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 72B, no. 2, pp. 260–267, Feb. 2005, doi: 10.1002/jbm.b.30143.
 46. L. Brancaleon and H. Moseley, “Laser and Non-laser Light Sources for Photodynamic Therapy,” *Lasers Med Sci*, vol. 17, no. 3, pp. 173–186, Aug. 2002, doi: 10.1007/s101030200027.
 47. M. Piksa, C. Lian, I. C. Samuel, K. J. Pawlik, I. D. W. Samuel, and K. Matczyszyn, “The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy,” *Chem Soc Rev*, vol. 52, no. 5, pp. 1697–1722, 2023, doi: 10.1039/DOCS01051K.
 48. B. C. Wilson and M. S. Patterson, “The physics of photodynamic therapy,” *Phys Med Biol*, vol. 31, no. 4, pp. 327–360, Apr. 1986, doi: 10.1088/0031-9155/31/4/001.
 49. J. H. Correia, J. A. Rodrigues, S. Pimenta, T. Dong, and Z. Yang, “Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 9, p. 1332, Aug. 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13091332.
 50. N. Alvarez and A. Sevilla, “Current Advances in Photodynamic Therapy (PDT) and the Future Potential of PDT-Combinatorial Cancer Therapies,” *Int J Mol Sci*, vol. 25, no. 2, p. 1023, Jan. 2024, doi: 10.3390/ijms25021023.

51. P. E. Petersen, "Challenges to improvement of oral health in the 21st century — the approach of the WHO Global Oral Health Programme," *Int Dent J*, vol. 54, pp. 329–343, Dec. 2004, doi: 10.1111/j.1875-595X.2004.tb00009.x.
52. W. J. Loesche, J. Rowan, L. H. Straffon, and P. J. Loos, "Association of *Streptococcus mutans* with Human Dental Decay," *Infect Immun*, vol. 11, no. 6, pp. 1252–1260, Jun. 1975, doi: 10.1128/iai.11.6.1252-1260.1975.
53. M. Wilson, "Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections," *Photochemical & Photobiological Sciences*, vol. 3, no. 5, pp. 412–418, May 2004, doi: 10.1039/b211266c.
54. M. Wu et al., "Disinfection of Cariogenic Pathogens in Planktonic Lifestyle, Biofilm and Carious Dentine with Antimicrobial Photodynamic Therapy," *Photochem Photobiol*, vol. 96, no. 1, pp. 170–177, Jan. 2020, doi: 10.1111/php.13161.
55. M. Terra Garcia, A. H. Correia Pereira, L. M. A. Figueiredo-Godoi, A. O. C. Jorge, J. F. Strixino, and J. C. Junqueira, "Photodynamic therapy mediated by chlorin-type photosensitizers against *Streptococcus mutans* biofilms," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 24, pp. 256–261, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.012.
56. M. T. Garcia et al., "Susceptibility of Dental Caries Microcosm Biofilms to Photodynamic Therapy Mediated by Fotoentice," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 11, p. 1907, Nov. 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13111907.
57. L. M. Tokubo et al., "Antimicrobial effect of photodynamic therapy using erythrosine/methylene blue combination on *Streptococcus mutans* biofilm," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 23, pp. 94–98, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.05.004.
58. C. V. G. Sanches et al., "Diacetylcurcumin: a new photosensitizer for antimicrobial photodynamic therapy in *Streptococcus mutans* biofilms," *Biofouling*, vol. 35, no. 3, pp. 340–349, Mar. 2019, doi: 10.1080/08927014.2019.1606907.
59. P. Diogo et al., "Antimicrobial Photodynamic Therapy against Endodontic *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* Mono and Mixed Biofilms in the Presence of Photosensitizers: A Comparative Study with Classical Endodontic Irrigants," *Front Microbiol*, vol. 8, Mar. 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.00498.
60. A. P. D. Ribeiro et al., "Photodynamic Inactivation of Planktonic Cultures and Biofilms of *Candida albicans* Mediated by Aluminum-Chloride-Phthalocyanine Entrapped in Nanoemulsions," *Photochem Photobiol*, vol. 89, no. 1, pp. 111–119, Jan. 2013, doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01198.x.
61. L. Misba, S. Kulshrestha, and A. U. Khan, "Antibiofilm action of a toluidine blue O-silver nanoparticle conjugate on *Streptococcus mutans* : a mechanism of type I photodynamic therapy," *Biofouling*, vol. 32, no. 3, pp. 313–328, Mar. 2016, doi: 10.1080/08927014.2016.1141899.
62. J. F. Siqueira and I. N. Rôças, "Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections," *Int Endod J*, vol. 55, no. S3, pp. 512–530, May 2022, doi: 10.1111/iej.13677.
63. A. E. del Carpio-Perochena et al., "Biofilm Dissolution and Cleaning Ability of Different Irrigant Solutions on Intraorally Infected Dentin," *J Endod*, vol. 37, no. 8, pp. 1134–1138, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.joen.2011.04.013.
64. C. Zhang, J. Du, and Z. Peng, "Correlation between *Enterococcus faecalis* and Persistent Intraradicular Infection Compared with Primary Intraradicular Infection: A Systematic Review," *J Endod*, vol. 41, no. 8, pp. 1207–1213, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.joen.2015.04.008.
65. D. A. Cusicanqui Méndez et al., "Effects of curcumin-mediated antimicrobial photodynamic therapy associated to different chelators against *Enterococcus faecalis* biofilms," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 35, p. 102464, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102464.
66. M. P. Rocha et al., "Photodynamic therapy with curcumin in the reduction of *enterococcus faecalis* biofilm in bone cavity: rMicrobiological and spectral fluorescence analysis," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 33, p. 102084, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102084.
67. C. Yildirim, E. S. Karaarslan, S. Ozsevik, Y. Zer, T. Sari, and A. Usumez, "Antimicrobial efficiency of photodynamic therapy with different irradiation durations," *Eur J Dent*, vol. 07, no. 04, pp. 469–473, Oct. 2013, doi: 10.4103/1305-7456.120677.
68. R. Li, L. Yuan, W. Jia, M. Qin, and Y. Wang, "Effects of Rose Bengal- and Methylene Blue-Mediated Potassium Iodide-Potentiated Photodynamic Therapy on *Enterococcus faecalis* : A Comparative Study," *Lasers Surg Med*, vol. 53, no. 3, pp. 400–410, Mar. 2021, doi: 10.1002/lsm.23299.
69. L. López-Jiménez, E. Fušć, B. Martínez-Garriga, J. Arnabat-Domínguez, T. Vinuesa, and M. Viñas, "Effects of photodynamic therapy on *Enterococcus faecalis* biofilms," *Lasers Med Sci*, vol. 30, no. 5, pp. 1519–1526, Jul. 2015, doi: 10.1007/s10103-015-1749-y.
70. E. J. Prazmo, R. A. Godlewska, and A. B. Mielczarek, "Effectiveness of repeated photodynamic therapy in the elimination of intracanal *Enterococcus faecalis* biofilm: an in vitro study," *Lasers Med Sci*, vol. 32, no. 3, pp. 655–661, Apr. 2017, doi: 10.1007/s10103-017-2164-3.
71. L. Misba, H. Abdulrahman, and A. U. Khan, "Photodynamic efficacy of toluidine blue O against mono species and dual species bacterial biofilm," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 26, pp. 383–388, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.05.001.
72. D. F. Kinane, P. G. Stathopoulou, and P. N. Papapanou, "Periodontal diseases," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 3, no. 1, p. 17038, Jun. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
73. B.L. Pihlstrom, B.S. Michalowicz, and N.W. Johnson, "Periodontal diseases," *The Lancet*, vol. 366, no. 9499, pp. 1809–1820, Nov. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67728-

74. D. H. Fine, A. G. Patil, and S. K. Velusamy, "Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis," *Front Immunol*, vol. 10, Apr. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00728.
75. L. J. Tavares, E. D. de Avila, M. I. Klein, B. H. D. Panariello, D. M. P. Spolidório, and A. C. Pavarina, "Antimicrobial photodynamic therapy alone or in combination with antibiotic local administration against biofilms of *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis*," *J Photochem Photobiol B*, vol. 188, pp. 135–145, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.09.010.
76. S. Rogers, K. Honma, and T. S. Mang, "Confocal fluorescence imaging to evaluate the effect of antimicrobial photodynamic therapy depth on *P. gingivalis* and *T. denticola* biofilms," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 23, pp. 18–24, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.04.015.
77. R. de Carvalho Goulart et al., "Photodynamic Therapy in Planktonic and Biofilm Cultures of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*."
78. C. Ding et al., "Antibacterial Photodynamic Treatment of *Porphyromonas gingivalis* with Toluidine Blue O and a NonLaser Red Light Source Enhanced by Dihydroartemisinin," *Photochem Photobiol*, vol. 97, no. 2, pp. 377–384, Mar. 2021, doi: 10.1111/php.13333.
79. L. H. Alvarenga et al., "Aggregatibacter actinomycetemcomitans biofilm can be inactivated by methylene blue-mediated photodynamic therapy," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 12, no. 1, pp. 131–135, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.10.002.
80. A. Etemadi, S. Eftekhari Bayati, M. Pourhajibagher, and N. Chiniforush, "In vitro effect of antimicrobial photodynamic therapy with phycocyanin on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* biofilm on SLA titanium discs," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 32, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102062.
81. B. Mai et al., "The antibacterial effect of sinoporphyrin sodium photodynamic therapy on *Staphylococcus aureus* planktonic and biofilm cultures," *Lasers Surg Med*, vol. 48, no. 4, pp. 400–408, Apr. 2016, doi: 10.1002/lsm.22468.
82. F. Alves, J. C. Carmello, G. C. Alonso, E. G. de O. Mima, V. S. Bagnato, and A. C. Pavarina, "A randomized clinical trial evaluating Photodithazine-mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy as a treatment for Denture stomatitis," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 32, p. 102041, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102041.
83. E. G. Alves-Silva et al., "The effect of photodynamic therapy on postoperative pain in teeth with primary endodontic infection," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 37, p. 102700, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102700.
84. H. A. Baeshen, A. Alshahrani, M. A. Kamran, A. A. Alnazeh, A. Alhaizaey, and I. Alshahrani, "Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy in restoring clinical, microbial, proinflammatory cytokines and pain scores in adolescent patients having generalized gingivitis and undergoing fixed orthodontic treatment," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 32, p. 101998, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101998.
85. V. F. Carvalho et al., "Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial," *J Clin Periodontol*, vol. 42, no. 5, pp. 440–447, May 2015, doi: 10.1111/jcpe.12393.
86. A. Ichinose-Tsuno et al., "Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial," *BMC Oral Health*, vol. 14, no. 1, p. 152, Dec. 2014, doi: 10.1186/1472-6831-14-152.
87. M. F. Elsadek, A. Almoajel, A. M. Sonbol, and H. M. Aljarbou, "Chloro-aluminum phthalocyanine-mediated photodynamic therapy improves peri-implant parameters and crevicular fluid cytokine levels in cigarette smokers with chronic hyperglycemia," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 41, p. 103309, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103309.
88. J. Betsy, C. S. Prasanth, K. V. Baiju, J. Prasanthila, and N. Subhash, "Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial," *J Clin Periodontol*, vol. 41, no. 6, pp. 573–581, Jun. 2014, doi: 10.1111/jcpe.12249.
89. R. G. de Miranda and A. P. V. Colombo, "Clinical and microbiological effectiveness of photodynamic therapy on primary endodontic infections: a 6-month randomized clinical trial," *Clin Oral Investig*, vol. 22, no. 4, pp. 1751–1761, May 2018, doi: 10.1007/s00784-017-2270-4.
90. M. Petelin, K. Perkič, K. Seme, and B. Gašpir, "Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis," *Lasers Med Sci*, vol. 30, no. 6, pp. 1647–1656, Aug. 2015, doi: 10.1007/s10103-014-1632-2.
91. P. O. Ornellas et al., "Antimicrobial Photodynamic Therapy as an Adjunct for Clinical Partial Removal of Deciduous Carious Tissue: A Minimally Invasive Approach," *Photochem Photobiol*, vol. 94, no. 6, pp. 1240–1248, Nov. 2018, doi: 10.1111/php.12966.
92. M. Segarra-Vidal et al., "Effects of photodynamic therapy in periodontal treatment: A randomized, controlled clinical trial," *J Clin Periodontol*, vol. 44, no. 9, pp. 915–925, Sep. 2017, doi: 10.1111/jcpe.12768.
93. F. Vatansever et al., "Antimicrobial strategies centered around reactive oxygen species – bactericidal antibiotics, photodynamic therapy, and beyond," *FEMS Microbiol Rev*, vol. 37, no. 6, pp. 955–989, Nov. 2013, doi: 10.1111/1574-6976.12026.
94. A. S. Garcez et al., "Effects of Photodynamic Therapy on Gram-Positive and Gram-Negative Bacterial Biofilms by Bioluminescence Imaging and Scanning Electron Microscopic Analysis," *Photomed Laser Surg*, vol. 31, no. 11, pp. 519–

- 525, Nov. 2013, doi: 10.1089/pho.2012.3341.
95. S. Beirão et al., "Photodynamic Inactivation of Bacterial and Yeast Biofilms With a Cationic Porphyrin," *Photochem Photobiol*, vol. 90, no. 6, pp. 1387–1396, Nov. 2014, doi: 10.1111/php.12331.
96. M. H. Upadya and A. Kishen, "Influence of bacterial growth modes on the susceptibility to light-activated disinfection," *Int Endod J*, vol. 43, no. 11, pp. 978–987, Nov. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2591.2010.01717.x.
97. A. Shrestha and A. Kishen, "Polycationic Chitosan-Conjugated Photosensitizer for Antibacterial Photodynamic Therapy †," *Photochem Photobiol*, vol. 88, no. 3, pp. 577–583, May 2012, doi: 10.1111/j.1751-1097.2011.01026.x.
98. G. Garcia de Carvalho et al., "Photodynamic inactivation using a chlorin-based photosensitizer with blue or red-light irradiation against single-species biofilms related to periodontitis," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 31, p. 101916, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101916.
99. I. B. Rosseti, L. R. Chagas, and M. S. Costa, "Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) inhibits biofilm formation by *Candida albicans*, increasing both ROS production and membrane permeability," *Lasers Med Sci*, vol. 29, no. 3, pp. 1059–1064, May 2014, doi: 10.1007/s10103-013-1473-4.
100. J. J. Coleman et al., "Characterization of Plant-Derived Saponin Natural Products against *Candida albicans*," *ACS Chem Biol*, vol. 5, no. 3, pp. 321–332, Mar. 2010, doi: 10.1021/cb900243b.
101. H. Liu, Y. Du, X. Wang, and L. Sun, "Chitosan kills bacteria through cell membrane damage," *Int J Food Microbiol*, vol. 95, no. 2, pp. 147–155, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.01.022.
102. A. Shrestha and A. Kishen, "Antibiofilm Efficacy of Photosensitizer-functionalized Bioactive Nanoparticles on Multispecies Biofilm," *J Endod*, vol. 40, no. 10, pp. 1604–1610, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.joen.2014.03.009.
103. M. Lam et al., "Photodynamic Therapy with Pc 4 Induces Apoptosis of *Candida albicans*," *Photochem Photobiol*, vol. 87, no. 4, pp. 904–909, Jul. 2011, doi: 10.1111/j.1751-1097.2011.00938.x.
104. G. Bertoloni, "Photosensitizing activity of hematoporphyrin on *Staphylococcus aureus* cells," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 1475, no. 2, pp. 169–174, Jul. 2000, doi: 10.1016/S0304-4165(00)00071-4.
105. K. Hirakawa, K. Ota, J. Hirayama, S. Oikawa, and S. Kawanishi, "Nile Blue Can Photosensitize DNA Damage through Electron Transfer," *Chem Res Toxicol*, vol. 27, no. 4, pp. 649–655, Apr. 2014, doi: 10.1021/tx400475c.
106. C. Seneviratne, L. Jin, and L. Samaranyake, "Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review," *Oral Dis*, vol. 14, no. 7, pp. 582–590, Oct. 2008, doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01424.x.
107. A. C. B. P. Costa, V. M. C. Rašeiro, C. A. Pereira, R. D. Rossoni, J. C. Junqueira, and A. O. C. Jorge, "The effects of rose bengal- and erythrosine-mediated photodynamic therapy on *Candida albicans*," *Mycoses*, vol. 55, no. 1, pp. 56–63, Jan. 2012, doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02042.x.
108. U. Theuretzbacher and L. J. V. Piddock, "Non-traditional Antibacterial Therapeutic Options and Challenges," *Cell Host Microbe*, vol. 26, no. 1, pp. 61–72, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.chom.2019.06.004.
109. M. Pourhajibagher, L. Beytollahi, R. Ghorbanzadeh, and A. Bahador, "Analysis of glucosyltransferase gene expression of clinical isolates of *Streptococcus mutans* obtained from dental plaques in response to sub-lethal doses of photoactivated disinfection," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 24, pp. 75–81, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.005.
110. L. J. Tavares, E. D. de Avila, M. I. Klein, B. H. D. Panariello, D. M. P. Spolidório, and A. C. Pavarina, "Antimicrobial photodynamic therapy alone or in combination with antibiotic local administration against biofilms of *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis*," *J Photochem Photobiol B*, vol. 188, pp. 135–145, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.09.010.
111. M. R. Ronqui, T. M. S. F. de Aguiar Coletti, L. M. de Freitas, E. T. Miranda, and C. R. Fontana, "Synergistic antimicrobial effect of photodynamic therapy and ciprofloxacin," *J Photochem Photobiol B*, vol. 158, pp. 122–129, May 2016, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.02.036.
112. Z. Cai et al., "Disinfect *Porphyromonas gingivalis* Biofilm on Titanium Surface with Combined Application of Chlorhexidine and Antimicrobial Photodynamic Therapy," *Photochem Photobiol*, vol. 95, no. 3, pp. 839–845, May 2019, doi: 10.1111/php.13060.
113. S. Nikinmaa et al., "Dual-light photodynamic therapy administered daily provides a sustained antibacterial effect on biofilm and prevents *Streptococcus mutans* adaptation," *PLoS One*, vol. 15, no. 5, p. e0232775, May 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0232775.
114. D. Kunz, J. Wirth, A. Sculean, and S. Eick, "In- vitro-activity of additive application of hydrogen peroxide in antimicrobial photodynamic therapy using LED in the blue spectrum against bacteria and biofilm associated with periodontal disease," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 26, pp. 306–312, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.015.
115. D. A. Cusicanqui Méndez et al., "Effects of curcumin-mediated antimicrobial photodynamic therapy associated to different chelators against *Enterococcus faecalis* biofilms," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 35, p. 102464, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102464.
116. S. Shahmoradi et al., "Antimicrobial effects of selenium nanoparticles in combination with photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* biofilm," *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 35, p. 102398, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102398.