لیزر در پزشکی؛ ۱۴۰۳، دورهٔ ۲۱، شماره ۲، صفحات: ۵۰-۳۰

مقاله مروری

بررسی اثر روش‌های غیرفعال‌سازی فتودینامیکی برروی بیوفیلم‌های دهانی- دندانی: یک مطالعه مروری

رضا ابوکاظم پور امیری[۱]
فدورا خطیبی شهیدی[۲]
محمد یعقوبی آوینی[۳]
شیرین فریور[۴]
افشان شیرکوند[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 شیرکوند تلفن: ۶۶۴۶۲۹۱۵ ۰۲۱
پست الکترونیک: shirkavand@acecr.ac.ir

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

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 دربرابر آنتی‌بیوتیک‌های معمول از خود نشان می‌دهند که به این علت نیاز به رویکردهای درمانی جایگزین اهمیت پیدا می‌کند. فتودینامیک‌تراپی از حساسگرهای نوری (PS) استفاده می‌کند که با طول‌موج‌های 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 فتودینامیک‌تراپی(PDT) به‌عنوان 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 فتودینامیک‌تراپی را علیه بیوفیلم‌های مؤثر در بیماری‌های دهان و دندان نشان می‌دهند.

نتایج: فتودینامیک‌تراپی با حساسگرهای نوری مانند متیلن‌بلو و تولوئیدین‌بلو، همراه با منابع نوری مانند لیزرهای دیودی، منجر به کاهش قابل‌توجه در زنده‌مانی میکروبی در بیوفیلم می‌شوند. ازطریق مکانسیم تولید ROS، فتودینامیک‌تراپی یکپارچگی بیوفیلم را مختل می‌کند و پاتوژن‌های میکروبی را غیرفعال می‌کند. علاوه‌براین، مطالعات نشان می‌دهند که ترکیب فتودینامیک‌تراپی با درمان‌های مرسوم مانند کلرهگزیدین یا آنتی‌بیوتیک‌ها در دوز پایین، ازطریق بهره‌برداری از اثرات هم‌افزایی، حذف بیوفیلم را افزایش می‌دهند.

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

کلیدواژه: غیرفعال‌سازی فتودینامیکی، فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی، بیوفیلم، دهان و دندان

مقدمه

یکی از اهداف اصلی میکروبیولوژی بالینی مدرن، ایجاد اســـتراتژی‌های مؤثر برای درمان عفونت‌های ناشی از پاتوژن میکروبی است. در این میان بیوفیلم‌هـــای میکروبی تا ۸۰ درصد از کل عفونت‌های باکتریایی و قارچی در انسان را تشـــکیل می‌دهند [۱]. بیش از ۷۰۰ گونه مختلف باکتریایی در حفره دهان انســـان شناسایی شده است [۲]. بزاق حاوی ۱۰۸ تا ۱۰۹ باکتری درهر میلی‌لیتر است که برخی از آنها به دندان می‌چسبند و شروع به تشـــکیل بیوفیلم یا همان پلاک دندانی می‌کنند. به‌طور کلی، بیوفیلم دندانی شبیه بیوفیلم‌های سایر نقاط بدن است، باکتری‌ها سطوح بافت یا ایمپلنت‌های مصنوعی را اشغال می‌کنند و در یک ماتریکس خارج سلولی تولیدشده از اگزوپلیمرها (پلی‌ساکاریدها و پروتئین‌ها)ی خودی و DNA قرار می‌گیرند، که به درمـــان آنتی‌بیوتیکی مقاومت می‌کند [۳]. علاوه‌بر این، این شبکه‌های میکروبی مسئول شایع‌ترین بیماری‌های دهان هستند، از جمله: پوســـیدگی دندان، پریودنتیت[1]، پری ایمپلنتیت[2] و عفونت ریشه [۴]. بیوفیلم‌های دهانی-دندانی، مانند ســـایر بیوفیلم‌های بدن انســـان، به‌راحتی ازطریق استراتژی‌های ضدمیکروبی موجود قابل درمان نیستند؛ زیرا تعاملات بین چندگونه‌ای و مســـیرهای سیگنال‌دهی سلولی متعدد، ویژگی‌های فیزیکی و بیولوژیکی پیچیده‌ای را در آنها ایجاد کرده اســـت [۵]. با توجه به اســـتفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها در زمینه‌های مختلف زندگی ما، از پزشکی گرفته تا کشاورزی، درحال‌حاضر با تهدید روزافزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی [۶], [۷] مواجه هســـتیم کـــه 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 شـــمال که در ســـال ۲۰۱۹ ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در آن‌ها کشف شد، هم رسیده اســـت [۹]. باید راه‌های جایگزین برای ازبین‌بردن باکتری‌های عفونی موردبررسی قرار گیرد ، زیرا در غیراین‌صورت بسیاری از بیماری‌ها، جراحی‌های معمول و جراحات می‌توانند منجر به عفونت‌های جدی، سپســـیس[3] و مرگ شوند. بنابراین، توسعه رویکردهای جدید برای مبارزه با عفونت‌های ناشی از بیوفیلم نیز ضروری است و فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی[4] (aPDT) به‌عنوان یک رویکرد جایگزین کارآمد پیشـــنهاد شـــده اســـت. فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی از حساســـگر نوری[5] (PS) غیرســـمی برای تولید گونه‌های اکســـیژن فعال[6] (ROS) سیتوتوکسیک پس از تابش نور مرئی بی‌ضرر در طول‌موج خاص استفاده می‌کند. در این مقاله مروری به راهکارهای فتودینامیک‌تراپی برای ازبین‌بردن عفونت‌های دهانی- دندانی پرداخته شده است.

بیوفیلم

بیوفیلم‌ها به‌عنوان 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 بیوفیلم‌های چندلایه تماس ســـلول به ســـلول را تجربه می‌کنند، چه در بیوفیلم‌های متصل به ســـطح، که در آن فقط یک لایه در تماس مستقیم با لایه زیرین است، یا در لخته‌ها، که بیوفیلم‌های متحرکی که در غیاب هرگونه زیرلایه تشکیل می‌شـــوند. بیوفیلم‌ها سیســـتم‌های پیچیده‌ای هســـتند که تراکم سلولی بالایـــی دارند و از ۱۰۸ تا ۱۰۱۱ ســـلول در گرم تراکـــم دارند و معمولاً گونه‌های زیادی را شـــامل می‌شـــود [۱۱]. از طریق تعاملات بین سلولی، هم اجتماعی و هم فیزیکی، همراه با ویژگی‌های ماتریکس، سبک زندگی بیوفیلم به‌وضوح از سلول‌های باکتریایی منفرد (حالت پلانکتونی) متمایز اســـت. بنابراین، جوامع بیوفیلم دارای ویژگی‌های نوظهور هستند؛ یعنی ویژگی‌هـــای جدیدی کـــه در بیوفیلم ظاهر می‌شـــوند و از طریق مطالعه ســـلول‌های باکتریایی منفرد این رفتارها قابل پیش‌بینی نیســـتند [۱۲]. منبع دیگر متفاوت‌بودن بیوفیلم توانایی ســـلول‌های موجود در بیوفیلم‌ها برای تمایز اســـت 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 اســـت [۱۳]. افزایش نرخ تبادل ژن و افزایش تحمل به مواد ضدمیکروبی اساس این ویژگی‌های نوظهور است که شامل شکل‌گیری تعاملات فیزیکی و اجتماعی مانند ریزکنسرســـیوم‌های هم‌افزایی می‌شود. ماتریکس مواد پلیمری خارج ســـلولی خودتولیدشـــده نیز نقش قابل‌توجهی دارد. EPS سلول‌های بیوفیلم را دربر می‌گیرد و عمدتاً از پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA خارج ســـلولی[7] (eDNA) تشـــکیل شده است [۱۴].

۱. ماتریکس بیوفیلم

کمپلکس بیوفیلم توسط ماتریکسی از ترکیبات پلیمری ترشح‌شده کنار هم نگه داشته می‌شود. این ماتریکس محافظت، چسبندگی، ثبات و مواد مغذی را در بیوفیلم فراهم می‌کند. بیشتر زیست‌توده بیوفیلم شامل مواد پلیمری خارج سلولی هیدراته‌شده به‌جای سلول‌های میکروبی است [۱۴]. آب می‌تواند به‌عنوان یک حلال عمل کند یا می‌تواند به‌طور مســـتقیم به ســـلول‌های میکروبی متصل شـــود. آب یک جزء جدایی‌ناپذیر است زیرا به انتشـــار بیوفیلم کمک می‌کند [۱۵]. خود ســـازمان دهی مولکول‌های

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

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 بیوفیلم را نیز تعیین می‌کند [۱۴]. مولکول‌های مواد پلیمری خارج سلولی واسطه تشکیل معماری (ساختار) بیوفیلم هستند، که یک فرآیند پیوسته و پویا است که یک سازمان فضایی ایجاد می‌کند که در آن سلول‌های بیوفیلم در میکروکلنی‌ها دسته می‌شوند [۱۶]. علاوه‌بر این، مولکول‌های مواد پلیمری خارج سلولی فضای بین سلول‌های بیوفیلم را پر کرده و شکل می‌دهند و مستقیماً محیط و شرایط زندگی سلول‌ها را تعیین می‌کنند و پایداری مکانیکی بیوفیلم را فراهم می‌کنند [۱۷]. علاوه‌بر این، ماتریکس تشکیل‌شده از مواد پلیمری خارج سلولی می‌تواند مواد شیمیایی ویرولانت ترشح‌شده 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 خارج‌سلولی فراوان هستند، که در میان آنها *استرپتوکوکوس موتانس*[8] به‌عنوان میکروارگانیسمی که مواد پلیمری خارج سلولی زیادی تولید می‌کند در حفره دهان شناسایی شده است؛ توانایی قابل‌توجه آن در تولید ماتریکس باعث می‌شود که گونه غالب باکتریایی ایجادکننده پوسیدگی باشد. نمونه دیگر باکتری *پرووتلا اینترمیدیا*[9] است که به تولید اگزوپلی ساکارید چسبناک که از مانوز تشکیل شده است، شناخته شده است[۱۸].

۲. بیوفیلم و کوئروم سنسینگ[10] (QS)

همان‌طور که در بخش قبل اشاره شد تشکیل بیوفیلم باکتری‌ها یک رفتار جمعی است که شامل جمعیت‌های باکتریایی است که در یک ماتریکس خارج سلولی خودتولیدشده استقرار می‌یابند. علاوه‌بر این، نزدیکی سلول‌های قرارگرفته‌شده در بیوفیلم، ارتباط سلول‌به‌سلول را تسهیل می‌کند. بنابراین، توسعه بیوفیلم ارتباط نزدیکی با کوئروم سنسینگ، یک مکانیسم ارتباطی سلول- سلول که جمعیت را حس می‌کند و بیان ژن را هماهنگ می‌کند، دارد. کوئروم 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 کوئروم سنسینگ مولکول‌های سیگنال‌دهنده‌ای به نام «خودالقاگر» را سنتز و آزاد می‌کنند، که به‌طور طبیعی غلظت آنها به‌عنوان تابعی از تراکم سلولی افزایش می‌یابد، تا زمانی‌که به غلظت آستانه‌ای از خودالقاکننده برسد که منجر به تغییر در بیان ژن‌های مرتبط می‌شود [۱۹]. چهار نوع اصلی از خود القاکننده‌ها که تا به امروز گزارش شده‌اند، عبارتنداز ان-اسیل-۱-هوموسرین لاکتون[11] (AHL) در باکتری‌های گرم منفی، پپتید خودالقاکننده در باکتری گرم مثبت، خود القاکننده-۲ در هردو باکتری گرم مثبت و منفی، و فارنزول در *کاندیدا آلبیکنس*[12] 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 بیوفیلم‌ها دربرابر حمله عوامل مضر محافظت شده هستند. در نتیجه کنترل عفونت‌های بیوفیلم توسط آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار دشوار است. اجزای درون بیوفیلم، و همچنین خودالقاگرها، اهداف استراتژی‌های کنترل بیوفیلم از جمله فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی هستند [۲۱]. سیستم‌های کوئروم سنسینگ که تا به امروز در میکروب‌های دهان گزارش شده است می‌توان از سیستم انتقال سیگنال دو جزئی ComD/ComE در *استرپتوکوکوس موتانس*، سیستم‌های کوئروم سنسینگ Fsr مبتنی بر پپتید در *انتروکوکوس فکالیس*[13] و فارنزول در *کاندیدا آلبیکنس* اشاره کرد [۲۲]، [۲۳]، [۲۴].

۳. مقاومت بیوفیلم

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

راه‌های مقابله با بیوفیلم دهانی- دندانی

بیماری‌های دندان را می‌توان با بهداشت مکانیکی دقیق دهان کنترل کرد. بااین‌حال، اکثر افراد در حفظ استانداردهای لازم برای کنترل بیوفیلم 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 بیوفیلم 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

8. Streptococcus mutans
9. Prevotella intermedia
10. Streptococcus mutans
11. N-Acyl homoserine lactones
12. Candida albicans
13. Enterococcus faecalis

کمکی بین دندانی، برس‌های بین دندانی و خلال دندان [۳۱]. بااین‌حال، کنترل مکانیکی بیوفیلم 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 بیوفیلم دندانی می‌تواند موردتوجه گسترده قرار گیرد[۳۱].

درمان اولیه عفونت بیوفیلمی دهان-دندان براساس اقدامات غیرجراحی است. بیوفیلم انباشته‌شده 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 به‌طور قابل‌توجهی بار میکروبی زیر لثه را با حذف بیوفیلم دندان، جرم و اندوتوکسین‌های باکتریایی کاهش می‌دهد. موفقیت درمان‌های غیرجراحی ۶ تا ۸ هفته پس از جرم‌گیری و پاکسازی ارزیابی می‌شود [۳۲]. بااین‌حال جرم‌گیری و پاکسازی سطح دندان در مواردی که ابزارهای مکانیکی دسترسی محدودی دارند محدودیت‌هایی در مورد حذف پاتوژن‌ها دارد[۳۳]. البته درزمانی‌که عمق پاکت پریودنتال در عفونت دندانی بیشتر از ۵ میلی‌متر باشد، مداخلات جراحی موردنیاز است. متداول‌ترین روش‌های مورداستفاده 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. درحالی‌که در جراحی پیوند بافت نرم، بخش کوچکی از کام، که به‌صورت طبیعی یا مصنوعی به‌دست‌می‌آید، به‌عنوان 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 بیوفیلم باکتریایی پیروی می‌کند. این استراتژی مزایای بهتری نسبت به دبریدمان به‌تنهایی نشان می‌دهد. تجویز موضعی عوامل ضدمیکروبی و آنتی‌بیوتیک‌ها به‌صورت پودر یا ژل یا تجویز خوراکی به‌صورت قرص و کپسول به‌طور گسترده‌ای گسترش یافته است. به‌عنوان مثال، درمان پریودنتیت شامل تجویز خوراکی داکسی سایکلین 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 فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی به‌دلیل اثر ضدعفونی‌کنندگی بالقوه آن برروی پاتوژن‌های میکروبی مختلف دهان و بیوفیلم‌ها، به‌طور فزاینده‌ای در دندانپزشکی برای درمان پوسیدگی‌های دندانی، بیماری‌های پریودنتال و ریشه دندان مورد استفاده قرار گرفته است [۳۵]. اثر باکتری‌کشی فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی به آسیب اکسیداتیو به DNA باکتری و سیستم غشای سلولی نسبت داده می‌شود [۳۶]. بسته به نوع عوامل، حساسگرهای نوری ممکن است به روش‌های مختلفی ازجمله تزریق داخل وریدی، مصرف خوراکی یا استفاده موضعی به کار روند. مزیت اصلی این روش عدم ایجاد مقاومت میکروبی به‌علت ماهیت مولکولی گونه‌های فعال اکسیژن است که در فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی ایجاد می‌شود. علاوه‌بر 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].

فتودینامیک‌تراپی

فتودینامیک‌تراپی 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 مورداستفاده در فتودینامیک‌تراپی لیزرها، دیودهای ساطع‌کننده نور و لامپ‌ها هستند، انتخاب منبع نوری بسته به محل هدف، طیف جذب نور حساسگر مورداستفاده و دوز نور موردنیاز متفاوت است [۴۰]. تحت‌تابش نور مناسب، ترکیب غیرسمی PS قراردادهشده در محل هدف فعال می‌شود که قادر به جذب و انتقال الکترون‌ها است، درحالی‌که مولکول‌های اکسیژن موجود در محل به‌عنوان گیرنده‌های الکترون عمل می‌کنند [۳۹]، [۴۱]. ازاین‌رو، 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 فتودینامیک‌تراپی

حساسگرهای نوری عواملی هستند که نور با طول‌موج مشخص را جذب کرده و آن را به انرژی مفید تبدیل می‌کنند. PSهای نور عناصر کلیدی برای فتودینامیک‌تراپی 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 درحال‌حاضر در فتودینامیک‌تراپی استفاده می‌شود و می‌توان آن‌ها را به سه نسل تقسیم کرد. پورفیم سدیم و مشتقات هماتوپورفیرین 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، باکتری‌کلرین‌ها و فتالوسیانین‌ها هستند که به دلیل جذب قوی‌تر در ناحیه قرمز تیره و در نتیجه افزایش نفوذ نور، می‌توانند اثر قوی‌تری

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

۱-۲. 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، طول‌موج(های) منبع نور باید توسط PS جذب شود بنابراین باید در ناحیه طیف جذبی PS باشد. دوم، همانطور که در بالا توضیح داده شد، طول‌موج باید بتواند به اندازه کافی در بافت هدف برای درمان موردنظر منتشر شود. سوم، منبع نور نیاز به تابش نور کافی برای انجام فتودینامیک‌تراپی دارد، اما نباید آنقدر زیاد باشد که باعث ایجاد درد غیرضروری به‌دلیل 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 گزارش‌شده برای فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی است. لیزرها نور تک رنگ، منسجم و همسو با تابش بالا تولید می‌کنند. چندین نوع مورداستفاده از لیزرها برای فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی مانند لیزرهای یون آرگون، لیزرهای رنگی پمپ‌شده با بخار فلزی، لیزرهای گارنت آلومینیوم ایتریوم دوپدشده 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].

۱-۲-۲. دیود نورگسیل

دیودهای 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 نیترید) یا یک نیمه‌هادی آلی باشد. طول‌موج انتشار توسط شکاف باند نیمه‌هادی تعیین می‌شود و بسته به ماده می‌تواند از ناحیه فرابنفش تا مادون قرمز متغیرباشد. بسیاری از دیودهای 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 سانتی‌مترمربع به روشی کم‌مصرف ارائه دهند. مانند لامپ‌ها، دیودهای نورگسیل نه تک‌رنگ هستند و نه منسجم، اما طیف انتشار آنها بسیار باریکتر است – معمولاً ۲۰ تا ۴۰ نانومتر عرض دارند. طول‌موج‌های موجود انتشار دیودهای نورگسیل بیشتر حساسگرهای نوری را پوشش می‌دهند، بنابراین دیودهای نورگسیل را می‌توان برای مطابقت با جذب یک حساسگر نوری نور انتخاب کرد و بدون فیلتر استفاده کرد [۴۷].

۱-۲-۳. لامپ

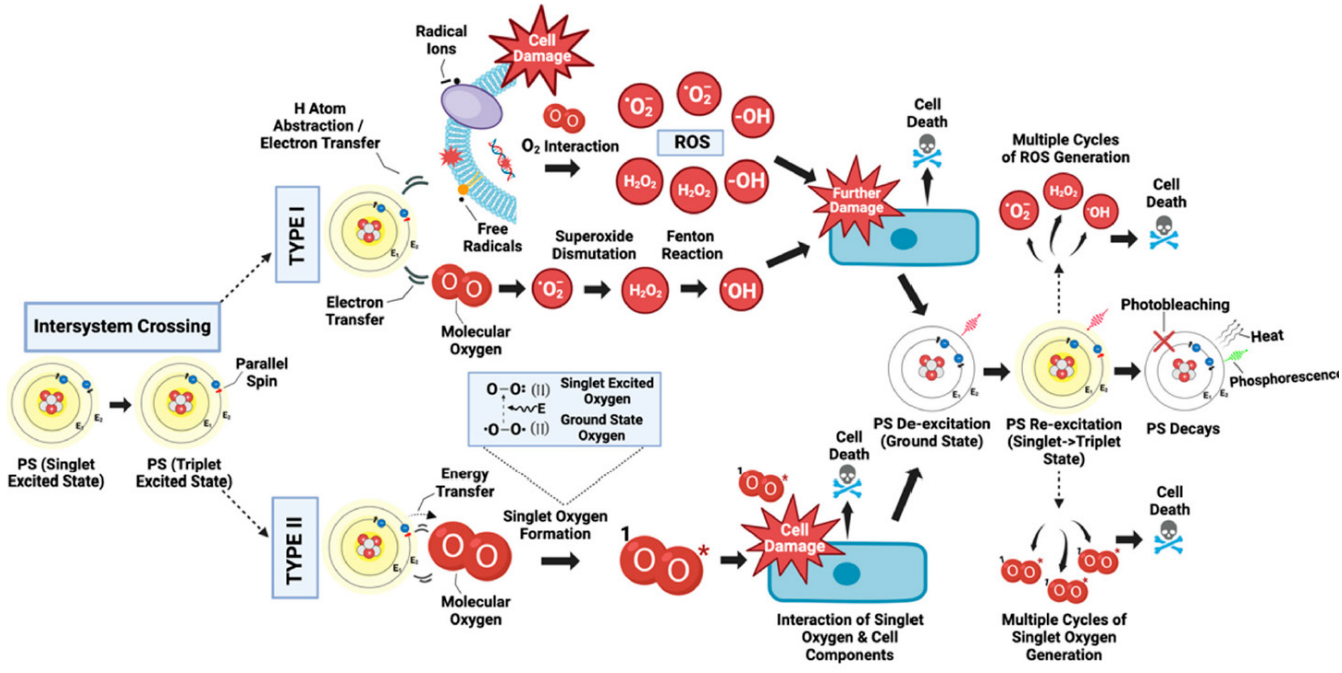
اولین منابع نوری ساخته دست بشر که برای مطالعات فتودینامیک‌تراپی مورداستفاده قرار گرفت، لامپ‌ها بودند[۴۸]. امروزه لامپ‌های متعددی برای فتودینامیک‌تراپی از جمله رشته تنگستن، قوس زنون، متال‌هالید، سدیم و لامپ‌های فلورسنت استفاده می‌شود. لامپ‌ها معمولاً ارزان‌تر و راحت‌تر از لیزرها کار می‌کنند و تابش نور 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. بااین‌حال، 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 طول‌موج‌هایی 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].

۱-۳. اکسیژن

سومین جزء کلیدی در مکانیسم فتودینامیک‌تراپی، اکسیژن مولکولی است. اکسیژن برای تولید گونه اکسیژن فعال درطول فتودینامیک‌تراپی بسیار مهم است. غلظت اکسیژن موجود در بافت‌ها به‌طور قابل‌توجهی 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 تحت‌تابش 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 جزیی، 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 ($^1O_2$)



شکل۱. شماتیک مسیرهای تولید ROS در فتودینامیک‌تراپی[۵۰]

به‌دست می‌آید. مکانیسم نوع یک، انتقال مولکول‌های حساسگر نوری را از حالت پایه به حالت برانگیخته منفرد و به حالت برانگیخته سه‌گانه دربر می‌گیرد. سپس، از طریق انتقال الکترون، این مولکول‌های حساسگر نوری برانگیخته‌شده با سوبسترا وارد واکنش می‌شوند تا رادیکال‌های آزاد را تشکیل دهند. در مقابل، در واکنش فتودینامیک نوع دو، مولکول‌های حساسگر نوری برانگیخته انرژی را به اکسیژن مولکولی منتقل می‌کنند تا اکسیژن منفرد بسیار فعال تولید کند که بیشتر با لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک برهمکنش می‌کند و باعث مرگ سلولی در اثر نکروز یا آپوپتوز می‌شود [۴۳]،[۵۰].

نقش فتودینامیک‌تراپی در درمان بیوفیلم‌های دهانی- دندانی

۱. پوسیدگی دندان

پوسیدگی دندان شایع‌ترین بیماری انسان درنظر گرفته می‌شود که ۸۰ تا ۹۰ درصد از جمعیت جهان را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد [۵۱]. وجود پوسیدگی دندان نتیجه مستقیم ازدست‌دادن مواد معدنی و نتیجه فعالیت ترکیبی بیوفیلم‌های تشکیل‌شده توسط میکروارگانیسم‌های تولیدکننده اسید است. استرپتوکوکوس موتانس عامل اصلی بیماری درنظر گرفته شده است[۵۲] و بیشتر راهبردهای تشخیصی، پیشگیرانه و درمانی برای این میکروارگانیسم موردهدف قرار گرفته است. تکنیک فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی می‌تواند برای جلوگیری از پوسیدگی دندان با تسهیل پراکندگی بیوفیلم‌های تشکیل‌شده و ازبین‌بردن پاتوژن‌ها در ضایعات پوسیدگی مورداستفاده قرار گیرد[۵۳]. در جدول ۱ مطالعات تأثیر فتودینامیک‌تراپی انجام‌شده روی بیوفیلم استرپتوکوکوس موتانس و کاندیدا آلبیکنس به‌صورت خلاصه آورده شده است.

۲. بیوفیلم اندودنتیک

پریودنتیت آپیکال یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابی دهان است. مشاهدات حاصل از مطالعات روی موش‌ها، میمون‌ها و انسان‌ها به‌وضوح علت عفونی آن را نشان داده است. عفونت در کانال ریشه تنها پس از نکروزه‌شدن پالپ درنتیجه پوسیدگی، ضربه و بیماری پریودنتال ایجاد می‌شود، یا اینکه پالپ به‌دلیل درمان قبلی ریشه وجود ندارد. هنگامی که عفونت در کانال ریشه ایجاد شد، به‌تدریج درجهت آپیکال پیشروی می‌کند تا در نهایت باکتری‌ها و یا عوامل بیماری‌زای آنها از طریق سوراخ‌های آپیکال و جانبی به بافت‌های اطراف رسیده و باعث التهاب شوند[۶۲]. حذف کامل بیوفیلم‌ها و محصولات جانبی آنها از سیستم کانال ریشه برای درمان موفق ریشه ضروری است. مطالعات قبلی سیستم‌های کانال ریشه تأیید کردند که بیوفیلم پس از دبریدمان مکانیکی معمولی دست‌نخورده باقی مانده بود[۶۳]. انتروکوکوس فکالیس اغلب از عفونت‌های مکرر کانال ریشه جدا می‌شود، زیرا می‌تواند به لوله‌های عمیق‌تر عاج نفوذ کند، در شرایط سخت زنده بماند و بیوفیلم مقاوم تشکیل دهد[۶۴]. تحقیقات متعددی اثربخشی فتودینامیک‌تراپی را برروی بیوفیلم انتروکوکوس فکالیس در شرایط آزمایشگاهی گزارش کرده‌اند که برخی از آنها در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۱: تأثیر فتودینامیک‌تراپی روی بیوفیلم میکروارگانیسم‌هایی که باعث پوسیدگی دندان می‌شوند.

میکروارگانیسم	حساسگر نوری و غلظت آن	مشخصات تابشی منبع نوری	زمان‌تشکیل بیوفیلم‌وسطح تشکیل‌آن	نتیجه	منبع
استرپتوکوکوس موتانس، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس[14]	تولوئیدین بلو: ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر	**دیود نورگسیل قرمز** طول‌موج: ۶۳۵ نانومتر توان: ۵۰۰ میلی‌وات چگالی انرژی: 31.5 $J\ cm^{-2}$ زمان تابش: ۶۰ ثانیه	۱۲۰ ساعت، قطعات دنتین	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 چسبنده و تعداد باکتری‌های باقی‌مانده را تجربه کرد.	[۵۴]
استرپتوکوکوس موتانس	فوتودیازین و فوتوئنتیسین: ۰.۶ میلی‌گرم در میلی‌لیتر متیلن بلو: ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	**لیزر** طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر توان: ۰.۰۳۵ وات چگالی انرژی: 39.5 J/cm^2 زمان تابش: ۴۲۸ ثانیه	۴۸ ساعت، دیسک‌های دندانی گاو	کاهش در تعداد واحدهای تشکیل‌دهنده کلنی[15] (CFU) بر میلی‌لیتر با متیلن بلو: 4 log 10 فوتودیازین: 6 log 10 فوتوئنتیسین: حذف کامل	[۵۵]
استرپتوکوک‌ها، لاکتوباسیلی‌ها، مخمرها و استرپتوکوکوس موتانس	فوتوئنتیسین: ۰.۶ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	**دیود نورگسیل** طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر چگالی توان: $42.8\ mW/cm^2$ چگالی انرژی: $30\ J/cm^2$ زمان تابش ۷۰۰ ثانیه	۱۲۰ ساعت، قطعات دندان گاو	کاهش میکروبی در کل میکروارگانیسم‌ها: 3.7 log10 CFU استرپتوکوک: 2.8 log10 CFU لاکتوباسیل و مخمر: 3.2 log10 CFU استرپتوکوکوس موتانس: 6.02 log10 CFU بیوفیلم‌های تیمارشده با PDT در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری در تولید اسید ازنظر آماری نشان دادند.	[۵۶]
استرپتوکوکوس موتانس	اریتروزین و متیلن‌بلو: ۱۰۰ میکرومولار و ۲۵۰ میکرومولار	**لامپ هالوژن – تنگستن** طول‌موج: ۴۰۰ تا ۷۰۰ نانومتر چگالی توان: $600\ mW/cm^2$ زمان تابش ۳۰ ثانیه	۲۴ ساعت، پلیت ۹۶ خانه	کاهش در تعداد سلول‌ها با ترکیب دو حساسگر نوری در ۱۰۰ میکرومولار: 3.2 log10 ۲۵۰ میکرومولار: 5.3 log10 اریتروزین ۲۵۰ میکرومولار: 4.5 log10 متیلن بلو ۲۵۰ میکرومولار: 4.3 log10	[۵۷]
استرپتوکوکوس موتانس	دی استیل کورکومین و کورکومین: ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر	**دیود نورگسیل** طول‌موج: ۴۸۰-۴۴۰ نانومتر چگالی انرژی: $1.2\ J\ cm^{-2}$ زمان تابش ۶۰ ثانیه	۲۴ ساعت، پلیت ۹۶ خانه	کاهش با دی‌استیل کورکومین: 8.7 log10 کورکومین: 8.9 log10	[۵۸]
کاندیدا آلبیکانس	Zn(II)e6Me، تترا کاتیونیک پورفرین، تولوئیدین بلو، رز بنگال: ۰.۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	**دیود نورگسیل سبز** طول‌موج: ۵۵۷ نانومتر توان: ۶۲.۵ میلی‌وات چگالی توان: $42\ mW.cm^{-2}$ چگالی انرژی: $3780\ J.cm^{-2}$ **دیود نورگسیل قرمز** طول‌موج: ۶۲۷ نانومتر توان: ۷۵ میلی‌وات چگالی توان: $35\ mW.cm^{-2}$ چگالی انرژی: $3150\ J.cm^{-2}$ زمان تابش ۶۰ و ۹۰ ثانیه	۴۸ ساعت، پلیت ۹۶ خانه پلی‌استایرن	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.	[۵۹]

14. Lactobacillus acidophilus
15. Colony Forming Unit

کاندیدا آلبیکانس	آلومینیوم کلرید فتالوسیانین: ۳۱.۸ میکرومولار	**دیود نورگسیل قرمز** طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر چگالی توان: $38.1\ mW\ cm^{-2}$ چگالی انرژی: $50\ J\ cm^{-2}$ و $100\ J\ cm^{-2}$	۴۸ ساعت، پلیت ۹۶ خانه	برای بیوفیلم‌ها، آلومینیوم کلرید فتالوسیانین احاطه‌شده با نانوامولوسیون کاتیونی، متابولیسم سلولی را تا ۷۰ درصد کاهش داد. آلومینیوم کلرید فتالوسیانین به‌تنهایی ۳۴ درصد متابولیسم بیوفیلم را کاهش داد.	[۶۰]
استرپتوکوکوس موتانس	تولوئیدین‌بلو متصل به نانوذرات نقره: ۱۰ و ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر	**لیزر** طول‌موج: ۶۳۰ نانومتر چگالی توان: $0.130\ W\ cm^{-2}$ چگالی انرژی: $9.1\ Jcm^{-2}$ زمان تابش ۷۰ ثانیه	ساعت ۴۸	کاهش زنده‌ماندن سلول‌های باکتری: 4 log10 ترکیبات تولوئیدین‌بلو متصل به نانوذرات نقره از تشکیل بیوفیلم جلوگیری کرد و جذب پروپیدیوم یدید و نشت اجزای سلولی را افزایش داد.	[۶۱]

جدول ۲: تاثیر فتودینامیک‌تراپی روی بیوفیلم میکروارگانیسم‌هایی که باعث عفونت پالپ دندان می‌شوند.

میکروارگانیسم	حساسگر نوری و غلظت آن	مشخصات تابشی منبع نوری	زمان‌تشکیل بیوفیلم‌وسطح تشکیل‌آن	نتیجه	منبع
انتروکوکوس فکالیس	کورکومین، ۶۰۰ میکرومولار	**دیود نورگسیل آبی** طول‌موج: ۴۵۵ نانومتر **چگالی توان:** $40\ mW.cm^{-2}$ چگالی انرژی: $75\ J.cm^{-2}$ زمان تابش ۱۸۷۰ ثانیه	۷روز، دیسک‌های دنتین	Cur + EDTA : 1.89 log10 Cur + HEBP : 2.16 log10 Cur : 0.72 log10 کاهش سلول‌های میکروبی زنده در بیوفیلم مشاهده شد. که مشاهده می‌شود تأثیر کورکومین با شلاته‌کننده‌ها بیشتر از کورکومین به‌تنهایی می‌باشد.	[۶۵]
انتروکوکوس فکالیس	کورکومین، ۱،۵ گرم در لیتر	**دیود نورگسیل آبی** طول‌موج: ۴۵۰ نانومتر چگالی توان: $67\ mW/cm^2$ چگالی انرژی: $20.1\ J/cm^2$ زمان تابش ۳۰۰ ثانیه	۱۴ روز، حفره‌های مصنوعی در استخوان	کاهش: 1.92 log 10 CFU/mL	[۶۶]
انتروکوکوس فکالیس	متیلن بلو، ۷۰ میکرولیتر	**لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش ۶۰ و ۱۲۰ و ۲۴۰ ثانیه	۲۱ روز، کانال‌های ریشه	Group 1 min: 1.50×10^7 Group 2 min: 2.44×10^7 Group 4 min: 2.31×10^7 کاهش بار میکروارگانیسم مشاهده شد.	[۶۷]
انتروکوکوس فکالیس	متیلن‌بلو: ۰،۴ میکرومولار و ۲۰ میکرومولار رزبنگال: ۰،۲ میکرومولار و ۱۰ میکرومولار	لیزر سبز طول‌موج: ۵۶۵ نانومتر، لیزر قرمز طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر؛ **چگالی** توان: $60\ mW/cm^2$ چگالی انرژی: $6\ J/cm^2$ زمان تابش: ۱۰۰ ثانیه	۳ هفته، پلیت‌های ته‌شیشه‌ای	متیلن بلو: ۸۶،۵ درصد و رز بنگال: ۹۱،۵ درصد، توانایی مهار بیوفیلم انتروکوکوس فکالیس	[۶۸]
انتروکوکوس فکالیس	متیلن‌بلو: ۰،۰۰۵ درصد تولوئیدین‌بلو: ۰،۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	**دیود نورگسیل قرمز** طول‌موج: ۶۲۸ نانومتر توان: ۱۰۰۰ میلی‌وات چگالی انرژی: $106.4\ J\ cm^{-2}$ **لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۷۰ نانومتر توان: ۲۸۰ میلی‌وات چگالی انرژی: $271\ J\ cm^{-2}$ زمان تابش ۳۰ ثانیه	۲۴ ساعت، پلیت ۲۴ خانه	۹۵ درصد کشندگی در لیزر دیودی با متیلن‌بلو و ۷۹ درصد درمورد دیود نورگسیل همراه با تولوئیدین‌بلو	[۶۹]

انتروکوکوس فکالیس	تولوئیدین بلو، ۱۳-۱۵ میلی گرم در میلی لیتر	**لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۳۵ نانومتر توان: ۱۲۰ میلی‌وات انرژی: ۱۲ ژول زمان تابش ۱۲۰ ثانیه دوبار تابش	۷ روز، قطعات دندان تک‌ریشه	در اولین تست ۴۵ درصد از CFU حذف و در تکرار بعد از آن ۹۵ درصد از بیوفیلم درون کانال حذف شد.	[۷۰]
انتروکوکوس فکالیس	تولوئیدین‌بلو: ۱۰ میکرومولار	**لیزر** طول‌موج: 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	۲۴ ساعت، پلیت ۹۶ خانه	به ترتیب بعد از تابش نور با دوز $5\ J/cm^2$ و $10\ J/cm^2$، مهار ۲۷٪ و ۴۶٪ بیوفیلم را نشان داد.	[۷۱]

۳. پریودنتیت

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 بیوفیلم دندان شروع می‌شود. پریودنتیت مزمن زمانی اتفاق می‌افتد که ژنژیویت درمان‌نشده 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، بدترشدن 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 پورفیرومونواس ژنژوالیس، تنرلا فورسیتیا، آگرگاتی‌باکتر اکتینومایستمکومیتانس، گونه‌های فوزوباکتریوم و ترپونما دنتیکولا. عفونت بافت‌های پریودنتال با این میکروارگانیسم‌ها و سایر میکروارگانیسم‌ها با آزادشدن لوکوتوکسین‌های باکتریایی، کلاژنازها، فیبرینولیزین‌ها و سایر پروتئازها همراه است [۷۳]، [۷۴]. در جدول ۳ مطالعات اثر فتودینامیک‌تراپی علیه بیوفیلم 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 بیوفیلم

براساس مطالعات قبلی، می‌توان نتیجه گرفت که فرآیند ضدبیوفیلمی فتودینامیک‌تراپی شامل دو مرحله است. ابتدا PS به ماتریکس بیوفیلم متصل می‌شود. در بعضی از موارد، جلوی ورود حساسگر نوری به‌طور کامل توسط مواد پلیمری خارج سلولی به درون بیوفیلم 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 بیوفیلم (مانند پلی‌ساکاریدها)، روی سطح سلول (مانند لیپیدها) و داخل سلول‌ها (به‌عنوان مثال، پروتئین‌ها و DNA) حمله می‌کند که منجر به فروپاشی ماتریکس بیوفیلم و متلاشی‌شدن سلول‌های میکروبی می‌شود[۹۳].

۱. تخریب ماتریکس بیوفیلم

ماتریکس حاوی مواد پلیمری خارج سلولی (حاوی پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها، هگزوزامین، اسید اورونیک و DNA) اولین خط دفاعی دربرابر بیشتر استرس‌های محیطی از جمله فتودینامیک‌تراپی است. از سوی دیگر، اجزای مختلف ماتریکس می‌توانند توسط گونه‌های فعال اکسیژن موردحمله قرار گیرند. تصویربرداری SEM از بیوفیلم‌ها آسیب به ساختار سودوموناس آئروژینوزا[16] 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 علاوه‌بر پلی‌ساکارید، سایر اجزای ماتریکس بیوفیلم مانند پروتئین‌ها، لیپیدها، DNA و سایر اجزا به‌راحتی می‌توانند توسط گونه‌های فعال اکسیژن اکسید شوند. گزارش

16. Pseudomonas aeruginosa

جدول ۳: بررسی اثر فتودینامیک‌تراپی علیه بیوفیلم میکروارگانیسم‌های مؤثر در پریودنتیت

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[17]، پورفیرومونواس ژنژوالیس[18]	فوتودیاتازین: ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم در لیتر	**دیود نورگسیل** طول‌موج: 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 زنده‌ماندن باکتری در غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم در لیتر از حساسگر نوری به‌ترتیب در فوزوباکتریوم و پورفیرومونواس: 1.12 log10 2.66 log10	[۷۵]
پورفیرومونواس ژنژوالیس، ترپونما دنتیکولا[19]	حساسگر نوری برپایه پورپورین آبگریز	**لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۶۴ نانومتر توان: ۳۴۰ میلی‌وات چگالی توان: $150\ mW/cm^2$ چگالی انرژی: گروه یک: $15\ J/cm^2$ گروه دو: $45\ J/cm^2$ زمان تابش : گروه یک: ۱۰۰ ثانیه گروه دو: ۳۰۰ ثانیه	۴۸ ساعت، میکروپلیت ته‌شیشه‌ای	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]
آگریگاتی‌باکتر اکتینومیستمکومیتانس[20]	رزبنگال، ۲ میلی‌مولار	**فوتوپلیمرایزر دندانی** طول‌موج: ۴۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر چگالی انرژی: $0.65\ J/cm^2$ زمان تابش: ۱۸۰-۱۰ ثانیه	۲۴ ساعت، پلیت ۲۴ خانه	کاهش در بیوفیلم در حدود ۴۵ درصد بود.	[۷۷]
پورفیرومونواس ژنژوالیس	تولوئیدین بلو: ۰٫۸ میکروگرم در میلی‌لیتر	**منبع نور قرمز** طول‌موج: ۶۲۵ تا ۶۳۵ نانومتر چگالی توان: $2000\text{-}3000\ mW\ cm^{-2}$ زمان تابش: ۲۰ ثانیه	۲۴ ساعت، پلیت ۲۴ خانه	کاهش در سلول‌های زنده برابر بود با: 1.03 log10 DHA جذب تولوئیدین‌بلو را بالا برده و درنتیجه منجر به کاهش شدیدتر در سلول‌های زنده باکتریایی می‌شود.	[۷۸]
آگریگاتی‌باکتر اکتینومیستمکومیتانس	متیلن‌بلو: ۱۰۰ میکرومولار	**لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر توان: ۱۰۰ میلی‌وات زمان تابش ۱، ۳ و ۵ دقیقه	۵ روز، میکروپلیت ۹۶ خانه	هیچ تفاوت آماری معنی‌داری دربین گروه‌های ۱ و ۳ دقیقه تابش مشاهده نشد. ازسوی‌دیگر، ۵ دقیقه از تابش، ۹۹.۸۵ درصد کاهش باکتریایی را نشان داد ($p=0/0004$).	[۸۱]
آگریگاتی‌باکتر اکتینومیستمکومیتانس	فوتوسیانین: ۱۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر	**لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۳۵ نانومتر توان: ۲۲۰ میلی‌وات زمان تابش ۲۴۰ ثانیه	۴۸ ساعت، دیسک‌های تیتانیومی	کاهش ۴۰٫۰۷ درصدی در بیوفیلم مشاهده شد.	[۸۰]
استافیلوکوکوس اورئوس[21]	سینوپورفرین سدیم: ۵ میکرومولار	**لیزر** طول‌موج: 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	۲۴ساعت، پلیت ۲۴ خانه	تخریب بیوفیلم با میکروسکوپ الکترونی روبشی[22] (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 میکروارگانیسم‌های مؤثر در پریودنتیت

نوع بیماری	طرح مطالعه	گروه‌ها	نوع حساسگر نوری و غلظت آن	مشخصات تابشی منبع نوری	دوره مراجعه بعدی (تکرار تست)	میکروارگانیسم	نتیجه	منبع
استوماتیت	آزمایش تصادفی بالینی	تست: فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی کنترل: نیاستاتین موضعی	فوتودیاتازین، ۲۰۰ میلی‌گرم برلیتر	**دیود نورگسیل** طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: برای کام ۴ دقیقه برای دندان مصنوعی ۱۷ دقیقه چگالی توان: برای کام $240\ mW/cm^2$ برای‌دندان‌مصنوعی $50mW/cm^2$ چگالی انرژی: $50\ J/cm^2$	۱۵، ۳۰ و ۴۵ روز	کاندیدا آلبیکنس، کاندیدا تروپیکالیس[۲۳]، کاندیدا گلابراتا[۲۴]	فتودینامیک‌تراپی از نیاستاتین در کاهش کاندیدا آلبیکنس مؤثرتر بوده است. در تعداد کل میکروبیوتا کاهش 1.98 log10 و 1.91 log10 در کام و دندان مصنوعی گروه aPDT به‌ترتیب مشاهده شد.	[۸۲]
عفونت اندودنتیک اولیه	آزمایش تصادفی بالینی	گروه کنترل، فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی	متیلن‌بلو، ۰،۰۰۵ درصد	**لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: ۹۰ ثانیه توان: ۱۰۰ میلی‌وات چگالی‌انرژی: $320\ J/cm^2$	۸، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ساعت، ۱هفته	گزارش نشد	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.	[۸۳]
ژنژیویت	آزمایش تصادفی بالینی	گروه اول: جراحی+ فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی، گروه دوم: جراحی	متیلن‌بلو، ۰،۰۰۵ درصد	**لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۷۰ نانومتر زمان تابش: ۱ دقیقه توان: ۱۵۰ میلی‌وات چگالی توان: $150\ W/cm^2$ چگالی‌انرژی: $22\ J/cm^2$	۱ و ۴ هفته	پورفیرومونواس ژنژیوالیس، تنرلا فورسیتیا[۲۵]	فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی تأثیر مثبتی در کاهش بار میکروبی در ژنژیویت ایجادشده در بیماران نوجوان تحت‌درمان ارتودنسی ثابت داشت.	[۸۴]
پریودنتیت مزمن	آزمایش تصادفی بالینی	گروه اول: فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی گروه دوم: دریافت دارونما	متیلن بلو، ۰،۰۱ درصد	**لیزر دیودی** طول‌موج: ۶۶۰ نانومتر زمان تابش: ۹۰ ثانیه توان: ۴۰ میلی‌وات چگالی‌انرژی: $90\ J/cm^2$	۳، ۶، ۹ و ۱۲ ماه	آگرگاتی‌باکتر اکتینومایستمکومیتانس، پورفیرومونواس‌ژنژیوالیس، ترپونمادنتیکولا، تنرلا فورسیتیا	بین گروه آزمون و کنترل تفاوت معنی داری وجود نداشت.	[۸۵]
پلاک دندانی	آزمایش تصادفی بالینی	گروه اول: فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی گروه دوم: کنترل	تولویدین بلو، ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر	**دیود نورگسیل قرمز** طول‌موج: ۷۰۰-۶۰۰ نانومتر زمان تابش: ۲۰ ثانیه شش جلسه چگالی توان: $1.1\ W/cm^2$	۴ روز	گزارش نشده	مناطق رسوب پلاک و تعداد کل باکتری‌ها در پلاک دندانی در گروه فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی نسبت به گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت.	[۸۶]
پری ایمپلنتیت	آزمایش تصادفی بالینی	گروه اول: برداشت بافت آسیب‌دیده گروه دوم: برداشت بافت آسیب‌دیده + فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی	کلروآلومینیوم فتالوسیانین، ۰،۰۰۵ درصد	**لیزر دیودی، ۶۴۰ نانومتر** زمان تابش: ۶۰ ثانیه توان: ۱۵۰ میلی‌وات چگالی توان: $300\ W/cm^2$	۳ ماه و ۶ ماه	گزارش نشده	فتودینامیک‌تراپی با فتالوسیانین کلروآلومینیوم در بهبود نتایج بالینی اطراف ایمپلنت و کاهش سطح سیتوکین در بیماران سیگاری مبتلا به هیپرگلیسمی مزمن مؤثر بود.	[۸۷]

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

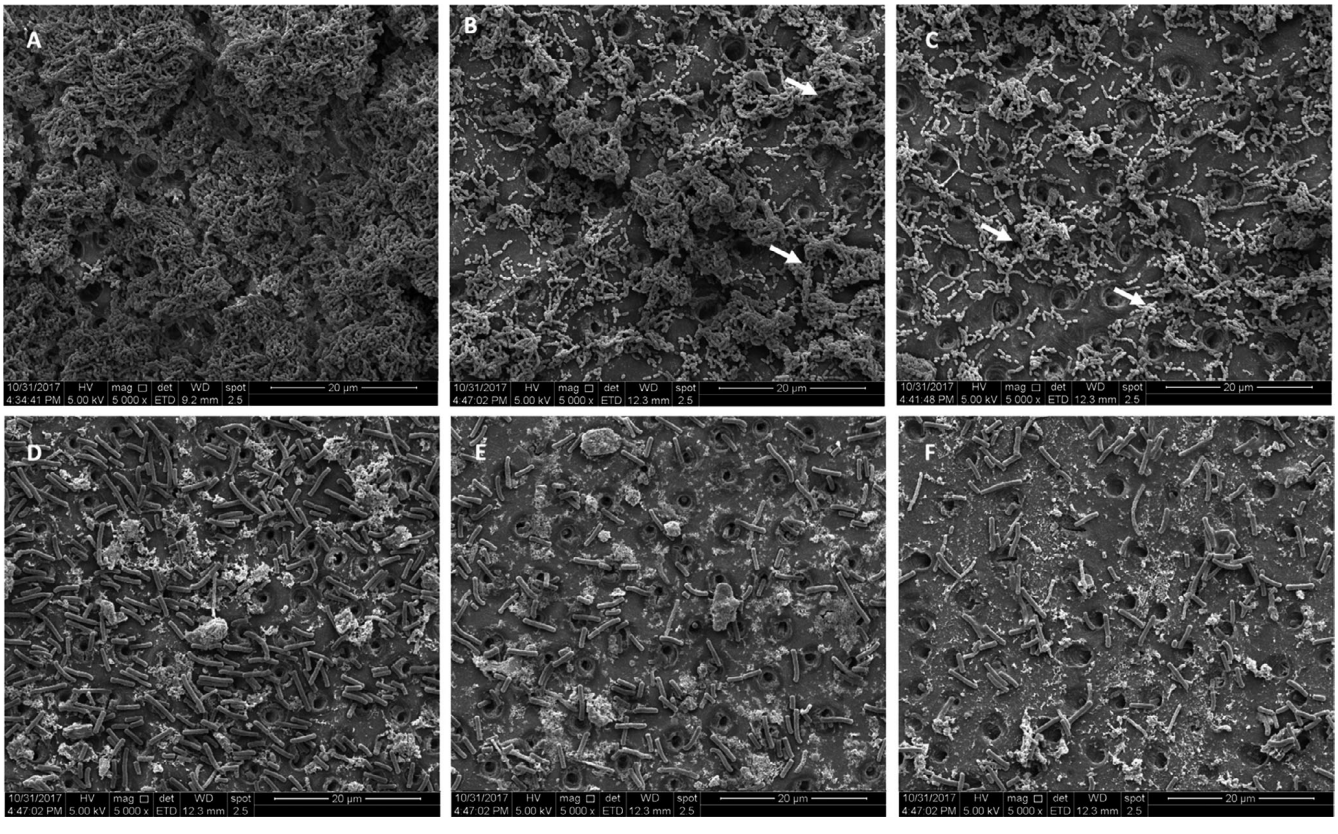
پریودنتیت مزمن	آزمایش تصادفی بالینی	گروه اول (کنترل): جرم‌گیری دندان و تسطیح سطح ریشه گروه دوم (تست): جرم‌گیری دندان و تسطیح سطح ریشه + فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی	متیلن بلو، ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر	لیزر دیودی طول‌موج: ۶۵۵ نانومتر زمان تابش: ۶۰ ثانیه توان: ۱ وات چگالی توان: $60\ mW/cm^2$	۳ ماه و ۶ ماه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

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

می‌توانند به‌طور غیرقابل‌برگشتی توسط گونه‌های فعال اکسیژن آسیب ببینند [۳۷]. ترکیب PS با درشت مولکول‌های طبیعی مانند کیتوزان نیز بر مواد پلیمری خارج سلولی تأثیر می‌گذارد و به اثر ضدبیوفیلمی کمک می‌کند، کیتوزان می‌تواند با DNA خارج سلولی تداخل پیدا کند و ساختار بیوفیلم را مختل کند [۹۶]، [۹۷]. در مطالعه دیگری برروی بیوفیلم‌های ایجادکننده پوسیدگی و اثر فتودینامیک‌تراپی، تصاویر SEM نشان داد که بیوفیلم‌های 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 ازدست بدهند. مهار تولید مواد پلیمر خارج سلولی و تخریب ساختار بیوفیلم در بیوفیلم استرپتوکوکوس موتانس یا بیوفیلم انتروکوکوس فکالیس نیز در آزمایش‌های فتودینامیک‌تراپی مشاهده شد [۵۴]. علاوه‌بر پلی ساکاریدها، eDNA نیز بخشی جدایی‌ناپذیر از ماتریکس بیوفیلم است که یکپارچگی ساختاری را به بیوفیلم ارائه می‌دهد و اطلاعات ژنتیکی را مبادله می‌کند. گارسیا و همکاران نشان دادند که محتوای eDNA درکاندیدا آلبیکنس 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 بیوفیلم‌ها درکاندیدا 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 تولوئیدین بلو در بیوفیلم 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 ضدبیوفیلم افزایش می‌یابد. کلمن و همکاران ۱۲ ساپونین[۳۱] (شوینده‌های بیولوژیکی) را انتخاب کردند و آنها را همراه با PS برای کنترل بیوفیلم‌های 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



شکل ۲: تصاویر SEM از بیوفیلم باکتری‌های استرپتوکوکوس موتانس و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس را پس از درمان‌های مختلف نشان می‌دهد. بیوفیلم‌های استرپتوکوکوس موتانس تیمار شده با ۰,۹ درصد NaCl (A). بیوفیلم‌های استرپتوکوکوس موتانس تیمارشده با ۰,۱۲ درصد کلرهگزیدین (B). بیوفیلم‌های استرپتوکوکوس موتانس تحت‌درمان با aPDT (C). بیوفیلم‌های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تیمارشده با ۰,۹ درصد NaCl (D). بیوفیلم لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تیمار شده با ۰,۱۲ درصد کلرهگزیدین (E). بیوفیلم‌های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تحت درمان با aPDT (F). فلش‌ها تخریب ساختار بیوفیلم را نشان می‌دهد [۵۴].

31. Saponin

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 NH_3 کیتوزان استات و گروه‌های فسفریل فسفولیپیدهای موجود در غشای سلولی [۱۰۱]. با استفاده از رز بنگال کونژوگه به کیتوزان[۳۲] (CSRB)، اثر کشنده بالاتری برروی بیوفیلم‌های 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 نشت 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 درنتیجه 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 نمی توانند 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. علاوه‌بر این، برای سلول‌های قارچی، برخی از اندامک‌ها مانند هسته و میتوکندری می‌توانند آسیب ببینند [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 فعال‌کردن نوری نایل‌بلو[۳۵] (NB) ازطریق 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 قابل‌توجه است که فتودینامیک‌تراپی با فتالوسیانین ۴، منجر به تغییراتی در مورفولوژی هسته‌ای کاندیدا آلبیکنس شد که ویژگی‌های آپوپتوز را نشان داد [۱۰۳]. بیوفیلم کاندیدا آلبیکنس ترکیب پیچیده‌ای از بلاستوکونیدیا، سودوهیف و هیف است و وجود همزمان اشکال سلولی متعدد نشان دهنده بیوفیلم بالغ است [۱۰۶].

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

۴. کاهش بیان فاکتورهای بیماری‌زا

میکروارگانیسم‌ها می‌توانند اثر بیماری‌زایی داشته باشند و ازطریق عوامل بیماری‌زای متعدد باعث عفونت شوند. ایده سرکوب عوامل بیماری‌زای به‌عنوان وسیله‌ای برای کنترل عفونت مرتبط با بیوفیلم یک مفهوم امیدوارکننده است که جایگزین استفاده از آنتی‌بیوتیک شده است. مطالعات قبلی رویکردهای ضدبیماری‌زایی از جمله مهار ترشح سموم، بلوکه‌کردن 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 ترنسفراز[۳۶] B (gtfB) در استرپتوکوکوس موتانس به‌طور چشم‌گیری با تابش نور در ترکیب با حساسگرهای نوری مختلف ازجمله 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 بیوفیلم میکروارگانیسم‌های مختلف را بررسی کردند و نشان دادند که فتودینامیک‌تراپی در حذف بیوفیلم میکروارگانیسم‌ها تأثیرگذار است ولی تأثیر آن روی حالت پلانکتونی میکروارگانیسم‌ها بیشتر از حالت بیوفیلمی است؛ علت اصلی این مشکل وجود ماتریکس در بیوفیلم است که مانع ورود مؤثر حساسگر نوری به درون سلول‌ها می‌شود. باتوجه 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 درمعرض 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 ضدمیکروبی ترکیب کنند و انتظار دارند که این درمان ترکیبی به‌طور هم‌افزایی عمل کند و به نتیجه درمانی بهتری منجر شود. تاوارس و همکاران، اثر فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی با فتودیتازین[۳۷] را برروی بیوفیلم‌های فوزوباکتریوم نوکلئاتوم و پورفیروموناس ژنژیوالیس ارزیابی کردند. علاوه‌بر این، فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی ترکیب با

32. Rose Bengal-conjugated chitosan
33. Atomic force microscopy
34. Rose Bengal functionalized chitosan nanoparticles
35. Nile blue
36. Nile blue
37. Photodithazine

آنتی‌بیوتیک مترونیدازول برای بررسی اثر ضدمیکروبی آن مورد آزمایش قرار گرفت. اثر ترکیبی فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی با مترونیدازول تقریبا ۲ برابر کاهش بیشتر در جمعیت بیوفیلم این باکتری‌ها نسبت به فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی تنها را نشان داد [۱۱۰]. این به‌دلیل 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 ضدمیکروبی فتودینامیک‌تراپی و سیپروفلوکساسین را به توانایی فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی در اختلال در ماتریکس بیوفیلم نسبت دادند در این مطالعه سلول‌های موجود در بیوفیلم به حالت پلانکتونی تبدیل شدند که در نتیجه نسبت به آنتی‌بیوتیک حساس‌تر شدند[۱۱۱]. در آزمایش کای و همکاران اثر ضدعفونی درمان ترکیبی کلرهگزیدین دی‌گلوکونات و فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی بر بیوفیلم پورفیروموناس ژنژیوالیس بررسی شد؛ که نشان داد مؤثرترین حالت در حذف بیوفیلم 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 بیوفیلم استرپتوکوکوس موتانس را به فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی (نور با طول‌موج ۸۱۰ نانومتر)، نور آبی ضدباکتریایی (نوردرمانی با طول‌موج ۴۰۵ نانومتر) یا ترکیبی از نور دوگانه فتودینامیک‌تراپی (فنودینامیک‌تراپی و نور آبی ضدباکتریایی همزمان) آزمایش کردند. در حالت فتودینامیک‌تراپی و درمان ترکیبی از PS ایندوسیانین گرین استفاده شد و در حالت درمان ترکیبی دو طول‌موج ۴۰۵ و ۸۱۰ نانومتر به‌طور همزمان روی بیوفیلم یک روزه، چهار و چهارده روزه اعمال شد. در بیوفیلم یک‌روزه، درمان ترکیبی به‌طور قابل‌توجهی کارآمدتر از نور آبی ضدباکتریایی یا فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی بود، اگرچه همه روش‌ها حذف باکتری را نشان دادند. در بیوفیلم چهارروزه، تست ترکیبی منجر به کاهش چهاربرابری لگاریتمی در تعداد باکتری‌ها شد. اما نکته قابل‌توجه در این مقاله این بود که زمانی‌که مقدار مشابهی فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی روزانه در بیوفیلم چهارروزه یا چهارده‌روزه تکرار شد، زنده‌ماندن باکتری به‌طور قابل‌توجهی بهبود یافت. بهبود مشابهی هم در زنده‌ماندن باکتری پس از کاربرد مکرر نور آبی ضدباکتریایی مشاهده شد. این بهبود زنده ماندن زمانی‌که درمان ترکیبی اعمال شد حذف شد. علت هم این بود که تجویز نور آبی ضدباکتریایی یا فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی مبتنی بر طول‌موج منفرد منجر به سازگاری قابل‌توجه بیوفیلم و افزایش زنده‌ماندن باکتری استرپتوکوکوس موتانس شده بود. استفاده ترکیبی از نور آبی ضدباکتریایی همگام با فتودینامیک‌تراپی ضدمیکروبی 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 ضدمیکروبی علیه بیوفیلم تشکیل‌شده توسط پورفیرومونـاس ژنژیوالیس، 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 بیوفیلم تعداد باکتری‌ها را تنها با 0.53 log10 کاهش داد، درحالی‌که استفاده از پراکسید هیدروژن ۳ درصد قبل از فتودینامیک‌تراپی کاهش را به 4 log10 یا بیشتر رساند [۱۱۴]. در مطالعه مندز و همکاران اثر شلاته‌کننده‌های اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید (EDTA) و هیدروکسی اتیلیدن بیس فسفونات (HEBP) به تنهایی و ترکیب هرکدام با فتودینامیک‌تراپی با حساسگر نوری کورکومین علیه بیوفیلم باکتری انتروکوکوس فکالیس بررسی شد. نتایج نشان داد که تمام حالات ترکیبی فتودینامیک‌تراپی با شلاته‌کننده به‌طور قابل‌توجهی زنده‌ماندن سلول‌های میکروبی و حیات بیوفیلم‌ها را در مقایسه با حالات کنترل کاهش می‌دهد، حتی درصورت درنظرگرفتن لایه‌های عمیق‌تر بیوفیلم‌ها [۱۱۵]. درنهایت در آزمایشی که توسط شه‌مرادی و همکاران انجام شد، تأثیر ترکیب نانوذرات سلنیوم با فتودینامیک‌تراپی علیه بیوفیلم‌های انتروکوکوس فکالیس تشکیل‌شده در پلیت ۹۶ خانه و توبول‌های عاجی بررسی شد. در این آزمایش از حساسگر نوری متیلن‌بلو استفاده شد. درحالت ترکیبی واحدهای تشکیل‌دهنده کلنی (CFU) بیوفیلم یک روزه انتروکوکوس فکالیس در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی با ($P<0.05$) کاهش یافت. درمان ترکیبی بیشترین اثر ضدباکتریایی را برروی بیوفیلم‌های انتروکوکوس فکالیس کانال ریشه در هر دو عمق ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرومتر توبول‌های عاجی داشت ($P<0.001$)[۱۱۶].

نتیجه‌گیری

فتودینامیک‌تراپی راه‌حلی امیدوارکننده برای مدیریت عفونت‌های مرتبط با بیوفیلم در دندانپزشکی که به درمان‌های معمول مقاوم هستند، ارائه می‌دهد. بیوفیلم‌های تشکیل‌شده توسط پاتوژن‌های دهان مانند استرپتوکوکوس موتانس، کاندیدا آلبیکنس و انتروکوکوس فکالیس نقش اصلی را در بیماری‌های دهان مانند پوسیدگی دندان، پریودنتیت و پری ایمپلنتیت بازی می‌کنند و ماتریکس خارج سلولی پیچیده آنها باعث می‌شود که آنها دربرابر آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مقاوم باشند. در این زمینه فتودینامیک‌تراپی، که از حساسگرهای نوری فعال‌شده توسط طول‌موج‌های خاص برای تولید ROS استفاده می‌کند، با هدف‌قراردادن سلول‌های میکروبی و ساختارهای بیوفیلم آنها، نتایج دلگرم‌کننده‌ای را نشان داده است. مطالعات بررسی‌شده در این گزارش چندین نمونه از اثربخشی فتودینامیک‌تراپی را نشان می‌دهند (جدول ۱ تا ۴). به‌عنوان مثال، تحقیقات برروی استرپتوکوکوس موتانس، یکی از عوامل اصلی پوسیدگی دندان، نشان می‌دهد که استفاده از تولوئیدین بلو به‌عنوان

یک حساسگر نور و استفاده از دیود نورگسیل به‌عنوان منبع نور منجر به کاهش قابل‌توجه باکتری در بیوفیلم می‌شود [۵۴]. به‌طور مشابه، فتودینامیک‌تراپی اعمال‌شده برروی انتروکوکوس فکالیس، که یک پاتوژن تشکیل دهنده بیوفیلم است که در عفونت‌های کانال ریشه نقش دارد، کاهش بیوفیلم و یکپارچگی سلولی را نشان داده است [۷۰]؛ این نتایج بر ارزش فتودینامیک‌تراپی به‌عنوان یک رویکرد غیرتهاجمی تأکید می‌کند که می‌تواند بیوفیلم‌های 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، طول‌موج و ویژگی‌های حساسگر نور بستگی دارد که بر تولید ROS تأثیر می‌گذارند. بسیاری از حساسگرهای نوری در توانایی نفوذ به بافت محدود هستند، که می‌تواند اثربخشی علیه بیوفیلم‌های عمیق را کاهش دهد. علاوه‌بر این، ماتریکس بیوفیلم‌ها 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. علاوه‌بر 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 برروی توسعه حساسگرهای نوری پیشرفته‌تر با گزینش‌پذیری و نفوذپذیری افزایش یافته متمرکز است. برای مثال، محصورکردن حساس‌کننده‌های نوری در نانوذرات یا اتصال آن‌ها به پلیمرهای زیست‌سازگار مانند کیتوزان، پایداری، هدف‌گیری و نفوذ آن‌ها را در بیوفیلم‌ها بهبود بخشیده است، سیستم‌های انتقال مبتنی بر نانوذرات دسترسی عمیق‌تر حساسگر نوری به سلول‌های باکتری در لایه‌های بیوفیلم را تسهیل می‌کنند [۱۰۲]. ترکیب فتودینامیک‌تراپی با عوامل ضدمیکروبی درمان مؤثری را علیه بیوفیلم نشان می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که همراه کردن فتودینامیک‌تراپی با آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند سیپروفلوکساسین یا ضدعفونی‌کننده‌هایی مانند کلرهگزیدین منجر به اثرات هم‌افزایی می‌شود، زیرا که فرآیند فتودینامیک‌تراپی ماتریکس بیوفیلم را تخریب می‌کند و سلول‌های میکروبی را دربرابر آنتی‌بیوتیک‌ها آسیب‌پذیرتر می‌کند [۱۱۱]، [۱۱۲]. این درمان‌های ترکیبی نه‌تنها می‌توانند حذف بیوفیلم را افزایش دهند، بلکه به‌طور بالقوه خطر عوارض جانبی و ایجاد مقاومت را کاهش می‌دهند. نوآوری‌های مبتنی بر فناوری نانو نیز درحال گسترش پتانسیل فتودینامیک‌تراپی هستند. به‌عنوان مثال، نانوذرات نقره، که به‌دلیل خواص ضدمیکروبی ذاتی خود شناخته شده‌اند، با حساسگرهای نوری تولوئیدین‌بلو ترکیب شده‌اند تا اثرات ضدبیوفیلم فتودینامیک‌تراپی را بهبود بخشند و افزایش مرگ سلولی میکروبی و کاهش بیومس در بیوفیلم 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 بیوفیلم و پاتوژن‌های دهانی است.

در نهایت، آزمایش‌های بالینی جامع‌تر برای ایجاد پروتکل‌های استاندارد و قابل‌اعتماد برای فتودینامیک‌تراپی در کاربردهای دندانی 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.

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-Sagastume, 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/D0CS01051K.

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 Fotoenticine,” 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 therapry with curcumin in the reduction of enterococcus faecalis biofilm in bone cavity: rMicrobiological and spectral fluorescense 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. Fusté, 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. Prażmo, 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. Gašpirc, “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. Samaranayake, "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. Rasteiro, 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.