

مروری بر اهمیت فتودینامیک تراپی و غیرفعال سازی فتودینامیکی در زخم و ترمیم بافت

مریم کاظمی^۱فدورا خطیبی^۲شقایق نصر^{۱،۳}افشان شیرکوند^{۱،۲*}لیلا عطایی فشتمی^۴

غیرفعال سازی فتودینامیک ضد میکروبی به عنوان یک استراتژی غیرآنتی بیوتیکی برای درمان زخم های عفونی، به ویژه زخم هایی که باکتری های مقاوم به چند دارو را در خود جای داده اند، در حال ظهور است. فتودینامیک تراپی ضد میکروبی (aPDT) یا به یک حساس کننده نوری متکی است که با تابش با طول موج مناسب، گونه های اکسیژن فعال (ROS) تولید می کند که باعث آسیب سریع و غیراختصاصی به غشاهای پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک میکروبی می شوند. حساس کننده های نوری مؤثر، بازده کوانتومی بالایی را برای نفوذ به هر دو ارگانیزم گرم مثبت و گرم منفی نیاز دارد، درحالی که منابع نوری مانند دیوهای نورگسیل (LED) یا لیزرها کنترل دقیقی بر تابش و نفوذ به بافت ارائه می دهند. تحقیقات بالینی نشان داده اند که aPDI، به تنهایی یا در ترکیب با دز پایین آنتی بیوتیک یا فاکتورهای رشد، می تواند بار باکتریایی زخم های مزمن را تا ۸۴٪ کاهش داده و روند بهبودی را تسریع کند. چالش های فعلی شامل نفوذ محدود نور، دز بهینه و سمیت نوری بالقوه است، راه حل های نوظهور شامل حامل نانو برای حساس کننده نوری، پانسمان های آزادکننده اکسیژن و فعال سازی با کمک فراصوت برای افزایش اثربخشی و ایمنی هستند.

کلیدواژه ها: مقاومت آنتی بیوتیک، فتودینامیک تراپی، غیرفعال سازی نوری، زخم

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۹/۰۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۹/۲۲

پوست و زیبایی: پاییز ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۳): ۱۶۸-۱۵۷

۱. گروه میکروارگانیسم های بیماری زا، دانشکده علوم و فناوری های نوین زیستی، دانشگاه علم و فرهنگ، تهران، ایران

۲. گروه پژوهشی فتودینامیک، مرکز تحقیقات لیزر پزشکی، پژوهشکده زخم و ترمیم بافت یار، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران، سازمان جهاد دانشگاهی ایران، تهران، ایران

۴. گروه پزشکی بازساختی، پژوهشکده سلول های بنیادی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

افشان شیرکوند

تهران، خیابان ابوریحان، خیابان نظری، پلاک ۱۷

پست الکترونیک:

shirkavand@acecr.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

(Antimicrobial Resistance) یک فرآیند طبیعی است؛ اما وضعیت اضطراری بهداشت عمومی به دلیل گسترش کنترل نشده این پدیده، در درجه اول به استفاده بیش از حد از آنتی بیوتیک ها بستگی دارد^۱. عوامل دیگری نیز مسئول اصلی افزایش شیوع آن هستند. این عوامل که معمولاً به عنوان «تعیین کننده های اقتصادی - اجتماعی» شناخته

آنتی بیوتیک ها از زمان کشف در حدود صد سال پیش، به دارویی رایج در پزشکی مدرن برای مقابله با عفونت ها تبدیل شده اند^۱. میکروارگانیسم ها در طول زمان در برابر آنتی بیوتیک ها مقاومت کسب می کنند. در نتیجه، تعداد سویه های غیرقابل درمان به دلیل مقاومت به یک یا چند دارو به طور مداوم در حال افزایش است. اگرچه مقاومت ضد میکروبی

می‌شوند عبارتند از: بهداشت ضعیف جامعه، غذای ایمن‌تر، کنترل ضعیف عفونت در بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها، تجمع آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست و استفاده از آن‌ها در صنایع غذایی و دامی.^۲ مقاومت باکتری به آنتی‌بیوتیک‌ها برای بیش از ۵۰ سال است که شناخته شده است؛ هنگامی که استافیلوکوکوس اورئوس در اواخر دهه ۱۹۵۰ در برابر پنی‌سیلین مقاومت ایجاد کرد. در ابتدا به‌نظر می‌رسید که داروهای جدیدی مانند وانکومايسين و متی‌سیلین مشکل را حل کند با این حال، از آن زمان باکتری‌ها مکانیسم‌های مقاومت متعددی را ایجاد کرده‌اند که منجر به نگرانی جهانی در مورد مقاومت آنتی‌بیوتیکی شده است.^{۴-۶}

باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک

در سال ۲۰۱۷، سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization [WHO]) فهرستی از ۱۲ خانواده از باکتری‌ها را منتشر کرد که بزرگترین تهدید برای انسان هستند و باکتری‌ها را برحسب اولویت به سه دسته (با توجه به ضرورت نیاز به توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید برای مبارزه با این پاتوژن‌ها) طبقه‌بندی کرد: اولویت بحرانی (Critical)، اولویت بالا (High Priority) و اولویت متوسط (Medium Priority). پاتوژن‌های موجود در بحرانی‌ترین گروه، باکتری‌های مقاوم به چند دارو هستند که برای بیماران در بیمارستان‌ها و خانه‌های سالمندان و همچنین بیمارانی که شرایط آنها نیاز به دستگاه‌های پزشکی مانند ونتیلاتور و کاتتر خون دارند، تهدید محسوب می‌شوند. این باکتری‌ها شامل اسپینتوباکتر، سودوموناس، برخی از انتروباکتریاس‌ها مانند کلبسیلا پنومونیه، اش‌ریشیا کلی و انتروباکترها هستند. این پاتوژن‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های متعدد مقاوم هستند و می‌توانند باعث بیماری‌های عفونی شدید و اغلب کشنده مانند عفونت‌های جریان خون و ذات‌الریه شوند. دسته‌بندی با اولویت بالا شامل

باکتری‌هایی مانند انتروکوکوس فاسیوم و استافیلوکوکوس اورئوس می‌شود که به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مانند وانکومايسين و فلوروکینولون‌ها مقاوم هستند. دسته‌بندی با اولویت متوسط شامل باکتری‌هایی مانند استرپتوکوک پنومونیه و شیگلا می‌شود که اگرچه ممکن است کمی مقاومت داشته باشند؛ اما آنتی‌بیوتیک‌های موثر هنوز در دسترسند که می‌توانند آن‌ها را از بین ببرند.^۷

مکانیسم‌های اصلی مقاومت میکروارگانیسمی

مکانیسم‌های اصلی مقاومت عبارتند از: تغییر ساختاری یک هدف زیستی، غیرفعال‌سازی آنزیمی آنتی‌بیوتیک، کاهش نفوذپذیری غشاهای باکتریایی، فعالیت‌های پمپ‌های خارجی و تشکیل بیوفیلم.

در میان این مکانیسم‌ها، فعالیت‌های پمپ‌های خارجی و تشکیل بیوفیلم از مهم‌ترین آن‌ها هستند؛ پمپ‌های خروجی به سیستم‌های خروجی غشایی تعلق دارند که وظیفه پمپاژ ترکیبات مضر از سلول‌های میکروبی را برعهده دارند.^۸ بیوفیلم باکتریایی (BF) به روشی اشاره دارد که باکتری‌ها به سطح بافت‌های غیرزنده یا فعال می‌چسبند و در یک ماتریکس پلیمری ناهمگن که خودشان تولید می‌کنند، محصور می‌شوند.^{۹،۱۰} اجزای اصلی بیوفیلم باکتریایی شامل پلی‌ساکارید چسبنده بین سلولی (PIA)، DNA خارج سلولی (eDNA) و غیره است. در میان آنها، DNA خارج سلولی ساختار بیوفیلم را پشتیبانی می‌کند و چسبنده بین سلولی پلی‌ساکارید نقش چسبندگی را در بیوفیلم باکتریایی ایفا می‌کند.^{۱۱} بیوفیلم باکتریایی یک سد طبیعی ایجاد می‌کند که از باکتری‌ها در برابر استرس‌های خارجی محافظت می‌کند بنابراین، بروز بیوفیلم باکتریایی و مقاومت باکتریایی به دارو، دلیل اثربخشی نامطلوب درمان عفونت‌های بالینی است. بنابراین، اولویت اصلی این است که رویکردهای جدیدی برای مبارزه با باکتری‌ها بدون ایجاد مقاومت دارویی کشف شود.^{۱۲}

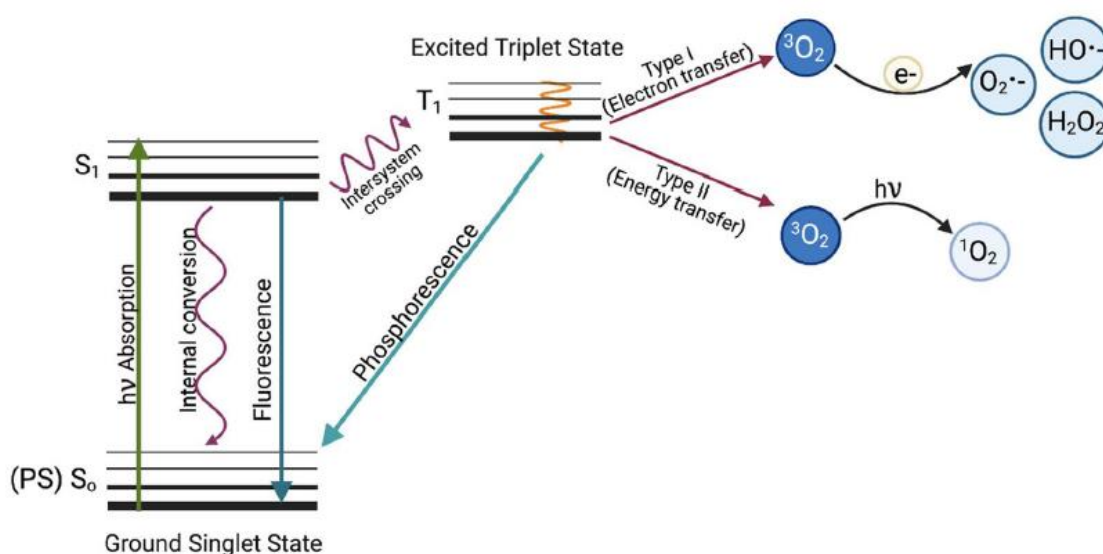
رویکرد جدید

(Photosensitizer (ps)) در حضور اکسیژن برای تولید گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive Oxygen Species [ROS]) استفاده می‌کند که سبب غیرفعال شدن یا از بین رفتن سلول‌ها می‌شود.^{۱۷}

مکانیسم عمل غیرفعال سازی فتودینامیکی

غیرفعال سازی فتودینامیک ضد میکروبی (aPDI) روشی امیدوارکننده برای غیرفعال سازی باکتری‌ها است. این فرآیند ROS تولید می‌کند که باعث آسیب اکسیداتیو غیراختصاصی و غیرقابل برگشت به مولکول‌های زیستی شده و در نتیجه باکتری‌ها را از بین می‌برد. ترکیبی از سه جزء برای مکانیسم عمل غیرفعال سازی فتودینامیکی ضروری است: یک رنگ غیرسمی و به اصطلاح حساس کننده نوری (PS)، نور با طول موج مناسب برای تحریک PS و اکسیژن مولکولی. دو مکانیسم مختلف در این فرآیند دخیل هستند (شکل ۱)؛ مکانیسم نوع اول که در آن انتقال الکترون به اکسیژن باعث تشکیل سوپراکسید و در نهایت تولید رادیکال‌های هیدروکسیل سیتوتوکسیک می‌شود و مکانیسم نوع دوم که شامل انتقال انرژی به اکسیژن سه‌گانه حالت پایه و در نتیجه تولید اکسیژن منفرد

حضور همه‌جانبه آنتی‌بیوتیک‌ها در اکوسیستم انسانی مقاومت باکتریایی را تقویت می‌کند و آنتی‌بیوتیک‌ها را به عنوان داروهای مؤثر بیماری‌های انسانی بی‌اثر می‌سازد. با آگاهی از این واقعیت که خطوط توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید در شرف نابودی است، سازمان‌های بهداشتی مانند سازمان بهداشت جهانی خواستار ایجاد سریع رویکردهای ضد میکروبی جدید و جایگزین هستند^{۱۳} از این رو، نیاز است رویکردی جایگزین ارائه داده شود که بر مقاومت ضد میکروبی غلبه کند.^{۱۴} غیرفعال سازی فتودینامیکی میکروارگانیسم‌ها (Photodynamic Inactivation [PDI]) که با نام‌های دیگر مانند فتودینامیک تراپی ضد میکروب (aPDT Antimicrobial PDT) یا ضد عفونی فتودینامیک (PDI) نیز شناخته می‌شود، یک جایگزین مناسب است^{۱۵،۱۶}. فتودینامیک تراپی (Photodynamic Therapy [PDT]) به عنوان راه جایگزین برای داروهای فعلی در درمان مقاومت میکروارگانیسم‌ها، از نور مرئی در ترکیب با ماده شیمیایی فعال شده با نور (حساس کننده نوری



شکل ۱: مکانیسم عمل فتودینامیک تراپی.^{۲۰}

است. ROS که در هر دو مکانیسم تشکیل می‌شود، منجر به آسیب مولکول‌های زیستی مانند لیپیدها، پروتئین‌ها، آنزیم‌ها، DNA و RNA می‌شود. آسیب اکسیداتیو واقعی ناشی از aPDI به محل قرارگیری حساس‌کننده نوری در این ساختارها و طول انتشار محدود زمانی ROS حاصل بستگی دارد.^{۱۸،۱۹}

انواع حساس‌کننده‌های نوری

حساس‌کننده نوری ایده‌آل برای aPDT باید دارای یک قله جذب قوی نوری در ناحیه طیفی قرمز تا نزدیک به مادون قرمز (بین ۸۰۰-۶۵۰ نانومتر) باشد^{۲۱} و در شرایط تاریکی سمیت نداشته باشد. همچنین بازده کوانتومی بالا داشته باشد که منجر به تولید خوب ROS در هنگام تابش شود و نیز دارای حلالیت ایده‌آل برای حفظ توانایی لیپوفیلیک برای عبور از غشای فسفولیپید و جلوگیری از خودتجمعی^{۲۲} و تمایل برای اتصال به باکتری‌ها نسبت به سلول‌های میزبان و تجمع در باکتری‌ها یا اتصال به پوشش سلولی باکتری باشد^{۲۳}؛ پیوند PS به سلول باکتریایی و جذب آن، به گونه باکتری بستگی دارد. به دلیل ساختار پوشش سلولی، پاتوژن‌های گرم مثبت به شدت به PS آنیونی و خنثی حساس‌تر هستند؛ زیرا لایه ضخیم و متخلخل پپتیدوگلیکان در سطح خارجی وجود دارد. باکتری‌های گرم منفی به دلیل غشای خارجی اضافی که توسط لیپوپلی ساکاریدها ایجاد می‌شود، کمتر مستعد جذب ترکیبات خارجی هستند. ترجیحاً aPDT با PS‌های کاتیونی در هر دو نوع باکتری گرم مثبت و منفی انجام می‌شود. ترکیبات کاتیونی فنوتیازینیوم، فتالاتوسیانین و پورفیرین نشان داده‌اند که به طور قابل توجهی سمیت نوری را در هر دو گونه گرم مثبت و گرم منفی افزایش می‌دهند.^{۲۴}

PS‌ها به سه زیرگروه تقسیم می‌شوند؛ PS‌های نسل اول، نسل دوم و نسل سوم. پورفیرین‌های محلول در آب که به آن‌ها «هماتوپورفیرین» گفته می‌شود به عنوان PS‌های نسل اول شناخته می‌شوند و متیلن

بلو، تولوئیدین بلو، فوتوسنس، فوسکان، و ۵' - آمینولولینیک اسید (ALA) نمونه‌هایی از PS‌های نسل دوم هستند. آن‌ها بازده کوانتومی اکسیژن تک‌حالتی، خلوص شیمیایی و انتخاب‌پذیری بالاتری نسبت به PS‌های نسل اول دارند. PS‌های نسل سوم اخیراً با هدف اصلی کاهش آسیب به سلول‌های سالم و افزایش دسترسی زیستی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این سیستم‌ها معمولاً شامل سیستم‌های تحویل دارو، فناوری‌های مبتنی بر مهندسی ژنتیک، یا ترکیب گیرنده‌های آنتی‌بادی مونوکلونال هستند.^{۲۵}

انواع منابع نوری

منابع نوری مختلفی می‌توانند برای فعال‌سازی PS استفاده شوند که از لیزرها و دیودهای نورگسیل (LED)، با باند باریک تا منابع نوری با شدت بالا و باند وسیع متغیر است. لامپ‌های زنون، ارایه‌های LED، پرتوهای لیزر و دستگاه‌های فیبر نوری به عنوان جایگزین‌هایی برای نور خورشید عمل می‌کنند زیرا نور خورشید طول موج‌های متنوع دارد و می‌تواند PS را فعال کرده و باعث نفوذ کم عمق بافت، اثرات حرارتی و دشواری در کنترل دز می‌شود. همانطور که گفته شد جایگزین‌های نور می‌توانند بسیاری از مشکلات مرتبط با قرارگیری در معرض نور خورشید را حل کنند؛ همچنین عوامل متعددی مانند عمق نفوذ نوری نور تحریک‌کننده، طول موج، شدت تابش و فاصله دارو - نور بر کارایی فتودینامیک تأثیر دارند. طیف گسترده‌ای از نور برای aPDT استفاده شده است^{۲۶،۲۷}.

لیزرها

لیزرها به طور گسترده‌ای برای PDT سطحی و بینابینی استفاده می‌شوند. یک ویژگی منحصربه‌فرد لیزرها این است که نور تک‌فامی تولیدشده، با پهنای باند بسیار باریک، منسجم است. لیزرها توان نوری بالا و طول موجی را فراهم می‌کنند که می‌توان آن را کنترل کرد تا با یک حساس‌کننده نوری خاص مطابقت داشته باشد. از آنجایی که لیزرها پرتو نور باریک و

جدول ۱: مزایا و معایب انواع منابع نوری^{۲۸}.

منبع	مزایا	معایب
لیزر	♦ توان بالا ♦ تک رنگ ♦ قابل انطباق با الیاف ♦ منابع مختلف	♦ گران است ♦ نیاز به نگهداری بالا دارد ♦ می تواند بزرگ باشد
LED	♦ کوچک و سازگار است ♦ کم هزینه است ♦ می توان برای کاربردهای مختلف از آن استفاده کرد	♦ اثرات حرارتی ♦ کم قدرت ♦ پهنای طیفی وسیع ♦ واگرایی پرتو زیاد
لامپ	♦ طراحی ساده ♦ کم هزینه ♦ تابش میدان وسیع	♦ واگرایی پرتو وسیع است ♦ نیاز به فیلتر نوری دارد.

موج های غیر ضروری فرابنفش و مادون قرمز از نور خروجی مورد نیاز است. مزایای استفاده از لامپ ها شامل طراحی ساده، هزینه کمتر و میدان نوردهی وسیع آن ها می شود^{۲۹}.

اثر فتودینامیک ترابی در درمان زخم

ترمیم زخم یک فرآیند پیچیده پاسخ به آسیب با هدف بازگرداندن یکپارچگی پوست است. رویکرد صحیح به مدیریت زخم می تواند به طور موثری بر نتیجه بالینی تأثیر بگذارد^{۳۰}. پوست اولین خط دفاعی ایمنی در برابر پاتوژن های مهاجم است و به عنوان یک سد فیزیکی در برابر تهاجم میکروبی عمل می کند^{۳۱}. در پوست سالم، کلونیزاسیون و رشد میکروارگانیسم های بیماری زا توسط چندین مکانیسم عمل، مانند تولید پپتیدهای ضد میکروبی، pH پایین سطح، سبوم و اسیدهای چرب مهار می شود^{۳۱،۳۲}. پارگی در سد پوست و سایر لایه های اپیتلیال فرد را در معرض عفونت قرار می دهد؛ زیرا زخم های باز به باکتری ها اجازه ورود می دهند و محیط های مناسبی برای بقای آن ها هستند^{۳۱-۳۳}. عفونت ها یک مشکل رایج در زخم های پوستی هستند و در میان عوارض حیاتی در بهبود زخم قرار دارند که علاوه بر تحمیل هزینه های قابل توجه به بیماران، خطر مرگ و میر

هم راستایی تولید می کنند، اغلب فیبرهای نوری برای کاربردهای آندوسکوپی یا بینابینی به لیزرها متصل می شوند. برای درمان ضایعات سطحی، به منظور پوشش بافت هدف نسبتاً بزرگ با تابش یکنواخت، لیزر می تواند با لنزهای گسترش دهنده پرتو جفت شود. در حال حاضر، لیزرهای دیودی رایج ترین منابع نوری برای PDT بالینی هستند. لیزرهای کار شده در حالت های پالس و موج پیوسته مورد استفاده قرار گرفته اند و هنوز مزایای هر یک از آن ها در PDT در حال بررسی است^{۲۸،۲۹}.

آرایه های LED

آرایه های LED به عنوان منابع نوری جذاب تبدیل شده اند؛ زیرا استفاده از آن ها آسان، ایمن و کم هزینه است. شدت کافی نور برای حساسگر نوری در فرایندهای آنتی باکتریال در محدوده ۵-۱۰۰۰ وات بر مترمربع است؛ زیرا شدت های بالاتر نور ممکن است منجر به مشکلات حرارتی شوند. زمان قرارگیری در معرض نور از چند ثانیه تا چند دقیقه متغیر است که به شدت نور بستگی دارد^{۳۰}.

لامپ ها

اولین منابع نوری مصنوعی که برای مطالعات PDT استفاده می شدند لامپ ها بودند. منابع نوری مورد استفاده برای PDT شامل لامپ های فلورسنت، رشته ای، هالوژن فلزی، قوس زنون و قوس سدیم هستند (جدول ۱). لامپ ها، در اصل، می توانند به راهنماهای نور متصل شوند تا نور را بر روی محل درمان خاص متمرکز کنند؛ اما ائتلاف اتصال مرتبط با آن زیاد است بنابراین، لامپ ها برای تومورهای سطحی، مانند پوست یا حفره دهان، مناسب تر هستند. از آنجایی که نور تولید شده از لامپ ها طیف پهنایی (۱۲۰۰-۳۰۰ نانومتر طول موج) دارد، فیلتر کردن نوری مناسب برای مطابقت طول موج فعال کننده نوری با باند جذب حساس کننده نوری ضروری است. فیلتر کردن نوری نیز برای اطمینان از حذف طول

بیماران را افزایش می‌دهند.^{۳۴} در ایالات متحده آمریکا، زخم‌های مزمن ۶/۵ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهند و سالانه حدود ۲۵ میلیارد دلار یا بیشتر برای درمان زخم هزینه می‌شود.^{۳۵} فرایند بهبود پیوسته است؛ اما می‌توان آن را به چهار مرحله تقسیم کرد: (۱) انعقاد و هموستاز؛ (۲) واسطه‌های التهابی و عوامل رشد؛ (۳) تکثیر، مهاجرت و تمایز سلولی و (۴) انقباض زخم و بازسازی با تشکیل بافت اسکار. این مکانیسم‌ها در زمان آسیب فیزیکی آغاز می‌شوند و در طول فرآیند ترمیم به‌طور مداوم ادامه می‌یابند.^{۳۰}

عواملی از جمله اکسیژن‌رسانی، عفونت، سن، هورمون‌های جنسی، استرس، دیابت، چاقی، داروها، اعتیاد به الکل، سیگار کشیدن و تغذیه می‌توانند در یک یا چند مرحله از این فرآیند اختلال ایجاد کنند و در نتیجه باعث بهبود نامناسب یا مختل زخم شوند.^{۳۴} تأخیر یا شکست در درمان زخم‌ها می‌تواند منجر به کلونیزاسیون باکتریایی پیش‌رونده تا توسعه عفونت شود.^{۳۴} عفونت‌های باکتریایی در زخم‌ها از طریق تشکیل بیوفیلم‌ها رخ می‌دهند. بیوفیلم‌های بالغی که برای محافظت از ریزمحیط باکتریایی ایجاد شده‌اند، مقاومت در برابر درمان‌های آنتی‌بیوتیکی سنتی را افزایش می‌دهند.^{۳۶} استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از دلایل اصلی مقاومت چنددارویی است. تأثیر اقتصادی و اجتماعی عظیم زخم‌ها در جامعه ما نیازمند توجه و منابع بیشتری برای درک مکانیسم‌های زیستی زمینه‌ساز عوارض زخم‌های پوستی است. PDT از طریق مکانیسم عمل باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن و القای مرگ سلولی می‌شود.^{۳۷} PDT در تسریع بهبود زخم و درمان زخم‌های عفونی پتانسیل قابل توجهی داشته و نیز در درمان تومورهای سطحی و عفونت‌های موضعی ناشی از باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و انگل‌ها مؤثر بوده است.^{۳۸} یک مطالعه نشان داده است که PDT در سرکوب اجتماع میکروارگانیسم‌ها در بیوفیلم نیز مؤثر است.^{۳۹} مرحله اولیه بهبود زخم تأثیر

قابل توجهی بر پیشرفت و نتایج بهبودی بیشتر پوست و احتمال ایجاد اسکار پاتولوژیک دارد.^{۴۰} مطالعه‌ای نشان داد که اثرات مثبت PDT در فاز اولیه ترمیم به شدیدترین شکل خود ظاهر می‌شوند. مروری بر تحقیقات مرتبط با PDT در درمان زخم در جدول ۲ به‌صورت خلاصه آمده است. با توجه به عوامل دخیل در فرآیند بهبود زخم، باید رویکردهای جدید برای مدیریت و درمان زخم ارزیابی شوند. توسعه روش‌های درمانی جدید و مؤثر نه تنها برای کاهش مرگ‌ومیر ناشی از عفونت، بلکه برای اقتصادی مرتبط بر بیماران و بیمارستان‌ها نیز ضروری است. فتودینامیک تراپی می‌تواند رویکردی امیدوارکننده برای بهبود این مشکل بهداشت جهانی باشد.^{۳۵}

چالش‌ها و رویکردهای فتودینامیک تراپی در زخم چالش‌های فعلی

علی‌رغم مزایای متنوع فتودینامیک تراپی، همانند بسیاری از روش‌های پزشکی دیگر، این روش هم ممکن است با برخی عوارض جانبی و مشکلات همراه باشد. شایع‌ترین این عوارض شامل سوختگی‌های پوستی در ناحیه درمان است، به‌ویژه در صورت قرارگیری بیش از حد یا حساسیت به نور. بیماران تحت PDT ممکن است حین انجام درمان و پس از اتمام آن درد و ناراحتی تجربه کنند و همچنین ممکن است برای مدتی پس از درمان نسبت به نور خورشید حساس‌تر شوند که این امر می‌تواند منجر به سوختگی‌های آفتابی گردد.^{۴۴} علاوه‌براین، پوست در محل درمان ممکن است قرمز و متورم شده و دچار پوسته‌ریزی و خارش شود. در برخی موارد، درمان PDT ممکن است آثار زخم دائمی یا تغییر رنگ پوست به‌جا بگذارد. خطر عفونت در محل درمان وجود دارد، به‌ویژه اگر زخم‌ها به‌طور مناسب محافظت و مراقبت نشوند. لازم به ذکر است که عوارض جانبی PDT بسته به نوع بیماری، ناحیه درمان و واکنش فردی بیمار متفاوت است. همیشه خطر بروز عوارض جدی‌تر وجود

جدول ۲: مروری بر تحقیقات مرتبط با PDT در درمان زخم.

محقق	هدف	طراحی مطالعه	نتیجه گیری
آرتم شیریاف و همکاران ^{۴۱} (۲۰۲۴)	بررسی اثربخشی فتودینامیک تراپی در کنترل تشخیصی زخم های دارای میکروفلور مقاوم به آنتی بیوتیک ها	۱. انتخاب بیمار: ۹۰ بیمار مبتلا به زخم های مقاوم به آنتی بیوتیک در این مطالعه شرکت داده شدند. ۲. تشخیص فلورسانس: قبل از درمان، آنالیز طیفی لیزر روی برخی از بیماران انجام شد. ۳. درمان فتودینامیک تراپی (PDT): از حساس کننده های نوری و منابع نوری مختلف (۶۸۰-۶۶۰ نانومتر) برای درمان استفاده شد. ۴. اندازه گیری پیامد: اثربخشی با نظارت بر کاهش غلظت باکتری ها ارزیابی شد.	نتایج مثبتی در ۷۶ بیمار (۸۴٪) نشان داده شد؛ به طوری که غیرفعال شدن قابل توجه باکتری ها در روزهای سوم و هفتم پس از درمان مشاهده شد. این نشان دهنده اثربخشی PDT در مدیریت عفونت های مقاوم به آنتی بیوتیک است.
	درمان باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک در زخم های پای دیابتی با روش فتودینامیک تراپی ضد میکروبی القا شده با OLED	۱. جمع آوری سوابق زخم از ده بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی. ۲. جداسازی ۳۲ سویه باکتریایی بالینی با استفاده از چهار محیط رشد میکروبیولوژیکی، عمدتاً آگار خونی. ۳. شناسایی گونه های باکتریایی از طریق طیف سنجی جرمی. ۴. آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های جداسده. ۵. کاربرد فتودینامیک تراپی ضد میکروبی (APDT) با استفاده از منبع نور OLED و متیلن بلو ۱۶ میکرومولار به عنوان حساس کننده نوری. ۶. اندازه گیری کاهش باکتری ها پس از APDT برای ارزیابی اثربخشی در برابر سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک.	APDT با استفاده از OLED منجر به کاهش زیادی در همه موارد شده است. برای باکتری های بیماری زا، کاهش از ۱/۸ لگاریتم تا بیش از ۸ لگاریتم (کلبسیلا آئروژنز، انتروباکتر کلوآکا، استافیلوکوکوس هومینیس) متغیر بوده است؛ حتی برای مقاومت بالای آنتی بیوتیکی (کاهش ۵ لگاریتمی MRSA) باکتری های فرصت طلب کاهش ۴-۸ لگاریتمی برای سیتروباکتر کوزری تا کاهش بیش از ۸ لگاریتمی برای کوکوربا ریزوفیلا را نشان دادند. این نتایج نشان می دهد که APDT با هدایت OLED بدون توجه به مقاومت دارویی در برابر پاتوژن ها و باکتری های فرصت طلب مؤثر است.
	فتودینامیک تراپی ضد باکتری: بررسی اثر نانوذرات طلای در عفونت پوست	۱. تولید نانوساختارهای طلای (AuNPs): HAuCl ₄ حرارت داده شده و با سترات سدیم مخلوط شد تا نانوذرات طلا شکل گیرد. ۲. سنتز پپتید: پپتید ضدباکتریایی (AMP) با استفاده از سنتز پپتید فاز جامد Fmoc سنتز شد. ۳. اتصال: AMP با کلورین e6 (Ce6) متصل شد تا AMP-Ce6 ایجاد شود. ۴. تشکیل نانوذرات طلای فتودینامیک ضدباکتریایی (AP-AuNPs): نانوذرات طلای اصلاح شده با PEG با AMP-Ce6 انکوبه شدند تا نانوذرات طلای فتودینامیک ضدباکتریایی (AP-AuNPs) تشکیل دهند. ۵. مشخصه یابی: پایداری، تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و کارایی ضدباکتریایی نانوذرات طلای پوشیده شده با پلیمر آمینی (AP-AuNPs) در شرایط آزمایشگاهی و درون بدن ارزیابی شد.	این مطالعه به طور موفقیت آمیزی نانوذرات طلای (AP-AuNPs) را سنتز کرد که به طور مؤثری عفونت های باکتریایی، به ویژه از سویه های مقاوم به چند دارو مانند استافیلوکوک اورنوس و اشریشیا کلی را مهار می کنند. این نانوذرات اثرات ضدباکتری قابل توجهی را از طریق تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) با فعال سازی نوری نشان دادند که رشد باکتری ها و تشکیل بیوفیلم را مهار می کند. همچنین، AP-AuNPs به بهبود سریع تر زخم ها در عفونت های استافیلوکوکی کمک کردند که پتانسیل آن ها را به عنوان یک راهبرد درمانی نوین برای مدیریت عفونت های پوستی و ارتقای التیام زخم نشان می دهد. به طور کلی، یافته ها کاربرد امیدوارکننده AP-AuNPs در درمان ضدباکتری را برجسته می کنند.
	لین کیو و همکاران ^{۴۲} (۲۰۲۱)		

یا ضخیم را محدود می سازد. بر این اساس، توسعه منابع نوری بلند طول موج برای دستیابی به عمق بیشتر نفوذ در حال توسعه است^{۴۷}. وابستگی به اکسیژن از دیگر چالش ها می باشد. مسیر فتوشیمیایی نوع II نیازمند اکسیژن کافی است؛ محیط های زخم کم اکسیژن تولید ROS را کاهش می دهند^{۴۷}.

دارد بنابراین، اجرای درمان تحت نظارت یک متخصص با تجربه اهمیت زیادی دارد^{۴۴-۴۶}.

نفوذ محدود نور در بافت به دلیل غیرهموزن بودن بافت های زیستی، از دیگر چالش ها است. فتودینامیک درمانی با نور مرئی تنها می تواند به عمق تقریبی ۵-۲ میلی متر در بافت نفوذ کند که درمان زخم های عمیق

حساس کننده های نوری آب گریز و غیره هدفمند نیز مورد توجه است. فتوسنسیتایزرها متداول به طور ضعیف در آب حل می شوند و فاقد ویژگی های اختصاصی برای بافت های آلوده هستند، که منجر به زیست دسترس پذیری (Bioavailability) پایین و سمیت خارج از هدف می شود.^{۴۸}

دز تابشی مناسب نور و ایمنی و نیز انتخاب غلظت بهینه PS، از دیگر جنبه های مهم در فتودینامیک تراپی هستند. شدت نوردهی و زمان مواجهه هنوز به طور دقیق مشخص نشده اند؛ تابش بیش از حد (بیش از ۱۰۰ ژول بر سانتی متر مربع) می تواند باعث فوتونکروز پوست اطراف شود.^{۴۷} پروتکل های استاندارد شده، تولید تحت کنترل کیفیت ناقل های نانویی PS و داده های کارآزمایی بالینی محدود است که روند تأیید را کند می کند.^{۴۹}

رویکردهای آینده در فتودینامیک تراپی زخم و ترمیم زخم

رسانش از طریق نانوحامل ها، نانوذرات لیپیدی، پلیمری یا معدنی (مانند سیلیکا، طلا، حامل های مزوپوروس) قابلیت حلالیت حساس کننده های نوری را بهبود می بخشد، از رنگ محافظت می کنند و امکان هدف گیری فعال بیوفیلم های باکتریایی یا حاشیه های زخم را فراهم می آورند.^{۵۰} نانوذرات با الگوی مولکولی که اپی توپ های خاص پاتوژن را شناسایی می کنند، مکان یابی دقیق PS و کارایی بالاتر ضد میکروبی را فراهم می آورند.^{۵۱} سیستم های تولید کننده یا خودتأمین اکسیژن، ادغام نانو ساختارهای حاوی پروفلورکربن یا کاتالاز، اکسیژن را در زخم های کم اکسیژن تأمین کرده و تولید ROS را حفظ می کند.^{۴۷} به علاوه، روش های فعال سازی جایگزین، فتودینامیک تراپی تحریک شده توسط سونو یا اشعه ایکس از محدودیت های عمق نور عبور می کند و امکان درمان عفونت های عمیق تر را فراهم

می آورد.^{۴۷} پانسمان های هوشمند و هیدروژل های قابل استفاده مجدد و هیدروژل های حساس به نور (به عنوان مثال حاوی فسفر سیاه) امکان تولید ROS به صورت موردی، چرخه های ضدباکتری قابل تکرار و رهایش همزمان سیگنال های شبیه ساز فاکتور رشد را که به تکثیر فیروبلات و رگزایی کمک می کنند فراهم می کند.^{۵۲} تلفیق فتودینامیک تراپی با فوتوبیومدولاسیون، پپتیدهای ضد میکروبی یا آنتی بیوتیک های با دز کم به طور هم افزا نرخ ترمیم زخم را افزایش می دهد و در عین حال مقاومت دارویی را به حداقل می رساند.^{۴۷} این استراتژی ها با هدف غلبه بر موانع فیزیکی و زیستی که در حال حاضر استفاده معمول از PDT در مراقبت از زخم را محدود می کنند، طراحی شده اند و فناوری را به سمت پلتفرم های درمان زخم هدفمند، قابل تکرار و بالینی قابل قبول سوق می دهند. غیرفعال سازی فتودینامیکی (PDI) میکروارگانیسم ها یکی از روش های موثر برای مقابله با مقاومت به دارو به حساب می آید. این روش می تواند به عنوان یک روش غیرتهاجمی و مؤثر در تسریع فرآیند ترمیم زخم مورد استفاده قرار گیرد. PDI از طریق تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) موجب کاهش بار میکروبی در ناحیه زخم، تحریک فیروبلات ها و کراتینوسیت ها، افزایش آنژیوژن ها و بیان فاکتورهای رشد می شود. این تغییرات در نهایت منجر به افزایش تولید کلاژن، بازسازی بافتی سریع تر و بهبود کیفیت ترمیم زخم می شوند. همچنین انتخاب دقیق نوع حساس کننده نوری (PS)، طول موج نور و دز مناسب نقش مهم و کلیدی در بهینه سازی پاسخ درمانی دارد. با وجود نتایج امیدوارکننده، نیاز به انجام کارآزمایی های بالینی گسترده تر وجود دارد تا بتوان از این روش به عنوان یک روش درمانی قطعی در مدیریت انواع زخم ها بهره برد.

References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022; 399:629-55. 6736. 02724-0.

2. Wang Y, Ma Q, Hao R, et al. antimicrobial resistance and genetic characterization of *Shigella* spp. in Shanxi Province, China, during 2006–2016. *BMC Microbiol* 2019; 19:116.
3. Collignon P, Beggs JJ. Socioeconomic enablers for contagion: Factors impelling the antimicrobial resistance epidemic. *Antibiotics (Basel)* 2019 30;8:86.
4. Hairil Anuar AH, Abd Ghafar SA, Mohamad Hanafiah R, et.al. Critical evaluation of green synthesized silver nanoparticles-kaempferol for antibacterial activity against methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Int J Nanomed* 2024; 19:1339-350.
5. Lee H, Lee J, Hwang J, et al. Repurposing eltrombopag for multidrug resistant staphylococcus aureus infections. *Antibiotics* 2021; 10:1372.
6. Aslam B, Wang W, Arshad MI, et al. Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis. *Infect Drug Res* 2018; 11:1645-1658.
7. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. *Pathogens* 2021; 10:1310.
8. Schindler BD, Kaatz GW. Multidrug efflux pumps of gram-positive bacteria. *Drug Res Update* 2016; 27:1-13.
9. Ramsay S, Cowan L, Davidson JM, et.al. Wound samples: Moving towards a standardized method of collection and analysis. *Int Wound J* 2016; 13:880-891.
10. Wolcott RD. Biofilms and Chronic Infections. *J Am Med Ass* 2008; 299:2682.
11. Nesi-Reis V, Lera-Nonose DSSL, Oyama J, et al. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2018; 21:294-305.
12. Xu F, Hu M, Liu C, Choi SK. Yolk-structured multifunctional up-conversion nanoparticles for synergistic photodynamic–sonodynamic antibacterial resistance therapy. *Biomater Sci* 2017; 5:678-85.
13. Hasenleitner M, Plaetzer K. In the right light: Photodynamic inactivation of microorganisms using a LED-based illumination device tailored for the antimicrobial application. *Antibiotics* 2019; 9:13.
14. Garapati C, Boddu SHS, Jacob S, et al. Photodynamic therapy: A special emphasis on nanocarrier-mediated delivery of photosensitizers in antimicrobial therapy. *Arab J Chem* 2023; 16:104583.
15. Sabino CP, Garcez AS, Núñez SC, et.al. Real-time evaluation of two light delivery systems for photodynamic disinfection of *Candida albicans* biofilm in curved root canals. *Lasers Med Sci* 2015; 30:1657-65.
16. Fischer M, Triggs GJ, Krauss TF. Optical sensing of microbial life on surfaces. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82:1362-71.
17. Kim MM, Darafsheh A. Light sources and dosimetry techniques for photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 2020; 96:280-94.
18. Pucelik B, Dąbrowski JM. Photodynamic inactivation (PDI) as a promising alternative to current pharmaceuticals for the treatment of resistant microorganisms. *Adv Inorg Chem* 2022; 79:65-103.
19. Muehler D, Brandl E, Hiller KA, et.al. Membrane damage as mechanism of photodynamic inactivation using Methylene blue and TMPyP in *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Photoche Photobiol Sci* 2022; 21:209-20.
20. Rapacka-Zdończyk A, Woźniak A, Michalska K, et al. Factors determining the susceptibility of bacteria to antibacterial photodynamic inactivation. *Front Med (Lausanne)* 2021;8.

21. Babu B, Mack J, Nyokong T. SN -confused porphyrins as photosensitizer dyes for photodynamic therapy in the near IR region. Dalton Trans 2020; 49:15180-83.
22. Glass S, Rüdiger T, Griebel J, et al. Uptake and release of photosensitizers in a hydrogel for applications in photodynamic therapy: The impact of structural parameters on intrapolymer transport dynamics RSC Adv 2018; 8:41624-32.
23. Tim M. Strategies to optimize photosensitizers for photodynamic inactivation of bacteria. J Photochem Photobiol 2015; 150:2-10.
24. Rapacka-Zdończyk A, Woźniak A, Michalska K, et al. Factors determining the susceptibility of bacteria to antibacterial photodynamic inactivation. Front Med Lausanne 2021;8.
25. Sowa A, Voskuhl J. Host-guest complexes – boosting the performance of photosensitizers. Int J Pharm 2020; 586:119595.
26. Zhang X, Liu T, LI Z, et al. Progress of photodynamic therapy applications in the treatment of musculoskeletal sarcoma . Oncol Lett. 2014; 8:1403-08.
27. Kashef N, Huang YY, Hamblin MR. Advances in antimicrobial photodynamic inactivation at the nanoscale. Nanophotonics 2017; 6:853-79.
28. Kim MM, Darafsheh A. Light sources and dosimetry techniques for photodynamic therapy. Photochem Photobiol 2020; 96:280-94.
29. Hempstead J, Jones DP, Ziouche A, et al. Low-cost photodynamic therapy devices for global health settings: Characterization of battery-powered LED performance and smartphone imaging in 3D tumor models. Sci Rep 2015; 5:10093.
30. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. J Int Med Res 2009; 37:1528-42.
31. Vecchio D, Dai T, Huang L, et.al. Antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and improves wound healing in a mouse model of infected skin abrasion PDT with RLP068/Cl in infected mouse skin abrasion. J Biophotonics 2013; 6:733-42.
32. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. J Invest Dermatol 2011; 131:1974-80.
33. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of infections in the immunocompromised host. Microbiol Spectr 2016;4.
34. Mai B, Gao Y, Li M, et al. Photodynamic antimicrobial chemotherapy for *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant bacterial burn infection in vitro and in vivo. Int J Nanomedicine 2017; 12:5915-31.
35. Davenport C, Dubin A. Tadalafil therapy and severe chronic foot wound resolution. Int Wound J 2015; 12:733-36.
36. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res 2010; 89:219-29.
37. Fonda-Pascual P, Moreno-Arrones OM, Alegre-Sanchez A, et al. In situ production of ROS in the skin by photodynamic therapy as a powerful tool in clinical dermatology. Methods 2016; 109:190-02.
38. Sellera F, Barbosa B, Gargano R, et al. Cutaneous streptococcal abscess treated by photodynamic therapy. Afr J Tradit Complement Altern Med 2015; 12:65.
39. Huang J, Fan Q, Shi L, et.al. A novel chlorin derivative Shengtaibufen (STBF) mediated photodynamic therapy combined with iodophor for the treatment of chronic superficial leg wounds infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A retrospective clinical study. Photodiagnosis Photodyn Ther 2024; 48:104300.

40. Vallejo MCS, Moura NMM, Ferreira Faustino MA, et al. An Insight into the role of non-porphyrinoid photosensitizers for skin wound healing. *Int J Mol Sci* 2020; 22:234.
41. Shiryaev A, Ivankov M, Voitova A, et al. Photodynamic therapy under diagnostic control of wounds with antibiotic-resistant microflora. *Photonics* 2024; 11:594.
42. Piksa M, Fortuna W, Lian C, et al. Treatment of antibiotic-resistant bacteria colonizing diabetic foot ulcers by OLED induced antimicrobial photodynamic therapy. *Sci Rep* 2023; 13:14087.
43. Qiu L, Wang C, Lan M, et al. Antibacterial photodynamic gold nanoparticles for skin infection. *ACS Appl Bio Mater* 2021;4:3124-3132.
44. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ, et al. British association of dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *British J Dermatol* 2014; 170:245-60.
45. Aebisher D, Czech S, Dynarowicz K, et al. Photodynamic therapy: Past, current, and future. *Int J Mol Sci* 2024; 25:11325.
46. Pervaiz S, Olivo M. Art and science of photodynamic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33:551-56.
47. Songca SP. Combinations of photodynamic therapy with other minimally invasive therapeutic technologies against cancer and microbial infections. *Int J Mol Sci* 2023; 24:10875.
48. Gao Y, Lin H, Luo Y, et al. Nanomaterial-based photodynamic therapy for antibacterial applications: A comprehensive review. *Front Mater* 2023;10.
49. Park J, Lee YK, Park IK, et.,al. Current limitations and recent progress in nanomedicine for clinically available photodynamic therapy. *Biomedicines* 2021; 9:85.
50. Badran Z, Rahman B, De Bonfils P, et.al. Antibacterial nanophotosensitizers in photodynamic therapy: An update. *Drug Discov Today* 2023; 28:103493.
51. Thomas-Moore BA, del Valle CA, Field RA, et.al. Recent advances in nanoparticle-based targeting tactics for antibacterial photodynamic therapy. *Photochem Photobiolo Sci* 2022; 21:1111-31.
52. Mao C, Xiang Y, Liu X, et al. Repeatable photodynamic therapy with triggered signaling pathways of fibroblast cell proliferation and differentiation to promote bacteria-accompanied wound healing. *ACS Nano* 2018; 12:1747-759.

Importance of photodynamic therapy and inactivation in wounds and tissue repair: a review

Maryam Kazemi, MSc¹
Fedora Khatibi, PhD²
Shaghayegh Nasr, PhD^{1,2}
Afshan Shirkavand, PhD^{1,3*}
Leila Ataie Fashtami, MD⁴

1. Department of Pathogenic Microorganisms, School of Basic Sciences and Advanced Technologies in Biology, University of Science and Culture, Tehran, Iran
2. Department of Photodynamic, Medical Laser Research Center (MLRC), Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran
3. National Center for Genetic and Biological Resources of Iran, ACECR, Tehran, Iran
4. Department of Regenerative Medicine, Stem Cell Institute, Royan Institute, Tehran, Iran

Received: Nov 28, 2025
Accepted: Dec 13, 2025
Pages: 157-168

Corresponding Author:
Afshan Shirkavand, PhD

No.17, Nazari St., Aboureihan St., Tehran, Iran

Email: shirkavand@acecr.ac.ir

Conflict of interest: None to declare ♦

Antimicrobial photodynamic inactivation is emerging as a non-antibiotic strategy for treating infected wounds, particularly those harboring multidrug-resistant bacteria. aPDI relies on a photosensitizer that, when illuminated with an appropriate wavelength, generates reactive oxygen species (ROS) that cause rapid, non-specific damage to microbial membranes, proteins and nucleic acids. Effective photosensitizers combine high quantum yield to penetrate both Gram-positive and Gram-negative organisms, while light sources such as LEDs or lasers provide precise control of irradiance and tissue penetration. Clinical investigations have demonstrated that aPDI, alone or in combination with low-dose antibiotics or growth factors, can reduce bacterial load in chronic wounds by up to 84 % and accelerate healing. Current challenges include limited light penetration, optimal dosing, and potential phototoxicity, emerging solutions involve nanocarrier-delivered photosensitizers, oxygen-releasing dressings, and ultrasound-mediated activation to enhance efficacy and safety.

Keywords: antibiotic resistance, photodynamic therapy, Photodynamic inactivation, wound