

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

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 ارگانسیم گرم مثبت و گرم منفی نیاز دارد، در حالی 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

مریم کاظمی<sup>۱</sup>  
فدورا خطیبی<sup>۲</sup>  
شقایق نصر<sup>۳</sup>  
افشان شیرکوند<sup>۱،۲\*</sup>  
لیلا عطایی فشتمی<sup>۴</sup>

۱. گروه میکروارگانسیم 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<sup>۱</sup>. 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<sup>۱</sup>. میکروارگانسیم 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.<sup>۳</sup> 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 وانکومایسین 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.<sup>۴-۶</sup>

### 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 وانکومایسین 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.<sup>۷</sup>

### مکانیسم‌های اصلی مقاومت میکروارگانیزی

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.<sup>۸</sup> 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.<sup>۹،۱۰</sup> 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.<sup>۱۱</sup> 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.<sup>۱۲</sup>

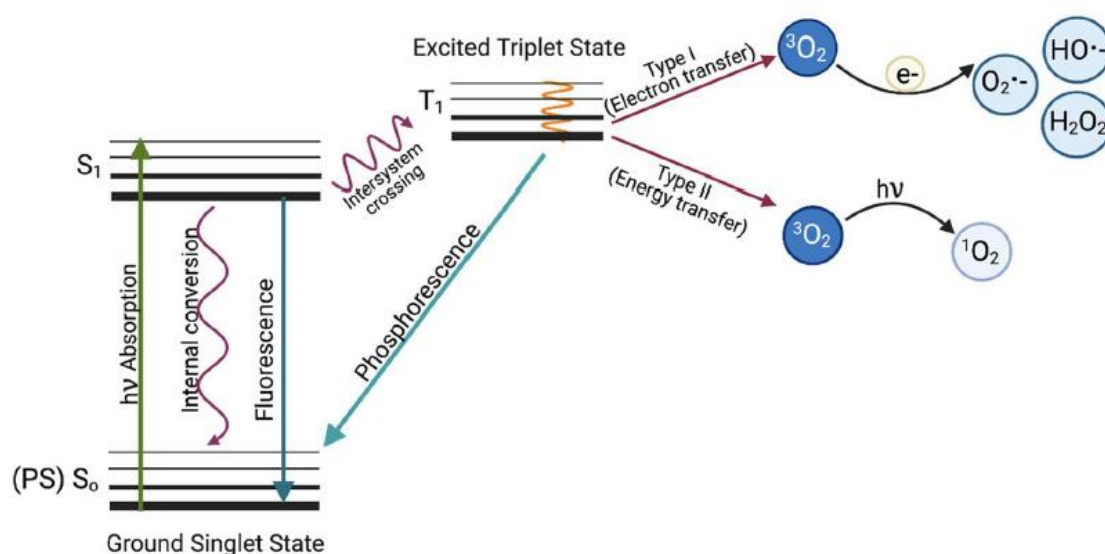
## رویکرد جدید

(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.<sup>۱۷</sup>

## 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 به‌عنوان 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<sup>۱۳</sup> از این رو، نیاز است رویکردی جایگزین ارائه داده شود که بر مقاومت ضد میکروبی غلبه کند.<sup>۱۴</sup> 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<sup>۱۵،۱۶</sup>. فتودینامیک تراپی (Photodynamic Therapy [PDT]) به‌عنوان 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.<sup>۲۰</sup>

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.<sup>۲۵</sup>

### 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 به‌عنوان 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<sup>۲۶ و ۲۷</sup>.

### لیزرها

لیزرها به‌طور 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

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<sup>۱۸ و ۱۹</sup>.

### 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<sup>۲۱</sup> 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<sup>۲۲</sup> و تمایل برای اتصال به باکتری‌ها نسبت به سلول‌های میزبان و تجمع در باکتری‌ها یا اتصال به پوشش سلولی باکتری باشد<sup>۲۳</sup>؛ پیوند PS به سلول باکتریایی و جذب آن، به گونه باکتری بستگی دارد. به‌دلیل 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 به‌دلیل غشای خارجی اضافی که توسط لیپوپلی‌ساکاریدها 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<sup>۲۴</sup>.

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

جدول ۱: مزایا و معایب انواع منابع نوری<sup>۲۸</sup>.

منبع	مزایا	معایب
لیزر	♦ توان بالا	♦ گران است
	♦ تک‌رنگ	♦ نیاز به نگهداری بالا
منابع مختلف	♦ قابل انطباق با الیاف	♦ دارد
	♦ می‌تواند بزرگ باشد	
LED	♦ کوچک و سازگار است	♦ اثرات حرارتی
	♦ کم‌هزینه است	♦ کم‌قدرت
	♦ می‌توان برای کاربردهای مختلف از آن استفاده کرد	♦ پهنای طیفی وسیع
		♦ واگرایی پرتو زیاد
لامپ	♦ طراحی ساده	♦ واگرایی پرتو وسیع است
	♦ کم‌هزینه	♦ نیاز به فیلتر نوری دارد.
	♦ تابش میدان وسیع	

موج‌های غیرضروری فرابنفش و مادون قرمز از نور خروجی مورد نیاز است. مزایای استفاده از لامپ‌ها شامل طراحی ساده، هزینه کمتر و میدان نوردهی وسیع آن‌ها می‌شود<sup>۲۹</sup>.

#### اثر فتودینامیک تراپی در درمان زخم

ترمیم زخم یک فرآیند پیچیده پاسخ به آسیب با هدف بازگرداندن یکپارچگی پوست است. رویکرد صحیح به مدیریت زخم می‌تواند به‌طور موثری بر نتیجه بالینی تأثیر بگذارد<sup>۳۰</sup>. پوست اولین خط دفاعی ایمنی در برابر پاتوژن‌های مهاجم است و به‌عنوان یک سد فیزیکی در برابر تهاجم میکروبی عمل می‌کند<sup>۳۱</sup>. در پوست سالم، کلونیزاسیون و رشد میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا توسط چندین مکانیسم عمل، مانند تولید پپتیدهای ضد میکروبی، pH پایین سطح، سبوم و اسیدهای چرب مهار می‌شود<sup>۳۱،۳۲</sup>. پارگی در سد پوست و سایر لایه‌های اپیتلیال فرد را در معرض عفونت قرار می‌دهد؛ زیرا زخم‌های باز به باکتری‌ها اجازه ورود می‌دهند و محیط‌های مناسبی برای بقای آن‌ها هستند<sup>۳۱-۳۳</sup>. عفونت‌ها یک مشکل رایج در زخم‌های پوستی هستند و در میان عوارض حیاتی در بهبود زخم قرار دارند که علاوه‌بر تحمیل هزینه‌های قابل توجه به بیماران، خطر مرگ و میر

هم‌راستایی تولید می‌کنند، اغلب فیبرهای نوری برای کاربردهای آندوسکوپی یا بینابینی به لیزرها متصل می‌شوند. برای درمان ضایعات سطحی، به منظور پوشش بافت هدف نسبتاً بزرگ با تابش یکنواخت، لیزر می‌تواند با لنزهای گسترش‌دهنده پرتو جفت شود. در حال حاضر، لیزرهای دیودی رایج‌ترین منابع نوری برای PDT بالینی هستند. لیزرهای کار شده در حالت‌های پالس و موج پیوسته مورد استفاده قرار گرفته‌اند و هنوز مزایای هر یک از آن‌ها در PDT در حال بررسی است<sup>۲۸،۲۹</sup>.

#### آرایه‌های LED

آرایه‌های LED به‌عنوان منابع نوری جذاب تبدیل شده‌اند؛ زیرا استفاده از آن‌ها آسان، ایمن و کم‌هزینه است. شدت کافی نور برای حساسگر نوری در فرایندهای آنتی‌باکتریال در محدوده ۵-۱۰۰۰ وات بر مترمربع است؛ زیرا شدت‌های 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<sup>۳۰</sup>.

#### لامپ‌ها

اولین منابع نوری مصنوعی که برای مطالعات PDT استفاده می‌شدند لامپ‌ها بودند. منابع نوری مورد استفاده برای PDT شامل لامپ‌های فلورسنت، رشته‌ای، هالوژن فلزی، قوس زنون و قوس سدیم هستند (جدول ۱). لامپ‌ها، در اصل، می‌توانند به راهنماهای نور متصل شوند تا نور را بر روی محل درمان خاص متمرکز کنند؛ اما ائتلاف اتصال مرتبط با آن زیاد است بنابراین، لامپ‌ها برای تومورهای سطحی، مانند پوست یا حفره دهان، مناسب‌تر هستند. از آنجایی که نور تولیدشده از لامپ‌ها طیف پهنایی (۱۲۰۰-۳۰۰ نانومتر طول موج) دارد، فیلتر کردن نوری مناسب برای مطابقت طول موج فعال‌کننده نوری با باند جذب حساس‌کننده نوری ضروری است. فیلتر کردن نوری نیز برای اطمینان از حذف طول

بیماران را افزایش می‌دهند.<sup>۳۴</sup> در ایالات متحده آمریکا، زخم‌های مزمن ۶/۵ میلیون نفر را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند و سالانه حدود ۲۵ میلیارد دلار یا بیشتر برای درمان زخم هزینه می‌شود.<sup>۳۵</sup> 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.<sup>۳۰</sup>

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.<sup>۳۶</sup> تأخیر یا شکست در درمان زخم‌ها می‌تواند منجر به کلونیزاسیون باکتریایی پیش‌رونده تا توسعه عفونت شود.<sup>۳۴</sup> 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.<sup>۳۶</sup> 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.<sup>۳۷</sup> 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.<sup>۳۸</sup> یک مطالعه نشان داده است که PDT در سرکوب اجتماع میکروارگانیسم‌ها در بیوفیلم نیز مؤثر است.<sup>۳۹</sup> مرحله اولیه بهبود زخم تأثیر

قابل توجهی بر پیشرفت و نتایج بهبودی بیشتر پوست و احتمال ایجاد اسکار پاتولوژیک دارد.<sup>۴۰</sup> 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.<sup>۳۵</sup>

### 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.<sup>۴۴</sup> 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	نتیجه‌گیری
		۱. انتخاب بیمار: ۹۰ بیمار مبتلا به زخم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در این مطالعه شرکت داده شدند. ۲. تشخیص فلورسانس: قبل از درمان، آنالیز طیفی لیزر روی برخی از بیماران انجام شد. ۳. درمان فتودینامیک‌تراپی (PDT): از حساس‌کننده‌های نوری و منابع نوری مختلف (۶۸۰-۶۶۰ نانومتر) برای درمان استفاده شد. ۴. اندازه‌گیری پیامد: اثربخشی با نظارت بر کاهش غلظت باکتری‌ها ارزیابی شد.	۱. نتایج مثبتی در ۷۶ بیمار (۸۴٪) نشان داده شد؛ به طوری که غیرفعال شدن قابل توجه باکتری‌ها در روزهای سوم و هفتم پس از درمان مشاهده شد. این نشان‌دهنده اثربخشی PDT در مدیریت عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک است.
آرتم شیریاف و همکاران (۲۰۲۴) <sup>۴۱</sup>	بررسی اثربخشی فتودینامیک‌تراپی در کنترل تشخیصی زخم‌های دارای میکروفلور مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها	۱. جمع‌آوری 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 گونه‌های باکتریایی از طریق طیف‌سنجی جرمی. ۴. آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های جدا شده. ۵. کاربرد فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی (APDT) با استفاده از منبع نور OLED و متیلن بلو ۱۶ میکرومولار به‌عنوان حساس‌کننده نوری. ۶. اندازه‌گیری کاهش باکتری‌ها پس از APDT برای ارزیابی اثربخشی در برابر سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک.	درمان باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در زخم‌های پای دیابتی با روش فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی القا شده با OLED
مارتا پیکسیا و همکاران (۲۰۲۳) <sup>۴۲</sup>	درمان باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در زخم‌های پای دیابتی با روش فتودینامیک‌تراپی ضد میکروبی القا شده با OLED	۱. تولید نانوساختارهای طلای (AuNPs): HAuCl <sub>4</sub> حرارت داده شده و با سیترات 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 اصلاح‌شده با PEG با AMP-Ce6 انکوبه شدند تا نانوذرات طلای فتودینامیک ضدباکتریایی (AP-AuNPs) تشکیل دهند. ۵. مشخصه‌یابی: پایداری، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کارایی ضدباکتریایی نانوذرات طلای پوشیده‌شده با پلیمر آمینی (AP-AuNPs) در شرایط آزمایشگاهی و درون بدن ارزیابی شد.	۱. APDT با استفاده از OLED منجر به کاهش زیادی در همه موارد شده است. برای باکتری‌های بیماری‌زاه، کاهش از ۱/۱ لگاریتم تا بیش از ۸ لگاریتم (کلبسیلا آئروژنز، انتروباکتر کلوآکا، استافیلوکوکوس هومینیس) متغیر بوده است؛ حتی برای مقاومت بالای آنتی‌بیوتیکی (کاهش ۵ لگاریتمی MRSA) باکتری‌های فرصت‌طلب کاهش ۴-۰ لگاریتمی برای سیتروباکتر کوزری تا کاهش بیش از ۸ لگاریتمی برای کوکوربا ریزوفیلا را نشان دادند. این نتایج نشان می‌دهد که APDT با هدایت OLED بدون توجه به مقاومت دارویی در برابر پاتوژن‌ها و باکتری‌های فرصت‌طلب مؤثر است.
لین کیو و همکاران (۲۰۲۱) <sup>۴۳</sup>	فتودینامیک‌تراپی ضدباکتری: بررسی اثر نانوذرات طلای در عفونت پوست	۱. این مطالعه به‌طور موقعت‌آمیزی نانوذرات طلای (AP-AuNPs) را سنتز کرد که به‌طور مؤثری عفونت‌های باکتریایی، به‌ویژه از سویه‌های مقاوم به چند دارو مانند استافیلوکوک اورتوس و اشریشیا کلی را مهار می‌کنند. این نانوذرات اثرات ضدباکتری قابل‌توجهی را از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) با فعال‌سازی نوری نشان دادند که رشد باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم را مهار می‌کند. همچنین، AP-AuNPs به بهبود سریع‌تر زخم‌ها در عفونت‌های استافیلوکوکی کمک کردند که پتانسیل آن‌ها را به‌عنوان یک راهبرد درمانی نوین برای مدیریت عفونت‌های پوستی و ارتقای التیام زخم نشان می‌دهد. به‌طور کلی، یافته‌ها کاربرد امیدوارکننده AP-AuNPs در درمان ضدباکتری را برجسته می‌کنند.	

یا ضخیم را محدود می‌سازد. بر این اساس، توسعه منابع نوری بلند طول موج برای دستیابی به عمق بیشتر نفوذ در حال توسعه است<sup>۴۷</sup>. وابستگی به اکسیژن از دیگر چالش‌ها می‌باشد. مسیر فتوشیمیایی نوع II نیازمند اکسیژن کافی است؛ محیط‌های زخم کم‌اکسیژن تولید ROS را کاهش می‌دهند<sup>۴۷</sup>.

دارد بنابراین، اجرای درمان تحت نظارت یک متخصص با تجربه اهمیت زیادی دارد<sup>۴۴-۴۶</sup>. نفوذ محدود نور در بافت به‌دلیل غیرهموزن بودن بافت‌های زیستی، از دیگر چالش‌ها است. فتودینامیک درمانی با نور مرئی تنها می‌تواند به عمق تقریبی ۵-۲ میلی‌متر در بافت نفوذ کند که درمان زخم‌های عمیق

می‌آورد.<sup>۴۷</sup> پانسمان‌های هوشمند و هیدروژل‌های قابل استفاده مجدد و هیدروژل‌های حساس به نور (به‌عنوان مثال حاوی فسفر سیاه) امکان تولید ROS به‌صورت موردی، چرخه‌های ضدباکتری قابل تکرار و رهایش همزمان سیگنال‌های شبیه‌ساز فاکتور رشد را که به تکثیر فیروبلاست و رگزایی کمک می‌کنند فراهم می‌کند.<sup>۵۲</sup> تلفیق فتودینامیک تراپی با فوتوبیومدولاسیون، پپتیدهای ضد میکروبی یا آنتی‌بیوتیک‌های با دز کم به‌طور هم‌افزا نرخ ترمیم زخم را افزایش می‌دهد و در عین حال مقاومت دارویی را به حداقل می‌رساند.<sup>۴۷</sup> این استراتژی‌ها با هدف غلبه بر موانع فیزیکی و زیستی که در حال حاضر استفاده معمول از PDT در مراقبت از زخم را محدود می‌کنند، طراحی شده‌اند و فناوری را به سمت پلنفرم‌های درمان زخم هدفمند، قابل تکرار و بالینی قابل قبول سوق می‌دهند. غیرفعال‌سازی فتودینامیکی (PDI) میکروارگانسیم‌ها یکی از روش‌های موثر برای مقابله با مقاومت به دارو به حساب می‌آید. این روش می‌تواند به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی و مؤثر در تسریع فرآیند ترمیم زخم مورد استفاده قرار گیرد. PDI از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) موجب کاهش بار میکروبی در ناحیه زخم، تحریک فیروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها، افزایش آنژیوژنزها و بیان فاکتورهای رشد می‌شود. این تغییرات در نهایت منجر به افزایش تولید کلاژن، بازسازی بافتی سریع‌تر و بهبود کیفیت ترمیم زخم می‌شوند. همچنین انتخاب دقیق نوع حساس‌کننده نوری (PS)، طول موج نور و دز مناسب نقش مهم و کلیدی در بهینه‌سازی پاسخ درمانی دارد. با وجود نتایج امیدوارکننده، نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تر وجود دارد تا بتوان از این روش به‌عنوان یک روش درمانی قطعی در مدیریت انواع زخم‌ها 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.

حساس‌کننده‌های نوری آب‌گریز و غیرهدفمند نیز مورد توجه است. فتوسنسیتایزرهای متداول به‌طور ضعیف در آب حل می‌شوند و فاقد ویژگی‌های اختصاصی برای بافت‌های آلوده هستند، که منجر به زیست‌دسترسی‌پذیری (Bioavailability) پایین و سمیت خارج از هدف می‌شود.<sup>۴۸</sup>

دز تابشی مناسب نور و ایمنی و نیز انتخاب غلظت بهینه PS، از دیگر جنبه‌های مهم در فتودینامیک تراپی هستند. شدت نوردهی و زمان مواجهه هنوز به‌طور دقیق مشخص نشده‌اند؛ تابش بیش از حد (بیش از ۱۰۰ ژول بر سانتی‌متر مربع) می‌تواند باعث فوتونکروز پوست اطراف شود.<sup>۴۷</sup> پروتکل‌های استاندارد شده، تولید تحت کنترل کیفیت ناقل‌های نانویی PS و داده‌های کارآزمایی بالینی محدود است که روند تأیید را کند می‌کند.<sup>۴۹</sup>

## رویکردهای آینده در فتودینامیک تراپی زخم و ترمیم زخم

رسانش از طریق نانوحامل‌ها، نانوذرات لیپیدی، پلیمری یا معدنی (مانند سیلیکا، طلا، حامل‌های مزوپوروس) قابلیت حلالیت حساس‌کننده‌های نوری را بهبود می‌بخشند، از رنگ محافظت می‌کنند و امکان هدف‌گیری فعال بیوفیلیم‌های باکتریایی یا حاشیه‌های زخم را فراهم می‌آورند.<sup>۵۰</sup> نانوذرات با الگوی مولکولی که اپی‌توپ‌های خاص پاتوژن را شناسایی می‌کنند، مکان‌یابی دقیق PS و کارایی بالاتر ضد میکروبی را فراهم می‌آورند.<sup>۵۱</sup> سیستم‌های تولیدکننده یا خودتأمین اکسیژن، ادغام نانو ساختارهای حاوی پروفلورکربن یا کاتالاز، اکسیژن را در زخم‌های کم‌اکسیژن تأمین کرده و تولید ROS را حفظ می‌کند.<sup>۴۷</sup> به‌علاوه، روش‌های فعال‌سازی جایگزین، فتودینامیک تراپی تحریک‌شده توسط سونو یا اشعه ایکس از محدودیت‌های عمق نور عبور می‌کند و امکان درمان عفونت‌های عمیق‌تر را فراهم

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, MSc<sup>1</sup>  
Fedora Khatibi, PhD<sup>2</sup>  
Shaghayegh Nasr, PhD<sup>1,2</sup>  
Afshan Shirkavand, PhD<sup>1,3\*</sup>  
Leila Ataie Fashtami, MD<sup>4</sup>

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