

Efficacy of photodynamic therapy in the treatment of Pseudomembranous oral candidiasis for patients undergoing chemotherapy

Dr. Ammar Mashlah*

Dr. Abeer Alkafri**

Husen Sliman***

(Received 5 / 7 / 2022. Accepted 18 / 8 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Photodynamic therapy (PDT) using methylene blue (MB) has been shown to be an effective method for the in vitro and in vivo inactivation of *Candida* species, however, there are limited reports of clinical investigations. The aim of this study was to explore the clinical application of PDT with MB for the treatment of oral infection caused by *C. albicans* in patients undergoing chemotherapy.

Methods: A total of 10 adult patients with Pseudomembranous oral candidiasis (8 males, 2 females) received six sessions PDT treatments with methylene blue (450µg/mL) for 2 weeks. Immediately before and after the treatments, *C. albicans* yeast isolates were recovered to measure the colony-forming units (CFUs), and after (15,30,60 days). Patients were assessed for the clinical recovery of oral lesions and improvement of symptoms, and the microbiological evaluation was determined by microbiological collections from the mucosa of the infected area and were seeded and on Sabouraud agar.

Results: this study demonstrates that PDT with MB decreased the CFUs immediately after treatment and decreased the oral lesions and clinical symptoms. There was a relapse at 15,30 and 60 days for clinical and microbiological evaluation.

Conclusions: This clinical study suggests that PDT with MB could reduce the fungal load and improve the clinical symptoms of oral candidiasis in patients undergoing chemotherapy after treatments but still presented observed relapse in clinical and microbiological response after 15,30,60 days.

Keywords: Photodynamic therapy, Methylene blue, *Candida albicans*, Oral candidiasis, Chemical therapy, Diode laser.

* Professor, Department of oral Medicine -Faculty of dentistry- Damascus university, Syria.

** Professor, Department of laboratory Medicine-Faculty of medicine-Damascus university, Syria.

*** PhD student, Department of oral Medicine-Faculty of dentistry- Damascus university, Syria.

تقييم فعالية العلاج الضوئي الحركي في تدبير داء المبيضات البيض الفموي من النمط الغشائي الكاذب عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي

د. عمار مشلح*
د. عبير الكفري**
حسين سليمان***

(تاريخ الإيداع 5 / 7 / 2022. قُبِلَ للنشر في 18 / 8 / 2022)

□ ملخص □

هدف البحث: يعد العلاج الضوئي الحركي مع أزرق الميثيلين طريقة فعالة في العديد من الدراسات الحيوية والمخبرية للقضاء على المبيضات البيض، وعلى الرغم من ذلك هناك عدد محدود من الدراسات السريرية. تهدف هذه الدراسة لتقييم العلاج الضوئي الحركي مع أزرق الميثيلين في تدبير داء المبيضات البيض الفموي من النمط الغشائي الكاذب عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي .

المواد والطرائق:

تألقت عينة الدراسة من (10) مريضاً (8 ذكور، 2 إناث) من مرضى داء المبيضات البيض الفموي من النمط الغشائي الكاذب، 6 جلسات من العلاج الضوئي الحركي مع أزرق الميثيلين (450µg/mL) لمدة أسبوعين. تم أخذ العينات المخبرية من منطقة الآفة قبل العلاج وعند نهايته مباشرة ثم بعد (15,30,60 يوم) كفترة متابعة للتقييم المخبري وكذلك للتقييم السريري من شفاء الآفة وتحسن الأعراض. الوحدات المشكلة للمستعمرات CFU تم زرعها وقياسها على أوساط آغار سابورو .

النتائج: أظهرت الدراسة الحالية أن العلاج الضوئي الحركي قد قلل بشكل ملحوظ من المستعمرات الفطرية عند نهاية المعالجة. كما أظهر هذا العلاج نجاحاً في التخفيف من الأعراض السريرية عند نهاية المعالجة، لكن كان هناك نكس للمعالجة بعد 15،30،60 يوم من المعالجة وذلك بالنسبة للتقييم السريري والمخبري.

الاستنتاجات: هذه الدراسة السريرية تقترح أن PDT يقلل من الحمل الفطري ويخفف من الأعراض السريرية عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي، لكن مع بقاء حدوث النكس بعد 15،30،60 يوم من المعالجة..

الكلمات المفتاحية: العلاج الضوئي الحركي، أزرق الميثيلين، المبيضات البيض، داء المبيضات البيض الفموي، العلاج الكيميائي، ديود ليزر.

* أستاذ - قسم طب الفم - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق - سورية.

** أستاذ - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة دمشق - سورية.

*** طالب دكتوراه - قسم طب الفم - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق - سورية. hosenhosen11998899@gmail.com

مقدمة

في العقود الأخيرة، تزايد انتشار الإنتانات الفطرية حيث يعتبر داء المبيضات البيض الفموي واحداً من أكثر أمراض الغشاء المخاطي الفموي شيوعاً وذلك لعدة أسباب، مثل استخدام الأدوية المثبطة للمناعة، والصادات الحيوية واسعة الطيف والإجراءات الجراحية (Wiench et al., 2019). يمكن أن تسبب العوامل الممرضة مثل فطور المبيضات البيض *Candida albicans* إنتانات في الجلد والأغشية المخاطية والإنتانات الفطرية الاجتياحية وخاصة عند المرضى المضعفين مناعياً، حيث أن هذه الإنتانات عند هؤلاء المرضى مرتبطة غالباً بمعدلات عالية للاعتلالات والوفيات (Millsop & Fazel, 2016). تسبب الفطور سنوياً ملايين الأمراض حول العالم مسببة حوالي 11,5 مليون من حالات الأمراض الإنتانية المهددة للحياة، وأكثر من 1,5 مليون وفاة سنوياً عالمياً، وهذا في الواقع أكثر من وفيات الملاريا أو سرطان الثدي أو سرطان البروستات (Maliszewska, Lisiak, Popko, Matczyszyn, & Photobiology, 2017). **داء المبيضات البيض الفموي Oral Candidiasis**: هو إصابات سريرية ناجمة عن فطر خميري الشكل ينتمي إلى جنس المبيضات ويتميز بظهور آفات أو لويحات بيضاء على الجلد أو المخاطيات ويمكن أن يحدث إصابة جهازية تتناسب شدتها مع ضعف المناعة لدى المرضى (Millsop & Fazel, 2016; Romo & Kumamoto, 2020). تكون أنواع المبيضات عند العديد من الأشخاص البالغين الأصحاء كجزء من الفلورا الفموية الطبيعية، إلا أن بعض العوامل الموضعية والجهازية تشجع حدوث فرط في نموها، وتتضمن: وجود جهاز سني -جفاف الفم-اضطراب الغدد الصماء-استعمال جهاز الاستنشاق الستيروئيدي-فيروس نقص المناعة المكتسب-سرطان الدم-سوء التغذية-انخفاض المناعة -العلاج الشعاعي-العلاج الكيميائي-استعمال المضادات الحيوية واسعة الطيف والقشريات (الكورتيكوستيرويدات) (Gallè et al., 2011; Romo & Kumamoto, 2020).

أشكاله: هناك 3 أشكال رئيسية لداء المبيضات الفموي وهي:

1. شكل الغشاء الكاذب (Pseudomembranous) الذي يظهر بشكل لويحة بيضاء و التي تزول بالاحتكاك على باطن مخاطية الشدق والحنك واللسان والبلعوم الفموي.
2. الشكل الضموري (atrophic) الذي يدعى التهاب الفم المسبب بالتعويضات المتحركة ويشاهد عادة عند المسنين (الرجال كبار السن) الذين يستخدمون الاجهزة المتحركة، وخاصة العلوية، يظهر شكل حمامي بدون لويحة .
3. داء المبيضات فرط التصنعى Hyperplastic Candidiasis: عبارة عن خمائر مزمنة Chronic Yeast تسبب ثخانة بشرية بحيث تبدو كآفات بيضاء لا تزول بالاحتكاك (Hellstein, Marek, & Pathology, 2019). المبيضات البيض (*candida albicans*) هي أكثر المبيضات تواجداً والتي تلعب دوراً مساعداً ومهماً في حدوث داء المبيضات البيض الفموي عند المرضى المضعفين مناعياً (Hellstein et al., 2019). هذا النوع من المبيضات يتواجد على شكل غشاوة حيوية على الأنسجة الصلبة والرخوة في الحفرة الفموية. هذه الغشاوة الحيوية للمبيضات هي مصفوفة معقدة من عديدات السكر خارج الخلية، والتي تتيح لها زيادة المقاومة تجاه المضادات الفطرية (Daliri et al., 2019; Lewis & Williams, 2017). تستغرق المعالجات التقليدية وقتاً طويلاً وتتطلب تكلفة لا بأس بها ضمن الرعاية الصحية، كما أن الأدوية الحالية لديها طيف محدود من الفاعلية إضافة إلى الآثار الجانبية لهذه الأدوية (Gonzales & Maisch, 2012)، فعلى سبيل المثال دواء أمفوتيريسين B (Amphotericin B) المكتشف في 1950s أصبح الخيار العلاجي للمرضى المثبتين مناعياً المصابين بالإنتانات الفطرية ، وكذلك دواء

Rodríguez-Cerdeira et al.,) الفلوكانوزول (أنتج عام 1988) استعمل بشكل واسع لعلاج الإبتانات الفطرية (Rodríguez-Cerdeira et al., 2020)، ولكن على الرغم من ذلك فإن المقاومة لهذا الدواء يمكن أن تحد من استخدامه في المستقبل. إن الفشل في معالجة الإبتانات الفطرية عند المرضى المثبتين مناعياً عائد إلى الفعالية الدوائية الفطرية للمركبات الأزولية (Gonzales & Maisch, 2012; Nobile & Johnson, 2015).

المعالجة الضوئية الحركية

منذ بداية القرن الماضي، كان استخدام الضوء مع الصبغات معروفاً للقضاء على الكائنات الدقيقة وعلى الرغم من ذلك فإن هذا العلاج أصبح غير مستخدم فيما بعد ومهجور بعد اكتشاف الصادات الحيوية في خمسينيات القرن الماضي (Calzavara-Pinton, Rossi, Sala, Venturini, & photobiology, 2012).

عززت الزيادة المؤخرة لمقاومة الصادات الحيوية الجهود لتطوير استراتيجيات جديدة في مقاومة البكتيريا، حيث أشارت العديد من الدراسات أن PDT يمكن أن تكون طريقة فعالة للقضاء على العوامل الممرضة الدقيقة وخاصة تلك التي تسبب إبتانات موضعية على الجلد أو ضمن الحفرة الفموية (Sakima et al., 2018).

تمت الموافقة على PDT لأول مرة من قبل إدارة الغذاء والدواء FDA في عام 1999 لعلاج آفات الجلد قبل السرطانية في الوجه و فروة الرأس (Saini & Poh, 2013). بسبب تطور الأنواع الفطرية و حدوث مقاومة تجاه الأدوية المضادة للفطور فإنه كان من المطلوب تطوير أفكار جديدة ومبتكرة لوضع طرق علاجية أفضل (Dias et al., 2020; Prazmo, Kwaśny, Łapiński, Mielczarek, & University, 2016; Sakima et al., 2018). العلاج الضوئي الحركي (PDT) Photodynamic Therapy، هي طريقة علاجية جديدة نسبياً للقضاء على الفطريات (Calixto et al., 2019; Calzavara-Pinton et al., 2012). في هذه الطريقة طاقة المصدر الضوئي تمتص من قبل المحسس الضوئي (PS) photosensitizer حيث يحول الطاقة إلى أوكسجين مؤدياً لتشكيل أنواع الأوكسجين التفاعلي (Alves et al., 2020; Calixto et al., 2019). هذه الأنواع تدمر العضيات الحيوية عن طريق التوتر التأكسدي (الإجهاد التأكسدي) (oxidative stress) (Calzavara-Pinton et al., 2012)، ومفيدة في علاج العديد من الأمراض الفموية مثل أمراض النسيج حول السننية (Akram et al., 2016)، الحزاز المنبسط (Lyon, Moreira, de Moraes, dos Santos, & de Resende, 2011)، والعديد من الآفات المخاطية الفموية (Du et al., 2021; Teixeira et al., 2021). تم استخدام أملاح الفينوتيازين (Phenothiazinium Salts) سريرياً في سياق العلاج الضوئي الحركي ومن أهم هذه الأملاح استخداماً صبغة أزرق الميثيلين methylene blue وذلك لفعاليتها في تخريب الأغشية الحيوية والبنى الخلوية للفطريات وكذلك عدم وجود سمية سريرية (Du et al., 2021; Liu, Tang, Sun, & Gao, 2019).

الدراسات السابقة: في دراسة سريرية قام بها Alves عام 2018 (Alves et al., 2018) في البرازيل لتقييم فعالية العلاج الضوئي الحركي باستخدام الفوتوديثازين Photodithazine PDZ وليزر ديود بطول موجة 660 نانومتر، أظهرت الدراسة فعالية في علاج التهاب الفم تحت الأجهزة التعويضية DS حتى فترة متابعة سريرية ومخبرية حتى 45 يوم. وكذلك في دراسة Mima في البرازيل عام 2011 كان العلاج الضوئي الحركي فعالاً في تدبير DS حيث اعتمدت الدراسة على ليزر بطول موجة 445 نانومتر ومحسس ضوئي فوتوجيم Photogem وذلك خلال فترة متابعة 60 يوم بعد العلاج (de Oliveira Mima et al., 2011). في دراسة Alrabiah في السعودية عام 2019 مقارنة فعالية العلاج الضوئي الحركي مع أزرق الميثيلين ومقارنتها مع العلاج بالنيستاتين في تدبير ال DS اعتماداً

على التقييم المخبري بأخذ عينات للزرع الفطري قبل وبعد العلاج، وكانت النتائج متقاربة حيث اقترحت الدراسة فعالية كلا الطريقتين وذلك خلال فترة متابعة 60 يوم (Alrabiah et al., 2019). وفي دراسة Senna De في البرازيل عام 2018 لمقارنة PDT مع الميكونازول الموضعي لعلاج الـ DS كانت الطريقتين فعاليتين في تخفيف المستعمرات الفطرية ولكن كان الميكونازول أفضل في تخفيف الأعراض السريرية حتى 30 يوم بعد المعالجة (Maciel et al., 2016). بينما في دراسة Maciel عام 2015 كان الميكونازول أفضل من العلاج الضوئي الحركي سريرياً ومخبرياً خلال فترة متابعة 15 يوم (Maciel et al., 2016). في دراسة (Scwingle) وزملائه علم 2012 في البرازيل لدراسة تأثير المعالجة الضوئية الحركية في علاج المبيضات الفموية عند مرضى الإيدز، كان الفلوكانازول فعال ولكنه لم يمنع عودة الإصابة بالمبيضات لفترة قصيرة، أما في مجموعة PDT اظهرت غياباً للمبيضات وعدم عودتها حتى اليوم الـ 30 بعد المعالجة (Scwingle, Barcessat, Núñez, Ribeiro, & Surgery, 2012).

أهداف البحث

التقييم السريري والمخبري لفاعلية العلاج الضوئي الحركي باستخدام ليزر ديود 650 نانومتر مع أزرق الميتيلين في علاج داء المبيضات البيض الفموي من النمط الغشائي للمرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي.

تصميم الدراسة

دراسة سريرية تجريبية Randomized Controlled Trial

مجتمع الدراسة: المرضى الذين يعانون من داء المبيضات البيض الفموي من النمط الغشائي الكاذب، الذين تم فحصهم في مشفى البيروني الجامعي للأورام في دمشق من المراجعين لكلية طب الأسنان في جامعة دمشق خلال الفترة بين شباط 2021 وتشرين الأول 2021.

عينة الدراسة: تتضمن عينة الدراسة 10 مرضى ممن لديهم داء المبيضات البيض الفموي. بفرض مستوى الدلالة الإحصائية: 0.05، مستوى الثقة: 0.95 قوة الدراسة: 0.85.

معايير القبول في العينة: العمر فوق 18 سنة.

معايير الاستبعاد في العينة

النساء الحوامل أو المرضعات، مرضى التعويضات المتحركة الكاملة أو الجزئية، المرضى المضعفين مناعياً الآخرين مثل مرضى الإيدز ومرضى زرع الكلية، قصة حساسية للضوء.

مواد الدراسة

➤ أدوات الفحص السريري: مرآة، و مسبر، وملقط، و كمامة، وقفازات.

➤ أزرق الميتيلين بتركيز $450 \mu\text{g/ml}$.

➤ جهاز ليزر ديود 650 نانو متر (من قسم طب الفم - جامعة دمشق) الشكل (1).

Wavelength: 810&980&650 nm. Output power:1-13 w.

Input(vol):DC 12V. Model : MER-G10.

➤ أدوات العمل المخبري: مساحات قطنية معقمة من أجل أخذ العينات، مصلى فيزيولوجي معقم 0,9%، سلايدات وسواتر زجاجية، أوساط زرع فطرية، أنابيب زجاجية معقمة، معقمة، حاضنة، تضبط فيها الحرارة على 27 درجة مئوية.



الشكل (1) جهاز ليزر ديود

طرائق الدراسة

الفحص السريري: تم الفحص السريري داخل الفموي للمرضى للتأكد من الطبيعة السريرية للآفة. المرضى المصابين بداء المبيضات البيض الفموي بأعراض سريرية مثل حس حرقة، مناطق حمرة بدرجات متفاوتة في المخاطية، وذلك في احدى مناطق المخاطية تحت الجهاز التعويضي، من المرضى المراجعين لكلية طب الاسنان جامعة دمشق. تم شرح هدف البحث وأهمية المشاركة فيه، ووصف إجراءات العمل للمرضى بالتفصيل والتعهد بالإجابة على استفسارات المرضى في أي مرحلة من مراحل العلاج. تم ابلاغ جميع المرضى بالإجراءات المتبعة خلال الدراسة و تم اخذ موافقتهم للمشاركة كمتطوعين في الدراسة وتم الحصول على موافقة معلمة مكتوبة للمشاركة. المجموعة الضوئية الحركية PDT: خضع المرضى لصبغة أزرق الميتيلين $450 \mu\text{g/ml}$ خلال عشر دقائق (فترة ماقبل التعريض) تم تطبيقها بمساحات قطنية عقيمة على منطقة الآفة الشكل (2). ثم التعرض لشعاع الليزر Wavelength 650 nm، $P=100 \text{ mw}$ ، $\text{fluence of } 8 \text{ j/cm}^2$ ، وذلك على بعد 1 سم من المخاطية لمدة 40 ثانية لكل نقطة. حيث تم تحديد نقطة واحدة لكل (1 cm^2) من منطقة الآفة، تم بعدها إزالة صبغة أزرق الميتيلين بالغسل بالمصل الفيزيولوجي والمسح والتنشيف بالشاش المعقم. تم تطبيق 6 جلسات خلال فترة من أسبوعين إلى 20 يوم (بفواصل زمني يوميين على الأقل بين الجلسات).



الشكل (2) تطبيق أزرق الميتيلين على منطقة الآفة

التقييم: تم تسجيل الأعراض والعلامات السريرية قبل البدء بالعلاج للتقييم السريري، وتسجيل حجم تشكل المستعمرات الفطرية من العينات المأخوذة من نفس منطقة الآفة قبل البدء بالعلاج للتقييم الفطري.

التقييم السريري: (1) شفاء كامل (أعراض وعلامات أصغرية بدون وجود مبيضات مرئية متبقية)، (2) تحسن أكثر من 50% من الآفة، (3) تحسن جزئي أقل من 50% من الآفة، (4) بقاء الآفة كما هي أو النكس كما كانت عليه (Du et al., 2021).

وبالمتابعة السريرية اللاحقة تم فحص المرضى في نهاية العلاج وبعد (15-30-60) يوم.

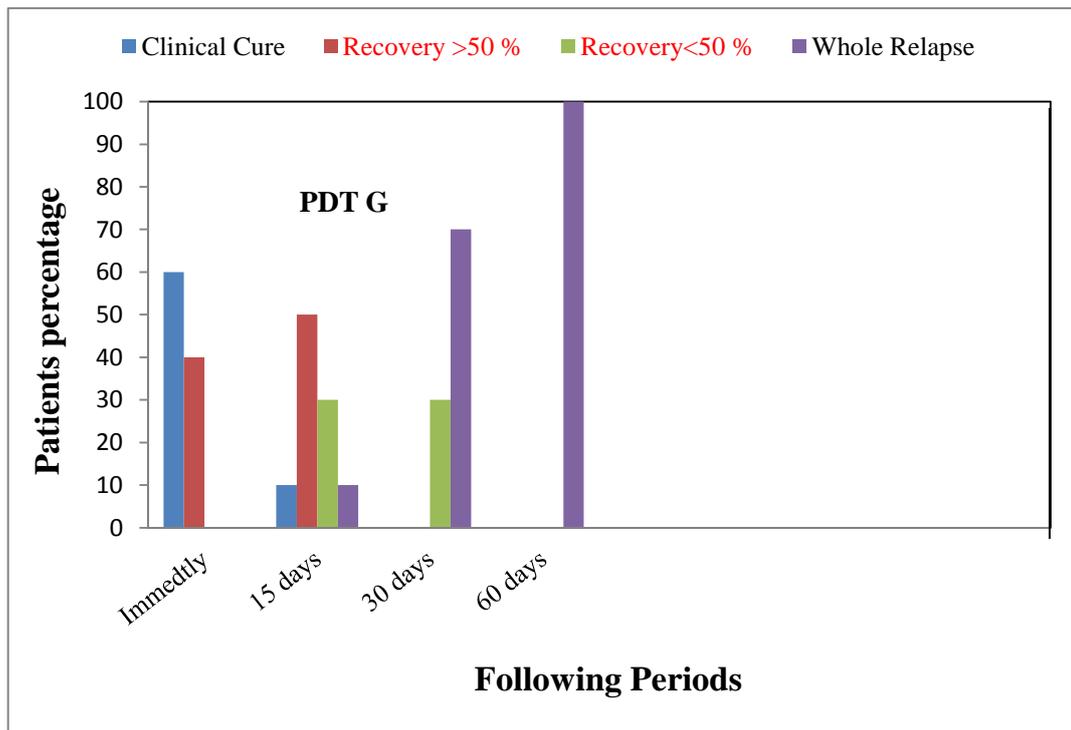
التقييم المخبري: تم أخذ العينات من المخاطية الفموية قبل العلاج وبعده مباشرة ومن ثم بعد 15,30,60 يوم بعد الاجراء باستخدام مساحات قطنية عقيمة من منطقة الآفة ومن ثم مباشرة الى أنابيب الأوساط الزرعية. (0) عدم وجود مستعمرات، (1) مستعمرات من 1-9، (2) مستعمرات من 10-24، (3) مستعمرات من 25-100، (4) مستعمرات معدودة أكثر من 100، (5) مستعمرات غير معدودة (Olsen, 1974).

مرحلة أخذ العينات: زرع العينات المأخوذة : تم الزرع على وسط سابورو (Sabouraud agar Condalab, Madrid, Spain)، وحفظت أوساط الزرع في الحاضنة بدرجة حرارة 27 C ولمدة (48 ساعة -7 أيام)، وفي حال ظهور نمو فطري تبدو مستعمرات المبيضات بيضاء مسطحة أو مقببة، وتم عد المستعمرات بشكل مباشر وتسجيل القيم.

النتائج

تضمنت الدراسة 10 من مرضى داء المبيضات البيض الفموي من النمط الغشائي الكاذب (8 ذكور و2 إناث). بالنسبة للنتائج السريرية تم تسجيل قيم الشفاء وتحسن الحالة لكل مريض بعد العلاج مباشرة ومن ثم خلال فترات المتابعة وذلك حسب المشعر المعتمد. كان اعتماد التقييم السريري في نجاح المعالجة على تراجع شكل وحجم الآفة مع تحسن الأعراض مثل حس الحرق والرائحة الفموية، كما تم تسجيل حالات النكس الحاصلة خلال فترات المعالجة. بلغ عدد المرضى 6 ممن كان لديهم شفاء كامل (درجة 1) بعد العلاج مباشرة وذلك بنسبة 60% و4 مرضى بتحسن أكثر من

50% لثلاثة (درجة 2) بنسبة 40%. أصبحت هذه النسب 10% و 50% على التوالي بعد العلاج بمدة 15 يوم، وكان عدد المرضى بشفاء أقل من 50% (درجة 3) 3 بنسبة 30% مع مريض واحد كان لديه نكس كامل (درجة 4) بنسبة 10%. بينما بعد 30 يوم أصبح عدد المرضى بشفاء أقل من 50% 3 مرضى بنسبة 30% مع 7 مرضى نكس كامل بنسبة 70%. أما بعد العلاج بمدة 60 يوم جميع المرضى المشاركين في الدراسة أظهروا نكساً كاملاً للمعالجة بنسبة 100%، الشكل (3). بالنسبة للتقييم المخبري تم أخذ عينات من المرضى قبل العلاج ثم خلال فترات المتابعة واعتمد التقييم على عدد المستعمرات المتشكلة حسب المشعر المعتمد. بلغ عدد العينات المأخوذة من المرضى بعد العلاج مباشرة بنمو فطري (درجة 1) 6 عينات بنسبة 60% مع 4 عينات بتقييم (درجة 2) بنسبة 40%. فيما كان عدد العينات المأخوذة من المرضى (4، 6) بدرجات (2، 3) على التوالي وذلك بعد 15 يوم من المعالجة. في اليوم 30 بعد المعالجة كان عدد العينات (4، 4، 2) بنسب (40%، 40%، 20%) بترتيب درجات (3، 4، 5) على التوالي. فيما كانت النسب (40%، 60%) بدرجات (4، 5) على التوالي وذلك بعد 60 يوم من المعالجة، الشكل (4)، وذلك بما يتوافق مع النتائج السريرية. تدل هذه النتائج على فعالية العلاج الضوئي الحركي في معالجة داء المبيضات البيض الفموي عند المرضى المضعفين مناعياً والخاضعين للعلاج الكيماوي وكذلك تقليل الحمل الفطري عند هؤلاء المرضى بعد انتهاء العلاج وحتى 15 يوم من المتابعة، لكن النكس السريري والفطري كان قد بدأ عند هؤلاء المرضى بعد مرور من 15 حتى 30 يوم من العلاج وصولاً للنكس الكامل بعد 60 يوم، الشكل (5).



الشكل (3) يبين النسب المئوية للتقييم السريري



الشكل (5) فعالية العلاج الضوئي الحركي عند بعض مرضى البحث خلال فترات المتابعة

المناقشة

يعتبر داء المبيضات البيض الفموي واحد من أكثر الإصابات الانتهازية التي تصيب المرضى المضعفين مناعياً الخاضعين للعلاج الكيماوي. تميل المبيضات البيض *Candida Albicans* للتواجد بشكل غشاة حيوية Biofilm عند مرضى داء المبيضات البيض أكثر من تواجدها كخلايا فطرية مفردة (Gonzales & Maisch, 2012). إن آلية تثبيط الفطريات في العلاج الضوئي الحركي مختلفة كلياً عن آليتها في المعالجات الدوائية التقليدية. ينتج العلاج الضوئي الحركي الجذور الحرة وأنواع الأوكسجين التفاعلي مثل O_2 ، والتي بدورها تسبب ضرراً للخلية وتحلل الأغشية الخلوية وتثبيط البروتينات (Maciel et al., 2016; Maliszewska et al., 2017; Prazmo et al., 2016). إن أنواع الاوكسجين التفاعلي المنتجة خلال العلاج الضوئي الحركي تعزز من اختراق الجدار الخلوي فاسحة المجال للمحسس الضوئي (الصباغ) للدخول إلى الخلية، وبمجرد دخوله الخلية فإن هذه الأنواع المؤكسدة المتولدة من إثارة الضوء تسبب تخریباً للعضويات داخل الخلية مؤديةً بذلك في النهاية إلى موت الخلية (Maciel et al., 2016; Zheng, Lin, Yang, Huang, & Pigments, 2013). بينت هذه الدراسة أن المرضى المضعفين مناعياً والخاضعين للعلاج الكيماوي قد أظهروا تحسناً سريرياً لآفات الفطرية الفموية وكذلك انخفاضاً في المستعمرات الفطرية المتشكلة لديهم، وإضافة لذلك كان هناك تحسن في إفراز اللعاب وتخفيف من حدة الألم لديهم مباشرة بعد العلاج وحتى 15 يوم دون تسجيل أي نكس خلال هذه الفترة، مع تسجيل حس حرقة عند بعض المرضى في مكان تطبيق العلاج خلال عدة ساعات فقط وفي نفس يوم العلاج.

بينت هذه الدراسة أن 6 جلسات من PDT كانت فعالة بشكل ملحوظ في تقليل المبيضات البيض C Albicans وتحسين العلامات والأعراض السريرية عند مرضى داء المبيضات البيض الفموي الخاضعين للعلاج الكيماوي، بالإضافة إلى عدم حدوث نكس خلال 15 يوم بعد المعالجة. وعلى الرغم من هذا التحسن فإن هذه الدراسة أظهرت حدوث نكس و عودة الآفة بشكل جزئي أو كلي عند المرضى مع عودة المستعمرات الفطرية للتشكل عندهم بعد 30 يوم من المعالجة.

اتفقت هذه الدراسة مع دراسة (Scwingel et al., 2012) والتي أظهرت انخفاضاً في تشكل المستعمرات الفطرية مع تحسن الأعراض السريرية ولكن اختلفت في حدوث النكس الذي تم تسجيله في هذه الدراسة بعد 15 يوم من العلاج. بعض الفرضيات يمكن أن تفسر هذه النتائج المختلفة. أولى هذه الفرضيات هي الاختلاف في البارامترات المستخدمة حيث استخدمنا 100 ميلي واط مع فترة تطبيق 40 ثانية لكل نقطة من الآفة بينما اعتمدت الدراسة المخالفة على 30 ميلي واط مع زمن تطبيق 10 ثواني. من الفرضيات الأخرى الممكنة هي عوامل الفوعة لعصويات المبيضات البيض C Albicans. إن حدة الإصابة والشدة الزمنية لداء المبيضات البيض الفموي تعزى إلى عوز المناعة عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي. ثالث الاحتمالات الممكنة لهذا الاختلاف هو ميل المبيضات البيض للتواجد كغشوة حيوية Biofilm عند مرضى داء المبيضات البيض الفموي، حيث يمكن أن تشكل إما غشوة حيوية وخيدة النوع أو متعددة الأنواع في الحفرة الفموية وخاصة عند المرضى المضعفين مناعياً. وإضافة لذلك فإن نقص إفراز اللعاب و حدوث جفاف الفم، وتغيرات PH اللعاب، تغيرات الغشاء المخاطي الفموي مع قلة العناية الفموية التي تعتبر أمراً ثانوياً نوعاً ما عند هؤلاء المرضى (Junqueira, da Silva Martins, Faria, Colombo, & Jorge, 2009) ، كلها عوامل يمكن أن تزيد من نمو ومدة بقاء مستعمرات المبيضات البيض بعد انتهاء العلاج الضوئي الحركي مؤثرة بشكل واضح على فعالية العلاج عند المرضى المضعفين مناعياً.

يعتبر PDT علاجاً آخر بديل وواعد ومقترح والذي أعطى مؤخراً نتائج إيجابية في الدراسات المخبرية (Daliri et al., 2019; Paz-Cristobal et al., 2014; Wiench et al., 2019) مع عدد قليل من الدراسات التجريبية على حيوانات التجربة (Kömerik et al., 2003; Sakima et al., 2018) وعلى الأجهزة المتحركة وعلى المرضى مباشرة (Alrabiah et al., 2019; de Senna et al., 2018; Maciel et al., 2016).

تعنقد هذه الدراسة أن الظروف المناعية والبيئية للحفرة الفموية والتي تسهل من بقاء ونمو المبيضات البيض هي أكثر العوامل تأثيراً على فعالية العلاج الضوئي الحركي عند المرضى المضعفين مناعياً الخاضعين للعلاج الكيماوي، وهذه العوامل ممكن أن تزيد من قدرة هذه المبيضات على تشكيل الغشوات الحيوية وتزيد من قدرتها الإراضية. على الرغم من ذلك فإن هناك حاجة لدراسات أكثر للتحقق من هذه **الافتراضات**، والوصول لبروتوكول واضح للبارامترات المستخدمة في العلاج الضوئي الحركي عند المرضى المضعفين مناعياً، ودراسة العوامل المؤثرة على المبيضات البيض والتي تؤثر بدورها على فعالية العلاج.

الاستنتاجات والتوصيات

في المحصلة، تخلص دراستنا إلى أن العلاج الضوئي الحركي PDT مع أزرق الميتيلين MB عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي قادر على التخفيف من الأعراض السريرية لداء المبيضات البيض الفموي وهذا مهم لتحسين نمط الحياة اليومية لدى هؤلاء المرضى وكذلك تجنبهم استخدام الأدوية المضادة للفطور التقليدية، بالإضافة لقدرة على تخفيف الحمل الفطري في الحفرة الفموية خلال 15 يوم من العلاج دون حدوث نكس.

Reference

- Akram, Z., Al-Shareef, S. A. A., Daood, U., Asiri, F. Y., Shah, A. H., AlQahtani, M. A., . . . surgery, I. (2016). Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against periodontal pathogens in periodontal disease: a systematic review. *34*(4), 137-149.
- Arabiah, M., Alsahhaf, A., Alofi, R. S., Al-Aali, K. A., Abduljabbar, T., Vohra, F. J. P., & Therapy, P. (2019). Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical study. *28*, 98-101 .
- Alves ,F., Alonso, G. C., Carmello, J. C., de Oliveira Mima, E. G., Bagnato, V. S., Pavarina, A. C. J. P., & therapy, p. (2018). Antimicrobial Photodynamic Therapy mediated by Photodithazine® in the treatment of denture stomatitis: A case report. *21*, 168-171 .
- Alves, F., Carmello, J. C., Alonso, G. C., de Oliveira Mima, E. G., Bagnato, V. S., Pavarina, A. C. J. P., & Therapy, P. (2020). A randomized clinical trial evaluating Photodithazine-mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy as a treatment for Denture stomatitis. *32*, 102041 .
- Calixto, G. M. F., de Annunzio, S. R., Victorelli, F. D., Frade, M. L., Ferreira, P. S., Chorilli, M., & Fontana, C. R. J. A. P. (2019). Chitosan-based drug delivery systems for optimization of photodynamic therapy: A review. *20*(7 .17-1 .(
- Calzavara-Pinton, P., Rossi, M. T., Sala, R., Venturini, M. J. P., & photobiology. (2012). Photodynamic antifungal chemotherapy. *88*(3), 512-522 .
- Daliri, F., Azizi, A., Goudarzi, M., Lawaf, S., Rahimi, A. J. P., & therapy, p. (2019). In vitro comparison of the effect of photodynamic therapy with curcumin and methylene blue on *Candida albicans* colonies. *26*, 193-198 .
- de Oliveira Mima, E. G., Pavarina, A. C., Silva, M. M., Ribeiro, D. G., Vergani, C. E., Kurachi, C., . . . Endodontology. (2011). Denture stomatitis treated with photodynamic therapy: five cases. *112*(5), 602-608 .
- de Senna, A. M., Vieira, M. M., Machado-de-Sena, R. M., Bertolin, A. O., Núñez, S. C., Ribeiro, M. S. J. P., & Therapy, P. (2018). Photodynamic inactivation of *Candida* ssp .on denture stomatitis. A clinical trial involving palatal mucosa and prosthesis disinfection. *22*, 212-216 .
- Dias, L. M., Klein, M. I., Jordao, C. C., Carmello, J. C., Bellini, A., Pavarina, A. C. J. P., & Therapy, P. (2020). Successive applications of Antimicrobial Photodynamic Therapy effects the susceptibility of *Candida albicans* grown in medium with or without fluconazole. *32*, 102018 .
- Du, M., Xuan, W., Zhen, X., He, L., Lan, L., Yang, S., . . . therapy, p. (2021). Antimicrobial photodynamic therapy for oral *Candida* infection in adult AIDS patients: A pilot clinical trial. *34*, 102310 .

- Gallè, F., Sanguinetti, M., Colella, G., Di Onofrio, V., Torelli, R., Rossano, F., & Liguori, G. J. M.-Q. J. o. M. S. (2011). Oral candidosis: characterization of a sample of recurrent infections and study of resistance determinants. *34*(4), 379 .
- Gonzales, F. P., & Maisch, T. J. F. b. (2012). Photodynamic inactivation for controlling *Candida albicans* infections. *116*(1), 1-10 .
- Hellstein, J. W., Marek, C. L. J. H., & Pathology, n. (2019). Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *13*(1), 25-32 .
- Junqueira, J. C., da Silva Martins, J., Faria, R. L., Colombo, C. E. D., & Jorge, A. O. C. J. L. i. m. s. (2009). Photodynamic therapy for the treatment of buccal candidiasis in rats. *24*(6), 877-884 .
- Kömerik, N., Nakanishi, H., MacRobert, A., Henderson, B., Speight, P., Wilson, M. J. A. a., & chemotherapy. (2003). In vivo killing of *Porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *47*(3), 932-940 .
- Lewis, M., & Williams, D. J. B. d. j. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *223*(9), 675-681 .
- Liu, Z., Tang, J., Sun, Y., & Gao, L. J. M. (2019). Effects of Photodynamic Inactivation on the Growth and Antifungal Susceptibility of *Rhizopus Oryzae*. *184*(2), 315-319 .
- Lyon, J. P., Moreira, L. M., de Moraes, P. C. G., dos Santos, F. V., & de Resende, M. A. J. M. (2011). Photodynamic therapy for pathogenic fungi. *54*(5), e265-e271 .
- Maciel, C. M., Piva, M. R., Ribeiro, M. A. G., de Santana Santos, T., Ribeiro, C. F., & Martins-Filho, P. R. S. J. J. o. P. (2016). Methylene blue-mediated photodynamic inactivation followed by low-laser therapy versus miconazole gel in the treatment of denture stomatitis. *25*(1), 28-32 .
- Maliszewska, I., Lisiak, B., Popko, K., Matczyszyn, K. J. P., & Photobiology. (2017). Enhancement of the efficacy of photodynamic inactivation of *Candida albicans* with the use of biogenic gold nanoparticles. *93*(4), 1081-1090 .
- Millsop, J. W., & Fazel, N. J. C. i. d. (2016). Oral candidiasis. *34*(4), 487-494 .
- Nobile, C. J., & Johnson, A. D. J. A. r. o. m. (2015). *Candida albicans* biofilms and human disease. *69*, 71-92 .
- Olsen, I. J. A. O. S. (1974). Denture stomatitis occurrence and distribution of fungi. *32* (5) .333-329
- Paz-Cristobal, M., Royo, D., Rezusta, A., Andrés-Ciriano, E., Alexandre, M., Meis, J., . . . Gilaberte, Y. J. M. (2014). Photodynamic fungicidal efficacy of hypericin and dimethyl methylene blue against azole-resistant *Candida albicans* strains. *57*(1), 35-42 .
- Pražmo, E. J., Kwaśny, M., Łapiński, M., Mielczarek, A. J. A. i. c., & University, e. m. o. o. W. M. (2016). Photodynamic Therapy As a Promising Method Used in the Treatment of Oral Diseases. *25*(4), 799-807 .
- Rodríguez-Cerdeira, C., Martínez-Herrera, E., Carnero-Gregorio, M., López-Barcenas, A., Fabbrocini, G., Fida, M., . . . González-Cespón, J. L. J. F. i. M. (2020). Pathogenesis and clinical relevance of *Candida* biofilms in vulvovaginal candidiasis. *11*, 2884 .
- Romo, J. A., & Kumamoto, C. A. J. J. o. F. (2020). On commensalism of *Candida*. *6*(1), 16 .
- Saini, R., & Poh, C. J. O. d. (2013). Photodynamic therapy: a review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders. *19*(5), 440-451 .
- Sakima, V. T., Barbugli, P. A., Cerri, P. S., Chorilli, M., Carmello, J. C., Pavarina, A. C., & Mima, E. G. d. O. J. M. (2018). Antimicrobial photodynamic therapy mediated by curcumin-loaded polymeric nanoparticles in a murine model of oral candidiasis. *23*(8), 2075 .

- Scwingel, A. R., Barcessat, A. R. P., Núñez, S. C., Ribeiro, M. S. J. P., & Surgery, L. (2012). Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients. *30*(8), 429-432 .
- Teixeira, I. S., Leal, F. S., Tateno, R. Y., Palma, L. F., Campos, L. J. P., & Therapy, P. (2021). Photobiomodulation therapy and antimicrobial photodynamic therapy for orofacial lesions in patients with COVID-19: a case series. *34*, 102281 .
- Wiench, R., Skaba, D., Stefanik, N., Kępa, M., Gilowski, Ł, Cieślak, G., . . . therapy, p. (2019). Assessment of sensitivity of selected *Candida* strains on antimicrobial photodynamic therapy using diode laser 635 nm and toluidine blue–In vitro research. *27*, 241-247 .
- Zheng, B.-Y., Lin, T., Yang, H.-H., Huang, J.-D .J. D., & Pigments. (2013). Photodynamic inactivation of *Candida albicans* sensitized by a series of novel axially di-substituted silicon (IV) phthalocyanines. *96*(2), 547-553 .