	مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية المجلد: (41)	العدد: 3 (2025)	الصفحات: (169-186)

تقييم فعالية العلاج الضوئي الحركي في تدبير داء المبيضات البيض الفموي

حسين سليمان*[1] **عمار مشلح[2]** **عبير الكفري[3]**

*[1] طالب دكتوراه – قسم طب الفم – كلية طب الأسنان – جامعة دمشق.

[2] أستاذ دكتور في قسم طب الفم – كلية طب الأسنان– جامعة دمشق.

[3] أستاذ دكتور في قسم الطب المخبري– كلية الطب البشري–جامعة دمشق.

الملخص:

هدف البحث: يهدف هذا البحث إلى تقييم فعالية العلاج الضوئي الحركي PDT مع أزرق الميتيلين باستخدام ديود ليزر في علاج داء المبيضات البيض الفموي.

المواد والطرائق: تألفت عينة الدراسة السريرية من (11) مريضاً (7 ذكور،4 إناث) من المرضى المراجعين لقسم طب الفم في كلية طب الأسنان جامعة دمشق، حيث تلقى المشاركون في الدراسة ممن تم تشخيص داء المبيضات البيض الفموي لديهم سريرياً ومخبرياً، 6 جلسات من العلاج الضوئي الحركي مع أزرق الميتيلين (450 µg/mL) ولمدة 10 دقائق قبل التعريض، ثم تم تعريض الآفة لضوء ديود ليزر بطول موجة 650 نانومتر وذلك بمعدل جلستين أسبوعياً لمدة 20 يوم. تم أخذ العينات المخبرية من منطقة الآفة وكذلك أخذ صور للآفة قبل العلاج وعند نهايته ثم بعد (15,30,60 يوم) كفترة متابعة وتم التقييم حسب مشعرات الالتهاب. الوحدات المشكلة للمستعمرات CFU تم زرعها وقياسها على أوساط آغار سابورو. تمت دراسة البيانات باستخدام اختبار T test للعينات المقارنة .

النتائج: أظهرت الدراسة الحالية أن العلاج الضوئي الحركي قد قلل بشكل ملحوظ من المستعمرات الفطرية عند نهاية المعالجة وكذلك خلال فترات المتابعة (15,30,60 يوم) بعد العلاج . كما أظهر هذا العلاج نجاحاً في التخفيف من حجم الآفة وكذلك التقليل من الأعراض السريرية عند نهاية المعالجة وخلال فترات المراقبة.

الاستنتاجات: هذه الدراسة السريرية تقترح أن PDT يقلل من الحمل الفطري ويخفف من درجة الحالة الالتهابية عند المرضى الذين يعانون من داء المبيضات البيض الفموي .

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

تاريخ الإيداع: 2022/5/15 تاريخ القبول: 2022/8/9

حقوق النشر: جامعة دمشق – سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب **CC BY-NC-SA**

ISSN: 2789-7214 (online)

http://journal.damascusuniversity.edu.sy

Evaluation of the Photodynamic Therapy in The Treatment of Oral Candidiasis

Husen Sliman*[1] Ammar Mashlah[2] Abeer Alkafri[3]

*[1] PhD student, Department of oral Medicine-Faculty of dentistry- Damascus university.
[2] Professor, Department of oral Medicine -Faculty of dentistry- Damascus university.
[3] Professor, Department of laboratory Medicine-Faculty of medicine- Damascus university.

Abstract:

Aim of the study: This research aimed was to evaluate the effective of photodynamic therapy PDT with methylene blue MB using Diode laser in the treatment of Oral Candidiasis.

Materials and methods: A total of 11 patients (7males and 4 females) were consisted in this clinical study, selected from the oral medicine clinic at Faculty of Dentistry, Damascus University. participants with clinical and microbiological diagnoses of type Oral Candidiasis received six sessions of PDT with MB (450µg/mL), and after 10 min of application, were illuminated by light emitting-diode light at 650 nm two times a week for 20 days. Mycological cultures were taken from the infected area and standard photographs of the cases were taken at baseline (day 0), at the end of the treatment and at the follow-up time intervals (days 15 , 30 and 60) and the evaluation was according to inflammatory index. The colony-forming units (CFU) were cultured and quantified on Sabouraud agar tubes. Data were analysed by paired-samples T test.

Results: At the end of the treatments and on)15, 30, and 60 day) of the follow-up period, CFU were significantly reduced. Also PDT showed clinical efficiency to decrease the oral lesion and clinical symptoms at the end of the treatments and on day 30 and 60 of the follow-up period.

Conclusions: This clinical study suggests that PDI can reduce fungal load and decrease the inflammation degree in patients with Oral Candidiasis.

Keywords: Candida, Oral Candidiasis, Methylene Blue, Photodynamic Therapy, Diode Laser.

Submitted: 15/5/2022 Accepted: 9/8/2022
Copyright: Damascus University Syria.
The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

المقدمة:

في العقود الأخيرة، يعتبر انتشار الإنتانات الفطرية متزايداً حيث يعتبر داء المبيضات البيض الفموي واحداً من أكثر أمراض الغشاء المخاطي الفموي شيوعا وذلك لعدة أسباب، مثل استخدام الأدوية المثبطة للمناعة، والصادات الحيوية واسعة الطيف والإجراءات الجراحية (Iyer, Gujjari *et al*. 2022, p:33) (Wiench *et al*., 2019 P:242). يمكن أن تسبب العوامل الممرضة مثل فطور المبيضات البيض Candida albicans إنتانات في الجلد والأغشية المخاطية والإنتانات الفطرية الاجتياحية وخاصة عند المرضى المضعفين مناعيا، حيث أن هذه الإنتانات عند هؤلاء المرضى مرتبطة غالباً بمعدلات عالية للاعتلالات والوفيات (Millsop & Fazel, 2016 P:488). 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 P:1081).

داء المبيضات البيض الفموي:

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 P:488; Romo & Kumamoto, 2020 P:16). 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 متحرك –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 ومضادات الالتهاب الستيروئيدية (Gallè *et al*., 2011;P:379, Romo & Kumamoto, 2020 P:16).

أشكاله:

هناك 3 أشكال رئيسية لداء المبيضات الفموي وهي: 1– الشكل الغشائي الكاذب(Pseudomembranous) الذي يظهر بشكل لويحة بيضاء و التي تزول بالاحتكاك على باطن مخاطية الشدق والحنك واللسان والبلعوم الفموي. 2– الشكل الحمامي(erythematous) الذي يدعى التهاب الفم المسبب بالتعويضات المتحركة Denture Stomatitis (DS) ويشاهد عادة عند المسنيين (الرجال كبار السن) الذين يستخدمون الاجهزة المتحركة، وخاصة العلوية، يظهر شكل حمامي بدون لويحة. 3– داء المبيضات فرط التصنعي (Hyperplasic Candidiasis): عبارة عن خمائر مزمنة Chronic Yeast تسبب ثخانة بشروية بحيث تبدو كآفات بيضاء لا تزول بالاحتكاك، ويجب تفريقها عن الطلاوة (Hellstein, Marek, & Pathology, 2019 P:26). 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 P:2)، فعلى سبيل المثال دواء أمفوتيرسين B (Amphotericine B) المكتشف في 1950s أصبح الخيار العلاجي للمرضى المثبطين مناعياً المصابين بالإنتانات الفطرية، وكذلك دواء الفلوكانازول (أنتج عام 1988) استعمل بشكل واسع لعلاج الإنتانات الفطرية (Rodríguez-Cerdeira *et al*., 2020 P:2884)، ولكن على

الرغم من ذلك فإن المقاومة لهذا الدواء يمكن أن تحد من استخدامه في المستقبل. إن الفشل في معالجة الإنتانات الفطرية عند المرضى المثبطين مناعياً عائد إلى الفعالية الدوائية الفطرية للمركبات الأزولية (Gonzales & Maisch, 2012;P:2 Nobile & Johnson, 2015 P:73).

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 P:515). 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 إنتانات موضعية على الجلد أو ضمن الحفرة الفموية (Sakima *et al.*, 2018 P:2075). **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 P:445)**. 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;P:44, Prażmo, Kwaśny, Łapiński, Mielczarek, & University, 2016;P:803, Sakima *et al.*, 2018P:2075). العلاج الضوئي الحركي Photodynamic Therapy (PDT) ويدعى أيضاً العلاج الضوئي الحركي المضاد للميكروبات Antimicrobal Photodynamic Therapy (aPDT)، هي طريقة علاجية جديدة نسبياً للقضاء على الفطريات (Calixto *et al.*, 2019;P:1 Calzavara,Pinton *et al.*, 2012P:515). في هذه الطريقة طاقة المصدر الضوئي تمتص من قبل المحسس الضوئي photosensitizer (PS) حيث يحول الطاقة إلى أوكسجين مؤدياً لتشكل أنواع الأوكسجين التفاعلي (Alves *et al.*, 2020;P:104 Calixto *et al.*, 2019P:5). هذه الأنواع تدمر العضيات الحيوية عن طريق التوتر التأكسدي (الإجهاد التأكسدي) (Calzavara,Pinton *et al.*, 2012 P:515). ومفيدة في علاج العديد من الأمراض الفموية مثل أمراض النسج حول السنية (Akram *et al.*, 2016 P:139)، الحزاز المنبسط (Lyon, Moreira, de Moraes, dos Santos, & de Resende, 2011P:268)، والعديد من الآفات المخاطية الفموية (Du *et al.*, 2021;P:3, Teixeira *et al.*, 2021P:5).تم استخدام أملاح الفينوتيازين (Phenothiazinium Salts) سريرياً في سياق العلاج الضوئي الحركي ومن أهم هذه الأملاح استخداماً صبغة أزرق الميثيلين methelyne blue وذلك لفعاليته في تخريب الأغشية الحيوية والبنى الخلوية للفطريات وكذلك عدم وجود سمية سريرية (Du *et al.*, 2021;P:3, Liu, Tang, Sun, & Gao, 2019P:317). في دراسة سريرية قام بها Alves عام 2018 (Alves *et al.*, 2018 p:168) في البرازيل لتقييم فعالية العلاج الضوئي الحركي باستخدام الفوتوديثازين Fhotodithazine 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 p:602). في دراسة Alrabiah في السعودية عام 2019 لمقارنة فعالية العلاج

الضوئي الحركي مع أزرق الميتيلين 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 p:98). وفي دراسة De Sennaفي البرازيل عام 2018 لمقارنة PDT مع الميكونازول الموضعي لعلاج الDS كانت الطريقتين فعالتين في تخفيف المستعمرات الفطرية ولكن كان الميكونازول أفضل في تخفيف الأعراض السريرية حتى 30 يوم بعد المعالجة de (Senna *et al*.,) 2018 p:212). بينما في دراسة Maciel عام 2015 كان الميكونازول أفضل من العلاج الضوئي الحركي سريرياً ومخبرياً خلال فترة متابعة 15 يوم (Maciel *et al*., 2016 p:28). في دراسة (Scwingle) وزملائه علم 2012 في البرازيل لدراسة تأثير المعالجة الضوئية الحركية في علاج المبيضات البيض الفموية عند مرضى الإيدز، كان الفلوكانوزول فعال ولكنه لم يمنع عودة الإصابة بالمبيضات لفترة قصيرة، أما في مجموعة PDT اظهرت غياباً للمبيضات وعدم عودتها حتى اليوم ال30 بعد المعالجة (Scwingel, Barcessat, Núnez, Ribeiro, & Surgery, 2012P:429).

أهداف البحث:

1. التقييم السريري لفاعلية العلاج الضوئي الحركي باستخدام ليزر ديود 650 نانومتر مع أزرق الميتيلين في علاج داء المبيضات البيض الفموي.
2. التقييم المخبري لفاعلية العلاج الضوئي الحركي باستخدام ليزر ديود 650 نانومتر مع أزرق الميتيلين للتأثير على النمو الفطري في المخاطية الفموية عند مرضى داء المبيضات البيض الفموي.

المواد و الطرائق

تصميم الدراسة:

دراسة سريرية تجريبية

مجتمع الدراسة: المرضى الذين يعانون من داء المبيضات البيض الفموي من النمط الغشائي الكاذب، من المراجعين لكلية طب الأسنان في جامعة دمشق خلال الفترة بين شباط 2021 وكانون الأول 2021.

عينة الدراسة: تتضمن عينة الدراسة 11 مرضىً 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. المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي او الشعاعي. المرضى المضعفين مناعياً مثل مرضى الإيدز ومرضى زرع الكلية. قصة حساسية للضوء.

مواد الدراسة:

- أدوات الفحص السريري: مرآة، ومسبر، وملقط، وكمامة، وقفازات.
- أزرق الميتيلين بتركيز µg/ml (450).
- 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: ماسحات قطنية معقمة من أجل أخذ العينات، مصل فيزيولوجي معقم 0,9%، سلايدات وسواتر زجاجية، أوساط زرع فطرية، أنابيب زجاجية 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 في المخاطية، غياب الحليمات الخيطية، مناطق محمرة بدرجات متفاوتة في المخاطية، وذلك في احدى مناطق المخاطية الخدية أو ظهر اللسان أو قبة الحنك مع تشكل لويحات بيضاء، 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 أخذ موافقتهم للمشاركة كمتطوعين في الدراسة حيث وقعوا على استمارة مكتوبة للمشاركة. مجموعة الدراسة: خضع المرضى لصبغة أزرق الميتيلين µg/ml (450). خلال عشر دقائق (فترة ماقبل التعريض) تم تطبيقها بمسحات قطنية عقيمة على منطقة الافة الشكل (2). ثم التعرض لشعاع الليزر Wavelength 650 nm ، fluence of 8 j/cm^2، P=100 mw، 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(بفاصل زمني يومين 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 اكثر من 50% من الآفة، (3) تحسن جزئي أقل من 50% من الآفة، (4) بقاء الآفة كما هي أوالنكس كما كانت عليه (Du *et al.*, 2021P:3) حيث تم أخذ صور فوتوغرافية للحالات في كل مرحلة من مراحل العمل.

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 ماسحات قطنية عقيمة من منطقة الافة 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 p:330).

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 أومقببة، وتم عد المستعمرات بشكل مباشر وتسجيل القيم.

النتائج:

تضمنت الدراسة 11 مريض من مرضى داء المبيضات البيض الفموي من النمط الغشائي الكاذب (7 ذكور و4 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 الافة مع تحسن الأعراض مثل حس الحرقة والرائحة الفموية، كما تم تسجيل حالات النكس الحاصلة خلال فترات المعالجة. بلغ عدد المرضى 7 ممن كان لديهم شفاء كامل (درجة 1) بعد العلاج مباشرة وذلك بنسبة 63,63% و3 مرضى بتحسن أكثر من 50% للآفة (درجة 2) بنسبة 27,27%. بقيت النسب على حالها بعد العلاج بمدة 15 يوم، بينما بعد 30 يوم أصبح عدد المرضى بشفاء كامل 5 مرضى بنسبة 45,45% مع 6 مرضى بتحسن أكثر من 50% بنسبة 54,54%. أما بعد العلاج بمدة 60 يوم بلغ عدد المرضى بشفاء كامل 5ومثلهم بتحسن أكثر من 50% مع مريض واحد بتحسن أقل من 50% بنسبة 9,09%. 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 5 بمستعمرات غير معدودة (درجة 5) بنسبة 45,45% مع 6 عينات بمستعمرات معدودة أكثر من 100 مستعمرة (درجة 4) بنسبة 54,54%.

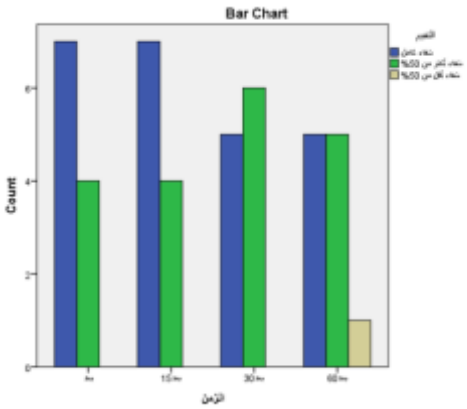
جدول (1) نتائج اختبار T test للمقارنة بين فترات المتابعة في التقييم السريري

Paired Samples Test

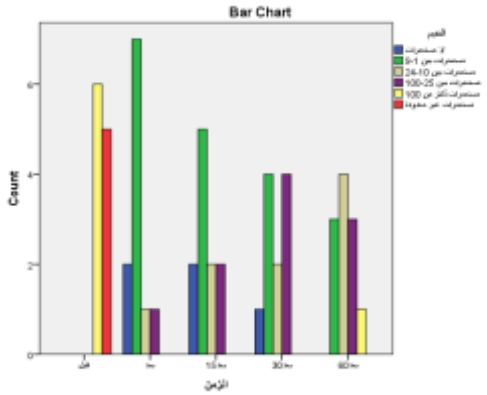
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 2	after - thirty	-.182	.405	.122	-.454	.090	-1.491	10	.167
Pair 3	after - sixty	-.273	.467	.141	-.587	.041	-1.936	10	.082

جدول (1) نتائج اختبار T test للمقارنة بين فترات المتابعة في التقييم المخبري

Paired Samples Test									
		Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	before - after	3.364	1.120	.338	2.611	4.116	9.960	10	.000
Pair 2	before - fifteen	3.091	1.044	.315	2.389	3.793	9.815	10	.000
Pair 3	before - thirty	2.636	1.206	.364	1.826	3.447	7.250	10	.000
Pair 4	before - sixty	2.273	1.191	.359	1.473	3.073	6.330	10	.000



الشكل (3) النسب المئوية للتقييم السريري خلال فترات المتابعة



الشكل (4) النسب المئوية للتقييم المخبري خلال فترات المتابعة

الشكل (5) التطور السريري خلال فترات المتابعة للحالتين (1، 2) ضمن مجموعة الدراسة

الشكل (6): حجم تشكل المستعمرات الفطرية

أما بعد العلاج مباشرة كان عدد العينات من دون أي نمو فطري (درجة 0) عينتين اثنتين بنسبة 18,18% مع 7 عينات بتقييم (درجة 1) بنسبة 63,63%، وعينة واحدة لكل من (الدرجة)2 و(الدرجة 3). فيما كان عدد العينات المأخوذة من المرضى (2، 5، 2، 2) بدرجات (0، 1، 2، 3) على التوالي وذلك بعد 15 يوم من المعالجة. في اليوم 30 بعد المعالجة كان عدد العينات (1، 4، 2، 4) بنسب (9,09%، 36,36%، 18,18%، 36.36%) بترتيب درجات (0، 1، 2، 3) على التوالي. فيما كانت النسب (27,27%، 36,36%، 27,27%، 9,09%) بدرجات (1، 2، 3، 4) على التوالي وذلك بعد 60 يوم من المعالجة. وذلك بما يتوافق مع النتائج السريرية. تم مقارنة النتائج السريرية والمخبرية بين كل من قبل العلاج وكل فترة من فترات المتابعة بعد العلاج باستخدام تحليل ت ستودينت بالبرنامج الإحصائيSPSS 23. أظهرت نتائج المقارنة فروق ذات دلالة إحصائية بين الفترات المدروسة جدول(1) جدول (2) مما يدل على فعالية العلاج الضوئي الحركي في معالجة داء المبيضات البيض الفموي وكذلك تقليل الحمل الفطري عند هؤلاء المرضى.

المناقشة:

تعد الأدوية التقليدية المضادة للفطور ذات فعالية مثبتة ذات بروتوكول واضح للاستخدام، بينما PDT لاتزال قيد الدراسة والتطوير للوصول لبروتوكول علاجي ثابت. في هذه الدراسة اخترنا صباغ أزرق الميثيلين MB لكونه أظهر فعالية واضحة في التأثير في علاج الانتانات الفموية عند استخدامه مع الليزر الأحمر، إضافة إلى أنه متوافر و منخفض التكلفة المادية (Tang *et al.*, 2020P:235). فيما يتعلق بالفطريات كعوامل ممرضة للإنسان فإن عائلة المبيضات Candida تعد الأكثر تسبباً في هذا النوع من الإصابة، وتعد عائلة المبيضات Candida مجموعة تصنيفية عادة ما يتم تعريفها ب (الخمائر) والتي لا يمكن اعتبارها أن لديها دورة حياة جنسية (لا جنسية) (Romo & Kumamoto, 2020P:443). تضم المبيضات Candida أكثر من 350 نوع لكن فقط القليل منها ممكن أن يتسبب بالإمراضية عند الإنسان (Millsop & Fazel, 2016P:75). إن الإصابات الناتجة عن المبيضات يشار إليها بشكل عام بداء المبيضات البيض. من الأنواع المعروفة عند الأنسان Candida Albicans والتي تعتبر الأكثر انتشاراً سواء في الحالة الطبيعية أو المرضية (Romo & Kumamoto, 2020P:443). أجريت في السنوات الأخيرة دراسات مكثفة لتقييم فعالية PDT في تدبير بعض الأمراض الجهازية والإصابات الموضعية. تم بحث العلاج الضوئي الحركي PDT في علاج السرطانات (Allison, Bagnato, Cuenca, Downie, & Sibata, 2006 P:38)، والإصابات الجرثومية (Usacheva, Teichert, Biel, Medicine, & Surgery, 2001P170)، والفيروسية (Mohr, Lambrecht, & Selz, 1995P:73)، والطفيلية (Kassab, Amor, Jori, Coppellotti, & Sciences, 2002P:560). إن معالجة داء المبيضات البيض الفموي بمضادات الفطريات الموضعية

يعطي نتائج علاجية مؤقتة للحالة، ولكن النكس مشكلة عامة خاصة في حالات ضعف المناعة (Pozio, Guarino, Pignata, & Morales, 1996P:1337). المقاومة فطرية ضد الميكروبات يمكن أن تحدث نتيجة الاستخدام المتكرر للأدوية (Cross *et al*., 2004;P:352, Pozio *et al*., 1996P:1337; Verma, Maheshwari, Singh, & Chaudhari, 2012P:124). لذلك كان من الضروري إيجاد طرق بديلة لتدبير هذه الميكروبات. هناك عدة بروتوكولات ل PDT تجاه المبيضات البيض. أغلب الدراسات كانت مخبرية (Daliri *et al*., 2019;P:193, Paz-Cristobal *et al*., 2014;P:35, Wiench *et al*., 2019P:241) مع عدد قليل من الدراسات التجريبية على حيوانات التجربة (Kömerik *et al*., 2003;P:932, Sakima *et al*., 2018P:2075)، وعدد قليل من الدراسات السريرية (Du *et al*., 2021;P:3, Maciel *et al*., 2016;P:28, Scwingel *et al*., 2012P:429). إن آلية العلاج الضوئي الحركي في تدمير الفطريات تكون من خلال نفوذية الجدار الخلوي والغشاء الحيوي بال PDT المنتج للأوكسجين الوليد والجذور المؤكسدة الحرة التي تسمح للصباغ (المحسس الضوئي) بالدخول عميقاً ضمن الخلية. تكون الفطريات محاطة بجدار خلوي منيع يتألف بشكل أساسي من بوليميرات عديدات السكريد القابلة للذوبان وغير القابلة للذوبان، مثل، الكيتين (chitin) بيتا غلوكان (beta-glucans) والغليكوبروتينات (glycoproteins) (Gonzales & Maisch, 2012P:2). وكقاعدة عامة، الامتصاص الخلوي يتأثر بشكل سلبي بالخاصية الدهنية الكارهة للماء وإيجابياً بالخاصية المحبة للماء مع وجود مجموعات الشحن الالكتروني (Alves *et al*., 2018P:170). في الامتصاص اللاحق، المحسس الضوئي يتوزع على الحجرات الهدف تحت الخلوية (targets subcellular) حيث أن نمط تحديد الموقع الهدف بالغ الأهمية لأن المواقع الهدف المجاورة للمحسس الضوئي لديها احتمالية أكبر لأن تكون من ضمن العملية الضوئية تبعاً لفاعلية أنواع الأوكسجين التفاعلي (ROS) العالية وقصر زمنها (Calzavara,Pinton *et al*., 2012P:515). في وقت لاحق فإن الصباغ الضوئي يخرب (يدمر) العضيات داخل الخلية مثل الليزوزيمات، المينوكوندريا، والنويات مؤدياً إلى موت الخلية (Dias *et al*., 2020P:44). إن تعدد المواقع الخلوية الهدف في الفطريات يجب أن يقلل من خطر انتقائية السلالات المقاومة للضوء وهذا الخطر أيضاً يجب أن يتقلص للحد الأدنى من خلال انخفاض التأثيرات المطفرة للعلاج الضوئي الحركي (Dias *et al*., 2020;P:44 Maliszewska *et al*., 2017P:1085). نتائج هذه الدراسة تتوافق مع دراسات سريرية أخرى في معالجة الفطريات الفموية المسببة بالمبيضات البيض (de Senna *et al*., 2018;P:212, Du *et al*., 2021;P:3 Scwingel *et al*., 2012P:429). بينما أظهرت نتائج دراسة Maciel وزملائه فعالية للميكونازول أفضل مقارنة معPDT (Maciel *et al*., 2016P:28) حيث استخدموا أزرق الميثيلين MB بتركيز (100) µg/ml بزمن 5 دقائق قبل التعريض ثم التعريض بليزر ديود بطول موجة 660 نانومتر لجلسة واحدة فقط، وربما كان هذا أحد أسباب الاختلاف مع نتائج دراستنا، وكذلك فإن دراسة Maciel وزملائه كانت لعلاج داء التهاب الفم بالأجهزة التعويضية المسبب بالمبيضات البيض. العلاج الضوئي الحركي PDT المعتمد على المصدر الضوئي والمحسس الضوئي يمكن أن يصبح بروتوكول معتمد لعلاج داء المبيضات البيض الفموي. هناك حاجة ملحة لإيجاد معالجة فعالة غير راضة مضادة للفطريات عند المرضى المضعفين مناعياً والمرضى كبار السن، وال PDT لديه هذه المعايير من إجراءات التطبيق السهلة ضمن الحفرة الفموية وعدم التسبب بأي ألم أو أي رد فعل غير مرغوب فيه في النسج المطبق عليها هذا العلاج.

الاستنتاجات:

تخلص هذه الدراسة إلى أن العلاج الضوئي الحركي PDT قادر على المعالجة السريرية للآفة الفطرية عند مرضى داء المبيضات البيض وهذا مهم لتحسين نمط الحياة اليومية لدى هؤلاء المرضى وكذلك تجنيبهم استخدام الأدوية المضادة للفطور التقليدية. PDT كذلك قادر على تخفيف مستعمرات المبيضات البيض Candida Albicans والحمل الفطري في الحفرة الفموية عند هؤلاء المرضى. هذه الدراسة تقترح أن العلاج الضوئي الحركي PDT مع أزرق الميتيلين MB له احتمالية أن يكون علاج : فعال – غير سام – بسيط – غير مكلف – قابل للإعادة والتكرار لداء المبيضات البيض الفموي. وتقترح دراسات سريرية أشمل بعينات أكبر للوصول لبروتوكول واضح للعلاج.

References:

1. Akram, Z., Al-Shareef, S. A. A., Daood, U., Asiri, F. Y., Shah, A. H., AlQahtani, M. A., . . . surgery, l. (2016). Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against periodontal pathogens in periodontal disease: a systematic review. *34*(4), 137-149.
2. Allison, R. R., Bagnato, V. S., Cuenca, R., Downie, G. H., & Sibata, C. H. (2006). The future of photodynamic therapy in oncology.
3. Alrabiah, 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.
4. 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.
5. Alves, F., Carmello, J. C., Alonso, G. C., de Oliveira Mima, E. G., Bagnato, V. S., Pavarina, A. C. J. P., & Therapy, P. (2 .(020A randomized clinical trial evaluating Photodithazine-mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy as a treatment for Denture stomatitis. *32*, 102041 .
6. 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), 1-17 .
7. Calzavara-Pinton, P., Rossi, M. T., Sala, R., Venturini, M. J. P., & photobiology. (2012). Photodynamic antifungal chemotherapy. *88*(3), 512-522 .
8. Cross, L. J., Williams, D. W., Sweeney, C. P., Jackson, M. S., Lewis, M. A., Bagg, J. J. O. S., Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology,, & Endodontology. (2004). Evaluation of the recurrence of denture stomatitis and Candida colonization in a small group of patients who received itraconazole. *97*(3), 351-358 .
9. 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 .
10. 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 .
11. 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 .
12. 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 .
13. 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 .
14. 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 .
15. Gonzales, F. P., & Maisch, T. J. F. b. (2012). Photodynamic inactivation for controlling Candida albicans infections. *116*(1), 1-10 .
16. Hellstein, J. W., Marek, C. L. J. H., & Pathology, n. (2019). Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *13*(1), 25-32

17. Iyer, M. S., et al. (2022). "Development and Evaluation of Clove and Cinnamon Supercritical Fluid Extracts-Loaded Emulgel for Antifungal Activity in Denture Stomatitis. "Gels 8(1): 33**.**
18. Kassab, K., Amor, T. B., Jori, G., Coppellotti, O. J. P., & Sciences, P. (2002). Photosensitization of Colpoda inflata cysts by meso-substituted cationic porphyrins. *1*(8), 560-564 .
19. 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 .
20. 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 .
21. 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 .
22. 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 .
23. 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 .
24. Millsop, J. W., & Fazel, N. J. C. i. d. (2016). Oral candidiasis. *34*(4), 487-494 .
25. Mohr, H., Lambrecht, B., & Selz, A. J. I. i. (1995). Photodynamic virus inactivation of blood components. *24*(1-2), 73-85 .
26. Nobile, C .J., & Johnson, A. D. J. A. r. o. m. (2015). Candida albicans biofilms and human disease. *69*, 71-92 .
27. Olsen, I. J. A. O. S. (1974). Denture stomatitis occurrence and distribution of fungi. *32*(5), 329-333 .
28. Paz-Cristobal, M., Royo, D., Rezusta, A., Andrés-Ciriano, E., Alejandre, 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 .
29. Pozio, E., Guarino, A., Pignata, C., & Morales, M. A. G. J. C. I. D. (1996). Possible development of resistance to fluconazole during suppressive therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *23*, 1337-1338 .
30. Prażmo, 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 .
31. 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 .
32. Romo, J. A., & Kumamoto, C. A. J. J. o. F. (2020). On commensalism of Candida. *6*(1), 16 .
33. 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 .
34. Sakima, V. T., Barbugli, P. A., Cerri, P. S., Chorilli, M., Carmello, J. C., Pavarina, A. C., & Mima, E. G. d. O. J. M. (2 .(018Antimicrobial photodynamic therapy mediated by curcumin-loaded polymeric nanoparticles in a murine model of oral candidiasis. *23*(8), 2075 .
35. Scwingel, A. R., Barcessat, A. R. P., Núnez, 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 .
36. Tang, F., Gao, F., Xie, W., Li, S., Zheng, B., Ke, M., & Huang, J. J. C. P. (2020). Carboxymethyl chitosan-zinc (II) phthalocyanine conjugates: Synthesis ،characterization and photodynamic antifungal therapy. *235*, 115949 .

37. 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 .
38. Usacheva, M. N., Teichert, M. C., Biel, M. A. J. L. i. S., Medicine, M. T. O. J. o. t. A. S. f. L., & Surgery. (2001). Comparison of the methylene blue and toluidine blue photobactericidal efficacy against gram-positive and gram-negative microorganisms. *29*(2), 165-173 .
39. Verma, S. K., Maheshwari, S., Singh, R. K., & Chaudhari, P. K. J. N. j. o. m. s. (2012). Laser in dentistry: An innovative tool in modern dental practice. *3*(2), 124 .
40. Wiench, R., Skaba, D., Stefanik, N., Kępa, M., Gilowski, Ł., Cieślar, 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.

	تقييم فعالية العلاج الضوئي الحركي في تدبير داء المبيضات البيض الفموي	سليمان، مشلح، والكفري