

ANTİBİYOTİK ARAYIŞINDA FOTOANTİMİKROBİYALLER VE FOTODİNAMİK ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

Gülay BÖREKÇİ¹, Elif A. ERDOĞAN ELİUZ²

¹Mersin Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, MERSİN

²Mersin Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, MERSİN

ÖZET

Enfeksiyon hastalıkları, insanlardaki ölüm nedenleri arasında hala ilk sıralarda yer almaktadır. Enfeksiyon hastalıklarında kullanılan antibiyotiklere karşı son yıllarda hızla gelişen direnç bu hastalıkların tedavisini güçleştirmektedir. Bu dirence rağmen yeni antibiyotiklerin keşfi ve geliştirilmesi aynı hızla devam edememektedir. Bu nedenle antibiyotiklere direnç kazanan mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal stratejiler geliştirmek zorunlu hale gelmiştir.

Fotodinamik antimikrobiyal tedavi bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde uygulanan non-invazif bir yaklaşım olup, mikroorganizmada hücre içi organelleri ve biyomolekülleri fotohasar yoluyla etkileyerek sitotoksik etki meydana getirmektedir. Bu yöntemde fotosensitizer bir bileşiğin uygun dalga boyundaki bir ışıkla uyarılması sonucu oksidatif hasar oluşturularak (reaktif oksijen türleri (ROS) ve tekil (singlet) oksijen gibi) mikroorganizma hücrelerinin öldürülmesi hedeflenmektedir. Bu yaklaşım geleneksel direnç mekanizmalarını ortadan kaldırarak, direnç gelişmesini engellemektedir. Son yıllarda antibiyotik direnç sorununa farklı bir çözüm olarak gösterilerin fotodinamik antimikrobiyal tedaviye olan ilgi artmış ve enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaç arayışları hız kazanmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, fotoantimikrobiyal ajanlar, fotodinamik antimikrobiyal tedavi, fototoksitesite

SUMMARY

Photoantimicrobials and Photodynamic Antimicrobial Therapy in Search of Antibiotics

Infectious diseases are still among the leading causes of death in humans. Recently, growing resistance against antibiotics used in infectious diseases complicated the treatment of these diseases. Despite this resistance, the discovery and development of new antibiotics could not continue simultaneously. Therefore, the development of antimicrobial strategies has become necessary against microorganisms which gained resistance to antibiotics.

Photodynamic antimicrobial therapy is a non-invasive approach for treatment of infections caused by bacteria, viruses, fungi and parasites. It causes cytotoxic effect by photodamage of intracellular organelles and biomolecules in microorganism. This method aims to kill microorganism cells by creating oxidative damage (such as reactive oxygen species (ROS) and singlet oxygen) as a result of inducing a photosensitizer compound with a light of appropriate wavelength. This approach prevents resistance development by abolishing traditional resistance mechanisms. In recent years, as a different solution to the problem of antibiotic resistance, the interest in photodynamic antimicrobial treatment has increased and the search for new drugs that can be used in the treatment of infections has accelerated.

Keywords: antibiotic resistance, photoantimicrobial agents, photodynamic antimicrobial therapy, phototoxicity

GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıkları tüm dünyada hala ölümlerin önemli nedenleri arasında

yer almaktadır⁽⁴⁹⁾. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlara karşı son yıllarda hızla gelişen direnç bu hastalıkların tedavisinde başarı-

İletişim adresi: Gülay Börekçi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, MERSİN
Tel: (0324) 361 00 01 / 4223; GSM: (0532) 7226712
e-posta: gulay_borekci@yahoo.com
Alındığı tarih: 13.10.2017, Yayına kabul: 01.12.2017

sızlıklara neden olmaktadır⁽¹⁷⁾. Antibiyotikleri gereksiz yere kullanma, yan etkilerinde ve tedavi maliyetlerindeki artış, giderek artan direnç sorunu, yeni molekül bulmada sıkıntılar ve araştırma kaynaklarının azlığı antimikrobiyal ilaçlarla tedavide son yıllarda giderek artan sorunlar olarak bildirilmektedir. Antibiyotik direncinin en önemli nedeni antibiyotik tüketiminin artmasıdır. Günümüzde direnç sorunu antibakteriyellerin aşırı ve uygunsuz kullanımıyla hız kazanmış ve toplum sağlığı, hayvansal üretim ve çevre sağlığı için küresel bir tehdit haline gelmiştir⁽⁴⁵⁾. Her yıl tüm dünyada antibiyotik direncine bağlı 700,000 ölüm meydana geldiği tahmin edilmektedir⁽¹⁷⁾. 2000 ve 2010 yılları arasında yapılan araştırmada, antibiyotik tüketiminin eski yıllara göre % 36 arttığı ve bu artışın % 76'sının Güney Afrika, Brezilya, Rusya, Hindistan ve Çin'de olduğu belirtilmiştir. Kullanım oranları yine bu yıllar arasında en fazla artış gösteren antibiyotikler ise karbapenemler ve polimiksinler (sırasıyla % 45 ve % 13) olmuştur. Bununla birlikte piyasaya sürülen antibiyotikler, enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede tedavi hızına yetişmekte yetersiz kalmaktadır. Üretilen antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların hızla direnç kazanması ve enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalitedeki artış yeni antimikrobiyal ajanların araştırılmasına neden olmaktadır^(45,47).

Günümüzde kullanılan antibiyotiklerin çoğunun etki mekanizması mikroorganizmaların belirli bölgelerini (hücre duvarı, proteinler, nükleik asitler gibi) hedef alarak hasara uğratmak şeklindedir ve yeni kullanıma giren antibiyotiklerin etki mekanizmalarının çoğu da kullanılan bu antibiyotiklerden farklılık göstermemektedir⁽⁵¹⁾. Bununla birlikte bakteriler kullanılan bu

yeni antibiyotiklere karşı, antibiyotiğin hedef teşkil ettiği yapılarda değişiklik yaparak bir süre sonra direnç kazanmaktadır. Mikroorganizmaların antibiyotiklerle tedavisi sonrasında da hücrelerin parçalanması ile ortaya çıkan lipopolisakkaridler, proinflatuvar sitokinlerin salınmasına neden olarak doku hasarına neden olmakta ve bu antibiyotiklerin kullanımını sınırlamaktadır⁽²⁷⁾. Ayrıca metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. ile çoklu ilaç direnci gösteren *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisi zor olduğundan; bu bakteriler yeni antimikrobiyal ajanların en önemli hedefleri arasında yer almaktadır^(2,40,42).

Fotodinamik antimikrobiyal tedavi (FDAT) son yıllarda bakteriler, virüsler ve mantarlar tarafından meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde uygulanan non-invazif bir yaklaşım olup, antibiyotiklerin kullanımına alternatif olabilecek yeni yaklaşımlar sunmaktadır. Fotodinamik antimikrobiyal tedavi yönteminde, uygun dalga boyu ve dozda fotosensitizer (FS) olarak isimlendirilen bir ajan kullanarak, ölümcül hücre hasarı oluşturulmaktadır. Kullanılan FS ajan, ışık ile uyarılarak hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS: reactive oxygen species) miktarını arttırmaktadır. Böylece, oluşan oksidatif reaksiyonlar sonucu, mikroorganizmada geri dönüşümsüz olarak ölümcül hasar meydana gelmektedir^(1,46,47,53).

Günümüzde esas olarak kanser (özellikle baş boyun kanserleri) tedavisinde kullanılan fotodinamik tedavi (FDT); dermatoloji, oftalmoloji, gastroenteroloji, kardiyoloji

gibi alanlarda da kullanılmaktadır. Ayrıca antimikrobiyal etkileri nedeniyle FDAT sinüzit, keratit, otitis media, nekrotizan fasiit, intraabdominal apse, yanık/yara/deri enfeksiyonları, sistit, gastrik *Helicobacter pylori* enfeksiyonları, lokalize tüberküloz, fungal enfeksiyonlar ile ağız ve diş enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Günümüzde, daha çok topikal ve lokal etki için kullanılan FDAT'nin antibiyotiklere göre pek çok avantajı bulunmaktadır. Bu tedavi yönteminin en önemli avantajları geniş etki spektrumu göstermesi, biyofilmdeki patojenleri eradike etmesi, mikroorganizmaların direnç oluşturmaması, proinflatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olmaması, memeli dokusuna zararsız olması, uygulanmasının pratik ve maliyetinin ucuz olmasıdır^(31,41,47).

Kısa tarihçesi

Gün ışığı ile hastalıkların tedavisi, Eski Yunan, Mısır, Roma ve Uzak Doğu medeniyetlerinde yüzyıllar önce kullanılmaya başlanmıştır. Hatta Yunan toplumlarında "helioterapi" adıyla bilinen bir tedavi yöntemi olmuştur. FDAT'nin modern çağdaki kullanımını ilk defa Danimarkalı hekim Niels Finsen tarafından rapor edilmiştir. Bu tedavi yöntemini lupus vulgaris olarak bilinen tüberküloz deri hastalığının tedavisinde başarılı bir şekilde uygulayan Niels Finsen, bu çalışmasıyla Nobel ödülü almıştır. 1904 yılında Von Tappenier ve çalışma ekibi, ışıkla aktive olan bir ajan kullanarak hastalıklı hücreleri yok etmeyi başarmışlar ve uyguladıkları bu yönteme "Fotodinamik Tedavi" ismini vermişlerdir. Bu yüzyılın sonunda Oscar Raab isimli Alman tıp öğrencisinin akridin boyası ve ışığın *Paramecium* cinsi protozoonlar üzerinde öldürücü etkisinin

olduğunu tesadüfen gözlemlemesiyle FDAT üzerine ilgi artmıştır⁽¹⁾. Daha sonraki yıllarda, FDT özellikle kanser tedavileri ve dermatolojik çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Penisilin'in 1928'de Alexander Fleming tarafından keşfiyle FDAT eski önemini kaybetmiştir. Ancak, lokalize enfeksiyonlarda sistemik bir tedavinin gerekli olmaması ve antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların geliştirmiş olduğu direnç sorunu FDAT'yi yeniden gündeme getirmiştir^(30,46,47). Daha sonraki yıllarda FDAT ile ilgili çalışmalar hız kazanmış ve fotofrin (porfimer sodyum) 1993'te Kanada'da, 1995 yılında ise diğer ülkeler de dahil olmak üzere Amerika'da kullanıma girmiş ve Amerika'da Food and Drug Administration'dan (FDA) klinik kullanım izni almıştır^(1,3). Fotofrinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte özellikle son 20 yılda enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede alternatif bir yaklaşım olarak FDAT ile ilgili çalışmaların sayısında artış olmuştur^(3,30,38,53).

Fotodinamik Antimikrobiyal Tedavinin Etki mekanizması

Fotosensitizasyon olarak da isimlendirilen yöntem, FS'nin ışık ile aktivasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen radikallerinin, hücre yapısı ve fonksiyonunu geri dönüşümsüz olarak bozması olarak tanımlanmaktadır. FDAT üç bileşenden oluşmaktadır. Bunlar FS, ışık kaynağı ve oksijendir. Fotodinamik terapide, ışık kaynağı ve dalga boyu ile uyumlu bir FS kullanılması önem taşımaktadır. FDAT'nin üç komponentinden biri olan FS, ışığı absorbe ederek hücre için toksik etki oluşturur. FS olarak kullanılabilen, çeşitli doğal ve sentetik maddelerden oluşan çok sayıda fotoaktif bileşik bilinmektedir^(26,36). Fotodinamik terapide kullanılacak ideal bir FS'nin ise, hedef yapı-

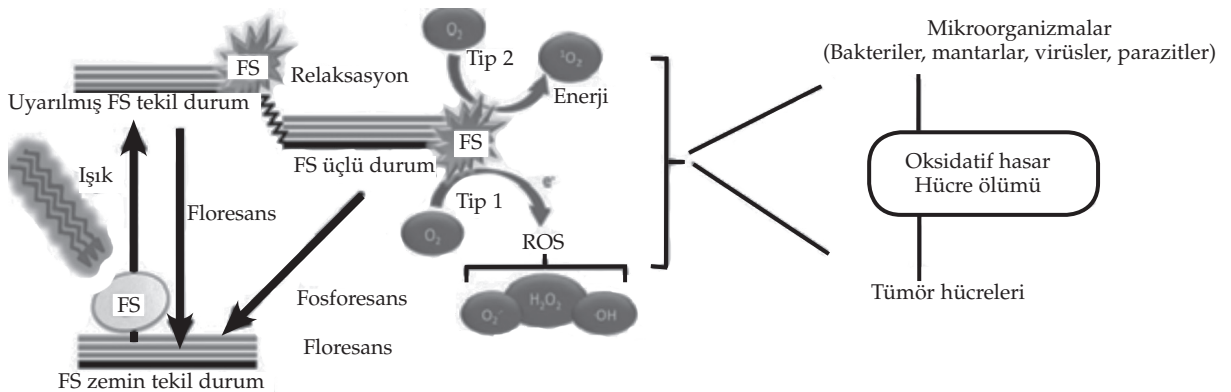
ya özgün, hızlı atılım gösteren, saf kimyasal yapıda, spesifik etkinliğe sahip, yüksek fotokimyasal reaktivite ve yüksek kuantum veriminde olan, uzun ömürlü tekil seviyeye, güçlü ışık absorblama kapasitesine ve yüksek absorpsiyon katsayısına sahip olma gibi özellikleri bulunmalıdır^(7,27,47). FS ajan olarak kullanılabilir yüzlerce bileşen keşfedilmiştir. Bunlardan yaygın olarak kullanılanlar akridin boya, riboflavin, proflavin, metilen mavisi, toluidin mavisi O (TBO), floresan, eritroz, porfirin, klorofil, filoeritrin, ftalosiyanimler ve türevleridir^(16,42,47,48).

Tüm FS ajanlar temelde aynı mekanizmaya sahiptirler. Öncelikle ışık ile aktive olurlar ve enerjilerini hücrede sitotoksik reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olacak şekilde aktarırlar. Belirli bir dalga boyunda, FS'nin en çok emilme gösterdiği noktada en etkili reaksiyon oluşur. Bu nedenle, kullanılan FS'nin absorpsiyon spektrum değeri çok önemlidir. Belirli dalga boyunda ve dozda verilen ışık, FS tarafından absorblanmaktadır. Işık ile aktive edilen FS, enerjisini oksijene veya aracı bir moleküle transfer eder. Elektron akışı sonucunda iki tip reaksiyon meydana gelmektedir (Şekil). Tip I reaksiyonda, ışık tarafından yüksek üçlü enerji durumuna uyarılan FS,

bir substrat ile reaksiyona girerek serbest radikallerin oluşmasına neden olurken, Tip II reaksiyonda ışık ile uyarılmış FS, enerjisini moleküler oksijene transfer ederek yüksek derecede reaktif olan tekil oksijen oluşmaktadır. Oluşan bu tekil oksijen, aldığı enerjiyi ya transfer eder ya da karbon-karbon çift bağlı substratlara bağlanarak kovalent tepkimelere girer. Ayrıca, doymuş yağ asitleri ile direkt reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan bu serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri hücresel hasara, sitoplazmik membranın lizisine ve protein inaktivasyonuna neden olarak geri dönüşümsüz olarak hücre ölümüne yol açmaktadır. Fotooksidasyon sonucu hücrelerde en fazla zarar gören biyolojik yapılar, histidin, metiyonin, triptofan, tirozin ve sistein içeren proteinler, guanin içeren nükleik asitler ve de lipidlerdir^(18,36,47).

Fotodinamik Antimikrobiyal Tedavinin Kullanım Alanları

Deri hastalıklarında, diş tedavilerinde ve tümörlü hücrelerin inhibisyonunda FDT yaygın olarak kullanılmaktadır. Fotofrin, aminolevulinik asit (ALA), verteporfirin, meso-tetra-hidroksifenil-klorin, çinko ftalosiyanim, silikon naftalosiyanim, N-propil



Şekil. Fotodinamik tedavinin şematik gösterimi: Jablonski diyagramı (10 ve 52 nolu kaynaklardan alınarak düzenlenmiştir).

porfisin gibi daha yüzlerce ışıkla aktive olabilen ve hücrede reaktif oksijen üretebilecek bileşik mevcuttur. Bu bileşiklerin birçoğu başta kanser olmak üzere, tümör vakalarında, ağız, diş ve deri hastalıklarında kullanılmaktadır^(27,35,42,48).

Diş tedavilerinde, ağız içi mikroorganizmaların kontrolünün sağlanmasında antibiyotik kullanımı son derece yaygındır. Ancak; MRSA, VRE, flukonazol dirençli *Candida albicans* ve Herpes simpleks virüs (HSV) kaynaklı oral hastalıkların tedavisinde direnç sorununa karşı fotodinamik tedavi bir alternatif olmuştur^(14,21,24). FS olarak kullanılan metilen mavisi, TBO ve tetrasiklin bileşikleri periodontal enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların (*H.pylori*, *C.albicans*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Fusarium* spp. ve influenza virüsü vb.) inaktivasyonunda etkili bulunmuştur⁽³⁸⁾. Polietilenimin ve Chlorin(e6) kaynaklı FS kullanarak, *Proteus mirabilis* ve *P.aeruginosa* gibi mikroorganizmalarının biyofilm yapıları bozulmuş ve endodontik tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır⁽¹⁹⁾. Bakterilerden *Propionibacterium acnes*⁽²²⁾; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia*'nın⁽⁹⁾ yanı sıra bir fungus olan *Paracoccidioides* spp.⁽⁴⁾ ve *S.aureus*⁽⁴⁰⁾ ile *Enterococcus faecalis*'in⁽²⁾ oluşturduğu biyofilmleri inaktive eden boya türevli FS ajanlar ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda nozokomiyal pnömoni riskini azaltmak ve önlemek için oral kolonizasyonuna karşı yeni önleme stratejileri arasında FDAT gösterilmektedir⁽²³⁾.

Fotodinamik antimikrobiyal tedavi genellikle lokal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakla birlikte, endoskopi ve fiberoptik aletlerin kullanılmasıyla diğer vücut

bölgelerine ait enfeksiyonların da (kulak, burun, boğaz, gastrointestinal sistem, üriner sistem, akciğerler ve bağırsaklar vb.) ışık ve fotoantimikrobiyal ajan kullanılmasıyla tedavi edilebileceği belirtilmektedir. FDAT'nin derin enfeksiyonlarda da transkutanöz iğne ile hem fotoantimikrobiyal ajan hem de fiber ile ışık verilerek uygulanabileceğinden bahsedilmektedir⁽⁴⁷⁾.

Fotodinamik antimikrobiyal tedavinin Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, mantarlar, zarflı ve zarfsız virüsler, protozoonlar gibi mikroorganizmalara karşı oldukça geniş spektrumlu kullanımı bulunmaktadır^(8,33,36,47). Tıbbi FS amaçla kullanılan porfirin, TBO, metilen mavisi, poli-L-lizin ve ftalosiyanın gibi bileşikler yeterli dozda verildiğinde, gün ışığı kaynağı ile mikroorganizmaları etkin bir biçimde öldürmektedir (Şekil). Fotodinamik antimikrobiyal etki gösteren bileşiklerin mikroorganizmalar üzerindeki öldürücü etkisinin gösterilmesiyle bu alana katkı sağlayabilecek moleküllerin araştırılması giderek daha fazla önem kazanmaya başlamıştır^(3,12,18,42).

FDAT ile hastalıkların klinik tedavilerinde, dokuya özgü FS, doğru ışık kaynağı ve doğru prosedür ile çalışmak çok önemlidir. Fotoantimikrobiyallerin aktivasyonu oldukça basittir, düşük güçlü lazerler, LED veya konvansiyonel (halojen) lambalar kullanılarak aktif edilebilirler⁽⁴⁷⁾. Son yıllarda lazer veya LED ışıklar daha çok tercih edilmektedir. Lazerlerin pahalı olması nedeniyle, daha az pahalı olan ve kolayca taşınabilen ve daha kullanışlı LED (light emitting diode) tercih edilmektedir. Fotoaktivasyonda kullanılan ışık kaynağı seçilirken, FS'nin özellikleri (hangi dalga boyunda aktif olduğu) ve dokuya zarar vermemesi gibi faktörlere dikkat edilmesi gerekmektedir^(3,27). FDAT ile hastalık kaynağını yok ederken,

doğru fototerapi uygulayarak konak dokuda da en az yan etki oluşmalı ya da hiç oluşmamalıdır. Fototerapik yöntemlerin öneminin arttığı bu dönemde, her bir hastalık için uygun FS ajan ve doğru protokollerin ortaya çıkarılması için daha çok biyoteknolojik araştırmalara ihtiyaç vardır^(12,15).

Fotoantimikrobiyallerin Mikroorganizmalara Etkisi

Son yıllardaki mikrobiyolojik araştırmalar, FS moleküllerin, kimyasal yapılarından çok elektriksel yüklerinin etkinliğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, mikroorganizmaların hücre dışı yapılarındaki farklılıklar seçilen FS'i spesifik kılmaktadır^(18,30,34).

Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısındaki farklılıklar, bu organizmaların farklı elektriksel yükteki FS ile farklı etkileşimlerin oluşmasına neden olmaktadır^(18,48). Anyonik ve nötral FS Gram pozitif bakterilere etkili bir şekilde bağlanıp, görünür ışıpta bakterileri inhibe ederken, Gram negatiflerin aynı dozda ve ışıpta inhibisyona uğramadıkları gözlenmiştir. Katyonik FS'lerin Gram pozitif bakterileri inhibe etmesi hücre duvar yapısındaki lipoteikoik ve kalın peptidoglikan yapıdan kaynaklanmaktadır. Gram negatif türlerin, hücre duvarlarının güçlü negatif yüke sahip olmaları onları nötral ve anyonik bileşiklere karşı bakteri hücre duvarını geçirimsiz yapmaktadır. Bu nedenle katyonik FS'ler Gram negatif hücre duvarına kolaylıkla bağlanabilmektedir. Son yıllarda, polimiksin, EDTA gibi membran geçirgenliğini arttıran anyonik maddelerle birlikte kullanılan FS sayesinde fotoantimikrobiyallerin Gram negatif bakteriler üzerine etkinliğide artmıştır^(34,36,37). *Escherichia coli*'nin, porfirin FS ile inhibisyonunun gerçekleşmesinin, EDTA, polikatyonik ajan polimiksin nonapeptid

(PMNP) ile bakteri membran yapısının tahribatından sonra mümkün olduğu belirlenmiştir⁽³⁴⁾. Ayrıca, katyonik yüklü porfirin ve suda çözünebilir katyonik Zn-ftalosiyaninlerin Gram negatif bakterilerin membran yapısını bozmadan etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Fotodinamik etki bakterilerin canlılığına olduğu kadar lipopolisakkarit ve proteolitik enzimler gibi virülans faktörlerine de etki göstermektedir⁽⁴⁷⁾.

Bilindiği üzere, mikroorganizmalar canlı veya cansız yüzeylerde mikrobiyal topluluklar halinde yaşama eğilimindedirler. Bunlardan birçoğu, kendileri tarafından sentezlenen ve çevrelerinde ekstrasellüler polimer yapıda bir tabaka oluşturmaktadırlar. Biyofilm adı verilen bu yapı, mikroorganizmaların yaşamlarını sürdürmeleri ve çevresel streslere karşı direnç göstermelerinde hayati öneme sahiptir. Tüm bakteriyel patojenler tarafından oluşan biyofilmler sadece deri ve iç organlarda değil aynı zamanda kateterler gibi hastalarla direkt temasta olan tıbbi aletlerin yüzeyinde de oluşmaktadır. Biyofilmlerle ilgili en önemli sorun biyofilm ilişkili organizmaların antimikrobiyallere karşı gittikçe artan direnç sorunudur⁽¹³⁾. Bu matriks içerisindeki bakteriler, antimikrobiyal ajanlara karşı diğer mikroorganizmalara göre daha fazla bir dirence sahiptirler. Bu nedenle, antibiyotik ile mikroorganizmaların inhibisyonu daha zor hale gelmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda, ışık aktivasyonu ile oluşan reaktif oksijen moleküllerinin direkt olarak biyofilme etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, gastrointestinal sistem, vajina, veya ağız enfeksiyonlarına neden olan, özellikle kanser tedavilerini zorlaştıran, *E.faecalis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *S. aureus*, *E.coli*, *C.albicans*, *P.gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*

inhibisyonları için umut ışığı olmaktadır^(5,11).

Çoklu ilaç direnci gösteren mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi önemli sorunlardan biri olup, bu sorunun morbidite ve mortalite artışına, hastanede yatış süresinin uzamasına ve ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir. Işıkla aktive olan FS ajanlar, antimikrobiyallere dirençli organizmalara karşı bir seçenek olarak görülmektedir^(15,21,33). Çünkü bu sensitizer ajanların enerjilerini aktarmaları sonucu oluşan reaktif oksijen türüleri, mikrobiyal hücrelerde hücre yapılara (hücre duvar yapıları, proteinler, lipitler, nükleik asitler) kalıcı zararlar vermekte ve ışıkla aktive oldukları için geniş spektrumlu etki göstermektedirler. Etki ettiği mikroorganizmanın antibiyotiğe dirençli ve duyarlı olanları üzerine eşit dağılım göstermektedir. Bu nedenle uygulandığı bölgede organizmanın tamamıyla yok edilmesi söz konusudur^(26,47,53). *S.aureus* ve MRSA, *K.pneumoniae*, NDM-1 ve GSBL üreten *E.coli*'nin zararsız ışıkla aktive edilen katyonik fotoantimikrobiyallere karşı duyarlı olduğu bildirilmektedir^(21,47). Buna benzer şekilde bir başka çalışmada da 6-diiodo-1,3,5,7-tetrametil-8-(N-metil-4-piridil)-4,4'-difluoro-boradiazaindasen (DIMPY-BODIPY) FS'nin *S.aureus*, MRSA, VRE, *A.baumannii*, çoklu ilaç dirençli *A.baumannii*, *Paeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *Mycobacterium smegmatis*'in üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir⁽⁸⁾. Yapılan çalışmalar FDAT'in antibiyotiklere dirençli suşlar üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir.

Fotoantimikrobiyal ajanların funguslar üzerine etkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir⁽³¹⁾. Fotodinamik etki ile maya hücrelerinde fermentasyon, glikoliz ve oksi-

datif fosforilasyon yapan enzimlerinin inaktif olduğu gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Suda çözünür özellikte monosülfonat-çinko ftalosiyaninlerin *Saccharomyces cerevisiae* maya hücrelerine karşı yüksek fotodinamik inaktivasyon etki gösterdiği belirtilmiştir⁽²⁰⁾. Donnelly ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından yapılan bir çalışmada lipofilik ftalosiyaninlerin *Trichophyton rubrum* üzerinde fungistatik etkili olduğu saptanırken, bir başka çalışmada Lam ve ark.⁽²⁸⁾ silikon ftalosiyanın 4'ün terbinafin duyarlı ve terbinafin dirençli *T.rubrum*'un tüm metabolik aktivitesini tahrip ederek sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. FDAT'nin *Malassezia furfur*, *T.mentagrophytes*, *T.tonsurans*, *Microsporum cookei*, *Microsporum gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, *C. albicans* ve diğer *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans* ve *Sporothrix schenckii* gibi diğer mantarlara da etkili olduğu belirtilmektedir⁽³⁾.

Viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antiviral ajanlar sınırlılığının, direnç ve toksisite sorunu nedeniyle antiviral tedavi için önemli bir problem oluşturmaktadır. Antiviral FDT ile ilgili çalışmalar genellikle viral lezyonlar üzerine odaklanmıştır⁽³⁵⁾. Yapılan çalışmalarda fotoaktivasyon gösteren bazı bileşiklerin HSV ve human papilloma virüse bağlı hastalıkların tedavisinde etkili olduğu belirtilmektedir. Kharkwal ve ark.⁽²⁵⁾ ile Latief ve ark.'nın⁽²⁹⁾ FDAT temelli çalışmalarında TONS 504'ün konak organizmaya zarar vermeksizin asiklovir dirençli ve duyarlı HSV-1'e etkili olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da çinko ftalosiyanın bileşiklerin zarflı virüslerden influenza A (H1N1) ve HSV tip 1'e karşı yüksek düzeyde fototoksik etki gösterdiği, buna karşın zarfsız virüslerden adenovirus tip 3 (Ad3) ve Coxsackievirus (Cox B1) üzerine etkili olmadığını saptamışlardır⁽²⁴⁾. Carpenter ve ark.⁽⁸⁾ ise 2,6-diiodo-1,3,5,7-tetrametil-8-

(N-metil-4-piridil)-4,4'-difloro-boradiazain-dasen (DIMPY-BODIPY) bileşiğın veziküler stomatitis virus ve insan adenovirus üzerine etkisini araştırmışlar ve bileşiğın her iki virüsün üremesini azalttığını belirtmişlerdir. Bu yöntem benzoporfirin türevi kullanılarak HIV ile enfekte hastalarda fotoferez tekniği ile denenmiş ve hastaların bazılarında viral yükü azalttığı görölmüştür⁽⁶⁾. Bundan başka fotoantimikrobiyal bileşikler besin güvenliğinde viral kontaminasyonu azaltmak için de kullanılmıştır⁽³⁹⁾.

Fotodinamik antimikrobiyal tedavinin parazitler üzerine olan etkisine bakıldığında *Leishmania* türleri fotodinamik tedavi için primer hedef olmuştur. *Leishmania* türlerinin amastigot ve promastigot formlarına etkili çeşitli bileşiklerin (metilen mavisi, kloroalimünyum ftalosiyanın ve yeni bazı ftalosiyanınler, vb) fototoksik etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Ayrıca FDAT ve parazitlerle ilgili bir başka çalışmada *Arrabidaea chica* bitkisinin yapraklarından elde edilen bir bileşiğın *Trypanosoma cruzi*'nin epimastigot, trypomastigot ve amastigot şekillerine karşı fotodinamik akviteye sahip olduğu belirlenmiştir⁽³²⁾.

Bir başka çalışmada da Sn(IV) porfirinin *Acanthamoeba* keratitinde fotodinamik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir⁽⁴³⁾. Akvatik ekosistemde parazit kontrolünü sağlamak için klorofil türevleri kullanılmış ve bu bileşiğın sinek larvaları üzerine öldürücü etki gösterdiği saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Bundan başka kan ürünlerinden Malaria etkeninin inaktive edilmesinde de FDAT yararlanılabileceği belirtilmektedir⁽⁴⁴⁾.

Sonuç

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 global antibiyotik direnç raporunda antibiyotik direncinin enfeksiyon hastalıklarından

korunma ve tedavisinde ciddi bir tehdit olduşturduğu belirtilmekte ve antimikrobiyal direnç küresel stratejiler içerisinde yeni ilaçlar geliştirilmesinin teşvik edilmesi yer almaktadır⁽⁵⁰⁾. Yapılan araştırmalar FDAT'nin, patojen mikroorganizmalarla mücadelede etkin bir yöntem olduğunu göstermekte ve bu yöntem antibiyotiklere dirençli bakterilerde dahil olmak üzere bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar üzerine olduğuça geniş bir spektruma sahip bulunmaktadır^(33,47). Literatürde son yıllarda artan çalışmalar, özellikle antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların olduşturduğu direnç ile mücadelede fotodinamik antimikrobiyal yöntemini önemli kılmaktadır. Her gün yüzlerce sayıda üretilen antibiyotiklerin yerine, etkinliği ışıkla aktive edilebilen geniş spektrumlu FS ajanlar üretilebilir. Böylece mikroorganizmaların ilaçlara karşı olduşturduğu direnç hızına yetişebilmek ağısından, fotodinamik antimikrobiyal tedavi gelecek için bir umut kaynağı olabilir. FDAT'nin en önemli avantajı mikroorganizmaların direnç geliştirmemesidir. FDAT sonucunda ortaya çıkan tekil oksijen ve serbest radikaller ise birçok hücre yapısını etkiler ve etkinliğini değişik metabolik yollar izleyerek gösterir. Bu nedenle mikrobiyal hücreler FDAT'ye direnç geliştiremezler^(26,47).

Birçok alanda kullanım alanı bulması ve pek çok avantajına rağmen fotodinamik antimikrobiyal terapinin sistemik enfeksiyonlarda kullanılamaması nedeniyle sadece lokalize enfeksiyonlarda kullanımı ile sınırlı kalmıştır. Ancak son yıllarda geliştirilen kemilüminesans fotodinamik antimikrobiyal tedavi (CPAT: chemiluminescent photodynamic antimicrobial therapy), yaklaşımı sistemik enfeksiyonların tedavisine olanak sağlamaktadır⁽³³⁾. Ayrıca FDAT'nin endoskopi, fiberoptik aletler ve transkuta-

nöz iğne kullanılarak enfeksiyonlu diğer bölgeler ile derin enfeksiyonların tedavisinde de kullanılabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte neredeyse bir asırdır etkisi bilinen fotodinamik terapiye ve son yıllardaki artan araştırmalara rağmen pek çok avantajı olmasına rağmen (mikroorganizmalara geniş etki spektrumu, dokuya toksitesinin olmaması veya minimal olması, biyofilmlere etkili olması, etki süresinin dakikalar kadar çok kısa olması, direnç gelişimini inhibe etmesi vb.) hala çok az sayıda onay almış fotoantimikrobiyal ajan (TBO, metilen mavisi vb) bulunmaktadır. Son yıllarda bu konuya artan yoğun ilgi ve yapılan çalışmalar yakın gelecekte antibiyotiklerin yerine FDAT'nin klinik uygulamada yer alabilmesine olanak sağlayan fotoantimikrobiyal ajanların kullanımını gündeme getirecektir. Bu konuda yapılacak klinik çalışmaların artması bu alana daha çok katkı sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Abdel-kader MH. The journey of PDT throughout history: PDT from pharos to present. KostronH, HasanT (eds), Photodynamic Medicine: From bench to clinic.s.1-18. The Royal Society of Chemistry, (2016).
2. Bago Juric I, Plecko V, Anic I et al. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy, Nd:YAG laser and QMiX solution against Enterococcus faecalis biofilm, *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016;13:238-43.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.07.176>
3. Baltazar LM, Ray A, Santos DA, Cisalpino PS, Friedman AJ, Nosanchuk JD. Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control fungal infections, *Front Microbiol* 2015;13(6):202.
4. Baltazar LM, Werneck SM, Soares BM et al. Melanin protects *Paracoccidioides brasiliensis* from the effects of antimicrobial photodynamic inhibition and antifungal drugs, *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(7):4003-11.
<https://doi.org/10.1128/AAC.04917-14>
5. Barra F, Roscetto E, Soriano AA et al. Photodynamic and antibiotic therapy in combination to fight biofilms and resistant surface bacterial infections, *Int J Mol Sci* 2015;16(9):20417-30.
<https://doi.org/10.3390/ijms160920417>
6. Bernstein ZP, Dougherty T, Gollnick Set al. Photopheresis in HIV-1 infected patients utilizing benzoporphyrin derivative (BPD) verteporfin and light, *Curr HIV Res* 2008;6(2):152-63.
<https://doi.org/10.2174/157016208783885001>
7. Bissonnette R, Lui H. Current status of photodynamic therapy in dermatology, *Dermatologic Clinics* 1997;15(3):507-19.
[https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70458-7](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70458-7)
8. Carpenter BL, Situ X, Scholle F, Bartelmess J, Weare WW, Ghiladi RA. Antiviral, antifungal and antibacterial activities of a BODIPY-based photosensitizer, *Molecules* 2015;20(6):10604-21.
<https://doi.org/10.3390/molecules200610604>
9. Carvalho VF, Andrade PV, Rodrigues MF et al. Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial, *J Clin Periodontol* 2015;42(5):440-7.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12393>
10. Dai T, Fuchs BB, Coleman JJ et al. Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform, *Front Microbiol* 2012;10:120.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00120>
11. Davey M, O'toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics, *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64(4):847-67.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.64.4.847-867.2000>
12. Dimaano ML, Rozario C, Nerandzic MM, Donskey CJ, Lam M, Baron ED. The photodynamic antibacterial effects of silicon phthalocyanine (Pc) 4, *Int J Mol Sci* 2015;16(4):7851-60.
<https://doi.org/10.3390/ijms16047851>
13. Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process, *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1387-92.
<https://doi.org/10.1086/322972>
14. Donnelly RF, McCarron PA, Tunney MM, David Woolfson A. Potential of photodynamic therapy in treatment of fungal infections of the mouth. Design and characterisation of a mucoadhesive patch containing toluidine blue, *J Photochem Photobiol B* 2007;86(1):59-69.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2006.07.011>
15. Dorotkiewicz-Jach A, Augustyniak D, Olszak T,

- Drulis-Kawa Z. Modern therapeutic approaches against *Pseudomonas aeruginosa* infections, *Curr Med Chem* 2015;22(14):1642-64.
<https://doi.org/10.2174/0929867322666150417122531>
16. Erzinger GS, Wohllebe S, Vollrath F et al. Optimizing conditions for the use of chlorophyll derivatives for photodynamic control of parasites in aquatic ecosystems, *Parasitol Res* 2011; 109(3):781-6.
<https://doi.org/10.1007/s00436-011-2322-7>
 17. European Committee: Health And Food Safety. Antimicrobial Resistance. http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/amr/index_en.htm. Erişim tarihi: 16.10.2017.
 18. Gabor F, Csik G, Ronto G. Interaction of Zinc-phthalocyanine-tetrasulphonate with different types of bacterial cells, *Med Sci Monitor* 1997;3: 294-8.
 19. Garcez AS, Ribeiro MS, Tegos GP, Nú-vez SC, Jorge AO, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy combined with conventional endodontic treatment to eliminate root canal biofilm infection, *Lasers Surg Med* 2007;39(1):59-66.
<https://doi.org/10.1002/lsm.20415>
 20. Galzara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. A comprehensive overview of photodynamic therapy in the treatment of superficial fungal infection of the skin, *J Photochem Photobiol B* 2005;78(1):1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2004.06.006>
 21. Hoorijani MN, Rostami H, Pourhajibagher Met al. The effect of antimicrobial photodynamic therapy on the expression of novel methicillin resistance markers determined using cDNA-AFLP approach in *Staphylococcus aureus*, *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017;19:249-55.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.06.012>
 22. Jeon YM, Lee HS, Jeong D, Oh HK, Ra KH, Lee MY. Antimicrobial photodynamic therapy using chlorin e6 with halogen light for acne bacteria-induced inflammation, *Life Sci* 2015;124(1):56-63.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.12.029>
 23. Kazemian H, Bourbour S, Beheshti M, Bahador A. Oral colonization by nosocomial pathogens during hospitalization in invasive care unit and prevention strategies, *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2017;12(1):8-20.
<https://doi.org/10.2174/1574891X12666170215152854>
 24. Ke MR, Eastel JM, Ngai KL et al. Photodynamic inactivation of bacteria and viruses using two monosubstituted zinc(II) phthalocyanines, *Eur J Med Chem* 2014;84:278-83.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.022>
 25. Kharkwal GB, Sharma SK, Huang YY, Dai T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for infections: clinical applications, *Lasers Surg Med* 2011;43(7):755-67.
<https://doi.org/10.1002/lsm.21080>
 26. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry, *J Dent Res* 2007;86(8):694-707.
<https://doi.org/10.1177/154405910708600803>
 27. Kömerik N. Ağız enfeksiyonlarının tedavisinde yeni bir yaklaşım: antimikrobiyal fotodinamik terapi, *Gazi Üniv Diş Hek Fak Derg* 2003;20(1):67-71.
 28. Lam M, Dimaano ML, Oyetakin-White P et al. Silicon phthalocyanine 4 phototoxicity in *Trichophyton rubrum*, *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(6):3029-34.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01448-13>
 29. Latief MA, Chikama T, Ko J, Kiuchi Y, Sakaguchi T, Obana A. Inactivation of acyclovir-sensitive and -resistant strains of herpes simplex virus type 1 in vitro by photodynamic antimicrobial chemotherapy, *Mol Vis* 2015;21:532-7.
 30. Maisch T, Szeimies RM, Jori G, Abels C. Antibacterial photodynamic therapy in dermatology, *Photochem Photobiol Sci* 2004;3:907-17.
<https://doi.org/10.1039/b407622b>
 31. Mang TS, Mikulski L, Hall RE. Photodynamic inactivation of normal and antifungal resistant *Candida* species, *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2010;7(2):98-105.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.03.001>
 32. Miranda N, Gerola AP, Novello CR et al. Pheophorbide a, a compound isolated from the leaves of *Arrabidaea chica*, induces photodynamic inactivation of *Trypanosoma cruzi*, *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017;19:256-65.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.05.004>
 33. Nakonechny F, Nisnevitch M, Nitzan Y, Firer MA. New techniques in antimicrobial photodynamic therapy: scope of application and overcoming drug resistance in nosocomial infections. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances 2011: 684-91.
 34. Nitzan Y, Gutterman M, Malik Z, Ehrenberg B. Inactivation of gram-negative bacteria by photosensitized porphyrins, *Photochem Photobiol Sci* 1992;55:89-96.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1992.tb04213.x>
 35. Oniszczyka A, Wojtunik-Kulesza KA, Oniszczyk T, Kasprzak K. The potential of photodynamic therapy (PDT)-Experimental investigations and clinical use, *Biomed Pharmacother* 2016;83:912-29.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.058>

36. O'Riordan K, Akilov OE, Hasan T. The potential for photodynamic therapy in the treatment of localized infections, *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2005;2(4):247-62.
[https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00099-2](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00099-2)
37. Ruiz-Gonzales R, Agur M, Reddi E, Nonell S. A comparative study on two cationic porphycenes: photophysical and antimicrobial photoinactivation evaluation, *Int J Mol Sci* 2015;16(11): 7072-86.
<https://doi.org/10.3390/ijms161125999>
38. Rajesh S, Koshi E, Philip K, Mohan A. Antimicrobial photodynamic therapy: an overview, *J Indian Soc Periodontol* 2011;15(4): 323-7.
<https://doi.org/10.4103/0972-124X.92563>
39. Randazzo W, Aznar R, Sánchez G. Curcumin-mediated photodynamic inactivation of Norovirus surrogates, *Food Environ Virol* 2016;8(4):244-50.
<https://doi.org/10.1007/s12560-016-9255-3>
40. Rosa LP, Silva FC, Nader SA, Meira GA, Viana MS. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy using a 660 nm laser and methylene blue dye for inactivating *Staphylococcus aureus* biofilms in compact and cancellous bones: An in vitro study, *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015; 12(2):276-81.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.01.001>
41. Ryskova L, Buchta V, Slezak R. Photodynamic antimicrobial therapy, *Cent Eur J Biol* 2010;5:400-6.
<https://doi.org/10.2478/s11535-010-0032-2>
42. Scalise I, Durantini EN. Synthesis, properties, and photodynamic inactivation of *Escherichia coli* using a cationic and a noncharged Zn(II) pyridyloxyphthalocyanine derivatives, *Bioorg Med Chem* 2005;13(8):3037-45.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.01.063>
43. Siddiqui R, Khan NA. Photochemotherapeutic strategies against *Acanthamoeba keratitis*, *AMB Express* 2012;2(1):47.
<https://doi.org/10.1186/2191-0855-2-47>
44. Smith TG, Kain KC. Inactivation of *Plasmodium falciparum* by photodynamic excitation of heme-cycle intermediates derived from delta-aminolevulinic acid, *J Infect Dis* 2004;190(1):184-91.
<https://doi.org/10.1086/421503>
45. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı-2011. <http://www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2015/06/svy.pdf>. Erişim tarihi:16.10.2017.
46. Wainwright M, Byrne MN, Gattrell MA. Phenothiazinium-based photobactericidal materials, *J Photochem Photobiol B* 2006;84:227-30.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2006.03.002>
47. Wainwright M, Maisch T, Nonell S et al. Photoantimicrobials-are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis* 2017;17(2):e49-55.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30268-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30268-7)
48. Wardlaw JL, Sullivan TJ, Lux CN, Austin FW. Photodynamic therapy against common bacteria causing wound and skin infections, *Vet J* 2012;192(3):374-7.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.09.007>
49. WHO: Global Health Observatory (GHO) data. http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/. Erişim tarihi: 13.10.2017.
50. WHO. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf. Erişim tarihi:16.10.2017.
51. Yao J, Moellering R. Antibacterial Agents, Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D (eds), *Manual of Clinical Microbiology*, 10. baskı s.1043-1081. ASM Press, Washington, (2011).
52. Yin R, Dai T, Avci P et al. Light based anti-infectives: ultraviolet C irradiation, photodynamic therapy, blue light, and beyond, *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(5):731-62.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.08.009>
53. Yin R, Hamblin M. Antimicrobial photosensitizers: drug discovery under the spotlight, *Curr Med Chem* 2015;22(18):2159-85.
<https://doi.org/10.2174/0929867322666150319120134>