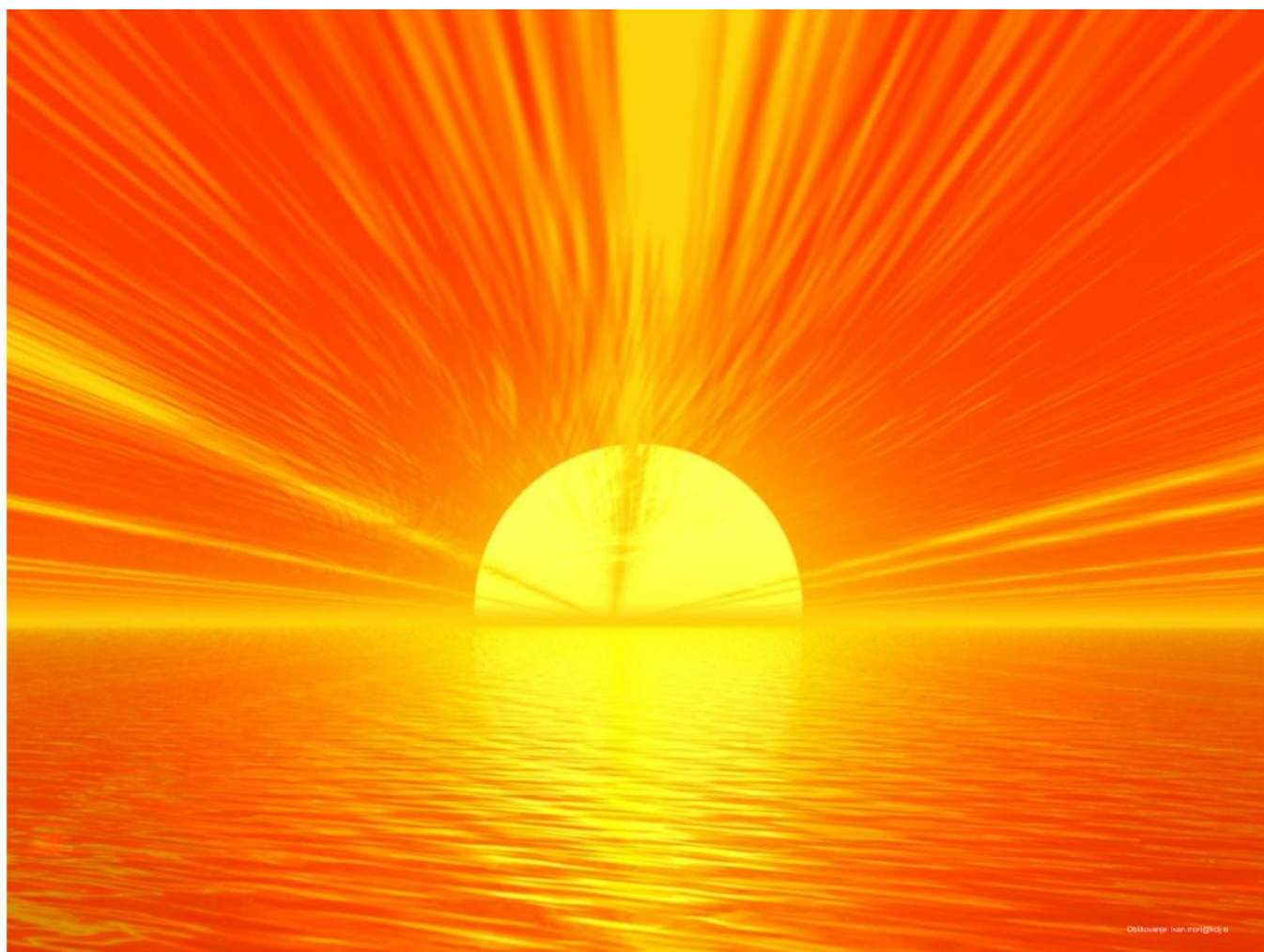


Slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo  
Katedra za kirurgijo Medicinske fakultete v Ljubljani  
IMedLA – International Medical Laser Association



# 1. SIMPOZIJ

SLOVENSKEGA ZDRUŽENJA ZA FOTOMEDICINO IN FOTOBIOLOGIJO:  
»Svetlobna terapija v medicini- fotobiomodulacija«



20. oktober 2012, Medicinska fakulteta v Ljubljani

1. simpozij

# SVETLOBNA TERAPIJA V MEDICINI - FOTOBIOMODULACIJA

Ljubljana, 20 oktober, 2012

**Uredila:**

as. mag. Igor Frangež, dr. med. dr. dent. med.  
as. dr. Helena Ban Frangež, dr. med.,

**Lektoriranje:**

as. mag. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med.  
prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med.

**Recenzent:**

as. mag. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med.

**Tehnični urednik:**

as. dr. Helena Ban Frangež, dr. med.

**Izdalo in založilo:**

Slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo

**Naslovnico oblikoval:**

Ivan Mori

**Tisk:**

Lampič d. o. o.

**Naklada:**

90 izvodov

**Kraj in leto izdaje:**

Ljubljana, 2012

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

615.831(082)

SVETLOBNA terapija v medicini - fotobiomodulacija : 1. simpozij, Ljubljana, 20. oktober, 2012 / [uredila Igor Frangež, Helena Ban Frangež]. - Ljubljana : Slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo, 2012

ISBN 978-961-269-813-3

1. Frangež, Igor  
263696640

## Kazalo

Fotobiomodulacija – pogled v prihodnost .....	5
Fizikalne osnove svetlobne terapije .....	9
Fotobiološki mehanizmi svetlobne terapije .....	17
Primerjava med laserjem in LED (light emitting diodes) .....	25
Možnosti uporabe fotobiomodulacije z LED-diodami v medicini .....	29
Baktericidni in biostimulativni učinki laserskega obsevanja .....	43
Vloga fotobiomodulacije pri obvladovanju bolečine .....	53
Fotobiomodulacija in psihični aspekti bolečine .....	56
Vpliv fotobiomodulacije na gibljivost semenčic .....	59
Minimalno invazivna laserska metoda za zdravljenje začetnih oblik stresne urinske inkontinence .....	60
Pomoč laserske terapije pri zmanjšanju smrčanja .....	67
Zdravljenje s svetlobnimi viri v flebologiji .....	69
Fotodinamska terapija v dermatologiji – princip delovanja in indikacije .....	70
Uporaba nizkoenergijskega laserja v fizikalni medicini in rehabilitaciji - naše izkušnje .....	75
Vloga svetlobne terapije pri zdravljenju tendinitisov .....	79
Vloga svetlobne terapije pri zdravljenju osteoartroze .....	85
Možnosti uporabe fotobiomodulacije v dentalni medicini .....	88
Uporaba laserjev v parodontologiji .....	93
Fototerapija z LED in LLLT kot adjuvantno zdravljenje v kirurgiji .....	94
Bioptron u liječenju neuroshemičkih ulkusa dijabetičkog stopala .....	96
Zdravljenje transmetatarzalne amputacije spodnje okončine s svetlobno terapijo .....	98
Kronična rana in svetlobna terapija .....	104
Spremljanje laserskega doplerskega kožnega pretoka ob terapiji kroničnih ran s fotobiomodulacijo z LED .....	105





## Fotobiomodulacija – pogled v prihodnost

**Prof. dr. Dragica Maja Smrke dr.med.**, Klinični oddelek za kirurške okužbe, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

Zapisi o zdravilnih učinkih svetlobe segajo še v čas Aristotela. Z razvojem znanosti, z novimi odkritji o učinkih svetlobe, predvsem v bližnji preteklosti, se je tudi razširila indikacija za uporabo svetlobne terapije kot učinkovite, dopolnilne metode zdravljenja k sami medicinski stroki. Ugotovljeni so bili pozitivni učinki koherentne rdeče in infrardeče svetlobe, kasneje tudi drugih svetlobnih spektrov na delovanje živih organizmov, in tudi na človeka. Svetlobne diode (light emitting diode - LED) so vir svetlobnega sevanja. Najpogostejši svetlobni spekter, ki se uporablja v medicini, je infrardeča svetloba (NIR 700 – 1000 nm) in rdeča svetloba (R 630 – 650 nm).

Svetloba učinkuje na fotoreceptorje oz. na citokrom c oksidaze, ki so encimi dihalne verige v mitohondrijih, sodelujejo v Krebsovem ciklusu pri tvorbi adenzin trifosfata (ATP), ki omogoča normalno delovanje celic kot vir energije in kisika. Svetloba vpliva na homeostatske procese v organizmu s tem, da deluje antioksidativno, pospešuje tvorbo kolagena, preprečuje hemolizo s povečano ozmolarnostjo krvnih celic, vpliva na rastne faktorje in angiogenezo, deluje protivnetno, protimikrobno in protibolečinsko. Izboljša imunski odgovor organizma ob boleznih in poškodbah.

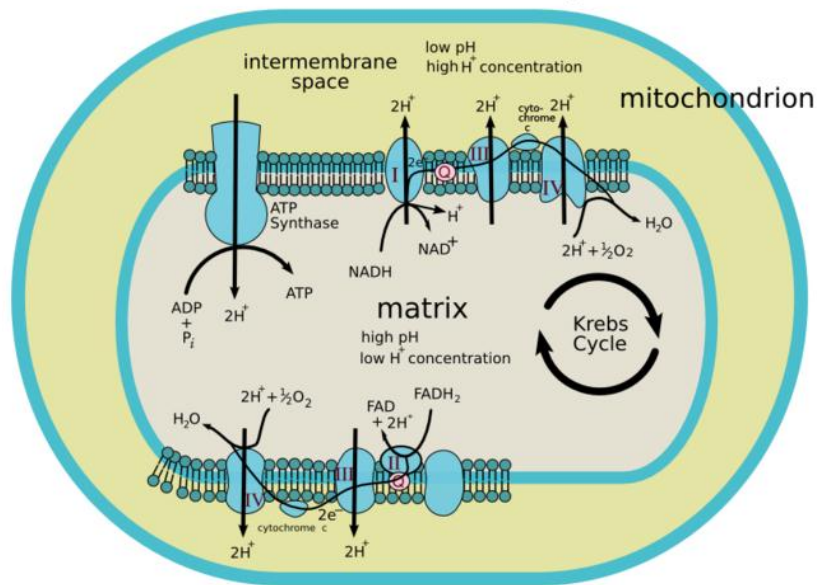
Učinek svetlobne terapije z LED je analgetičen in regenerativen. Fototerapija se lahko uporablja za poškodovane ali obolele mišice, kite, sklepe oziroma mesta poškodbe že po zdravniški obravnavi. Pri tem deluje protibolečinsko, pospešuje sproščanje presnovnih produktov iz celic, kot je na primer mlečna kislina, nadalje sprošča mišična vlakna in izboljša imunski odziv. Pospešuje regeneracijo oziroma proliferacijo mišičnega, vezivnega tkiva, hrustanca in kosti. Ta učinek obsevanja z LED je uporaben še predvsem kot podpora pri zdravljenju kroničnih ran. Največkrat pojav kronične rane spremlja neko sistemsko obolenje v ozadju, lahko pa tudi hujša poškodba mehkih tkiv in kosti, običajno so to odprti zlomi. NIR (near infrared) svetloba pozitivno vpliva na nevro-patske spremembe s tem, da vzpodbuja obnovo zaznavanja in prevodnosti po živčnih vlaknih z vplivom na živčne prenašalce in njihove receptorje. Poleg tega NIR svetloba znižuje raven krvnega sladkorja preko vpliva na NO v hemoglobinu in povečane porabe glukoze za sintezo ATP vezane energije (glikiran hemoglobin).

Sevanje LED je nenevarno. Danes je dokazan ugoden učinek frekvenčno modulirane biofotostimulacije kot dopolnilne možnosti zdravljenja, ki vzpostavlja homeostazo številnih signalnih poti in procesov v organizmu, ki vzdržujejo življenjske procese.

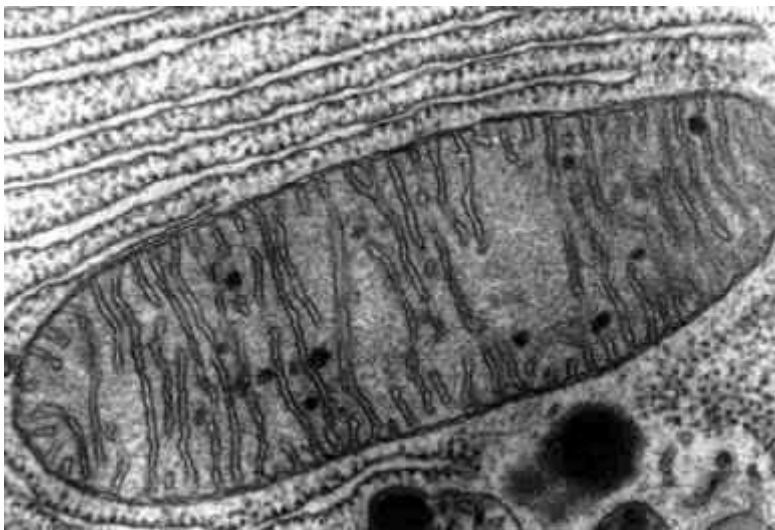
Mitohondriji so celični elementi v katerih poteka celično dihanje in proizvodnja energije za delovanje organov oziroma za življenjske funkcije.

Svetloba iz LED omogoča optimalno ravnotežje celičnih reakcij, večji nivo energije in s tem boljše delovanje celic.

## Mitochondrial Electron Transport Chain



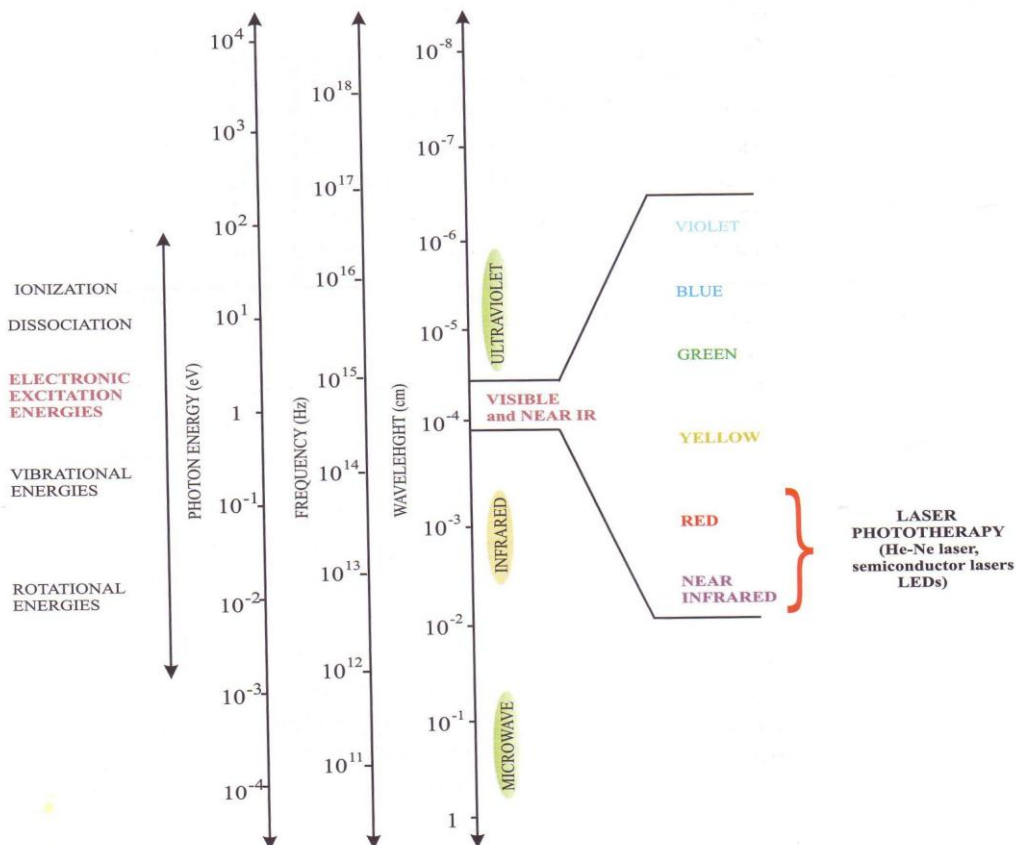
Slika 1 - Dihalna veriga (vir: Wikipedia)



Slika 2 - Mitochondrij (vir: <http://fusionanomaly.net/mitochondria.html>)

Fotoreceptorji so sestavni del respiratornih verig in so redoks občutljivi. Svetloba ima tako antioksidativni učinek. Iz mitohondrijev sledi transdukcija fotosignalov k drugim celičnim organelom.

Pri fotobiomodulaciji ali frekvenčno modulirani fotobiostimulaciji oziroma fototerapiji se uporablja vidni in NIR (near infrared) del elektromagnetnega spektra.



**Slika 3 - Del elektromagnetnega spektra, ki se uporablja v fototerapiji (Vir:Votan.si)**

Stimulativno deluje tudi na tkiva, ki so ektodermalnega izvora kot je to na primer centralno in periferno živčevje, nadalje na tkiva endodermalnega in mezodermalnega izvora na primer mišičje, vezivo, hrustanec, kost itd. Uporabna je tudi za stimulacijo akupunkturnih točk. Fotobiostimulacija povečuje pretok krvi, limfe in izločanje serotonina. Spodbuja delovanje imunskega sistema in s tem povečuje obrambno funkcijo telesa. Povečuje aktivnost makrofagov in s tem protivnetno delovanje. S tem, da se poveča prekrvljenost tkiva in zmanjša bakterijska obremenitev, se pospeši tudi celjenje zlomov oziroma osteogeneza.

Strokovna literatura predvsem v zadnjih 10 letih tako obširno poroča o možni uporabi fotobiomodulacije kot podporne metode zdravljenja v različnih vejah medicine pa tudi na drugih področjih. Poznano je tudi nekaj absolutnih in relativnih kontraindikacij za uporabo svetlobne terapije. Absolutna kontraindikacija za fotobiomodulacijo je pacient s karcinomom, obsevanje vratu pri hipertireozii, epilepsiji, obsevanju retine in obsevanje med nosečnostjo. Relativne kontraindikacije pa so povišana telesna temperatura in infekcijske bolezni, krvna obolenja, obsevanje pri večji izgubi krvi, obsevanje gonad.

Imamo tudi že lastne izkušnje na področju fotobiomodulacije kot dodatne terapije pri prospektivni študiji zdravljenja kroničnih ran, nadalje pri kirurških travmatoloških ranah in nekaterih poškodbah mehkih tkiv. Raziskave se vršijo v okviru terciarnih projektov UKC Ljubljana, Kliničnega oddelka za kirurške okužbe in so odobrene s strani Etične komisije.

V zaključku povzemam, da se je fotobiomodulacija izkazala v preliminarnih študijah kot dobra podporna metoda klasične zdravniške oskrbe v različnih vejah medicine in pri različnih bolezenskih stanjih. Nove znanstvene raziskave pa bodo nedvomno še potrdile njeno široko uporabnost in učinkovitost, odkrile nove signalne poti in s tem tudi vpliv na matične celice. Sicer pa brez svetlobe ni življenja. Fotobiomodulacija z NIR-LED pomeni novo, neinvazivno terapijo kot podporo zdravljenju različnih bolezni, ki so povezane z disfunkcijo mitohondrijev in ima in bo imela pomembno vlogo pri raziskovanju tkiv.

## Literatura:

1. R. Lubart, M.Sinyakov, H. Friedmann, N. Grossman, L.Solodeeva, N. Zurgiland and S. Belotsky, Photobiostimulation by visible light: involvement of hydrogen peroxide. Trends in Photochemistry and Photobiology 6, 169-174 (1999).
2. C.Hadjur, G. Wagnieres, F. Ihringer, Ph. Monnier, H. van den Bergh, Production of the free radicals superoxide anion and OH by irradiation of the photosensitizer zinc(II) phthalocyanine J.Photochem. Photobiol. 38,196-202 (1997).
3. A.C.Murrell, M.J.O.Francis and L. Bromley, Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. Biochem J.265, 650-5 (1990).
4. G.A. Callaghan, C.Riordan, W.S.Gilmore, I.A. McIntyre, J.M.Allen and M. Hannigan, Reactive oxygen species inducible by low intensity laser irradiation alter DNA synthesis in the haemopoietic cell line U937, Lasers in surgery and medicine 19, 201-206 (1996).
5. S.Nagase, K.Takemura, A.Ueda, A novel nonenzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and D- or L- Arginine.Biochem.Biophys.Res.Commun.233, 150-153 (1997).
6. S.Rochkind, M.Rousso, M.Nissan, M.Villarreal, L.Barr-Nea, L.Rees, Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds and burns. Lasers Surg Med 9(2), 174-82 (1989).
7. FRANGEŽ, Igor, STRGAR, Rebeka, SMRKE, Dragica. Novi fizikalni pristopi v medicini v izrednih razmerah : fotobiomodulacija = New physical approaches in disaster medicine : photobiomodulation. V: GRIČAR, Marko (ur.), VAJD, Rajko (ur.).*Urgentna medicina : izbrana poglavja 2011 : zbornik : selected topics [2011] : proceedings*. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino: = Slovenian Society for Emergency Medicine, 2011, str. 182-184.
8. Frangež I, Smrke DM, Škarja M, Strgar R.Terapevtske indikacije fotobiomodulacije z LED diodami. Zbornik predavanj / IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož 2009; 37-45.
9. FRANGEŽ, Igor, SMRKE, Dragica. Vpliv fotobiomodulacije z LED diodo na celjenje ran. V: SMRKE, Dragica (ur.), TRILLER, Ciril (ur.), NIKOLIČ, Janja (ur.), KIPRIJANOVIČ, Irma (ur.). IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož, 23.-24. april 2009. [*Metode sodobnega zdravljenja : zbornik predavanj*]. Ljubljana: Klinični oddelek za kirurške okužbe, Kirurška klinika, Klinični center, 2009, str. 49-53.
10. KURALT, Tanja, FRANGEŽ, Igor, STRGAR, Rebeka, SMRKE, Dragica. Zdravljenje tendinitisov s fotobiomodulacijo. V: SMRKE, Dragica (ur.), NIKOLIČ, Janja (ur.). 6. simpozij o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož, 12. do 13. maj 2011.*Napredno zdravljenje kronične rane in okužbe tkiv : [zbornik predavanj]*. Ljubljana: Klinični oddelek za kirurške infekcije, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center, 2011, str. 161-166.
11. KURALT, Tanja, FRANGEŽ, Igor, SMRKE, Dragica. Naše izkušnje s fotobiomodulacijo z LED - prikaz primerov. V: SMRKE, Dragica (ur.), NIKOLIČ, Janja (ur.). 6. simpozij o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož, 12. do 13. maj 2011.*Napredno zdravljenje kronične rane in okužbe tkiv : [zbornik predavanj]*. Ljubljana: Klinični oddelek za kirurške infekcije, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center, 2011, str. 116.

# Fizikalne osnove svetlobne terapije

**Erik Margan**, Institut Jožef Stefan, Eksperimentalna fizika osnovnih delcev

Namen tega prispevka je podati pregled pomembnih pojavov pri svetlobni terapiji in predstaviti jih v perspektivi fizikalnih procesov na ravni osnovnih delcev, atomov in molekul.

Fizika pozna štiri vrste energijskih interakcij: močno jedrsko, elektromagnetno (EM), šibko jedrsko in gravitacijsko, ki si stojijo v približnem razmerju intenzitet (relativno v primerjavi z EM)  $10^2 : 1 : 10^{-12} : 10^{-40}$ . Vendar močna in šibka jedrska interakcija imata zelo omejen doseg, okoli  $10^{-15}$ m, torej približno velikosti atomskega jedra, zato nastopata le v jedrskih procesih (spontani radioaktivni razpad jedra, zlivanje jeder v zvezdah). Velikost jedra je v primerjavi z velikostjo atoma, oziroma premera elektronskih orbital, kar znaša  $\sim 10^{-10}$ m, kot muha v katedrali. EM in gravitacijska interakcija imata neomejen doseg (intenziteta pada s kvadratom razdalje), vendar je gravitacija za celih 40 velikostnih redov šibkejša, zato pride do izraza le v primeru velikih skupin atomov (za opazen pospešek mora biti vsaj eno telo planetarnih razsežnosti). Tako edino EM interakcija pride do izraza na mikro-ravni, na makro-ravni pa le pri povezovanju atomov v večje aglomerate, ker so atomi večinoma navzven električno nevtralni. Kljub temu, tisto kar v vsakdanjem življenju imenujemo mehanika, kemija, biologija, so le makroskopski približki, v osnovi gre vedno le za EM interakcijo. Biološki procesi niso nobena izjema, ne obstajajo nikakršne posebne 'bio-energije'.

Nosilec EM interakcije imenujemo foton; gre za valovni kvant EM polja, katerega osnovna lastnost je frekvenca nihanja. Energija, ki jo foton posreduje, je premo sorazmerna frekvenci. Konstanta sorazmernosti je Planckova konstanta, katere velikost je bila ugotovljena na podlagi Planckovega zakona sevanja in znaša  $h = 6,62 \times 10^{-34}$ J s (Joule-sekunda). Potemtakem je energija preprosto  $E = h\nu$ , kjer je  $\nu$  (grška črka  $\nu$ ) frekvenca izražena v številu period na časovno enoto (sekundo), oziroma v Hz. Ker pa je svetlobna hitrost zmnožek valovne dolžine (v metrih, [m]) in frekvence,  $c = \lambda\nu$ , lahko energijo izrazimo z valovno dolžino  $E = hc/\lambda$ .

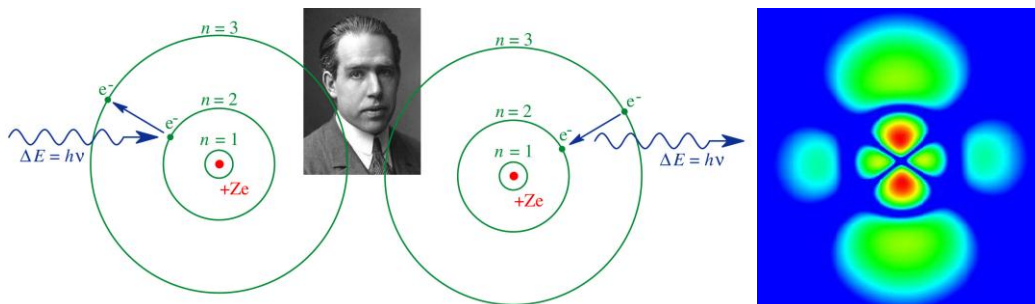
V fiziki osnovnih delcev energijo namesto v SI enoti Joule [J] ( $1\text{J} = 1\text{Ws} = 1\text{VAs}$ ) pogosto iz praktičnih razlogov izražamo v elektron-Voltih, [eV]. En eV je energija, ki jo pridobi elektron pospešen v električnem polju s potencialno razliko 1V. Pretvorba enot je preprosto deljenje energije z nabojem elektrona:  $E [\text{eV}] = (E [\text{J}])/q_e$ , kjer je naboj elektrona  $q_e = 1,602 \times 10^{-19}$ As. To nam omogoča da tudi energijo svetlobe izrazimo v enotah eV, kar potem lažje primerjamo z učinki ki jo ima svetloba na snov (preskok elektronov iz nižje orbitale v višjo, ionizacija atoma, itd.). V Tabeli 1 so podane vrednosti energij, valovnih dolžin, frekvenc, ter optičnega območja za fotone z energijo od 1eV do 5eV.

**Tabela 1**

Energija [eV]	Energija [J]	Valovna dolžina [nm]	Frekvenca [THz]	Optično območje
1	$1.602 \times 10^{-19}$	1240	242	Infrardeče (IR)
2	$3.204 \times 10^{-19}$	620	484	Vidna (rdeča)
3	$4.807 \times 10^{-19}$	413	725	Vidna (vijolična)
4	$6.409 \times 10^{-19}$	310	967	Ultravijolična (UV)
5	$8.011 \times 10^{-19}$	248	1209	Ultravijolična (UV)

(1nm =  $10^{-9}$ m) (1THz =  $10^{12}$ Hz)

Da svetloba vpliva na snov je očitno: če tega ne bi bilo, ne bi videli! Pri interakcijah med sevanjem in snovjo je pomembno dejstvo, da so elektronske orbitale v atomih energijsko kvantizirane. Snov je vedno v termičnem ravnovesju s sevanjem. Pri temperaturi večji od absolutne ničle ( $0\text{K} = -273^\circ\text{C}$ ) atomi nenehno sprejemajo fotone iz okolice, tako zajeta notranja energija se potem odrazi s kvantnimi prehodi elektronov na višje orbitale; prav tako nenehno atomi s spontanim oddajanjem fotonov oddajajo nazaj v okolico sprejeto energijo, elektroni pa se povrnejo v nižje orbitale. Na pr., osnovno energijsko stanje atoma vodika znaša  $13,6\text{eV}$ , in tolikšno energijo mora imeti foton če naj atomu odtrga elektron iz orbitale. Če je sprejeta energija fotona manjša od osnovne vezalne energije elektrona, bo elektron preskočil le na ustrezno višjo orbitalo.



**SI.1:** Bohrov model atoma, absorpcija in emisija fotona; desno: verjetnostna gostota elektronskih orbital atoma vodika v vzbujenem stanju

$\mathbf{S} = \mathbf{E} \times \mathbf{H}$

Enačbi za električno in magnetno polje desno-sučnega krožno polariziranega fotona, ki se giblje v mediju z permeabilnostjo  $\mu$  in permitivnostjo  $\epsilon$  s hitrostjo  $c = 1/\sqrt{\epsilon\mu}$  v smeri osi  $z$ , kot ju lahko zazna relativno mirujoči opazovalec:

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_0(\mathbf{x} + j\mathbf{y}) e^{-jk_z z} e^{-j\omega t}$$

$$\mathbf{H} = \mathbf{E}_0 \sqrt{\frac{\epsilon}{\mu}} (\mathbf{y} - j\mathbf{x}) e^{-jk_z z} e^{-j\omega t}$$

s karakterističnim valnim številom  $k_z$  (v smeri osi  $z$ ), z valovno dolžino  $\lambda = 2\pi c/\omega$ , ter efektivnim radijem (dosegom polja)  $r = \lambda/2\pi$ .

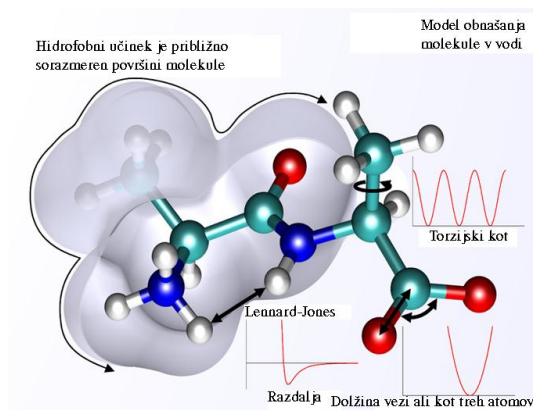
**SI.2:** Model fotona kot ga določata enačbi za električno in magnetno komponento polja

Če so atomi povezani v molekule, vsaka taka sprememba orbitale vpliva na ostale elektrone v molekuli kot električni sunek, ki se prenese na sosednje atome, vsi elektroni sledijo spremembi ravnovesja električnih polj in tej spremembi prilagodijo svoje orbitale. Podobno se zgodi ko atom v vzbujenem stanju odda foton. V termičnem ravnovesju z okolico molekule nenehno vibrirajo, in vsakemu načinu vibriranja ustreza določena notranja energija. Pri višji temperaturi je potem potrebno manj energije za povezovanje atomov ali molekul v bioloških procesih. Vendar se pri svetlobni terapiji temu želimo izogniti, ker bi s segrevanjem spodbudili vse procese približno enako, cilj pa je selektivno spodbujanje točno določenih procesov. To dosežemo z ustrezno izbiro valovne dolžine svetlobe. Monokromatska svetloba, ali svetloba z ozkim spektrom lahko vpliva le na določene molekularne vezi, ki imajo

podobno vezalno energijo, sicer pa je intenziteta sevanja dovolj majhna da ostale vezi ostanejo v približnem termičnem ravnovesju.

Molekule so večinoma električno nevtralne, število elektronov pri vseh atomih je enako številu protonov v jedrih. Vendar nekatere molekule, tudi tako preproste kot voda ( $H_2O$ ), izkazujejo določeno polarnost. Pri vodi je to posledica kota  $\sim 104^\circ$ , ki ga tvorita oba vodikova atoma glede na atom kisika. Ta polarnost ima za posledico vrsto zanimivih lastnosti vode. Tudi druge spojine imajo stereometrično razporeditev različno, ne vedno simetrično, zato električna polarnost pripelje do različnih oblik večjih molekul. Tipični primer so proteinske molekule, ki se zaradi medatomske sil spontano zvijajo in oblikujejo dolge spiralne verige. Posledica tega je, da pri velikih molekulah pride do izraza njihova oblika in sicer se močneje »lepajo« na sebi komplementarne molekularne strukture, na katere dobro prilegajo.

Sl.3 prikazuje model kompleksne molekule in shematsko ponazarja medatomske sile ki nastopajo pri različnih oblikah molekule.



Sl.3: Model makromolekule in prikaz nekaterih medatomske sil.

Če navzven ni kakega atoma s polarno vezjo, je hidrofobni učinek približno sorazmeren površini molekule, molekula se ne bo lepila na vodo. En sam zunanji atom s polarno vezjo pa popolnoma spremeni ta učinek. Medatomske vezi so pretežno kovalentne (z disociacijsko energijo  $\sim 1600\text{kJ/mol}$ ), razen vodikovih vezi ( $\sim 50\text{--}70\text{kJ/mol}$ ). Vezi med dvema atomoma, ali kot ki ga tvorijo trije atomi se z razdaljo spreminja v obliki črke U, ima torej ob določeni razdalji lokalni energijski minimum. Podobno je s torzijskimi koti med dvema gručama atomov, tam se sila s kotom periodično spreminja, molekula ima več stabilnih leg, in od zunaj dovedena energija lahko povzroči preskok iz ene stabilne lege v drugo.

Vendar zaradi zapletene strukture prihaja do pojava posrednih sil. Denimo med dvema sosednjima atomoma, ki pa nista med seboj neposredno vezana (njune vezi so popolnoma zasedene z drugimi atomi), nastopa Lennard–Jonesova sila (LJ), ki je pri majhni razdalji odbojna, na večji pa privlačna. V termičnem ravnovesju se molekula postavi v tako obliko da je sila LJ približno enaka nič. Podobno se dogaja pri dipolnih interakcijah (Debye), bodisi dipol-dipol, ali dipol-inducirani dipol. Disociacijske energije so v teh primerih med 2 in  $9\text{kJ/mol}$ .

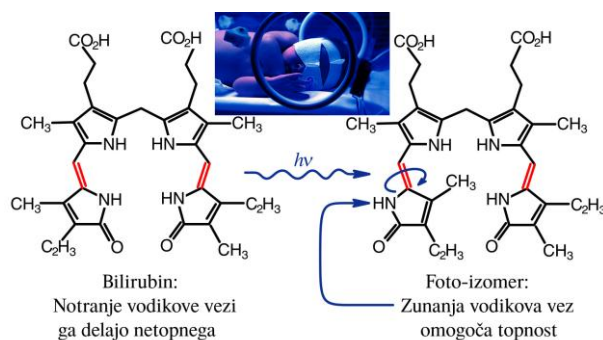
Londonove in van der Waalove sile nastopajo med velikimi sosednjimi gručami, disociacijske energije so v teh primerih manjše od  $4\text{kJ/mol}$ .



Posredne sile so lahko v bolj zapletenih molekulah tudi odbojne pri večjih razdaljah, privlačne vmes in spet odbojne na majhnih razdaljah. To pomeni da molekula, ki ima v termičnem ravnovesju eno obliko, že ob majhni dovedeni energiji preide spontano v drugo obliko.

Večina bioloških procesov je odvisna prav od takih molekularnih povezav. Take vezi so razmeroma šibke, energijsko med 3eV in 4eV. Tako nikakor ni naključje da je naša koža občutljiva šele na UV sevanje. UV spekter se nahaja na valovnih dolžinah krajših od ~390nm, čemur ustreza energija 3,3eV.

Obstajajo molekule, ki svojo strukturo lahko spreminjajo pod vplivom od zunaj dovedene energije, ne da bi spremenile svoje kemične vezi. To so številni izomeri. Najbolj pogosto imajo izomeri meta-stabilne dvojne vezi, ki jih z razmeroma nizko energijo spremenimo v enojne vezi, hkrati pa nastanejo dvojne vezi med drugimi atomi, od katerih je ponavadi eden ioniziran (najbolj pogosto vodikov atom). Pri tem so biološko najbolj zanimivi funkcionalni foto-izomeri, kjer je biološka funkcija molekule pogojena z njeno obliko, ki se spreminja pod vplivom svetlobe: če se ta spremeni so tudi molekularne lastnosti drugačne. Najbolj znan primer je bilirubin, ki povzroča zlatenico pri novorojenčkih.



**SI.4:** Foto-izomerizacija bilirubina

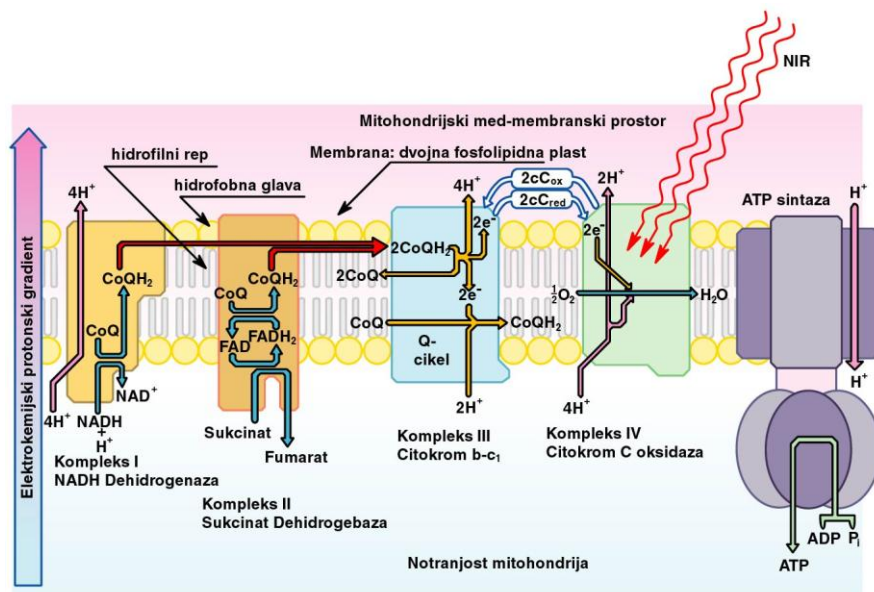
Navadno ima molekula bilirubina štiri na dušikove atome vezane vodike, obrnjene navznoter; na zunanjo stran so vezani ogljikovi atomi, ki nimajo izražene polarosti in izkazujejo hidrofobni učinek, zato se bilirubin v vodi ne topi in se ne izloča. Toda če ga osvetlimo z modro svetlobo (med 430 in 470nm) se ena od dvojnih ogljikovih vezi obrne in prestavi vodikov atom na zunanjo stran; ta vodik se lepi na vodne molekule, kar nato omogoča da se bilirubin izloči iz telesa. Poznamo veliko število molekul z vsaj dve izomerni obliki, vendar njihove lastnosti v mnogih primerih niso še dovolj znane, zato na tem področju v prihodnje lahko pričakujemo pomembna dognanja z možno uporabo pri svetlobni terapiji.

Omenjenih 3,3eV je energija pod katero EM sevanje nima nobenega direktnega biokemičnega učinka, fotoni z nižjo energijo le segrevajo snov ali spreminjajo obliko molekul, ne morejo pa pretrgati kemičnih vezi.

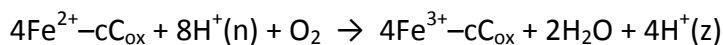
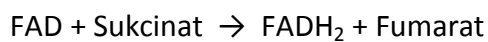
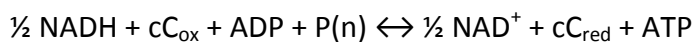
Izjema pri tem so le katalitično podprti procesi, kjer do ionizacije snovi pride le ob neposredni prisotnosti molekul s katalizatorskim učinkom, ta je predvsem v obliki močnega lokalnega polja na konici molekule. Katalitično podprti procesi lahko potekajo že ob energijah ~1eV. Ravno ti procesi so tarča nizko-energijske svetlobne terapije.

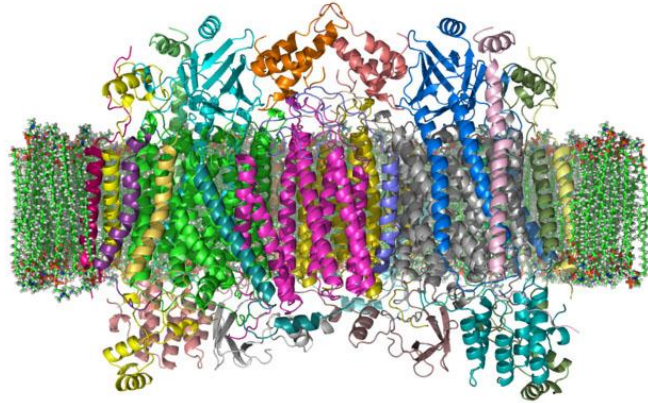
Tovrstne procese najdemo predvsem v mnogih encimskih reakcijah (več kot 4000 znanih procesov), ter na celičnih membranah, kjer igrajo pomembno vlogo pri odpiranju in zapiranju membranskih por in s tem regulirajo prepustnost membrane za hranljive snovi od zunaj in izločanje metabolčnih produktov iz notranjosti celic.

Izredno pomembni so tudi procesi v mitohondrijih, kjer poteka proces celičnega dihanja in energijske pretvorbe, ter sinteze nekaterih pomembnih signalnih molekul, ki prenašajo informacije znotraj in zunaj celic. Glavno vlogo pri tem igrata citokrom C oksidaza (kompleks IV), ter ATP sintaza, veliki transmembranski molekuli, prek katerih poteka izmenjava snovi, vode, vodikovih ionov (protonov) in elektronov, ter nekaterih pomembnih molekul, predvsem izmenjava adenozin-difosfata ADP in adenozin-trifosfata (ATP). ATP molekula je ključni gradnik mišic, omogoča gibanje in dihanje, sodeluje pa tudi pri znotraj- in zunaj-celični signalizaciji. Sl.5 shematsko prikazuje zapletene proces v mitohondrijih.



Sl.5: Shematski prikaz transporta elektronov in protonov v mitohondrijih

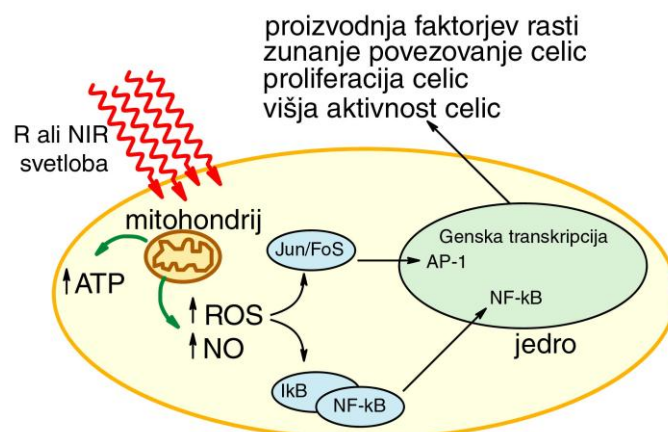




**Sl.6:** Računalniški model citokrom C oksidaze v membrani mitohondrija

Nadaljnji pomembni proces je generiranje in vzdrževanje celičnega trans-membranskega električnega potenciala. Celične membrane so debele le kakih 10-20 atomov ( $\sim 10^{-9}$ m), celični potencial pa znaša okoli 70 $\mu$ V, kar pomeni da je električna poljska jakost na membrani  $\sim 70$ kV/m! Tako visoka jakost polja in dejstvo, da sta tako zunanost kot notranost celice električno prevodni tekočini (elektrolit) je razlog, da celice niso občutljive na močna zunanja elektromagnetna polja s frekvencami nižjimi od 300GHz (če naj zunanje polje modulira električni potencial celice, mora imeti valovno dolžino primerljivo z velikostjo celice in ustrezno jakost!).

Nekateri katalitično podprti procesi so v živčnih celicah in sinapsah, kjer ob pomoči ionov ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,...) poteka generiranje in prenos električnih impulzov. Nadalje najdemo nizko-energijske procese pri inhibitornih in stimulatornih medproteinskih reakcijah, pri ribosomskih transkripcijah DNK in RNK, pri povezovanju fibroblastov in osteoplastov, in celo imunskih reakcijah (aktivnost makrofagov).

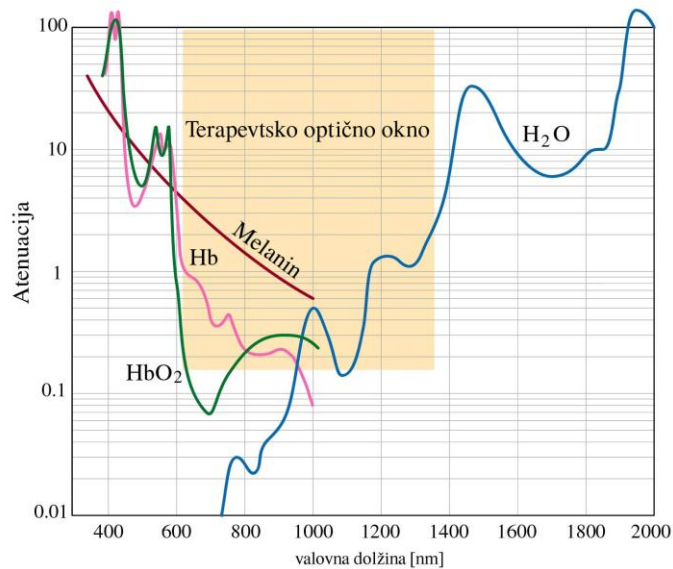


**Sl.7:** Shematski prikaz celične signalizacije

Mnogi izmed teh procesov so že dobro dokumentirani, a za večino še ni zanesljivih podatkov, tako glede njihove foto-občutljivosti, kot tudi učinka, ali povezanosti z drugimi procesi.

Za nizko-energijsko svetlobno terapijo je značilen obstoj optičnega »okna«, gre za spektralno območje med 600–1400nm (rdeča svetloba in bližnje IR) v katerem je prepustnost kože in

mišičnega tkiva razmeroma velika. Fotoni z valovno dolžino v tem območju prodirajo globoko v tkivo in ob tem prihaja le delno do sipanja in atenuacije svetlobe. Okno tvorijo spektralne funkcije vodnih molekul, hemoglobina (oksigeniranega in neoksigenanega) in melanina. Atenuacijski spekter kaže Sl.8.

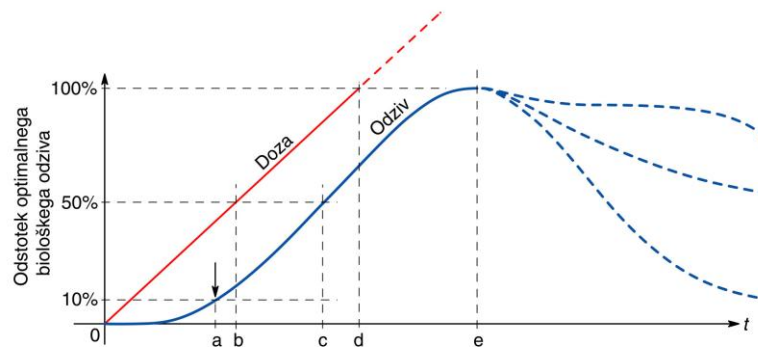


Sl.8: Atenuacijski spekter vode, hemoglobina in melanina

Nekaj svetlobe se reflektira že na površini kože. Preostala svetloba zaide v notranjost tkiva in se bodisi sipa bodisi absorbira na različnih plasteh kože in tkiva. Manjši del pa prepotuje tkivo in uide. Voda atenuira predvsem svetlobo dolge valovne dolžine (>1300nm), med tem ko melanin in hemoglobin atenuirata pretežno svetlobo krajše valovne dolžine (<600nm). Svetloba ki preostane je na voljo za absorpcijo s strani foto-občutljivih molekul. Poudariti je treba da je za terapevtski učinek svetlobe pomembna le absorpcija, ker ta dviguje posreduje energijo foto-občutljivim molekulam; vdorna globina svetlobe je drugotnega pomena. V tem smislu je zelo priporočljivo izmeriti individualne karakteristike refleksije, sipanja in transparentnosti, ter na osnovi teh meritev sklepati na gostoto svetlobe ki je na voljo za absorpcijo.

Prav zaradi težav z določanjem absorbirane količine svetlobe, nenatančnega poznavanja karakterističnih absorpcijskih valovnih dolžin pomembnih molekul, ter težko določljivih parametrov pretvorbe energije in transporta snovi obstaja problem določanja doziranja pri svetlobni terapiji. Zaenkrat se zanašamo predvsem na statistično obravnavo in izkušnje. Pomemben parameter je tudi omejenost celičnih resursov, ko so ti izrabljeni potrebuje celica določen čas za njihovo obnovo. V tem času lahko nastopi tudi problem predoziranja, zaradi morebitnega pospeševanja nasprotnih procesov v primeru pomanjkanja določenih snovi. Graf na Sl.9 kaže tipični reakcijski čas glede na posredovano dozo sevanja. Ob začetnih majhnih dozah vedno opažamo določeno zakasnitev v odzivu, dokler ne pride do transporta spremenjenih snovi in njihove povečane koncentracije kot reakcije na sprejeto sevanje. Nato reakcija približno sledi sprejeti dozi dokler ni dosežen prag, ki je posledica omejene hitrosti transporta snovi in omejenih celičnih resursov, ter hitrosti delovanja celičnega metabolizma. Ko je ta prag dosežen, podaljšano obsevanje ponavadi zmanjša dosežene učinke, kar poteka različno hitro, odvisno od vrste procesa. Prav tako po doseženi optimalni dozi in prenehanju obsevanja pride do zmanjšanja terapevtskih učinkov zaradi naravne reakcije organizma in

procesa obnove celičnih zalog, vendar je to zmanjšanje običajno počasnejše kot pri predoziranju.



SI.9: Vpliv sprejete terapijske doze sevanja na biološki odziv

## Literatura

1. Preto J, Pettini M. Long-range resonant interactions in biological systems. ArXiv Jan 2012. Dosegljivo na: <http://arxiv.org/abs/1201.5187v1>
2. Desmet KD et al. Clinical and Experimental Applications of NIR-LED Photobiomodulation Photomedicine and Laser Surgery 2006; 24; 121–8.
3. Hamblin MR, Demidova TN. Mechanisms of low level light therapy. Mechanisms for low-light therapy, edited by Michael R. Hamblin, Ronald W. Waynant, Juanita Anders, Proceedings of SPIE 2006; 6140: 61400101- 10.
4. Karu T. Mitochondrial Mechanisms of Photobiomodulation in Context of New Data About Multiple Roles of ATP. Photomedicine and Laser Surgery 2010; 28; 159–60.
5. Yuan P et al. Open structure of the  $\text{Ca}^{2+}$  gating ring in the high-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channel. Nature 2011; 481: 94-7.
6. Vladimirov YA, Osipov AN, Klebanov GI. Photobiological Principles of Therapeutic Applications of Laser Radiation Biochemistry (Mosc) 2004; 69: 81-90.
7. Dorner R et al. Quantum coherent contributions in biological electron transfer. ArXiv Nov 2011. Dosegljivo na: <http://arxiv.org/abs/1111.1646v2>
8. Engel GS, Calhoun TR, Read EL, Ahn TK, Mancal T, Cheng YC, Blankenship RE, Fleming GR. Evidence for wavelike energy transfer through quantum coherence in photosynthetic systems. Nature 2007; 446: 782-6.
9. Schmiegelow CT, Schmidt-Kaler F. Light with orbital angular momentum interacting with trapped ions. ArXiv Dec 2011. Dosegljivo na: <http://arxiv.org/abs/1112.3377v1>
10. Fischer T, Vin, RLC. Membrane lateral structure: The influence of immobilized particles on domain size. ArXiv May 2012. Dosegljivo na: <http://arxiv.org/abs/1205.1001v1>
11. Heimburg T. The capacitance and electromechanical coupling of lipid membranes close to transitions. The effect of electrostriction. ArXiv Jun 2012. Dosegljivo na: <http://arxiv.org/abs/1206.2744v1>
12. Tewari GS, Dash RK, Beard DA, Bazil JN. A Biophysical Model of the Mitochondrial ATP-Mg/Pi Carrier. ArXiv Jun 2012. Dosegljivo na: <http://arxiv.org/abs/1206.7053>
13. Cundin LX, Roach WP. Kramers-Krönig analysis of biological skin. ArXiv Oct 2010. Dosegljivo na: <http://lanl.arxiv.org/abs/1010.3752v1>

# Fotobiološki mehanizmi svetlobne terapije

**Rebeka Strgar, abs. biol.**, Slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo

**Tina Črne, abs. med.**, Slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo

**Dimče Malukoski, dr. med.**, Slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo

**As. dr. Helena Ban Frangež, dr. med. spec.**, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

## Uvod

Svetloba je eden izmed elektromagnetnih dejavnikov, pod vplivom katerih je nastajalo in se razvijalo življenje. V skladu s tem so se razvijali fotoakceptorski sistemi živih bitij, razvija pa jih tudi sodobna nanotehnologija za uporabo v farmaciji in medicini. Nanodelci namreč lahko učinkovito koabsorbirajo svetlobo tako laserskih kot nekoherentnih virov svetlobe. Kromofore se skoraj vedno pojavljajo v eni izmed dveh oblik: kot konjugirani sistemi pi elektronov ali kot kovinski kompleksi. Primeri takšnih kromofor so v klorofilu, ki ga rastline uporabljajo za fotosintezo, hemoglobinu, citokrom c oksidazi, mioglobinu, flavinih, flavoproteinih in porfirinih. Različne kromofore absorbirajo svetlobo različnih valovnih dolžin. Zato je preučevanje vplivov svetlobe na celične procese smiselno in učinki pričakovani ter tudi že dokazani, mehanizmi delovanja določenih valovnih dolžin pa opredeljeni. Potrebno pa je vedeti, da so učinki kvantne narave svetlobe v različnih svetlobnih režimih nejasno specificirani, sploh klinični učinki ne vedno ponovljivi, na celični in podcelični ravni pa naraščajoče število dokazov utemeljuje pomembno vlogo svetlobe pri vzpostavljanju celične homeostaze.

## Fotobiomodulacija

Fotobiomodulacija je vpliv svetlobe na celične procese v točno določenih svetlobnih režimih:

1. Fototerapevtsko okno 600 – 1000nm
2. Gostota moči svetlobnega pretoka, jakost svetlobe oz. iradianca, intenziteta  $\text{mw/cm}^2$
3. Svetlobni odmerek, izražen kot gostota energijskega pretoka  $\text{J/cm}^2$

Poleg teh je pomemben čas obsevanja in intervali med obsevanji, kot navsezadnje tudi frekvenčna modulacija in razmerje med svetlobnim impulzom in odsotnostjo le-tega oz. faza svetenja in faza teme.

Osnovni mehanizem fotobiomodulacije je vpliv na encim dihalne verige v mitohondrijih – citokrom c oksidazo, ki sprejme fotone v rdečem in NIR območju svetlobnega spektra, kar vpliva na prenos elektronov in spremembo redoks potenciala na notranji membrani mitohondrijev in sintezo ATP (1). Citokrom c oksidaza je terminalni encim dihalne verige v evkariontskih celicah, ki posreduje prenos elektronov do molekularnega kisika. Je fotoakceptor, kot tudi prenašalec fotosignala v vidnem in IR-A območju svetlobnega spektra. Štirje aktivni kovinski centri – CuA, CuB, hem a in hem a<sub>3</sub> absorbirajo fotone v rdečem in IR-A (NIR) območju svetlobnega spektra. Poleg učinkov fotobiomodulacije ima ta del svetlobnega spektra zaščitne učinke napram gama in UV sevanju. Odkritja v zadnjih letih so pokazala, da ATP, katere ekstrasintezo povzroči svetlobno obsevanje, ni samo vir razpoložljive energije za celico, temveč tudi kritična signalna molekula, ki celicam in tkivom omogoča medsebojno komunikacijo skozi telo. Ta novi vidik ATP kot intercelularne signalne molekule omogoča razširitev razumevanja univerzalnega fenomena fotosenzitivnosti citokrom c oksidaze.



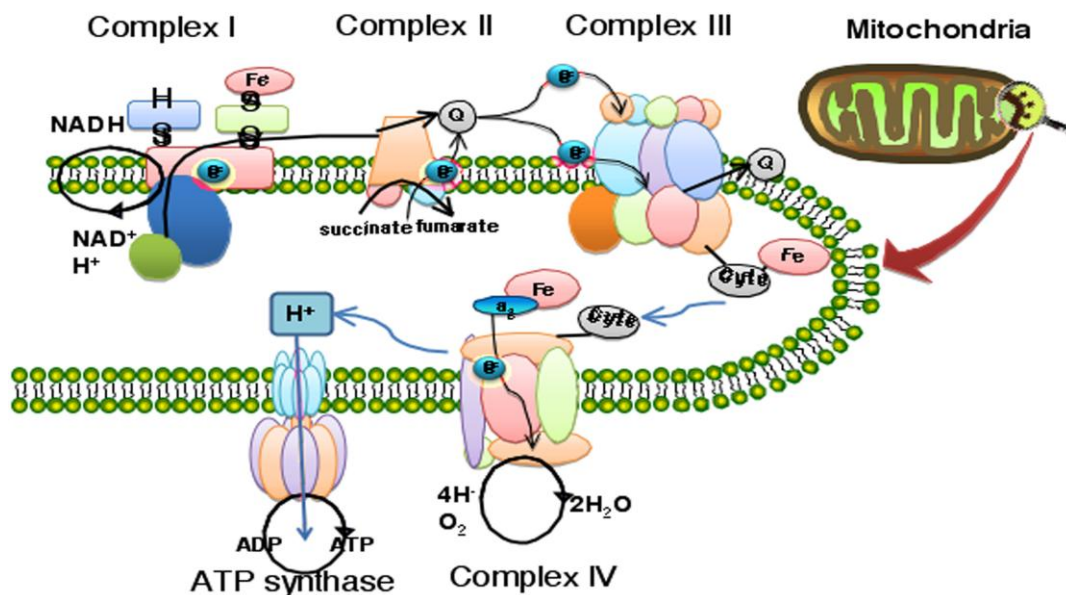
Dokazan je vpliv na mnoge dejavnike, ki podpirajo obnovo tkiva preko proliferacije in diferenciacije celic. Fotobiomodulacija optimizira redoks proces v dihalni verigi mitohondrijev za nastajanje ATP, vpliva na ekspresijo mRNA, podpira sintezo proteinov za celično preživetje in zavira sintezo tistih, ki sprožajo celično apoptozo ter uravnava (v začetku vnetje podpre, nato pa ga omeji) vnetne procese v celicah in tkivih. Splošni učinki nekoherentne svetlobe so dokazani na molekularni, celični, tkivni in sistemski ravni. Klinične raziskave dokazujejo učinke fotobiomodulacije, ki spodbuja fotobiološke procese v celicah. Ti vodijo do povečanja proliferacije fibroblastov, sinteze kolagena, celične viabilnosti in stimulacije ravnih dejavnikov. Preko teh mehanizmov delovanja in preko povečane prekrvitve ter boljšega pretoka limfe, ki poskrbi za izločanje odpadnih produktov metabolizma, fotobiomodulacija pospeši regeneracijo poškodovanega tkiva.

Absorpcija fotona je primarni dogodek v interakciji svetlobe in celice in predstavlja stikalo za nadaljni redosled učinkov:

### 1. Primarni učinki (vzbujeni s svetlobo):

Absorpcija fotonov v citokrom c oksidazi, posledično sprememba redoks stanja elektronov v molekulah, vključenih v dihalno verigo, stereo-kemijsko prestrukturiranje molekul, spremembe v lokalni termodinamiki, povečana koncentracija kalcijevih ionov v citosolu.

Fotoni, ki jih oddajata laser ali LED, dosegajo mitohondrije in celične membrane nizko ležečih celic (fibroblasti, keratinociti ali endoteljske celice), kjer se energija fotonov absorbira v kromoforah in se pretvori v kemično-kinetično energijo.



Slika 2: Dihalna veriga v mitohondriju s štirimi kompleksi integralnih membranskih proteinov: NADH dehidrogenaza (kompleks I), sukcinat dehidrogenaza (kompleks II), citokrom c reduktaza (kompleks III), citokrom c oksidaza (kompleks IV) in ATP sintaza (kompleks V).

Primarne fotoinducirane reakcije prevedejo fotosignal do sekundarnih fotobioloških učinkov.

## 2. Sekundarni učinki

- a) adaptacijski in kompenzacijski odzivi tkiv preko povečanega celičnega metabolizma, funkcionalne aktivnosti celic in stimulacije reparacijskih procesov, protivnetni učinek, povečanje krvne mikrocirkulacije, analgetični in imunomodulacijski učinki ter refleksogeni učinek na funkcionalno aktivnost različnih organov in sistemov.
  - b) modulacija (biostimulacija ali bioinhibicija), porast koncentracije kalcijevih ionov v celicah in med celicami, spremembe funkcionalnega stanja določenih celičnih sistemov obnovitev in normalizacija bioenergetskega statusa
  - c) iniciacija sinteze proteinov in citokinov
  - d) aktivacija celične proliferacije
  - e) povečanje encimske aktivnosti katalaze in superoksidne dismutaze, aktivacija antioksidativnega sistema in s tem zmanjšanje produktov lipidne peroksidacije v krvi, zmanjšanje retinotoksičnega in nevrotoksičnega učinka, regeneracija nevronov, aksonske rasti in obnova mielinske ovojnice, regeneracija morfofunkcionalnega stanja celičnih membran eritrocitov in limfocitov.
  - f) vpliv na prepustnost citoplazemskih membran
  - g) vpliv na imunoglobuline
  - h) vpliv na aktivnost in interakcijo cilindričnih nanodelcev z biološkim objektom
- Sekundarni mehanizmi vključujejo vpliv na bolečino, prekrvitev, stimulativne in regulatorne mehanizme in učinke na imunski sistem.
- Sekundarne reakcije vodijo k ojačitvi zgoraj omenjenih primarnih fotoreakcij.

## 3. Terciarni oz. terapevtski učinki

- a) odziv tkiva, pojav metabolitov, odziv imunskega, neurohumoralnega in hormonskega sistema
  - b) izboljšanje krvne mikrocirkulacije
  - c) regeneracija
- Terciarni učinki se izražajo v celicah, ki so oddaljene od celic, kjer potekajo sekundarne reakcije. Obsevane ali energizirane celice komunicirajo tako med seboj kot tudi z neobsevanimi celicami preko povečanih ravni citokinov in rastnih dejavnikov, kar se odraža v medcelični komunikaciji. Z aktivacijo T-limfocitov, makrofagov in številnih mastocitov se poveča imunski odziv. Dokazan je tudi vpliv na vnetne kemokine, TNF-alfa, CRP, ROS (reaktivne kisikove zvrsti) in peroksinitrit. Vpliv na dušikov oksid je med osnovnimi hipotezami delovanja fotobiomodulacije. NO ima pomembno vlogo pri imunomodulaciji, vazodilataciji in fiziopatologiji bolečine. [1-9]

## 4. Sistemski učinki

Sistemski imunski odziv ter *PASER (Patient Amplification of Spontaneous Effects of Radiation)*

Fotoni neposredno dostopajo do imunskih celic v žilah, še posebno kapilarah v dermisu, preko granulacijskega tkiva in površinskih limfnih vozlov, oddaljene celice pa se stimulirajo preko citokinov. Komponente neuroendokrinega imunskega sistema (NEIS) so povezane z živci, krvnimi žilami in limfo. Mnoge izmed njih so locirane v dermisu in drugih vezivnih tkivih, vključno z granulacijskim tkivom. Fotoni imajo v svojem prehodu skozi površinske žile dostop k celicam in modificirajo aktivnost nekaterih izmed teh celic neposredno. Tako se npr. lahko vzpodbudi sproščanje citokinov in drugih SPM (soluble protein mediators). Ti SPM, kot tudi hormoni, se lahko tudi transportirajo k oddaljenim celicam, ki niso bile izpostavljene fotonom in vplivajo nanje posredno. Sistemski (posredni in zapozneli), prav tako kot lokalni



(direktni in spontani) učinki se zatorej lahko pojavijo z izpostavitvijo poškodovanega ali zdravečega se tkiva fotonom. Dokazi podpirajo sistemske učinke fotonov, ki ojačajo spontane odzive humanih in nehumanih pacientov na absorbirano svetlobo in druge oblike terapevtskega obsevanja, za kar se predlaga akronim *PASER (Patient Amplification of Spontaneous Effects of Radiation)*, ki se uveljavlja kot nov koncept na področju fotobiološke in fotomedicinske znanosti.

Pacienti (humani in nehumani), ki so zdravljeni z LLLT in drugimi viri terapevtskega obsevanja, ojačajo spontane učinke, kateri se ob teh pristopih pojavljajo v celicah, ko le-te absorbirajo svetlobno valovanje. Ta amplifikacija je sistemska in jo vsaj delno lahko pripišemo spremembam v celicah neuroendokrinega imunskega sistema in v krvnem obtoku pod vplivom terapevtskih ravni svetlobnega obsevanja. Npr., sproščanje topnih proteinskih mediatorjev (SPM), npr. citokinov iz površinsko lociranih imunskih celic se pojavi spontano kot rezultat absorpcije fotonov pri podpražnjih ravneh. Ko ti mediatorji difundirajo k sosednjim tarčnim celicam, lahko vplivajo na njihov metabolizem in imajo parakrini učinek. Če vstopijo v krvni obtok preko kapilar in venul, kot so tiste v papilarnem sloju dermisa, se lahko prenašajo vzdolž telesa in vplivajo na metabolizem oddaljenih tarčnih celic tako, da imajo endokrini učinek in časovno ter prostorsko ojačajo učinke absorpcije fotonov na pacienta. Fototerapija posredno in neposredno učinkuje na SALT (skin-associated lymphoid tissue – limfoidno tkivo, pridruženo kožnemu v slojih epidermisa in dermisa) in komponente NEIS. Na te celice vplivajo topni proteinski mediatorji (SPM), ki lahko aktivirajo ali deaktivirajo specifične tipe celic, medtem ko drugi lahko pritegnejo k poškodbam obrambne imunske celice in zarodne celice, ki se lahko transformirajo v fibroblaste in druge reparativne celice. Objavljeni dokazi podpirajo hipotezo, da fototerapija lahko učinkuje na nevrnalno aktivnost in sintezo ter sproščanje SPM in s tem modulira zdravljenje poškodb.[10]

Zaradi dokazanih učinkov na zdravljenje nevroloških bolezni je smiselno raziskovati fotobiološke mehanizme na glia celice in obnovo mielinske ovojnice. Naraščajoče število eksperimentalnih dokazov dokazuje regulacijske učinke svetlobe na različne rastne in vnetne dejavnike, ki vplivajo na glia celice in formacijo mielina. Študije dokazujejo, da rdeča svetloba LLLT (632 in 650nm), kot tudi modra svetloba (450 – 470nm) modulirata količino imunoglobulinov in rastnih dejavnikov, kot so: interleukin-1 (IL-1), tumorje nekrotizirajoči faktor TNF – alfa, interferon-alfa (IFN-alfa), PDGF (platelet-derived growth factor), TGF-alfa (transforming growth factor), in bFGF(blood - derived fibroblast growth factor), VEGF (rastni dejavnik žilnega endotela), EGF(epidermalni rastni dejavnik), fibroblastni rastni dejavnik (FGF2) in živčni rastni dejavnik (NGF). V večini primerov se je gostota energijskega toka  $0,5\text{J}/\text{cm}^2$  pokazala kot optimalna. Vsi ti dejavniki, ne samo, da regulirajo vnetne reakcije, temveč tudi aktivirajo nastajanje agrina, polidendrocitov (NG2 celic), oligodendrocitov, nastajanje mielina ter vplivajo na aktivacijo ter rast aksonov. To demonstrira sistemske učinke svetlobe in opredeljuje biokemijske mehanizme za popravilo živcev ali preventivo škode na živcih tudi v primeru, ko ni direktne aplikacije svetlobe na območje živca [11]. V eni izmed raziskav so ugotovili, da CW (continious wave – kontinuirni svetlobni signal brez prekinitev) svetloba signifikantno ne vpliva na rast aksonov. Nasprotno pa je bil žarek pulzirajoče svetlobe (prekinjena CW ali FS) sposoben modificirati smer rasti aksonov na povprečno 45% opazovanih objektov *in vitro*. Takšen učinek lahko mogoče kaže na zmožnost nevronov interpretirati pulzirajočo NIR svetlobo kot signal druge celice v njegovi bližini, kar rezultira v razširitvi procesov v smeri vira.

Vpliv NIR svetlobe na zmanjšanje citotoksičnosti in zmanjšanje propada dopaminergičnih celic lahko odpre novo področje raziskav v smislu zdravljenja Parkinsonove bolezni in drugih

degenerativnih živčnih bolezni. Fotobiomodulacija poveča aktivnost citokrom oksidaze in nastajanje ATP ter reducira pojavljanje apoptoze, reaktivnih kisikovih zvrsti in reaktivnih dušikovih spojin v zastrupljenih nevronih.[12 - 15]

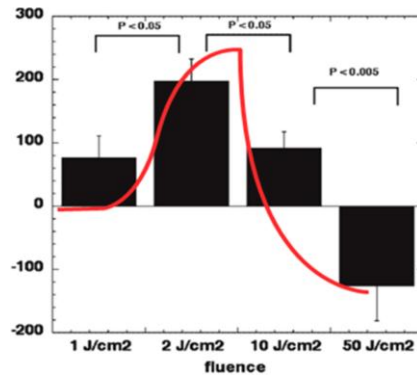
### **ARNDT-SCHULZOV zakon o dvofaznem odzivu na gostoto energijskega toka oz. svetlobni odmerki**

Mnogi avtorji navajajo opažanje praga za odziv na velikost gostote energijskega toka na logaritemski skali. Vendar pa Romberg opozarja, da nekatere vrednosti lahko izhajajo iz matematičnega artefakta. Glede na kvantne fizikalne principe bi moralo biti doziranje svetlobnega obsevanja majhno. Razvil je preprost matematični model za razumevanje odnosa majhni odmerki – močni učinki in razlago korelacije z Arndt – Schultzovim bifaznim odzivom.

V *in vitro* ter *in vivo* kliničnih študijah so ugotovili, da obstajajo intenzitete in energijski pragovi, pod katerimi ni občutne celične stimulacije in tako s temi parametri ne dosežemo kliničnih učinkov. Nad določenimi vrednostmi parametrov pa celična stimulacija pade od svoje najvišje vrednosti, kar se lahko odraža v izostanku učinka na zdravljenje. Različni svetlobni parametri spodbujajo različne odzive tkiva.

Odziv tkiva se ravna po Arndt-Schulzovem zakonu – nižji odmerki stimulirajo zdravljenje, višji ga inhibirajo. Poleg svetlobnega odmerka je pomembna tudi iradianca oz. gostota moči ( $\text{mW}/\text{cm}^2$ ) in za z dokazi podprto raziskavo je potrebno opredeliti vse parametre svetlobnega obsevanja. Iradianco pa je pri laserju težko določiti, saj laserski žarek v iradianci in gostoti energijskega toka ni homogen in tudi ne okrogle oblike v prerezu. Tako imamo v laserskem žarku lokalne nehomogene intenzitete laserske svetlobe in s tem nehomogeno vrednost moči (1-10mW). To velja tudi za LED, vendar je pri *LASER*jih osnovna težava v nastavljanju debeline žarka, ker že majhna razlika v debelini pomeni ogromno razliko v gostoti sevalne moči. Razlika v distribuciji gostote moči in valovne dolžine med svetlobnimi viri, kot tudi v posameznem svetlobnem viru, je lahko eden izmed razlogov za razpršenost tako *in vitro* kot kliničnih rezultatov. Iradianca na sredini laserskega žarka je lahko mnogo večja kot na njegovi periferiji. Vprašljiva je tudi uporaba laserjev z močno spremenljivimi lastnostmi za podobne obravnave.

Energijski pretoki med 3 in 5  $\text{J}/\text{cm}^2$  bodo koristni pri obsevanju z rdečo svetlobo *in vivo*, medtem ko bodo imele vrednosti npr. 50 ali 100  $\text{J}/\text{cm}^2$  celo inhibitorni učinek. Majhni odmerki svetlobe spodbujajo sintezo antiapoptoznih proteinov, avtorji tega članka se sprašujejo, če bi veliki odmerki lahko povzročili apoptozo celic. Sproščanje majhnih ravni presežnih kisikovih zvrsti in dušikovega oksida naj bi imelo pozitiven vpliv na celice, prevelikih ravni negativen. S tem vprašanjem naj bi se ukvarjale prihodnje raziskave, koncept o bifaznem učinku ali hormezi LLLT (low level light therapy) pa ostaja.[16-19]



Slika 3 : Dvofazni odziv glede na odmerek v izmerjeni razliki v integralnem območju pod krivuljo. Uspešnost celjenja rane glede na časovno izpostavljenost v primerjavi s kontrolo brez svetlobnega obsevanja z jasnim maksimumom pri 2 J/cm<sup>2</sup>, pri visokem odmerku 50 J/cm<sup>2</sup> pa časovna krivulja kaže poslabšanje celjenja rane.

Svetloba daljših valovnih dolžin v rdečem in NIR območju svetlobnega spektra nima dovolj energije, da bi povzročila ionizacijo oz. da bi izbijala orbitalne elektrone. Energijska meja med ionizirnim in neionizirnim sevanjem je približno 3eV. To je tudi energija šibkih vezi organskih molekul. Energija rdeče in IR svetlobe je 1-2eV. NIR svetloba vpliva le na rotacijska in vibracijska stanja molekul v celični membrani, kot tudi v notranjosti celice. Ti dve valovni dolžini zavzemata vrednosti od 1 – 2eV, torej pod znano mejo (3eV), pri kateri pride do pretrganja kemičnih vezi organskih molekul in tako predstavlja energijsko mejo med ionizirnim in neionizirnim sevanjem. Pri neionizirnih sevanjih lahko pri visokih intenzitetah pride do termičnih učinkov, kjer pa se kemične vezi ne cepijo. [1, 20]

### Učinki modre svetlobe

Terapevtske učinke modre svetlobe v veliki meri pripisujejo učinkom na tekočine v tkivih in nastanek vodnih klastrov, ki pospešujejo čiščenje tkiv mikroorganizmov in ksenobiotikov. Pod vplivom modre svetlobe voda pridobi bakteriostatične in celo baktericidne lastnosti. Odlični celični in sistemski učinki modre svetlobe izhajajo iz mehanizmov preko flavina v respiratornem kompleksu II, ko se poveča membranski potencial v mitohondrijih in hitrost porabe kisika ter zaradi razgradnje kompleksa NO-citokromi (od tu se sprošča dušikov oksid), inaktivacije katalaze in porasta sinteze vodikovega peroksida. Učinki modre svetlobe so tudi regulacija imunoglobulinov in zarodnih celic, uničevanje bakterij, ki proizvajajo porfirin, inhibicija aktivnosti sukcinat dehidrogenaze, regulacija rasti celic in njihovega preživetja preko različnih mehanizmov. [21-23]

Morda bi bilo smiselno raziskovanje v smeri uporabe svetlobnih aplikacij glede na cirkadiane ritme, saj bi takšno upoštevanje kronološkega pojavljanja določenih fizioloških odzivov lahko povečalo učinke svetlobne terapije v smislu sintoničnega delovanja z endogenimi sistemi organizma. V prid temu govori tudi dejstvo, da je melatonin kromofora za NIR svetlobo, melanopsin pa za modro. [24-25]

## Zaključek

Raziskovanje fotobioloških mehanizmov je osnova za opredelitev zdravstvenih indikacij in kontraindikacij svetlobne terapije ter za določitev učinkovitih svetlobnih režimov. Uporaba svetlobne terapije je široka zaradi vpliva na osnovne celične procese, biostimulativnih, modulatorskih in regenerativnih učinkov ter sistemskih učinkov zaradi vpliva na celično komunikacijo in zmožnost organizmov prostorske in časovne ojačitve spontanih odzivov na absorbirano svetlobo *PASER*, ki se uveljavlja kot nov koncept na področju fotobiološke in fotomedicinske znanosti.

## Literatura

1. Karu T. Ten lectures on basic science of laser phototherapy. Graengesberg: Prima Books AB 2007:
2. Hamblin MR, Demidova TN. Mechanisms of low level light therapy. Mechanisms for low-light therapy, edited by Michael R. Hamblin, Ronald W. Waynant, Juanita Anders, Proceedings of SPIE 2006; 6140: 61400101- 10.
3. Vladimirov YuA, Klebanov GI, Borisenko GG, Osipov AN. Molecular and cellular mechanisms triggered by low-level laser irradiation. Biophysics 2004; 49: 325-36.
4. Vladimirov YuA, Osipov AN, Klebanov G. Photobiological principle of therapeutic applications of LASER radiation. Biochemistry (Moscow) 2004; 69: 81-90.
5. Frangež I, Smrke DM, Škarja M, Strgar R. Terapevtske indikacije fotobiomodulacije z LED diodami. Zbornik predavanj/ IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož 2009: 37-45.
6. Dyson M. Modulation of wound healing by the systemic effects of light on the immune system. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2008;5: S2(5).
7. Brill GE, Gasparyan LV, Makela AM. LASER modulation of inflammatory response. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2008; 5: S33(99).
8. lić -Stojanović O, Ostrachovich E, Nasonov EL et al. Low level laser therapy in rheumatoid arthritis patients. Possible mechanisms of action in randomised placebo controlled trials. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2008; 5: S15(41).
9. Anbar M, Gratt BM. Role of Nitric Oxide in the Physiopathology of Pain. Journal of Pain and Symptom management 1997; 14: 225-54.
10. Dyson M. Patient amplification of the spontaneous effects of radiation: the paser concept. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010; 7: S3(9).
11. Makela A. Use of laser and light on the regulation of growth factors and inflammatory mediators involved in oligodendrocyte maturation and function and myelin repair. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2012; 9: S31(90).
12. Mathew M, Roldan IA, AndrésR et al. Signalling effect of nir pulsed lasers on axonal growth. J Neurosci Methods 2010; 186: 196-201.
13. Rojas JC, Lee J, John JM, Gonzalez-Lima F. Neuroprotective effects of near-infrared light in an in vivo model of mitochondrial optic neuropathy. J Neurosci 2008; 28: 13511–21.
14. Whelan H, Desmet K, Buchmann E et al. Harnessing the cell's own ability to repair and prevent neurodegenerative disease. SPIE Newsroom 2008; 1: 1–3.
15. Wong-Riley MTT, Liang LH, Eells TJ. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins. Role of cytochrome c oxidase. The Journal of Biological Chemistry 2005; 280: 4761–71.
16. Romberg HA. Is there really a threshold observed in LLLT? Is there a threshold based on quantum physics? A simple model for the biphasic dose-effect relation observed in LLLT. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2012; 9: S2(6).
17. Romberg HA. Properties of real phototherapy LASER and LED devices. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2012; 9: S2(5).
18. Ying-Ying H, Aaron C, Chen H, Carroll DJ, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. Dose Response 2009; 7: 358– 83.
19. Romberg HA. Properties of real phototherapy LED devices. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010; 7: S28(15).
21. Karandashov VI, Danilov AD, Slesarev VI. Phototherapy with blue light. Physics and chemistry of water – containing system. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010; 7: S31(23).

22. Makela AM. Cellular and systemic effects of blue light. A review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2010; 7: S30(22).
23. Makela A. Use of blue light and laser in the treatment of Alzheimer's dementia and parkinson's disease. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2010; 7: S26(60).
24. Yeager RL, Oleske DA, Sanders RA, Watkins JB, Eells JT et al. Melatonin is a principal component of red light therapy. *Medical Hypotheses* 2007; 69: 372-76.
25. Peirson S, Foster RG. Melanopsin: another way review of signaling light. *Neuron* 2006; 49: 331-39.

# Primerjava med laserjem in LED (light emitting diodes)

**Tanja Kuralt, dr. med. spec.**, FMR plus, d.o.o, Dunajska 186, Ljubljana

**Rebeka Strgar, abs. biol.**, Slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo

**Erik Margan**, Institut Jožef Stefan, Eksperimentalna fizika osnovnih delcev, Jamova 39, Ljubljana

## Izvleček

Kmalu po odkritju *LASER*-ja v 60 letih prejšnjega stoletja so ugotovili, da lahko z uporabo *LASER*-ja pospešijo zdravljenje ran, zmanjšajo bolečine, vnetje in otekline. Z leti so se na področje, imenovano fotobiomodulacija, vključili tudi drugi viri svetlobnega obsevanja, med njimi tudi LED (light emitting diodes). Spekter valovnih dolžin je v najpogosteje v območju rdeče in NIR (svetloba blizu infrardeče). Izraz LLLT (low level laser ali low level light therapy) je široko sprejet in vključuje obstoj od doze odvisnega dvofaznega odziva, ki ga prikažemo z Arndt-Shulzovo krivuljo. Razlike in podobnosti med *LASER*-jem in LED pa bodo bolj podrobno pojasnjene.

## Uvod

LLLT uporabljamo za zdravljenje različnih stanj, kot terapija je še vedno kontroverzen predvsem zaradi slabo razumljenih biokemičnih mehanizmov delovanja, tako da je uporaba empirična. Ob vsakem zdravljenju je potrebno izbrati vrsto parametrov kot so valovna dolžina, gostota sevalne moči. Z izbiro optimalnih parametrov izboljšamo učinek zdravljenja in preprečimo negativne učinke. Veliko objavljenih negativnih rezultatov v različnih študijah je posledica nepravilne izbire svetlobnega vira in doze sevanja.

## *LASER* in LED

Izraz *LASER* (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) pomeni ojačanje svetlobe s stimulirano emisijo sevanja. *LASER*-ski žarki so elektromagnetno valovanje, imajo ozek snop, oziroma možno jih je dobro kolimirati, so monokromatični (v snopu valovanje ene same valovne dolžine). Za njih je značilna koherenca in zaradi tega velika gostota sevalne moči. (2)

Glede na evropske standarde (EC 60) je *LASER* katerakoli naprava, ki proizvaja oz. seva elektromagnetno valovanje od 180nm do 1mm primarno v procesu kontroliranih emisij. (3) *LASER*-ska svetloba se od navadne svetlobe loči po tem, da ima ozek snop svetlobe in visoko stopnjo koherence. Koherenca pomeni, da so fotoni med seboj fazno sinhronizirani. Ozek frekvenčni pas je potreben za visoko stopnjo koherence. Pomembni sta še dve značilnosti *LASER*-ja, ki sta odvisni od oblike *LASER*-ja in medija. Ena je paralelni snop in druga visoka intenziteta. Ti značilnosti sta pomembni za kirurške laserje in sta škodljivi za oko. (3)

Svetloba iz *LASER*-ja ali tudi drugega svetlobnega vira je lahko polarizirana ali nepolarizirana. Polarizacija je lahko linearna ali krožna ali eliptična, lahko je levo ali desno polarizirana. Polarizacijo dosežemo s polarizacijskimi filtri.

Izstopna moč se meri v wattih ali miliwattih. Gostota moči je drug izraz za svetlobno intenziteto in jo merimo v wattih na kvadratni centimeter ( $W/cm^2$ ).

Svetlobni vir seva svetlobo konstantne intenzitete, to se imenuje kontinuiran val sevanja, možna pa je izdelati laserje s spreminjajočo se intenziteto – pulzni laserji. Pri teh pa intenziteta se spreminja od maksimalne do nič.

Pri LED je vir svetlobe polprevodnik iz kombiniranih materialov iz III in V skupine, galij-arsenid, indij-galij-aluminij-fosfid, itd. Elektroni ob prehodu skozi P-N spoj emitirajo svetlobo od materiala odvisne valovne dolžine (IR, vidne, UV). Ko so vključene v električni tok se elektroni rekombinirajo z elektronskimi vrzeli znotraj LED in sprošča se energija v obliki fotonov. Ta pojav se imenuje elektroluminiscenca in barva svetlobe je odvisna od energijske vrzeli polprevodnika (širine prepovedanega energijskega pasu, ang., 'band gap').

Ko svetloba doseže biološko tkivo, se je del na površju odbije, del se v snovi absorbira, preostali zelo majhen del gre skozi. Večina svetlobe se absorbira. Energijska stanja molekul so kvantizirana; do absorpcije fotonov pride ko so energijske razlike med kvantnimi stanji enake energiji fotonov. Fenomen absorpcije je odgovoren za željeni vpliv na tkivo.

### **Koherentna in nekoherentna svetloba**

Pri terapijah uporabljamo koherentno in nekoherentno svetlobo. Večina svetlobnih virov seva nekoherentno svetlobo, to pomeni, da imajo fotoni iz emitiranega vira svetlobe različne energije, torej različne frekvence in različne faze.

### **Delitev LASER-jev glede na tveganje za poškodbe oči**

Laserje razdelimo v pet razredov glede na tveganje za poškodbe oči (Razred 1, 2, 3A, 3B in 4). Razred 1 – 3A se smatra za varnega, 3B so določena tveganja, za 4 pa se uporabljajo za kirurgijo in rezanje v industriji. Možne so poškodbe mrežnice. Priporočena so zaščitna očala za paciente in za zdravnike. Kljub temu se določeni laserji uporabljajo za zdravljenje katarakte.

Nova revidirana mednarodna in evropska klasifikacija za varnost laserjev iz l. 2001 je uvedla 3 nove razrede (1M, 2M, 3R). Ista klasifikacija velja tako za laserje kot LED (od 2011 so LED svetlobni viri varnostno izenačeni s svetili). Razred 1M je varen pri gledanju s prostim očesom, pri tem je lahko sevanje v vidnem ali nevidnem delu spektra. Razred 2 in 2M zajemata vidni del spektra, varna za naključno gledanje s prostim očesom, a ne dlje kot 0,25s do spontanega zamižanja ali pogleda v stran. Razred 1M in 2M nadomeščata staro klasifikacijo 3A. Razred 3R je potencialno škodljiv, gre za 5x vrednost razreda 1 za nevidno svetlobo ali razreda 2 za vidno svetlobo (5).

### **Celični in tkivni mehanizmi LLLT**

Celični mehanizmi še niso popolnoma raziskani. Vemo pa da ima LLLT vpliv na molekularnem, celičnem in tkivnem nivoju. Dobro je raziskan in dokazan vpliv LLLT na mitohondrije v celicah, kjer poveča produkcijo ATP (adenozin trifosfat), modulira ROS (reaktivne kisikove spojine) in vpliva na transkripcijske faktorje. Večino transkripcijskih faktorjev regulirajo spremembe v celičnih redox signalih. Transkripcijski faktorji povečajo sintezo proteinov, kar nadalje vodi do povečane celične proliferacije in migracije, modulacije citokinov, rastnih faktorjev in vnetnih mediatorjev in povečane tkivne oksigenacije. LLLT ima velik vpliv na celice imunskega sistema. Mastociti so pomembni pri vnetju, specifične valovne dolžine sprožijo njihovo degranulacijo, kar sproži sproščanje TNF- $\alpha$  iz celic. To vodi

do povečane infiltracije tkiva z levkociti. LLLT vpliva na proliferacijo, dozorevanje in mobilnost fibroblastov in povečano produkcijo fibroblastnega rastnega faktorja.

LLLT vpliva na fotokemične reakcije v celici, proces imenujemo biostimulacija ali fotobiomodulacija.

Kromofora na membranskem kompleksu mitohondrija, občutljiva na NIR območje svetlobnega spektra, se imenuje citokrom –c oksidaza (CCO), v tem procesu prenosa elektronov vzdolž elektronskih prenašalcev dihalne verige nastaja ATP. Celično dihanje je regulirano z NO, ki izpodriva kisik iz CCO, inhibira celično dihanje in zmanjša produkcijo ATP. Z odvzemom NO iz CCO, LLLT vpliva na povečanje ATP. V dihalni verigi je kisik končni akceptor elektronov in v tem procesu nastaja tudi voda. Del kisika se metabolizira v reaktivne kisikove spojine (ROS) kot naravni stranski produkt. ROS so kemično aktivne molekule, ki vplivajo na celično signalizacijo, regulacijo celičnih ciklov, aktivacijo encimov, sintezo nukleinskih kislin in proteinov. LLLT vpliva tako na metabolizem kisika kot tudi na ROS. ROS vpliva na transkripcijske faktorje, kar vpliva na povečanje ekspresije stimulatornih in zaščitnih genov, ki so odgovorni za celično proliferacijo, migracijo in produkcijo citokinov in rastnih faktorjev. Med številnimi drugimi vplivi LLLT povzroča vazodilatacijo z vplivom na gladke mišice žilnega endotela. Vazodilatacija poveča pretok krvi, s tem tudi transport kisika in dostop imunskih celic do tkiva(1).

#### Prednosti in pomankljivosti LASER-ja in LED (4)

LASER		LED	
+	-	+	-
Koherenten, dobro fokusiran, prodira dobro v telo, velike moči, majhna obsevana površina	Invaziven	Neinvazivne	Širši spekter valovnih dolžin (včasih je to tudi prednost, zlasti pri nehomogenih tkivih)
		Telo se odzove tudi na nekoherentno svetlobo	
	Manjša izbira valovnih dolžin	Večja izbira valovnih dolžin	
	Dražji	Nižja cena	
	Obseva lahko le manjše površine Obravnavata akupunkturnih točk	Za zdravljenje večje površine ali akupunkturne točke	
	Nevarnost poškodbe oči	Za akutna in kronična stanja	

#### Zaključek

Izbira med LASER-jem in LED je še danes precejšnja dilema. LED postajajo široko dostopna oblika LLLT. Začetne raziskave LLLT so bile opravljene z HeNe LASER-jem, ki seva valovno dolžino 632,8 nm, v današnjem času pa so polprevodniški diodni galium arsenidni LASER-ji.



Sprva so domnevali, da je koherenca svetlobe pomembna za doseganje terapevtskega učinka LLLT, kar pa se je sedaj z uporabo LED, ki sevajo nekoherentno svetlobo v širšem svetlobnem spektru, spremenilo. Po vstopu svetlobe že za nekaj  $\mu\text{m}$  v kožo, ni več koherence, predvsem zaradi močnega sipanja svetlobe v vse smeri. Koherenca je morda pomembna le za obdelavo površinskih plasti.

Narejenih je bilo veliko raziskav za zdravljenje z nizkoenergijskim *LASER*-jem, ni pa zaenkrat nobenega dokaza, da je koherentna *LASER*-ska svetloba boljša od LED. Koherentna svetloba že v koži izgubi koherenco in celice pod kožo ne zaznajo razlike, fotoni so enaki in učinki so odvisni od delovanja vsakega posameznega fotona in ne od tega, ali je posamezni foton koherenten z ostalimi, ter, ali je valovanje polarizirano. Beseda *LASER* ima superioren marketinški naziv in *LASER*-ji veliko stanejo, zaradi tega in zaradi nevarnosti za oči tudi niso dostopni pacientom za lastno uporabo. Narejenih je bilo tudi več raziskav kot za zdravljenje z LED.

Zdravljenje s svetlobo ni nova terapija, vendar pa so se z razvojem tehnike pojavili novi svetlobni viri. Znana ruska raziskovalka LLLT, prof. Tina Karu, zagovarja stališče, da *LASER* nima večjega terapevtskega potenciala kot LED. Na molekularni ravni se koherentne lastnosti svetlobe ne izrazijo, ko svetloba prodre globlje v tkivo. Pod fiziološkimi pogoji je absorpcija nizko – intenzivne svetlobe v bioloških sistemih popolnoma nekoherentna (fotobiološka). Raziskave na celičnem nivoju dokazujejo, da koherentna in nekoherentna svetloba z isto valovno dolžino, intenziteto in časom obsevanja povzročijo isti biološki učinek. Uporaba LED to uspešno dokazuje.

## Literatura

1. Chung H, Dai T, Sharma SK, YY, Carroll JD, Hamblin MR. The Nut and Bolts of Low –level Laser ( Light ) Therapy. *Annals of Biomedical Engineering* 2012; 40: 516-33.
2. Kos N, Sedej B. Terapija z laserjem. *Rehabilitacija – let. III, št. 3 -4* (2004).
3. J. Tuner, L. Hode. *The New Laser Therapy Handbook*. Prima Books AB 2010 .
4. Starwynn D. Laser and LED Treatments: Which is better. *Acupuncture Today* 2004; 5: 6.
5. [http://www.lasernet.com/resources/classification\\_overview.php](http://www.lasernet.com/resources/classification_overview.php)

# Možnosti uporabe fotobiomodulacije z LED-diodami v medicini

*As. mag. Igor Frangež, dr.med., dr.dent.med., Klinični oddelek za travmatologijo, UKC Ljubljana*

*Dimče Malukoski, dr. med., Slovensko združenje fotomedicine in fotobiologijo*

*Biljana Knežević, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana*

*As.dr. Helena Ban Frangež, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana*

*Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, UKC Ljubljana*

## Izveček

Fotobiomodulacija je uravnavanje celičnih procesov s pomočjo natančno določenih svetlobnih režimov. Absorpcija fotonov v celičnih kromoforah sproži primarne fotobiološke reakcije prostih radikalov na notranji membrani mitohondrija, ki preko sekundarnih reakcij vodi do vrste kliničnih učinkov: biostimulacije, analgezije, regeneracije, imunomodulacije oziroma modulacije vnetja (v začetku ga podpre, v zadnjih fazah omeji), poleg tega pa še izboljšanje mikrocirkulacije krvi in limfe, antinevralgičen, antiedematozni in spazmolitični ter vazodilatacijski učinek.

Sprva so kot vir svetlobe uporabljali laserje majhnih moči, v zadnjem času pa jih uspešno in s primerljivimi učinki nadomeščajo cenejše, varnejše in energetsko varčnejše LED (light emitting diodes). Fototerapevtski pristopi so se izkazali kot zelo učinkoviti pri zdravljenju ran, opeklin, mišično-skeletnih poškodb in bolezni, bolečin, poškodb in bolezni živčevja, predmet novih raziskav pa so onkološka obolenja, sladkorna bolezen, Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen, nekatere očesne bolezni in bolezni, vezane na mitohondrijsko disfunkcijo.

V zadnjem času je znanost vedno bolj naklonjena LED svetlobnim virom. Čipi LED (supersvetilne LED) in LED so produkti sodobnih nanotehnologij. Poleg tega, da LED dosegajo moči laserjev in kvazimonokromatičnost, so mnogo cenejše, trajnejše (funkcionalno obdobje okrog 50.000 ur), porabljajo zelo majhne količine električne energije in so visoko odporne na mehanske vibracije.

## Abstract

Photobiomodulation means regulation of cellular processes through well-defined light regimes. Absorption of photons in the cell chromophors triggers primary photo-biological reactions of free radicals on the inner membrane of mitochondria, which via secondary reactions lead to a variety of clinical effects: biostimulation, analgesia, regeneration, immunomodulation or modulation of inflammation (in the beginning it supports inflammation, in the last stages it limit inflammation), in addition it improve microcirculation of blood and lymph, and it has an antinevralgic, antiedematous, spasmolytic and vasodilatory effect.

Initially as a light source was used low power lasers, in recent times they are successfully and with comparable effect substituted by cheaper, safer and more power efficient LED.

Phototherapeutic approaches have proven very effective in treating wounds, burns, musculoskeletal injuries and disease, pain, injury and disease of nerves, the subject of new research become oncology disorders, diabetes, Alzheimer's and Parkinson's disease, certain eye diseases, linked to mitochondrial dysfunction.

Recently, science has become increasingly pro-LED light sources. Chip LEDs (superlight LED) and LED are products of modern nanotechnology. In addition to LED achieve the power of lasers and their quasimonochromaticity, they are much cheaper, more durable (the

functional period is of around 50,000 hours), they use very small amounts of electricity and are highly resistant to mechanical vibrations.

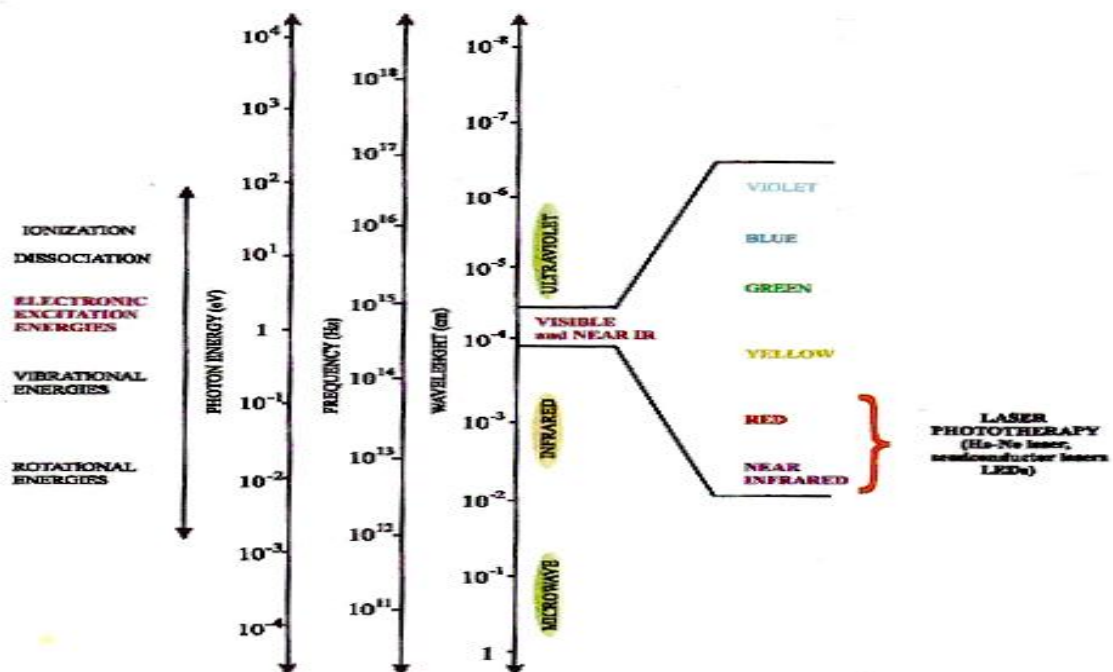
## Uvod

Fotobiomodulacija je proces, ki uravnava aktivnost celic z uporabo določenih svetlobnih režimov. Ključni mesti fotokemičnih reakcij pod vplivom svetlobe sta dihalna veriga v mitohondrijih (1) in celična membrana nizko ležečih celic (fibroblasti, keratinociti ali endotelijske celice), kjer se energija fotonov absorbira v kromatoforah (mitohondrijski citokromi, porfirini in flavoproteini) in se pretvori v kemično kinetično energijo v celicah (2).

To povzroči spremembe v prepustnosti celične membrane, izboljša signalizacijo med mitohondriji, jedrom in citoplazmo, poveča sproščanje dušikovega oksida iz hemoproteinskih nitrozilnih kompleksov oz. iz citokrom c oksidaze (3). V dihalni verigi mitohondrijev se s povečano oksidacijsko presnovo proizvede več ATP, ki na koncu pripomore do normalizacije delovanja celic, lajšanja bolečin in hitrejšega zdravljenja ran (2).

Odziv mitohondrijev je tudi sprostitvev kalcija v citoplazmo. Spremembe v znotrajcelični vsebnosti kalcija stimulirajo celični metabolizem in regulacijo signalnih poti, odgovornih za značilne dogodke pri zdravljenju ran, kot so migracija celic, RNA in DNA sinteza, celična mitoza, izločanje proteinov in celična proliferacija (4,5).

Učinki fototerapije na celičnem nivoju so primarni, sekundarni in terapevtski oz. terciarni (celjenje ran, izboljšanje prekrvavitve, regeneracija, imunomodulacija) in se klinično odražajo kot biostimulacija, analgezija, hemostaza, redukcija eksudata, vazodilatacija in modulacija vnetja (1-3).



Slika 1. Del elektromagnetnega spektra. Iz grafa je razvidno, da se v fototerapiji uporablja vidni in NIR (bližnji infrardeči) del spektra.

Vidna rdeča in NIR svetloba LED diod so v mnogih raziskavah pokazale enakovredne učinke koherentni svetlobi laserja, ali celo boljše (3, 4, 6, 7, 8). Fotoni teh valovnih dolžin vplivajo na vibracijska stanja molekul in ekscitacijo elektronov. Energije vidne in NIR svetlobe zavzemajo vrednosti med 1-3eV in povzročijo ekscitacijo elektronov v molekulah, ki absorbirajo svetlobo, zato le-te kažejo velik potencial za kemijske reakcije. Fotokemijske reakcije omogočajo zaznavne učinke na biološki ravni, fotobiološke reakcije. V tem spektralnem območju se torej pojavljajo učinki fototerapije (Slika 1) (1).

Valovna dolžina v IR območju sovпада z energijami od 0,01 – 1eV. Absorpcija te energije povzroči rotacijo molekul (rotacije cele molekule okoli osi) in molekulske vibracije (raztezanje ali upogibanje vezi, kar rezultira v premestitvi atomskih jeder, da zavzamejo položaj relativno eden napram drugemu, vendar ne vpliva na ravnotežne položaje jeder). Potemtakem se ne pričakuje, da bi NIR sevanje povzročilo kemijske spremembe v molekulah, čeprav se vpliv na reakcije lahko poveča na račun sevanja (2).

Fotobiomodulacija nima fotoionizacijskih učinkov. Le-te lahko povzroči svetloba kratkih (UV) valovnih dolžin, gama in x žarki (2).

Fotobiološki odzivi so rezultat fotokemijskih in/ali fotofizikalnih sprememb, ki nastanejo zaradi absorpcije neionizirajočega sevanja; pod vplivom tega nastane zelo majhna količina prostega kisika, kar povzroči protonske gradiente preko membran tako celic kot mitohondrijev. Te spremembe v prepustnosti celične membrane za različne ione pa privedejo do večje sinteze ATP in DNA, kar se odraža v fizioloških spremembah, kot je povečana proliferacija endotelijskih celic in fibroblastov (2).

Rdeče in NIR LED diode emitirajo svetlobo v širokopasovnem območju svetlobnega spektra (600-1000nm) in sicer tipično v frekvenčnih pasovih širine 20-25nm (možne so tudi posebne izvedbe s širšim spektrom). Za pokritje večih pasov hkrati (npr. en pas v rdečem območju in en pas v NIR območju, kar se pogosto uporablja) je potrebno uporabiti več različnih diod ali eno diodo, ki oddaja pri več valovnih dolžinah hkrati. Glavni razlog za uporabo svetlobnih virov, ki oddajajo svetlobo v rdečem in NIR spektru leži v dejstvu, da hemoglobin te svetlobe ne absorbira in tako ta svetloba lahko nemoteno prodira globoko v živo tkivo. Ta del spektra ima najboljše učinke in nima škodljivih učinkov z upoštevanjem omejitev svetlobnih režimov. Avtorji sicer navajajo kot glavno terapevtsko območje 670-910nm, vendar obstajajo tudi študije, ki dokazujejo učinke tudi pri krajših valovnih dolžinah, npr. pri 630nm (9).

Splošni učinki nekoherentne svetlobe so dokazani na molekularnem, celičnem, tkivnem in sistemskem nivoju. Iz *in vitro*, kot kliničnih raziskav, izhajajo rezultati, ki dokazujejo učinke fotobiomodulacije na proliferacijo fibroblastov, sintezo kolagena, celično viabilnost, stimulacijo ravnih dejavnikov, na številne imunske celice in s tem na modulacijo vnetnega odziva (10). Preko teh mehanizmov delovanja in preko povečane prekrvitve in limfnega pretoka fotobiomodulacija pospeši obnovo tkiva ter modulira lokalni in sistemski vnetni odziv. Zato se uporablja pri zdravljenju čistih in okuženih ran, revmatoidnih artritsov, poškodb gibalnega aparata, za zdravljenje nevropatij kot tudi pri travmatskih poškodbah glave (transkranično obsevanje) in blaženju bolečin (11).

Sprva so bili prisotni pomisleki glede enakovrednosti uporabe različnih svetlobnih virov (nizkoenergijski laserji vs. LED) in tako je bilo v namen razjasnitve tega vprašanja opravljenih mnogo raziskav. Rezultati kažejo, da so učinki enaki pri enakih parametrih tako na celičnem kot na tkivnem nivoju, npr. pri celjenju ran. Dokazali so, da koherenca in polarizacija svetlobe ne igrata odločilne vloge pri fototerapiji. Tiina Karu v različnih raziskavah navaja, da je za

globlje poškodbe v tkivu koherenca pomembna(1). Vendar pa celice v tkivu niso urejene na koherenten način in tudi površinsko obsevanje tkiva sproži sistemske učinke, npr. celjenje ran preko uravnavanja imunskega odziva. Svetloba LED svetlobnih virov ima ob površinski obravnavi ran tudi sistemske učinke na imunski sistem. Fotoni imajo dostop do imunskih celic preko žil, še posebno kapilar v dermisu, granulacijskem tkivu in površinskih limfnih vozlih ter modificirajo aktivnost nekaterih izmed teh celic direktno, oddaljene celice pa se stimulirajo preko citokinov. Tako so možni lokalni kot sistemski učinki. Fototerapija vpliva na sintezo in sproščanje citokinov, ki modulirajo zdravljenje ran, zato je učinkovita pri zdravljenju kroničnih ran. Pomemben je čas izpostavljenosti fotonom tako ran kot limfnih vozlov (12).

Fototerapevtsko okno pa z zadnjimi raziskavami dobiva nove razsežnosti tako glede valovnih dolžin, kot glede možnosti aplikacij.

Terapevtske učinke modre svetlobe v veliki meri pripisujejo učinkom na tekočine v tkivih in nastanek vodnih klastrov, ki pospešujejo čiščenje tkiv mikroorganizmov in ksenobiotikov. Pod vplivom modre svetlobe voda pridobi bakteriostatične in celo baktericidne lastnosti (13). Odlični celični in sistemski učinki modre svetlobe izhajajo iz mehanizmov preko flavina v respiratornem kompleksu II, ko se poveča membranski potencial v mitohondrijih in hitrost porabe kisika ter zaradi razgradnje kompleksa NO-citokromi (od tu se sprošča dušikov oksid), inaktivacije katalaze in porasta sinteze vodikovega peroksida. Učinki modre svetlobe so tudi regulacija imunoglobulinov in zarodnih celic, uničevanje bakterij, ki proizvajajo porfirin, inhibicija aktivnosti sukcinat dehidrogenaze, regulacija rasti celic in njihovega preživetja preko različnih mehanizmov (14).

LED so vsekakor varnejše od laserjev. Vprašljiva je tudi uporaba laserjev z močno spremenljivimi lastnostmi za podobne obravnave. Naprave, ki oddajajo polikromatsko svetlobo, učinkujejo pravzaprav samo z RGB (red-blue-green) valovnimi dolžinami, ki kot edine delujejo biokemijsko. Ob hkratni prisotnosti drugih valovnih dolžin se moč stimulacije lahko celo zmanjša. Vidne barve se interpretirajo v možganih iz relativnih intenzitet LED svetlobe v treh barvah: RGB in s kombinacijo izključno le-teh (15).

Za polikromatsko vidno in NIR svetlobo pa je bil dokazan vpliv na povečanje občutljivosti tumorskih celic za NK (celice ubijalke) preko sprememb v ekspresiji supramembranskih glikoproteinov (16).

## **Primerljivost uporabe različnih svetlobnih virov**

### **(koherenca, polarizacija)**

Glede enakovrednosti uporabe različnih svetlobnih virov (laserji majhnih moči vs LED) je bilo sprva nekaj pomislekov, zato je bilo na tem področju opravljenih veliko raziskav. Rezultati kažejo, da so učinki enaki pri enakih parametrih, tako na podceličnem kot na tkivnem nivoju (3). Tako so v mnogih raziskavah dokazali, da koherenca in polarizacija svetlobe ne igrata odločilne vloge pri fototerapiji. Čeprav je bil na vzorcih krvi zdravih prostovoljcev *in vitro* dokazan učinek na funkcijo oz. agregacijo krvnih ploščic glede na smer polarizacije svetlobe oz. na polarizacijsko stanje laserske svetlobe, pa je bilo pri prehodu svetlobe skozi tkiva dokazano, da hitrosti menjavanja polarizacijskih polj pri prehodu svetlobe skozi človeška tkiva močno zaostajajo na poti svetlobe skozi tkivo (17). Po obsevanju krvi z levosučno polarizirano rdečo svetlobo LLLT se je bolj povečala povprečna velikost agregatov na polistirenu in bolj zmanjšalo število prilepljenih krvnih ploščic kot pri desni polarizaciji, učinki linearno polarizirane svetlobe

pa se niso razlikovali od desne v adherenci, površinsko prekrivanje in povprečna velikost agregatov pa se sploh nista spremenila oz. signifikanca je bila  $p < 0,1$ . Vloga bioloških učinkov polarizacije laserske svetlobe pravzaprav še ni pojasnjena (18).

Dokazana pa je vloga in pomen svetlobnih parametrov, kot so gostota moči svetlobnega sevanja (iradianca -  $\text{mW}/\text{cm}^2$ ), svetlobni odmerek, izražen kot gostota energijskega toka ( $\text{J}/\text{cm}^2$ ), čas obsevanja in intervali med obsevanji, kot navsezadnje tudi frekvenčna modulacija in razmerje med svetlobnim impulzom in odsotnostjo le-tega oz. faza svetlenja in faza teme. D. Barolet pravi, da kombinacija velike gostote moči, sekvenčna pulzna oblika osvetlitve (frekvenčna modulacija), valovne dolžine za zahtevano globino tkiva (npr., katere dosežejo kožne fibroblaste) in optično pozicioniranje zagotavljajo natančno in enotno preskrbo s fotoni, kar omogoča optimalne rezultate (19). Spet drugi avtorji trdijo, da so že majhne gostote moči dovolj za doseganje praga fotobioloških reakcij.

Fototerapija vpliva na sintezo in sproščanje citokinov, ki modirajo zdravljenje ran.

Hipoteza, kako deluje fotobiomodulacija na celice in človeško telo, je formulirana na treh mehanizmih:

1. fotodinamično delovanje preko porfirina na porast intracelularnega kalcija in stimulacijo celic,
2. fotoreaktivacija Cn-Zn superoksidne dismutaze,
3. fotoliza kovinskih kompleksov NO s sproščanjem tega vazodilatatorja. (3)

### Učinki fototerapije na celičnem nivoju

#### Primarni učinki (vzbujeni s svetlobo):

Fotoni, ki jih oddajata laser ali LED, dosegajo mitohondrije in celične membrane nizko ležečih celic (fibroblasti, keratinociti ali endoteljske celice), kjer se energija fotonov absorbira v kromoforah in se pretvori v kemično-kinetično energijo (1,2).

Fotobiološki odzivi so rezultat fotokemijskih in /ali fotofizikalnih sprememb, ki nastanejo zaradi absorpcije neionizirajočega sevanja; pod vplivom tega nastane zelo majhna količina prostega kisika, kar povzroči protonske gradientne preko membran tako celic kot mitohondrijev. Te spremembe permeabilnosti celične membrane za različne ione pa privedejo do večje sinteze ATP in DNA, kar se odraža v fizioloških spremembah, kot je povečana proliferacija endoteljskih celic in fibroblastov (1,2).

Primarne fotoinducirane reakcije prevedejo fotosignal do sekundarnih fotobioloških učinkov.

#### Sekundarni učinki:

- iniciacija sinteze proteinov in citokinov
- porast baktericidne aktivnosti
- aktivacija celične proliferacije (3)

Sekundarne reakcije vodijo do aktivacije kalcija, ki stimulira celični metabolizem in regulacijo signalnih poti, odgovornih za pomembne dogodke, ki so potrebni za popravilo ran, kot so migracije celic, RNA in DNA sinteza, celična mitoza, protein izločevanja ter za celično proliferacijo (1,2).

#### Terciarni oz. terapevtski učinki:

- celjenje ran

- izboljšanje krvne mikrocirkulacije
- regeneracija
- imunomodulacija

## Terapevtske aplikacije z led (ligh-emitting diodes) – znani učinki

- biostimulacija
- analgezija
- redukcija eksudata
- hemostaza
- modulacija vnetja (v začetku ga podpre, v zadnjih fazah omeji)
- antinevralgičen, antiedematozni in spazmolitični učinek
- vazodilatacijski učinek (3)

## Indikacije za uporabo led-terapije

Aplikacije se lahko spreminjajo in prilagajajo glede na poškodbo in lokacijo poškodbe oziroma vrsto tkiva in stanja (akutno, kronično). Dejavniki, kot so kontaktna ali nekontaktna metoda in intervalna obravnava, pa se lahko modificirajo in adaptirajo glede na specifično aplikacijo in zdravljeno površino (20).

Fotobiomodulacija je v medicini dodatek kirurškim postopkom za klasično oskrbo rane, s katerim se zmanjšuje vnetje, količine in vonj izcedka, pospešijo sintezo kolagena in stimulira rastne dejavnike ter tako pospeši obnovo tkiva, zmanjša pa se tudi bolečina (21).

### 1. Rane, opekline in brazgotine

- **Akutne rane** so najpogosteje posledica poškodbe (ureznine, vbodnine, razpočne rane, ugriznine in raztrganine). Zaraščanje tkiva je neprekinjen proces od trenutka prekinitve tkiva do zrele brazgotine, in ga po značilnih procesih ali po vrsti celic (fibroblasti, keratinociti, endoteljske celice), encimov (katalaza, superoksidna dismutaza), rastnih faktorjev (bFGF, VEGF) in druge substance delimo celjenje v štiri časovna obdobja:

1. nevrogeno (hemostatsko) obdobje
2. destruktivno (autolitično, makrofagno, katabolno, acidno) obdobje
3. produktivno (proliferativno, fibroblastno, anabolno, alkalno) obdobje
4. obdobje maturacije

- **Kronična rana** je tista, ki se ne prične celiti v štirih tednih ali se ne zaceli v osmih tednih. Najpogostejši vzroki za to so: okužba, hipoksija, ponavljajoča travma, mrtvine in sistemski vzroki (sladkorna bolezen, malnutricija, nekatera zdravila in popuščanje imunskega sistema).

Najpogostejši bakterijski povzročitelji okužb ran so: aerobni (Staf. Aureus, koagulaza negativni stafilokoki in Pseudomonas aeruginosa), anaerobni (Peptostreptokokus spp, E.coli, Klebsiela pneumoniae).

Tipi ran, ki se odzivajo na fotobiomodulacijo so: preležanine, razjede, opekline in kožne donorske površine ter pooperativne rane (22).

Akutne rane se obsevajo enkrat do dvakrat dnevno, kronične rane zahtevajo več intervalov obsevanja dva do trikrat tedensko, priporočeni odmerki (svetlobe) so od  $0,5 - 5\text{J}/\text{cm}^2$ , pogosteje  $2,5 - 5\text{J}/\text{cm}^2$  (gostota energijskega toka) in intenziteta od  $10-30\text{mW}/\text{cm}^2$ . Na sliki 2 je predstavljena okužena postoperativna rana pred, med in po obsevanju. Obsevalo se je 14 dni, 3-krat tedensko. Rana je bila obravnavana po kirurškem protokolu oskrbe kirurške rane.

Slika 2a - rana po kirurški nekrektomiji; slike 2b-d - rana je prevezovana po protokolu za kronične rane; slika 2e - rana po končanem obsevanju.



Slika 2a



Slika 2b



Slika 2c



Slika 2d



Slika 2e



Slike 3a-d: je predstavljena postoperacijska vnetna rana, kjer je po operaciji prišlo do okužbe hematoma. Narejena je bila kirurška nekrektomija, eksponiran je bil osteosintetski material. Rana je bila redno prevezovana po protokolu in obsevana z LED. Po desetih obsevanjih je vnetje izzvenelo, rana pa se je zacelila.



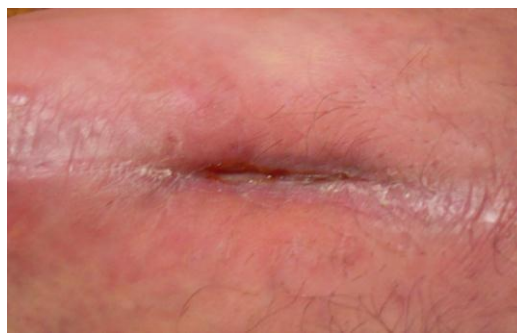
Slika 3a



Slika 3b



Slika 3c



Slika 3d

## 2. Mišično-skeletne poškodbe in bolezni

Rdeča svetloba (670 nm) je v primerjavi z drugimi valovnimi dolžinami pokazala najboljše učinke pri obnovi tkiva ter pri zmanjšanju bolečin in oteklin. Uporablja so nekoherentna svetloba LED-diod pri pacientih s poškodbami sklepnih vezi. Po treh do štirih obravnavah popusti bolečina, edemi pa se zmanjšajo po petih do šestih obravnavah (23).

Obsevanje z LED-diodami zmanjša bolečino pri bolniki z osteoartritisom, izboljša gibljivost prizadetih sklepov in zmanjša oteklinu (24).

## 3. Diabetes, parkinsonova in alzheimerjeva bolezen

Bolniki z diabetesom predstavljajo pomemben delež bolnikov s periferno nevropatijo in nevroalgijo, trofičnimi razjedami in sumom, da imajo težave s krvnimi žilami tudi zaradi nizke ravni endogenega dušikovega oksida in počasnejše sprostitve v krvni obtok, ter nizko stopnjo telesne aktivnosti in sedeči način življenja. V tem primeru zdravljenje s fotobiomodulacijo oziroma LED-diodo poveča nastajanje in sproščanje endogenega dušikovega oksida v pretoku krvi (25).

Presenetljivo imajo te bolezni nekatera skupna molekularna izhodišča patoloških degenerativnih procesov. Čeprav živčne celice in beta celice trebušne slinavke izhajajo iz različnih embrionalnih kličnih listov (eksoderm, endoderm), si te celice delijo mnoge

molekulske in celične skupne značilnosti in tudi specifični geni se izražajo v obeh vrstah celic. Prekomerna aktivnost CDK5 v možganih je vključena v nevrolško degeneracijo in formacijo neurofibrilarnih vozlov zaradi hiperfosforilacije esencialnih nevronskih proteinov, kot sta MAP in Tau. CDK5 regulira za živčne celice specifični protein p35ncdk5a. p35/CDK5 se izraža preko beta celic pankreasa in prispeva k patogenezi diabetes mellitus-a, v živčnih celicah pa taisti protein ne samo, da regulira dinamiko citoskeleta in celično migracijo, vendar tudi protein kinazo A in signalne poti kalcija ter dopamina.

Še ena skupna značilnost teh bolezni je IDE - encim, ki razgrajuje inzulin in amiloid beta, ki sta kritičnega pomena v patogenezi Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni ter diabetesa mellitusa tipa 2- za vse te tri bolezni je značilna depozicija zunajceličnega amiloida v možganih, živčnih celicah in tudi v beta celicah trebušne slinavke. Stimulacija signalnih poti inzulina in povečanje aktivnosti PI3 kinaze reducira akumulacijo A beta. Po kliničnih rezultatih je možna regulacija poti p35/CDK5 in IDE z uporabo določenih valovnih dolžin, tudi zaustavitev ali obrat teh patoloških procesov zaradi pretrganja patološkega cikla in posledično zmanjšano akumulacijo A beta (26).

Amputacija je ena izmed pomembnih posledic zapletov sladkorne bolezni. Glede na poročanje WHO se bo število diabetičnih pacientov podvojilo do leta 2050 in ti bodo tvegali amputacijo kar za 22-krat več. LLLT (terapija s svetlobo nizke energije – low level light therapy) je bila predlagana kot alternativna (nefarmacevtska) metoda terapije za zmanjšanje krvnega sladkorja, prav tako pa za izboljšanje zdravljenja kroničnih ran. Uporaba valovne dolžine 630nm in gostote energijskega toka  $4\text{J}/\text{cm}^2$  (t.i. zlata doza) je bila učinkovita pri izboljšanju celjenja ran preko povečanja količine kolagena. Čeprav je količina krvnega sladkorja upadla po terapiji, pa signifikantne razlike med kontrolno in preiskovano skupino ni bilo (27).

#### 4. Poškodbe in bolezni živčevja

Monokromatska infrardeča svetloba z valovno dolžino okoli 890 nm je pokazala nekaj učinkovitosti v majhnih, omejenih obsegih v kliničnih študijah pri bolnikih s periferno nevropatijo in nevralgijo (28).

V tem primeru se pri bolnikih izboljša ali delno obnovi občutljivost na področju oživčenja prizadetega živca ali korenine in zmanjša bolečinski sindrom.

Z nekoherentno svetlobo zelene fotodiode (540 nm) so uspešno zmanjšali motnje vida, ki so nastale zaradi poškodbe možganov. Rezultati te klinične raziskave so pokazali boljši odziv pri pacientih, ki so bili poleg zdravljenja deležni tudi takšne svetlobne terapije v primerjavi s pacienti, ki so prejeli samo zdravila (29).

Opazovali so učinke LED z valovno dolžino 525 nm (tudi zelena svetloba) na funkcionalno stanje možgan pri bolnikih z vegetativno – vaskularno dystonio. Obsevali so kožna področja temporalne arterije, arterije vertebralis pod mastoidnim odrastkom, apeks lobanje, frontalno področje na sredini nad obrvmi, sinusi možgan, vsako področje 1 minuto, skupno 7 minut. Moč LED je bila 40mW, površina  $12\text{ cm}^2$ . Takoj po končanem obsevanju je 70% bolnikov poročalo o občutku zaspanosti in občutku teže v glavi, 20% je občutilo lahkost glave in 10% bolnikov ni občutilo sprememb v občutkih po končanem obsevanju. 40% bolnikov je imelo 10 sej in po vsaki občutek zaspanosti. Pri nobenem pacientu pa ni prišlo do sprememb v srčnem utripu in krvnem pritisku. Študija zaključuje, da je ta učinek odvisen od stanja živčnega sistema. Bolj labilen je pacient, močnejši je sedativni učinek (30).

## 5. Kontrola bolečine

Fotobiomodulacija vpliva na aktivnost C- vlaken (teorija vrat). Deluje po principu teorije vrat, po kateri vzdraženje debelih vlaken onemogoči prevajanje bolečinskih dražljajev v CŽS, vzdraženje tankih, ki prenašajo informacijo o bolečini, pa ta prenos omogoči. To se dogaja preko inhibitorjev nevronov v substanci želatinozi, ki deluje kot vrata. Zmanjšuje tudi občutljivost proprioreceptorjev v koži (44). Bolečina se zmanjša tudi zaradi povečanja sinteze endorfinov in serotonina ter zmanjšanjem nastajanja prostaglandinov in bradikina (31).

## 6. Imunski sistem

Terapija s fotobiomodulacijo ima ustrezen odziv v imunskem sistemu, saj v začetku podpre vnetje, v poznejših fazah, ko se struktura in funkcija poškodovanega tkiva začeta obnavljati, pa ga omeji, vpliva nanj glede na storjeno škodo na tkivu (32).

Ugotovili so tudi pozitiven vpliv na integriteto in viabilnost eritrocitov ter na osmotsko odpornost njihovih membran (33).

## 7. Stanje po kapi

V laboratoriju za biofizikalne semiotične raziskave v Genovi so v dobro utemeljeni klinični raziskavi dokazali, da zdravljenje z bližnjo infrardečo svetlobo LED-diod zmanjšuje tveganje za ishemično koronarno bolezen, tako za klinično prikrito kot za bolezen v začetni fazi ter tako posledično zmanjšuje smrtnost zaradi koronarne arterijske bolezni (34).

## 8. Ginekologija

Fotobiomodulacija je na področju ginekologije še na raziskovalnem nivoju. Rezultati raziskav so ohrabrujoči predvsem na področju oploditev z biomedicinsko pomočjo, saj kažejo, da fotobiomodulacija pomembno izboljša gibljivost spermijev pri sesalcih. V kolikor se fotobiomodulacija izkaže za učinkovito in varno tudi pri ljudeh, pričakujemo, da bomo z njeno uporabo v primerih, kjer so spermiji komaj gibljivi, z boljšo selekcijo med njimi izboljšali stopnjo zanositve v postopkih *in vitro* fertilizacije. V primerih, kjer je gibljivost le delno zmanjšana bomo morda za zanositev lahko uporabili manj invazivne postopke (inseminacijo namesto *in vitro* fertilizacije). Ponekod v tujini se uporablja tudi fotodinamična terapija za zdravljenje sprememb na vulvi ter na raziskovalnem nivoju, tudi sprememb na materničnem vratu.

### Kontraindikacije

#### Absolutne

- Maligna obolenja
- Hipertireoza (obsevanja vratu)
- Epilepsija
- Direktna izpostavljenost retine
- Nosečnost

## Relativne

- Vročinska stanja in infekcijske bolezni
- Določene krvne bolezni
- Velike izgube krvi
- Nevropatije
- Obsevanje na območju spolnih žlez

Previdnost pa je potrebna pri kaheksiji, pri sindromu izgorelosti, pri obsevanju v področju epifiz mladostnikov in nezaraščenih fontanel pri otrocih. Pri sladkornih bolnikih je potrebno stalno merjenje nivoja krvnega sladkorja, saj fotobiomodulacija pomembno zniža raven krvnega sladkorja (35).

## Ključni vidiki fotobiomodulacije za postavitve uspešnih fototerapevtskih režimov

Valovna dolžina oddane svetlobe je ključna determinanta za doseganje optimalnih fotokemičnih ali bioloških odzivov, kajti absorpcija svetlobe v molekulah tkiva je specifična glede na valovno dolžino. Samo z absorpcijo primerne valovne dolžine bo prišlo do stimulacije fotoakceptorskih molekul, ki se odraža v direktni fotokemični reakciji.

Na nivoju tkiva obstaja ključna povezava med valovno dolžino in globino svetlobe. Svetloba krajše valovne dolžine prodre manj, če je valovna dolžina daljša, je globina prodiranja večja.

Tako zelena svetloba prodira manj kot rdeča, ta pa manj kot infrardeča svetloba.

Prodiranje svetlobe lahko definiramo kot globino tkiva, kjer se gostota energijskega toka zmanjša za 37 % prvotne vrednosti. To pa velja samo za absolutno globino prodiranja, ki se odraža v neposrednih učinkih svetlobe na tej globini. Relativna globina prodiranja odraža učinke globlje v obsevanem tkivu in celo v določeni stopnji skozi celotno telo. Ti t.i. sistemski učinki se lahko izzovejo s kemičnimi procesi, ki se začnejo na površinskem nivoju in se prenašajo globlje v tkivo. To pomeni, da svetlobni viri z majhno absolutno penetracijo ne dajejo nujno manj vrednih rezultatov, kot tisti z dobro absolutno penetracijo. Prodiranje svetlobe je boljše v mišicah, kosteh in ligamentih, kot pa v maščobnem ali zelo ožiljenem tkivu, ker je potreben večji odmerek svetlobe in morebitna sprememba izhodne moči (2).

Fotobiomodulacija podpira normalne procese zdravljenja in potemtakem vključuje tako biostimulacijo kot bioinhibicijo. Zato upoštevamo uporabo pravih svetlobnih parametrov: fototerapevsko okno (600 –1000nm), gostota energijskega toka (do 5 J/cm<sup>2</sup>) in gostoto moči (10 – 30 m W/cm<sup>2</sup>) (36, 37).

## Razprava

Fotobiomodulacija z LED-diodami je postala učinkovit in neinvaziven ter cenovno ugoden fizikalni pristop k zdravljenju ran, opeklin, preležanin, mišičnoskeletnih poškodb in bolezni živčevja ter blaženju bolečin. Definirano je fototerapevsko okno, predlagani so svetlobni parametri za zdravljenje različnih indikacij. Poleg že obstoječih področjih uporabe pa se na podlagi spodbudnih rezultatov *in vitro* raziskav uporaba fotobiomodulacije z LED-diodami širi še na področje reproduktivne in tranfuzijske medicine ter srčno-žilnih bolezni.

Na osnovi najnovejših dognanj se odpirajo možnosti fototerapevtskih pristopov, varnih za onkološka obolenja. Dokazi temeljijo na *in vitro* in *in vivo* raziskavah učinkov svetlobnih parametrov, ki ne inhibirajo proliferacije tumorskih celic in so kljub temu pokazale zmanjšanje števila tumorskih celic v krvi pacientk z rakom dojk, kot tudi povečanje občutljivosti določenih tumorskih celic na naravne celice ubijalke pod vplivom vidne polikromatske in NIR svetlobe. Prišlo je celo do upada proliferacije tumorskih celic in ne do povečanja proliferacije, kar predstavlja bojazen pri fototerapiji onkoloških bolezni, ki je bila s temi raziskavami ovržena. *In vitro* in *in vivo* raziskava je bila izvedena na krvi pacientk z rakom dojk (38).

Vendar je uporaba pri onkoloških bolezni zaenkrat še kontraindicirana. Raziskati je potrebno tudi parametre za pomoč pri zdravljenju sladkorne bolezni, saj fotobiomodulacija pomembno zniža raven krvnega sladkorja.

Študije se usmerjajo tudi k raziskovanju še drugih stanj celičnega stresa ali škode kot je npr. sprememba v intracelularnem pH, kar posnema metabolitično acidozo ki je značilna za diabetes, redukcija v parcialnem tlaku kisika ali hipoksiji, ki je značilna za kronično vnetje ter *in vitro* ishemiji, ki je značilna za ishemično bolezen srca (39, 40).

Raziskuje se tudi vpliv fotobiomodulacije na stimulacijo diferenciacije zarodnih celic maščobnega tkiva za uporabo avtolognih presadkov pri celjenju ran (41). Zelo smiselno bi bilo raziskovanje v smeri uporabe svetlobnih aplikacij glede na cirkadiane ritme, saj bi takšno upoštevanje kronološkega pojavljanja določenih fizioloških odzivov lahko povečalo učinke fotobiomodulacije v smislu sintoničnega delovanja z endogenimi sistemi organizma. V prid temu govori tudi dejstvo, da je melatonin kromofora za NIR svetlobo, melanopsin pa za modro (42, 43).

Hipertiroidoza prav tako velja za kontraindikacijo. Raziskava na zajcih pa je pokazala ugodne učinke ter predlaga LLLT v bodoče tudi za zdravljenje hipertiroidizma in golše (44).

LED pa se ne uporablja le pri zdravljenju, temveč tudi v diagnostiki, npr. za vrednotenje fluorescentnih lastnosti kože pri pacientih različnih starosti s sladkorno boleznijo. V navedeni raziskavi so inducirali fluorescenco pri valovni dolžini 365nm, registracija pa je bila narejena v območju 350-750 nm. Registriran parameter je bila intenzivnost fluorescentne emisije pri 430-450 nm, normalizirana na koeficient refleksije pri vzbujevalni valovni dolžini. Tehnike fluorescentne spektroskopije kože se lahko uporabljajo za vrednotenje napredovane glikacije končnih produktov (AGEs) z autofluorescenčnim spektrom (AF). Glede na stabilnost AGE in podaljšane razpolovne življenjske dobe kolagenskih molekul, so postavili hipotezo, da bi bila ta tehnika lahko uporabljena za ovrednotenje srčno-žilnega tveganja pri pacientih s sladkorno boleznijo. Merjenje kožne AF je obetujoč pristop za določitev AGEs in je lahko koristen za predvidevanje (napoved) žilnih komplikacij DM (45).

## Zaključek

Fotobiomodulacija z LED-diodami predstavlja, ob izbiri ustreznih svetlobnih režimov, učinkovito podporo zdravljenju ran, mišičnoskeletnih poškodb, poškodb in bolezni živčevja in pri uravnavanju delovanja imunskega sistema. LED- diode emitirajo svetlobo v več valovnih dolžinah in tako lahko stimulirajo več dejavnikov zdravljenja. Lahko obsevamo več vrst različnih tkiv, večje površine tkiva (rane, opekline, herpes zoster, mišice...). So veliko cenejše in imajo daljšo življenjsko dobo. V *in vitro*, *in vivo* ter v kliničnih študijah je ugotovljeno, da obstajajo intenzitete in energijski pragovi, pod katerimi ni signifikantne celične stimulacije in tako s temi parametri ne dosežemo kliničnih učinkov, nad določenimi vrednostmi svetlobnih parametrov pa celična stimulacija pada od svoje najvišje vrednosti proti pragu inhibitornega

učinka. Tako se predlagajo intenzitete v mejah 5-30 m W/cm<sup>2</sup> že na ciljnim tkivu. Tudi pri fotobiomodulaciji obstajajo predpisane indikacije in kontraindikacije zdravljenja.

V namen beleženja učinkov terapije je potrebno natančno registriranje, ki vključuje izčrpen seznam parametrov zdravljenja, natančno pa je potrebno dokumentirati spremembe, ali katerekoli znake izboljšanja v smislu celjenja ran, zmanjšanja bolečin in gibanja (46). Zaradi sistemskih učinkov fotobiomodulacije je potrebna previdnost pri interpretaciji rezultatov študij, kadar obsevamo en del telesa in nam drugi del na istem telesu služi kot kontrola (47).

## Literatura

1. Karu T. Ten lectures on basic science of laser phototherapy. Graengesberg: Prima Books AB; 2007.
2. Hamblin M.R., and Demidova, T.N. Mechanisms of low level light therapy, edited by Michael R. Hamblin, Ronald W et al. Proceedings of Spie 2006; 6140: 61400101- 11.
3. Vladimirov YuA, Klebanov GI, Borisenko GG et al. Molecular and cellular mechanisms triggered by low-level laser irradiation. Biophysics 2004; 49: 325-36.
4. Vladimirov YuA, Osipov AN, Klebanov G. Photobiological principle of therapeutic applications of laser radiation 2004; 69: 81-90.
5. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ et al. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. Lasers Med Sci 2003;18: 95-9.
6. Enwemeka CS. Light is light. Photomedicine and Laser Surgery 2005; 23: 159-60.
7. Bastos JLN, Parizotto NA, Maciel CD, et al. Comparative study of laser and LED systems of low intensity applied to tendon healing. The WALT (World Association of Laser Therapy) Conference 2008, 19-23. October 2008, Sun City, South Africa
8. Junior EC, Lopes-Martins LA, Baroni BM et al. Comparison between single-diode lllt and led multi-diode therapy applications before high-intensity exercise. Photomedicine and Laser Surgery 2009;. Dosegljivo na: <http://200.144.190.38/handle/2012.1/15849>.
9. Frangež I, Smrke DM, Škarja M, Strgar R. Terapevtske indikacije fotobiomodulacije z LED diodami. Zbornik predavanj/ IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož 2009: 37-45.
10. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, et al. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. Lasers Med Sci 2003;18: 95-9.
11. Naeser MA, Saltmarche A, Krengel MH, et al. Improved cognitive function after transcranial, light-emitting diode treatments in chronic, traumatic brain injury: two case reports. Photomed Laser Surg 2011; 29: 351-8.
12. Dyson M. Modulation of wound healing by the systemic effects of light on the immune system. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2008; 5(1): S2(5).
13. Karandashov VI, Danilov AD, Slesarev VI. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010; 7(1): S31(PL23).
14. Makela AM. Cellular and systemic effects of blue light. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010; 7(1): S30(PL22).
15. Romberg HA. Properties of real phototherapy LED devices. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010; 7(1): S28(PL15).
16. Knyazev NA, Samoilova KA, Filatova NA. Low power visible and polychromatic (visible + near IR) light enhances sensitivity of tumor cells to cytotoxic activity of natural killers
17. Abercrombie M, Heaysman LEM. The directional movement of fibroblast emigrating from cultured explants. Ann Med Exp Fenn 1966; 44: 161-5.
18. Brill GE, Budnik IA, Agadzhanova KV, et al. Effect of laser radiation on platelet function is dependent on polarization state of laser light. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2010; 7(1): S22(PL16).
19. Barolet D, Charles JR, Boucher A, et al. Regulation of skin collagen metabolism in vitro using a pulsed 660nm led light source: clinical correlation with a single-blinded study. Journal of Investigative Dermatology 2009; 129: 2751-9.
20. Pontinen PJ. Guidelines for LLLT. Low level laser therapy as a medical treatment modality: A manual for Physicians, Dentists, Physiotherapists and Veterinary surgeons. Finland: Art Urpo Ltd; 1992.
21. Medrado AR, Pugliese LS, Reis SR, et al. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. Lasers Surg Med 2003; 32(3): 239-44.
22. Ohshiro T, Calderhead R.G. Low Level Laser Therapy: A practical introduction. New York and Brisbane: Wiley and Sons; 1988.

23. Poppov AA, Filippovich AS. An experience of using monochromatic non-coherent LED radiation in the case of traumatic injury of the ligamentous apparatus of low extremity joints. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2008; 5(1): S18(48).
24. Frangež I, Kuralt T, Smrke DM, Strgar R. Uporaba LED pri bolnikih z osteoartrozo. Zbornik predavanj/5. Simpozij o kronični rani, okužbi mehkih tkiv in skeleta, Portorož 2010: 141-4.
25. Zhevago NA, SamoiloVA KA, Menshutina KA. Role of nitric oxide (NO) synthesis in the enhancement of human skin microcirculation at the local and systemic level following polychromatic visible light irradiation in diabetic patients. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2008; 5(1): S16 (44).
26. Makela A. Use of blue light and laser in the treatment of Alzheimer dementia and parkinson disease. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2010; 7(1): S26(60).
27. Watban FAHA, Zhang XY. Low power laser therapy in comparison with light emitting. Arab Health Congress, VAE, 2005 Okt 02; Dubai, ZAE.
28. Thomasson TL. Effects of Skin-Contact Monochromatic Infrared Irradiation on Tendonitis, Capsulitis, and Myofascial Pain. *J Neurol Orthop Med Surg* 1996; 16: 242-5.
29. Kiryanova VV, Ivanova NE, Zharova EN. Rehabilitative treatment of visual disturbances due to craniocerebral injury. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2008; 5(1): S3(7).
30. Borgul OV, Kaplan MA, Makela AM, Gasparyan LV. Observations of effects of 525nm LED light on functional state of brain. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2010; 7(1): S24(054).
31. Vinck E. Applicability of light emitting diode irradiation in physiotherapy (doktorsko delo). Department of rehabilitation sciences and physiotherapy faculty of medicine and health sciences Ghent University; 2006.
32. Brill GE, Gasparyan LV, Makela AM. Laser modulation of inflammatory response. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2008; 5(1): S33(99).
33. Sipsan GD, Bobe S. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2008; 5(1): S25(73).
34. Stagnaro S. Bedside evaluation of CAD biophysical-semantic inherited real risk under NIR-LED treatment. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2008; 5(1): S17(47).
35. Navratil L, Kyplova J. Contraindications in Noninvasive Laser Therapy: Truth and Fiction. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery* 2002; 20(6): 341-3.
36. Carroll JD. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2008;5(1):S25(71).
37. Huang YY, Chen ACH, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response* 2009; 7(4): 358– 83.
38. Zimin AA, SamoiloVA KA, Zhevago NA. Effect of phototherapy with visible and near infrared light on the growth promoting activity of the breast carcinoma patients' serum at postsurgery period. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2010; 7(1): S30(PL21).
39. Yu ACH, Lau AMF, Eu AWY et al. Changes in ATP and ADP in cultured astrocytes under and after in vitro ischemia. *Neurochemical Research* 2002; 27(12): 1663-8.
40. Abercrombie M, Heaysman LEM. The directional movement of fibroblast emigrating from cultured explants. *Ann Med Exp Fenn* 1966; 44: 161-5.
41. Mvula B, Mathope T, Moore T, Abrahamse H. The effect of low level laser irradiation on adult human adipose derived stem cells. *Lasers Med Sci* 2008; 23(3): 277-82.
42. Yeager RL, Oleske DA, Sanders RA, Watkins JB, Eells JT et al. Melatonin is a principal component of red light therapy. *Medical Hypotheses* 2007; 69 (2): 372-6.
43. Peirson S, Foster RG. Melanopsin: another way review of signaling light. *Neuron* 2006; 49: 331-9.
44. Al-Mustawfi NS, Rostum IF, Azawi TS. Physiological effects of laser therapy on normal and hyperthyroid female rabbits. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2010; 7(1): S25(059).
45. Petrishchev NN, Papayan GV, Grineva EN. Evaluation of the fluorescent properties of the skin in the patients with diabetes mellitus of different age. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2010; 7(1): S15(030).
46. Abrahamse HD. Phototherapy- a treatment modality for wound healing and pain. *African Journal of Biomedical Research* 2007; 10: 99-109.

## Baktericidni in biostimulativni učinki laserskega obsevanja

**Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med.,** Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana

**Dr. Samo Pirnat,** Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Zaloška 4

### Študije baktericidnih učinkov

V do sedaj objavljenih literaturi baktericidnih učinkov laserske svetlobe je bil predmet raziskovanja učinek laserskega obsevanja na bakterijsko kulturo, ki je bila nanosena na trdno gojišče (1,2), bila v suspenziji (3) ali pa inokulirana v zobni kanal oz. na rezine dentina (4, 5). Pri vseh prej omenjenih modelih je vedno potrebno imeti v mislih vpliv substrata, na katerega se nanese bakterijske celice. V primeru trdnih gojišč in zobnega tkiva je potrebno upoštevati, da se bosta substrata zaradi obsevanja pri določenih parametrih lahko segrela na temperaturo, ki bo letalna za bakterije. Pri suspenziji lahko pri določenih valovnih dolžinah laserske svetlobe in ustrezni dovedeni energiji prav tako pride do segrevanja suspenzije na temperaturo, ki bo posledično odgovorna za propad bakterij v suspenziji. Prav tako pa lahko vodne raztopine pri ustreznih pogojih predstavljajo medij, v katerem se lahko bakterijske celice tudi ohlajajo, v kolikor bi same bolj absorbirale določeno valovno dolžino laserske svetlobe kot raztopina, v kateri se nahajajo in se zaradi tega lahko začele segrevati – voda oz. vodna raztopina bi v tem primeru lahko služila kot sredstvo, ki bi pomagalo bakterijam pri preživetju.

Eden od glavnih ciljev pri zasnovi modela je bilo najti primerno podlago oz. nosilec, na katerega lahko naneseemo bakterije, ki jih potem lahko izpostavimo laserskemu sevanju ter izbrati ustrezno obliko nanosa bakterij na nosilec, ki nam omogoča, da po obsevanju v čim večji meri odstranimo bakterije z nosilca za nadaljnjo analizo ter izbrati bakterijske seve za začetne raziskave.

Pri izbiri nosilca je bila pozornost usmerjena na čim večjo prepustnost za laserske valovne dolžine, ki bodo uporabljene pri študiji, da se izognemo morebitnemu vplivu segrevanja nosilca, ter inertnost samega nosilca do nanosenih bakterijskih celic. Glede na zgoraj navedene kriterije je bil kot nosilec izbran safir oz. okroglo safirno okence (premer  $\varnothing = 7,4$  mm, debelina = 0,35 mm), ki se ga da po nanosu bakterij enostavno prenesti v epruveto, v kateri je fiziološka raztopina (dodana sta še EDTA in detergent Tween-20, ki sta potrebna pri procesu obarvanja bakterij, ki sledi, z barvili "thiazole orange" ter propidijev jodid za analizo s pretočno citometrijo), katero nato postavimo na mešalo vorteks in tako speremo nanosene bakterije.

Sam nanos bakterij je v obliki suspenzije, ki jo pripravimo iz predhodno gojene kulture bakterij na trdnem gojišču. Bakterijske celice iz gojišča prenesemo v fiziološko raztopino, da dobimo želeno koncentracijo bakterijskih celic na mililiter suspenzije (v našem primeru približno 3 McFarland enote), kar izmerimo s pomočjo turbidimetrične metode, ki nam da okvirno informacijo o koncentraciji bakterij v vzorcu (6). Suspenzijo (ustrezno razredčeno, glede na zahteve testa za analizo s pretočno citometrijo) naneseemo v obliki kapljice na nosilec. Postopek obsevanja izvedemo, ko se kapljica skoraj popolnoma posuši, če hočemo izključiti kapljico fiziološke raztopine kot potencialno zelo učinkovit mehanizem za odvajanje toplote od bakterij, če bi se le te segrele zaradi absorpcije energije od laserskega obsevanja. Seveda je pri



tem potrebno upoštevati odmiranje bakterij zaradi izsuševanja in imeti ustrezne kontrolne vzorce. Sam postopek detekcije preživelih bakterij poteka preko spiranja bakterij z nosilca s pomočjo mešala vorteks. Sledi uporaba metode za detekcijo, štetje in razločevanje živih ter mrtvih mikroorganizmov, ki temelji na uporabi pretočne citometrije in ustreznega kompleta reagentov (BD Cell Viability Kit with Liquid Counting Beads) (7), ki omogoča vpogled na trenutno stanje bakterijskih celic.

Kot bakterijska modela za poskuse sta bila izbrani bakterijski vrsti *Escherichia coli* (sev ATCC 25922) ter *Enterococcus faecalis* (sev ATCC 29212). Izbor je temeljil na dejstvu, da se obe vrsti lahko pojavljata kot oportunistična patogena pri okužbah ran, tako na bojišču (8), kot tudi pri okužbah kroničnih razjed na nogah (9, 10) ter kot povzročitelja bolnišničnih okužb ran (11). Poleg tega je gojitev in ravnanje s prej omenjenima sevoma relativno enostavno, dodatno prednost pa predstavlja še dejstvo, da imamo v študiji tako po enega predstavnika po Gramu pozitivnih in po Gramu negativnih bakterij (potencialen vpliv različne zgradbe celične stene na obsevanje). Poleg tega pa se je *Enterococcus faecalis* v nekaterih do sedaj objavljenih raziskavah izkazal kot dokaj odpornega na različne neugodne okoljske dejavnike, med njimi tudi na obsevanje z lasersko svetlobo (4, 5, 6).

Samo obsevanje je potekalo z 808 nm diodnim laserjem (kontinualni režim obsevanja) in za primerjavo je bil uporabljen še 1064 nm Nd:YAG laser. Pri obsevanju z obema laserskima izvoroma se je izkazalo, da praktično ni neposrednih baktericidnih učinkov na izbrani bakterijski vrsti, tudi pri uporabljenih maksimalnih močeh obeh laserjev. Pri 808 nm diodnem laserju pri doseženi energetski gostoti  $2300 \text{ J/cm}^2$  (maksimalna moč naprave 2 W, 3 min obsevanje, premer obsevane površine 5 mm) je razlika v deležu živih in mrtvih bakterij približno  $\pm 1 \%$  glede na kontrolo. Pri obsevanju z Nd:YAG laserjem pri doseženih energetskih gostotah okoli  $20000 \text{ J/cm}^2$  (maksimalna moč naprave 15 W, 3 min obsevanje, premer obsevane površine 5 mm) je bila razlika med obsevanimi in kontrolnimi vzorci okoli  $\pm 3 \%$ . Glede na to, da se ponavadi meri uspešnost baktericidnosti postopka v nekaj log<sub>10</sub> stopnjah (kar pomeni uničenje viabilnih bakterij za več kot 99% oz. še boljše za več kot 99,9 %), lahko zaključimo, da obsevanje z 808 nm diodo pri uporabljenih parametrih nima takojšnjega neposrednega baktericidnega učinka. Da bi preverili, če se pojavi morebiten baktericiden učinek s časovnim zamikom, smo izvedli poskus, kjer smo po obsevanju bakterije za 24 ur pustili v fiziološki raztopini na 37°C. Tudi v tem primeru so bile razlike v viabilnosti med kontrolnimi in obsevanimi vzorci zanemarljive (v povprečju so se gibale okoli 5 %).

Zaradi očitne odsotnosti neposrednega baktericidnega učinka so bile opravljene spektrofotometrične meritve, s katerimi smo želeli preveriti absorpcijo oz. transmisijo suspenzije bakterijskih celic vrst *E. coli* in *E. faecalis* v infrardečem spektru oz. bolj natančno pri valovnih dolžinah 808 nm in za primerjavo še pri 1064 nm. Rezultati so bili sledeči:

#### Koncentracija bakterijskih suspenzij – cca. 3 McFarland enote ( $4-8 \times 10^8$ CFU/ml)

	transmisija pri 808 nm	transmisija pri 1064 nm
<i>E. faecalis</i>	40 %	59 %
<i>E. coli</i>	50 %	67 %

**Koncentracija bakterijskih suspenzij – cca. 0,3 McFarland enote ( $4-8 \times 10^7$  CFU/ml)**

	transmisija pri 808 nm	transmisija pri 1064 nm
<i>E. faecalis</i>	90 %	95 %
<i>E. coli</i>	90 %	95 %

**Koncentracija bakterijskih celic – cca. 0,03 McFarland enote ( $4-8 \times 10^6$  CFU/ml)**

	transmisija pri 808 nm	transmisija pri 1064 nm
<i>E. faecalis</i>	> 95 %	99 %
<i>E. coli</i>	> 95 %	99 %

Iz rezultatov je razvidno, da začne transmisija občutneje padati šele pri precej visokih koncentracija bakterijskih celic v suspenziji (v rangu  $10^8$  CFU/ml). Padanje transmisije ob zviševanju koncentracije bakterijskih celic še ne pomeni nujno sorazmerno povečanje absorpcije, ampak gre lahko za pojav sipanja svetlobe na majhnih delcih. Ker smo hoteli preveriti, če so znotraj bakterijskih celic kakšni specifični "absorberji" valovnih dolžin 808 nm oz. 1064 nm (torej "gradniki" bakterijske celice, ki bi absorbirali svetlobo pri prej omenjenih valovnih dolžinah), smo celice s pomočjo ultrazvoka mehanično razbili pred merjenjem transmisije, tako da smo izključili vpliv bakterijske celice kot "delca" na interakcijo z lasersko svetlobo. Razbite celice smo prefiltrirali preko 0.2  $\mu$ m filtra in dobili naslednje rezultate:

**Filtrat – izvorna koncentracija cca. 3 McFarland enote ( $4-8 \times 10^8$  CFU/ml)**

	transmisija pri 808 nm	transmisija pri 1064 nm
<i>E. faecalis</i>	99%	99%
<i>E. coli</i>	99%	99%

**Filtrat – izvorna koncentracija cca. 0,3 McFarland enote ( $4-8 \times 10^7$  CFU/ml)**

	transmisija pri 808 nm	transmisija pri 1064 nm
<i>E. faecalis</i>	99%	99%
<i>E. coli</i>	99%	99%

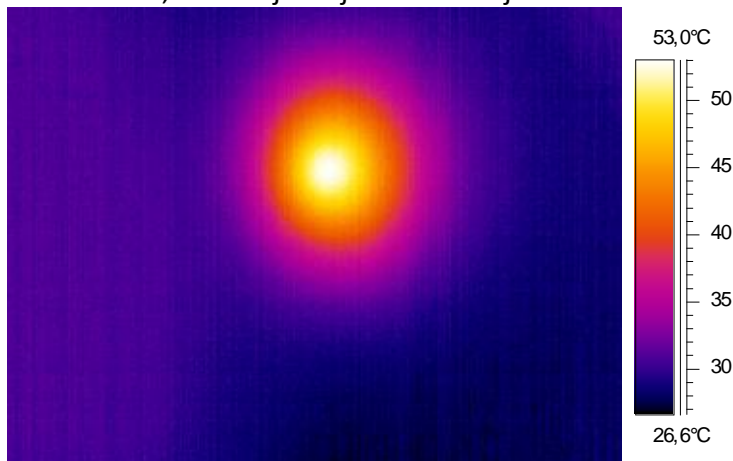
**Filtrat – izvorna koncentracija cca. 0,03 McFarland enote ( $4-8 \times 10^6$  CFU/ml)**

	transmisija pri 808 nm	transmisija pri 1064 nm
<i>E. faecalis</i>	99%	99%
<i>E. coli</i>	99%	99%

Pri filtriranih vzorcih je bila transmisija pri vseh merjenih koncentracijah celic približno enaka in je bila zelo blizu 100%, kar nakazuje, da v samih bakterijskih celicah (pri vrstah *E. coli* in *P.*

*faecalis*) zelo verjetno ni specifičnega absorberja za IR svetlobo pri 808 nm, kot tudi pri 1064 nm, ki bi pri obsevanju povzročil segretje bakterijske celice na temperature, ki bi bile letalne za bakterije. Pri meritvah intaktnih bakterijskih celic je tako zelo verjetno šlo za pojav sipanja svetlobe.

V zadnjem sklopu meritev se je namesto safirja za "nosilec" izbralo krvni agar kot približek mehkega tkiva. Suspenzijo bakterijskih celic se je razmazalo po agarju in obsevalo (808 nm, 3 min, 2 W, premer obsevanega področja - 5 mm, doza: 2300 J/cm<sup>2</sup>). Krvni agar se je nato inkubiral 24 ur na 37°C. Nato se je preverilo, če so se na obsevanih mestih pojavile "inhibicijske cone" (odsotnost bakterijske rasti, podobno kot pri antibiogramih - testiranju občutljivosti bakterij na antibiotike), vendar jih ni bilo opaziti (na obsevanih mestih je bila prisotna bakterijska rast, praktično v identični obliki kot na neobsevanih področjih). Izmerjen je bil tudi porast temperature na gojišču (krvni agar) pri obsevanju s diodnim laserjem (808 nm, 3 min, 2 W, premer obsevanega področja - 5 mm, doza: 2300 J/cm<sup>2</sup>). V 2 min se je agar segrel na približno 50°C, kar pa seveda ni dovolj za doseganje konkretnih baktericidnih učinkov v 2 minutah, kolikor je trajalo obsevanje.



Slika 1: Segrevanje krvnega agarja po obsevanju z diodnim laserjem

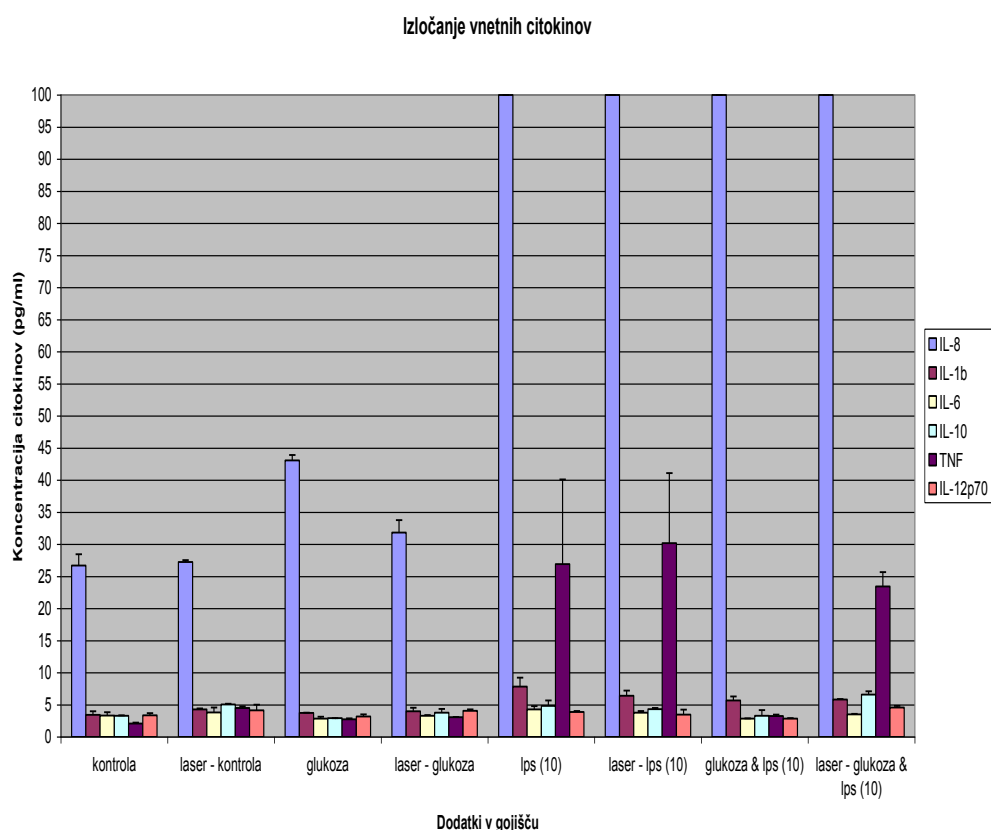
### Zaključni sklepi študije baktericidnih učinkov

Iz opravljenih meritev je možno sklepati, da valovna dolžina 808 nm pri uporabljenih obsevalnih parametrih nima neposrednega baktericidnega učinka na izbrani bakterijski vrsti. Potencialen posreden baktericiden učinek na bakterijski vrsti *E. coli* in *E. faecalis* je pri uporabljenem kontinualnem načinu obsevanja zelo verjetno možno doseči le preko lokalnega segrevanja okolice (tkiva) na temperaturo, ki je letalna za bakterije, kar pa seveda ni uporabno za terapevtske namene, saj bi prišlo verjetno do prevelikih poškodb tkiva. Potencialna možnost za preveriti v bodočih raziskavah bi bilo delovanje laserja oz. laserjev (pri različnih valovnih dolžinah) v režimih, kjer bi se v relativno zelo kratkih pulzih lokalno dovedlo zelo veliko moči oz. energije / površino in bi se lokalno pregrelo zelo omejeno območje okuženega tkiva brez obsežnejših poškodb okolišnjega tkiva. Druga možnost pa je potencialna biostimulacija imunskega sistema, kot je razvidno iz naslednjega sestavka, kar bi posredno lahko vplivalo na zmanjšanje števila bakterijskih celic v rani, kjer obstajajo pogoji, ki otežujejo njeno celjenje.

## 2.) Študije biostimulativnih učinkov

Za opazovanje potencialnih biostimulativnih učinkov je bil zasnovan celični model, ki je temeljil na interakciji med makrofagi (oz. njihovimi citokini) ter fibroblasti, dvema celičnima tipoma, ki igrata zelo pomembno vlogo pri celjenju ran. Zasnova modela je osnovana glede na predhodno objavo (12), ki je prav tako obravnavala interakcijo med makrofagi in fibroblasti pri celjenju ran na osnovi celičnega modela. Če na kratko povzamemo bistvo omenjenega celičnega modela – fibroblaste se zamreži v kolagensko mrežo in se oblikuje t.i. "dermalni ekvivalent" (dermal equivalent - DE). DE se v gojišču "krči", kot bi se krčilo tkivo pri celjenju rane. Glede na kontrolni vzorec se lahko potem primerja obseg krčenja pri eksperimentalnih vzorcih (obsevanih in neobsevanih), katerim je bila dodana glukoza (30 mMol koncentracija - simulacija diabetične rane) (13) in lipopolisaharida (LPS) (10 µg/ml) (simulacija okužbe) (14) ter kombinacija povišane koncentracije glukoze+LPS. "Vzporedno" z DE se je gojilo makrofage, katerim sta bila tudi dodana v gojišče glukoza, LPS in kombinacija obeh snovi. Po 24 urah v gojišču se je makrofage in DE obsevalo, nato pa se je po 24 urah vzelo vzorec supernatanta iz kulture makrofagov za analizo citokinov, del supernatanta pa se je prenesel k DE (signalne molekule, ki so jih izločali makrofagi, naj bi vplivale na intenziteto krčenja DE). Primerjalo se je krčenje obsevanih in neobsevanih vzorcev DE v primerjavi s kontrolnimi vzorci, iz česar bi se lahko dalo vsaj približno sklepati na obnašanje celic v *in vivo* pogojih. Prav tako se je določal delež živih, mrtvih in apoptotičnih makrofagov po 3 dneh ter po koncu poskusa ter koncentracija določenih vnetnih citokinov, ki so jih sintetizirali makrofagi.

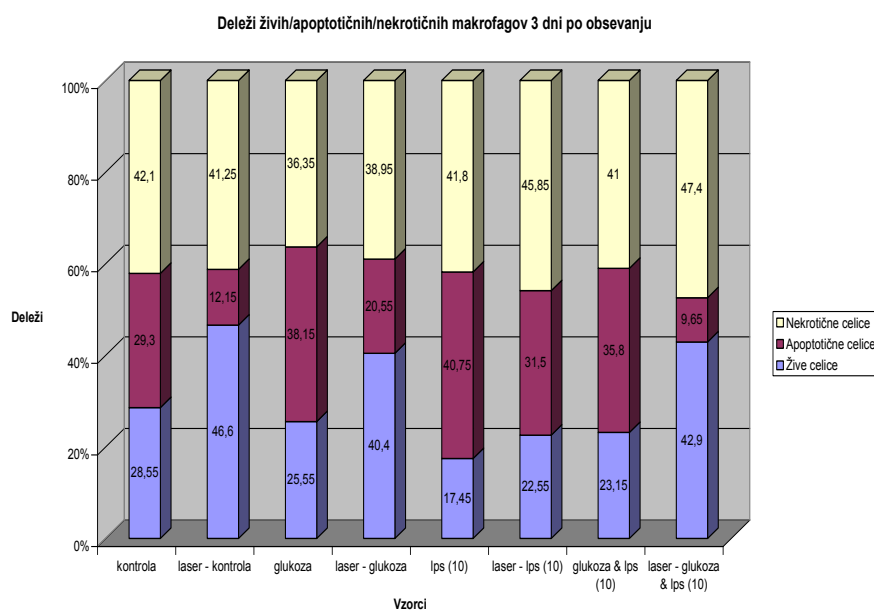
### a) Vpliv obsevanja na izločanje citokinov



Slika 2: Graf izločanja citokinov s strani makrofagov v odvisnosti od dodatkov v gojišču

Iz slike 2 je razvidno, da po 24 urah po obsevanju dovedena laserska energija nima bistvenega vpliva na izločanje citokinov pri kontrolnih vzorcih (opazno je manjše, statistično značilno povečanje izločanja IL-10 in TNF- $\alpha$ ), do podobnih ugotovitev lahko pridemo tudi pri vzorcih, kjer je bila koncentracija glukoze povišana (30 mM) (tu je bila glede na kontrolo nekoliko povečana koncentracija IL-8, tako pri obsevanem kot tudi pri neobsevanem vzorcu, vendar rezultati niso statistično značilni). Pri vzorcih, kjer je bil dodan LPS (10  $\mu$ g/ml) – simulacija okužene rane, je bilo zelo občutno povečanje IL-8 (rezultati so prišli izven merilnega območja) glede na kontrolo, prav tako je opazno vnetnih citokinov IL-1 $\beta$  in TNF- $\alpha$  ter malenkost povišan nivo IL-10, med samim obsevanim in neobsevanim vzorcem z dodanim LPS pa ni statistično značilnih razlik. Zelo zanimivi pa so bili rezultati, kjer sta bili v gojišču povečana koncentracija glukoze (30 mM) in dodan LPS – simulacija okužene diabetične rane. Tu je zanimiva predvsem "zadušenost" odziva s TNF- $\alpha$  pri neobsevanem vzorcu, medtem ko je pri obsevanem vzorcu profil zelo podoben kot pri vzorcu, kjer je bil dodan le LPS. Očitno ima povečana koncentracija glukoze v kombinaciji z LPS supresiven efekt na izločanje določenih citokinov, medtem ko obsevanje očitno vsaj delno "normalizira" ta odziv, kar bi lahko deloma pojasnilo pozitivne učinke obsevanje in izboljšanje celjenja v *in vivo* pogojih (celjenje obsevanih ran pri diabetičnih pacientih), seveda pa bi bile za bolj dokončne zaključke potrebne še precej obsežnejše raziskave. Kar se da sklepati iz dobljenih rezultatov, da že sama prisotnost povišane koncentracije glukoze v gojišču v kombinaciji z LPS povzroči določene motnje v citokinskem odzivu makrofagov, ki predstavljajo eno od najpomembnejših linij obrambe ob okužbi in so "glavni koordinator" pri celjenju ran. Seveda so pri npr. diabetičnih bolnikih prisotni še številni drugi faktorji, ki negativno vplivajo na celjenje ran (npr. slabša oksigenacija tkiva). Lasersko obsevanje z 808 nm (pri doseženi skupni dozi 4 J/cm<sup>2</sup> v slabi minuti) pa vsaj glede na dobljene rezultate nekoliko "nevtralizira" negativne vplive na delovanje makrofagov v *in vitro* pogojih, iz česar bi bilo možno sklepati, da ima obsevanje podobne učinke tudi v *in vivo* pogojih.

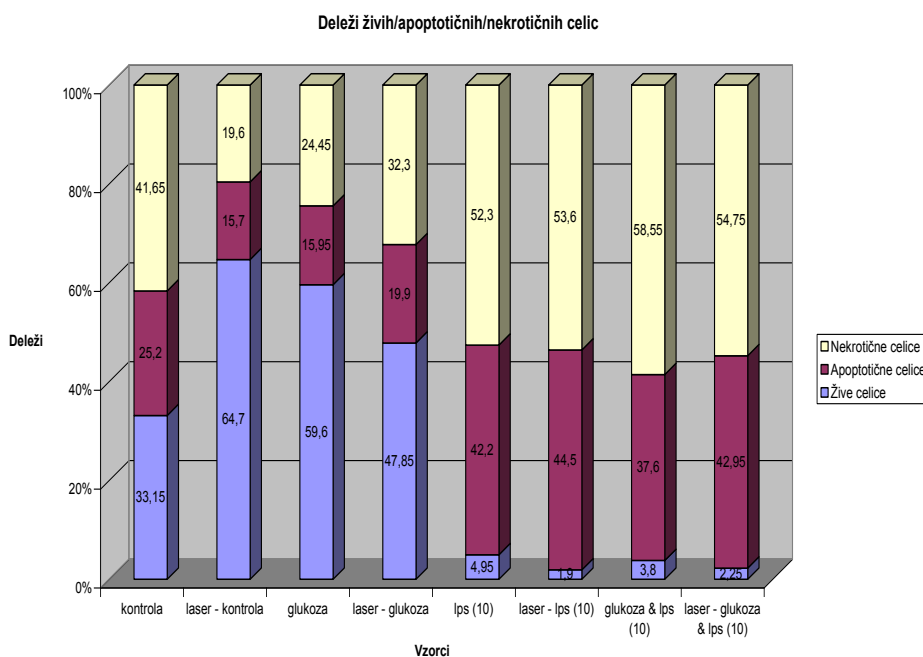
## b) Vpliv obsevanja na delež živih makrofagov po 3 in 7 dneh po obsevanju



Slika 3: Graf delež živih/apoptotičnih/nekrotičnih celic 3 dni po obsevanju

Pri parih obsevani – neobsevani vzorci (npr. kontrola ter laser-kontrola) se 3 dni po obsevanju opazi trend, da je pri obsevanih vzorcih občutno večji delež viabilnih (živih) celic v primerjavi z

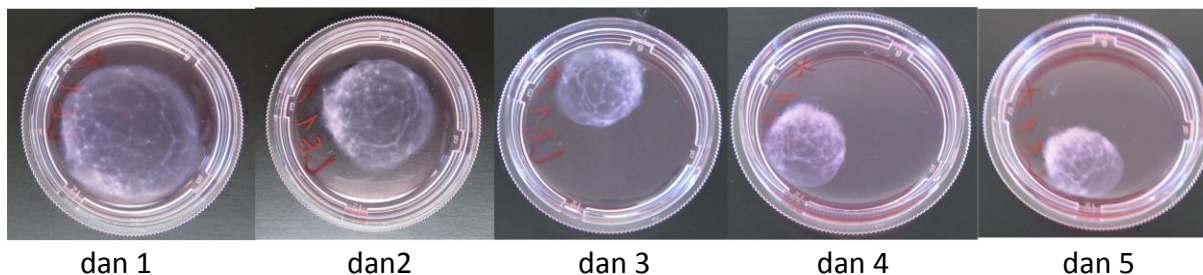
neobsevanimi vzorci – ta delež gre predvsem na račun manjšega deleža apoptotičnih celic pri obsevanih vzorcih v primerjavi z neobsevanimi, iz česar bi se dalo sklepati, da obsevanje ugodno vpliva na preživetje makrofagov (gledano 3 dni po obsevanju), očitno pa je mehanizem delovanja laserja povezan z "upočasnitvijo" procesa programirane celične smrti pri makrofagih, sploh če pogledamo par, kjer imamo v gojišču dodano hkrati LPS in glukozo, kjer je občutno večji delež živih celic pri obsevanih vzorcih v primerjavi z neobsevanimi.



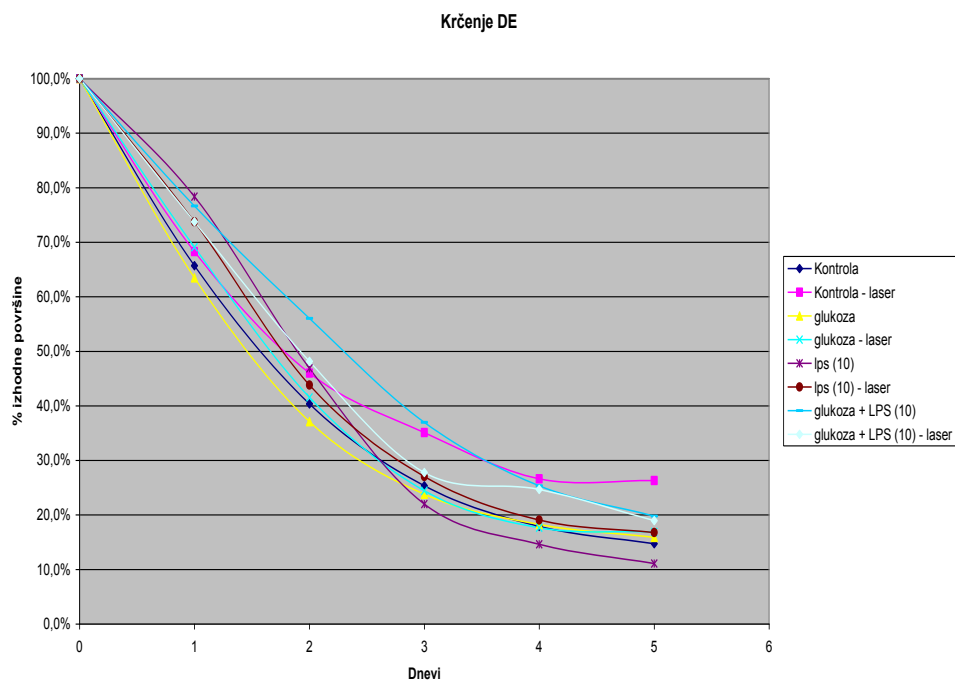
Slika 4: Graf delež živih/apoptotičnih/nekrotičnih celic 7 dni po obsevanju

Po 7 dneh po obsevanju se pri vzorcih, kjer je bil dodan LPS, opazi, da so praktično vse celice mrtve zaradi aktivacije makrofagov kot odziv na prisotnost bakterijske komponente (LPS). Zanimiv je odziv pri kontrolnih vzorcih, kjer je imelo obsevanje očitno zelo ugoden vpliv na preživetje celic. Relativno visok delež živih celic je bilo tudi v vzorcih, kjer je bila dodana glukoza. Ta fenomen bi bilo možno pojasniti z dejstvom, da bi povišana koncentracija glukoze vplivala na "splošno upočasnitev" celičnih procesov, kar seveda pomeni tudi kasnejšo pojavitev faze odmiranja celic.

### c) Krčenje dermalnega ekvivalenta



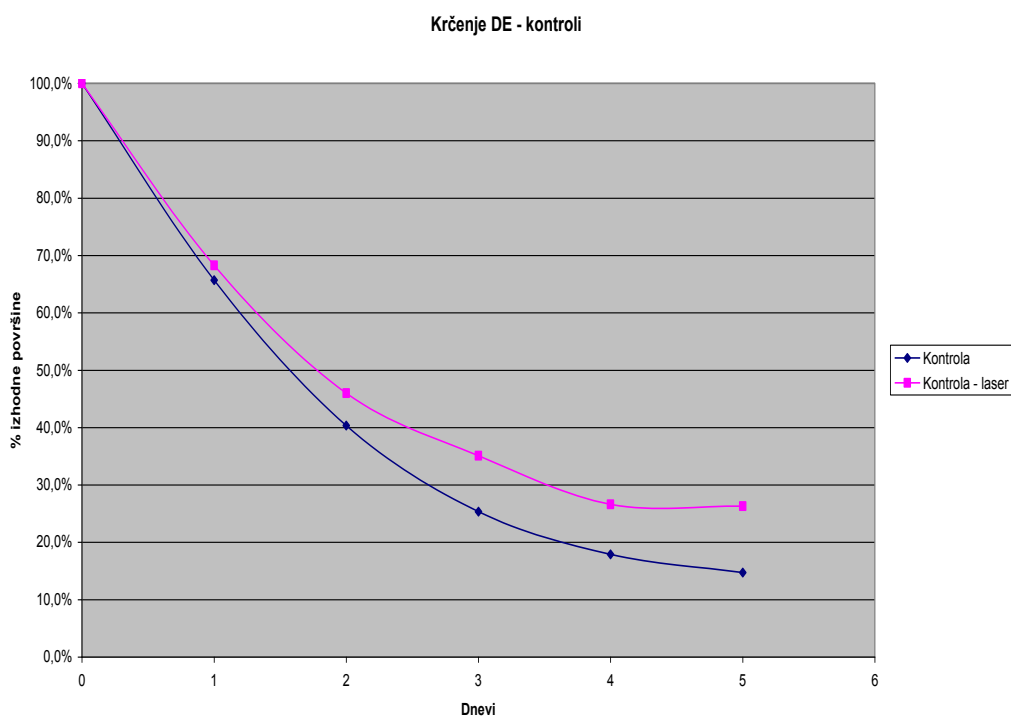
Slika 5: Primer krčenja DE po dnevih



Slika 6: Graf krčenja DE

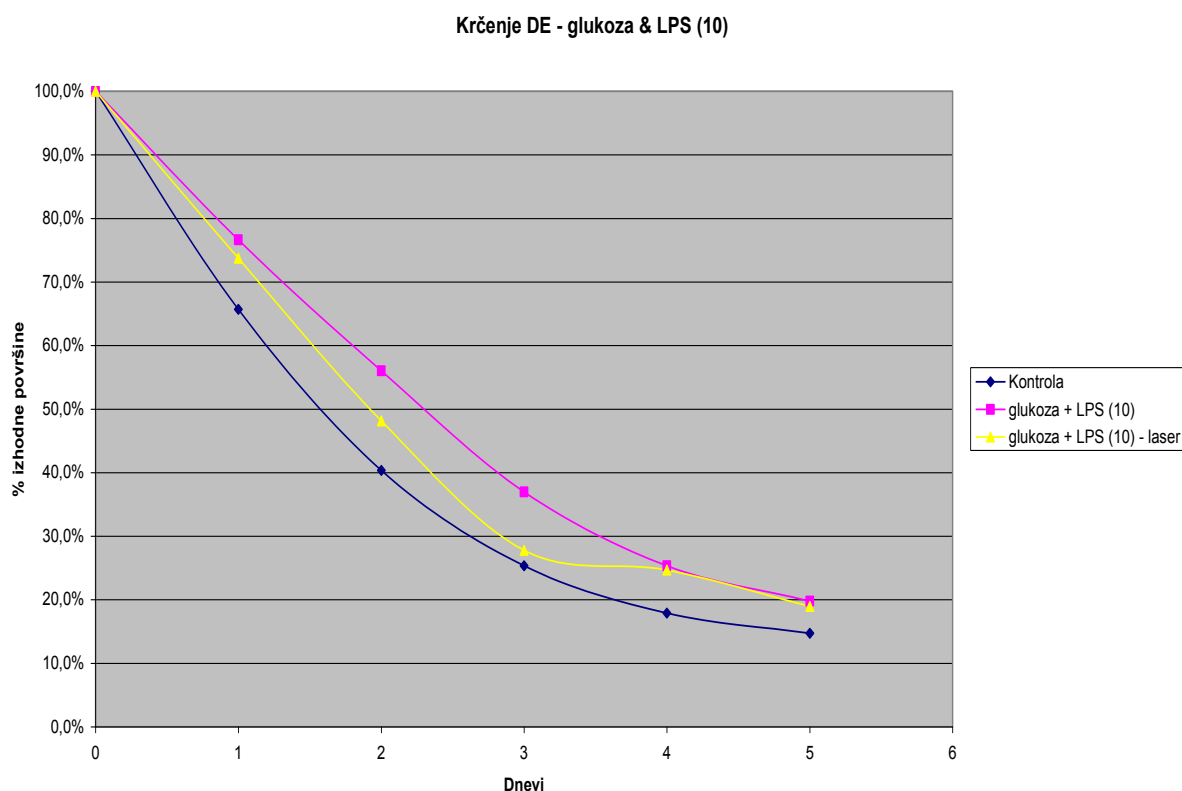
Pri analizi podatkov je bilo ugotovljeno, da sta v parih obsevan-nebsevan vzorec statistično značilna prišla vzorca kontrol in vzorca, kjer je bila dodana glukoza in LPS.

Drugače pa se iz zgornjega grafa (slika 6) vidi, da se najhitreje krčita neobsevana vzorca kontrole in glukoze, ter 4 in 5 dan vzorec z dodanim LPS.



Slika 7: Graf krčenja DE - kontrola

Opazili smo, da obsevanje očitno nekoliko upočasni proces krčenja DE, iz česar bi se dalo sklepati, da bi bilo obsevanje pri celjenju neokuženih ran pri zdravih oz. imunsko kompetentnih osebah lahko uporabno za npr. zmanjšanje brazgotin.



Slika 8: Graf krčenja DE – glukoza & LPS

Kot je bilo opaženo že pri učinku na same makrofage ima kombinacija povišane koncentracije glukoze in LPS očitno negativni vpliv tudi na krčenje DE in posledično bi se dalo sklepati tudi na celjenje ran. Z obsevanjem se da vsaj za prvih nekaj dni intenziteto krčenja zelo približati kontroli, nato pa efekt očitno popusti – seveda pa je potrebno upoštevati, da je bil vzorec obsevan le enkrat in tudi prenos supernatanta je bil izveden samo na začetku – v *in vivo* pogojih sta seveda pri procesu celjenja rane oba tipa celic (fibroblasti in makrofagi) "blizu" en drugega in je seveda interakcija med njima (npr. izločanje signalnih molekul) prisotna ves čas, edina "realna" simulacija te interakcije bi bila hkratna gojitev obeh tipov celic skupaj, kar pa seveda prinaša s seboj številne težave in je zato zelo težko izvedljiva v *in vitro* pogojih. Seveda v *in vivo* pogojih sodeluje še veliko ostalih tipov celic, vendar bi tak kompleksen model, v kolikor bi se ga sploh dalo narediti, predstavljal velike probleme pri sami interpretaciji rezultatov, saj bi obstajalo preveč spremenljivk, ki bi jih bilo potrebno upoštevati pri razlagi.

### Zaključni sklepi študije biostimulativnih učinkov

Iz opravljenih meritev je možno sklepati, da ima valovna dolžina 808 nm, pri doseženi dozi obsevanja 4 J/cm<sup>2</sup> določen biostimulativni učinek tako na makrofage kot zelo verjetno tudi na fibroblaste. Izrazito opazen je bil predvsem učinek obsevanja v primeru, ko sta bila v gojišču hkrati prisotna povišana koncentracija glukoze in LPS (simulacija okužene diabetične rane), kjer je bilo opaziti pozitiven oz. stimulativen učinek tako na makrofage (delež živih celic,



količine izločenih citokinov), kot tudi na krčenje samega DE. Iz *in vitro* modela ter iz rezultatov študije celjenja ran pri diabetičnih pacientih bi se dalo sklepati, da ima obsevanje pri uporabljenih parametrih za posledico hitrejše celjenje ran, predvsem tistih, kjer je celjenje oteženo (npr. diabetične rane). Kar se tiče prihodnjih raziskav, bi bilo smiselno za terapevtske aplikacije potrebno ugotoviti še optimalne režime obsevanja (kolikokrat obsevati, morda še optimizirati fluenco/dozo) in pa seveda največji možni meri raziskati učinek laserske svetlobe na celičnem nivoju in ugotoviti, na katere tarče znotraj celice dejansko deluje ter kako se ta učinek izraža.

## Literatura

1. Gronqvist A, Wistrom J, Axner O, Monsen TJ. Bactericidal effect of pulsed 1,064 nm Nd:YAG laser light on *Staphylococcus epidermidis* is of photothermal origin: an *in vitro* study. *Lasers Surg Med.* 2000;27(4):336-40.
2. Ward GD, Watson IA, Stewart-Tull DE, Wardlaw AC, Chatwin CR. Inactivation of bacteria and yeasts on agar surfaces with high power Nd:YAG laser light. *Letters in Applied Microbiology* 1996; 23: 136-140.
3. Ward GD, Watson IA, Stewart-Tull DE, Wardlaw AC, Wang RK, Nutley MA and Cooper A. Bactericidal action of high-power Nd:YAG laser light on *Escherichia coli* in saline suspension. *Journal of Applied Microbiology* 2000; 89: 517-525
4. Bergmans L, Moisiadis P, Teughels W, Van Meerbeek B, Quirynen M, Lambrechts P. Bactericidal effect of Nd:YAG laser irradiation on some endodontic pathogens *ex vivo*. *Int Endod J.* 2006 Jul;39(7):547-57.
5. Schoop U, Kluger W, Moritz A, Nedjelic N, Georgopoulos A, Sperr W. Bactericidal effect of different laser systems in the deep layers of dentin. *Lasers Surg Med.* 2004;35(2):111-6.
6. Pirnat S, Lukac M, Ihan A. Thermal tolerance of *E. faecalis* to pulsed heating in the millisecond range. *Lasers Med Sci.* 2011;26:229-37.
7. Pirnat S, Lukac M, Ihan A. Study of the direct bactericidal effect of Nd:YAG and diode laser parameters used in endodontics on pigmented and nonpigmented bacteria. *Lasers Med Sci.* 2011;26:755-61
8. Kucisec-Tepes N, Bejuk D, Kosuta D. Characteristics of war wound infection. *Acta Med Croatica.* 2006 Sep;60(4):353-63.
9. EJ Goldstein, DM Citron and CA Nesbit. Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. 1996; *Diabetes Care*, Vol 19, Issue 6 638-641
10. Ako-Nai AK, Ikem IC, Akinloye OO, Aboderin AO, Ikem RT, Kassim OO. Characterization of bacterial isolates from diabetic foot infections in Ile-Ife, Southwestern Nigeria. 2006 Sep; *The Foot*; 16(3): 158-164
11. Surucuoglu S, Gazi H, Kurutepe S, Ozkutuk N, Ozbakkaloglu B. Bacteriology of surgical wound infections in a tertiary care hospital in Turkey. *East Afr Med J.* 2005 Jul; 82(7): 331-6.
12. Newton PM, Watson JA, Wolowacz RG, Wood EJ. Macrophages Restrain Contraction of an *In Vitro* Wound Healing Model. *Inflammation.* 2004 Aug;28(4):207-14.
13. Maruyama K, Asai J, Ii M, Thorne T, Losordo DW, D'Amore PA. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol.* 2007 Apr;170(4):1178-91.
14. Koff JL, Shao MX, Kim S, Ueki IF, Nadel JA. *Pseudomonas* lipopolysaccharide accelerates wound repair via activation of a novel epithelial cell signaling cascade. *J Immunol.* 2006 Dec 15; 177(12):8693-700.

## Vloga fotobiomodulacije pri obvladovanju bolečine

**Znan. svet. dr. Duška Meh, dr. med.,** Katedra za fizikalno medicino in rehabilitacijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana; meh.duska@scientist.com

**Dejan Georgiev, univ. dipl. psih.,** Poljanski nasip 32, 1000 Ljubljana; georg.dejan@scientist.com

Fotobiomodulacija (FBM) pomeni uravnavanje delovanja našega telesa z elektromagnetnimi valovi z valovno dolžino od 600 do 1000 nm. Izkoriščamo učinke enega od fizikalnih sredstev, svetlobo vidnega rdečega spektra (R) in svetlobo blizu infrardečega spektra (NIR).

Kot fizikalno sredstvo ima FBM skupne značilnosti:

- obnavlja in optimizira moteno delovanje celic,
- spodbuja telesu lastne obrambne (zdravilne) sposobnosti,
- pravilno vodena nima škodljivih stranskih učinkov,
- ne izzove privajenosti,
- ne vpliva na učinkovanje drugih zdravilnih snovi,
- ni alergogena,
- ne povzroča odvisnosti,
- na normalno oziroma optimalno delujoče celice ne vpliva.

Biološki mehanizmi na molekularni ravni so poznani, vemo za fiziološke in klinične učinke, a ko se začnemo pogovarjati o FBM pri človeku kot zavestnem, razmišljujočem, čutečem in etičnem družbenem bitju, se ponovno izkaže, da je njen učinek izredno kompleksen, na kar bova opozorila v najinih prispevkih. Vzorčna primera učinka FBM sta obvladovanje bolečine in nadziranje dovodnih dejavnikov.

Bolečina je neprijeten vsakdanji občutek in izrazito večplastna, večsmerna ter večdimenzionalna osebna izkušnja. Dojemanje tega sestavljenega pojava je zavesten in selektiven proces, ki vpliva na človekovo fizično, psihično in socialno delovanje ter je odvisen od njenega ocenjenega ali priučenega pomena. Še od več dejavnikov je odvisno odzivanje nanj. Osnovni vzorci so prirojeni, poznejše izkušnje, učenje, opazovanje, posnemanje in upoštevanje sprejetih meril pa jih v socialnem in družbenem okolju tudi spreminja - preoblikuje. Ohranjanje notranjega okolja v za življenje optimalnem območju (homeostaza) je mogoče s pomočjo kompleksnih kontrolnih mehanizmov, ki usklajujejo živčne in humoralne učinke. Prav moteči neprijetni občutki (npr. bolečina) jo porušijo, zelo uspešno pa jo uravnavamo s fizikalnimi sredstvi (tudi s FBM). Za njene učinke pri bolečini »izvemo (poročanje)« zelo kmalu, klinično jih odkrijemo »posredno«, s pomočjo izzvanih fizioloških odzivov ali z uporabo psiholoških orodij. Mednje štejemo predvsem vprašalnike (v svetu pretežno uporabljajo McGill Pain Questionnaire). Najbolj jih potrdimo z natančno uporabo psihofizikalnih testov, ki pa pokažejo samo spremembe delovanja somatskih komponent.

Iskanje mehanizmov večplastnega dogajanja je bilo vedno eno najpomembnejših gibal za potrjevanje starih in ustvarjanje novih znanj. Od celostnega pristopa pri vzhodnih kulturah na čelu s Kitajsko do enosmernih razmišljanj v zahodnem svetu (npr. judovsko-krščanska ideologija z naukom o bolečini kot »kazni«) se je v biološkem, psihološkem, socio-kulturnem in

kognitivnem pristopu razvila vrsta razlag neprijetnega občutka, nanje pa je mogoče navezati tudi odgovore na vprašanja, kakšni so mehanizmi FBM. Obvladovanje ogromnega števila podatkov, ki jih sprejemamo ( $10^9$  bitov v sekundi) so pojasnjevali npr. z biološkimi teorijami (npr. teorija specifičnih modalnosti in teorija vzorcev). Zadovoljivo so razložile vsaj nekatere vidike usmerjenega dogajanja in dovoljujejo pojasnitev primarnih fotobioloških učinkov: so posledica delovanja na mitohondrije in celične membrane, povzročijo pa spremembe prepustnosti, izboljšajo sporazumevanje med mitohondriji, jedrom in citosolom ter povečajo tvorbo ATP. Enosmeren, enoplasten in enodimenzionalen proces je učinkovit le do neke mere. Tudi psihološke razlage (npr. psihogena ali motivacijska ter model inštrumentalnega (operantnega) pogojevanja) so ostale le pri pojasnjevanju dogajanj in preko njih ne uspemo razčleniti nadaljnjih mehanizmov. Ko želimo razložiti spremembe dojetanja večsmerne (bolečina kot dogajanje), večplastnega (bolečina kot pojav) in večdimenzionalnega občutka (vloge bolečine), potrebujemo širšo, bolj odprto in večdimenzionalno razlago, ki jo je omogočilo interdisciplinarno sodelovanje. Dinamične procese med draženjem perifernih receptorjev in aktivnostmi različnih delov perifernega in osrednjega živčevja ter izzvanimi odzivi razlaga teorija vrat. Omogoča prepoznavo, razumevanje in razlago bolečine kot psihičnega in kognitivnega pojava, vzorčnega večdimenzionalnega občutka in bio-psiho-socialnega pojava s še vrsto dodatnih komponent, ki bodo natančno opisane v prispevku Fotobiomodulacija in psihični aspekti bolečine.

Učinek FBM je mogoče povezati z obvladovanjem bolečine, ko jo uvrstimo med strukture in procese, ki sestavljajo vrata in nevronske mreže – nevromatriks.

Teorija vrat:

Osnova je povezava med receptorji za bolečino, nemieliniziranimi (C) in tankimi mieliniziranimi (A delta) živčnimi vlakni ter hrbtenjačnimi celicami, ki jih povezujejo s krajšimi in z daljšimi živčnimi zankami. Opozarja na pomen osrednjega nadzora, hitro prevajajoče descendente proge iz možganskega debla in skorje, ki jih imenujemo sprožilec osrednjega nadzora (angl. *the central control trigger*). Sodeluje pri preoblikovanju vrat in s tem pri vplivu višjih živčnih (kognitivnih) in psihičnih dejavnikov na bolečino.

Teorija nevronske mreže:

Osnova je mreža genetsko določenih statičnih vzorcev prepletenih nizov vzporednih in zaporednih živčnih zapisov, shranjena v možganski skorji. Vzorci v nevromatriksu so grobi, v natančne živčne zapise, odvisne od vsakokratnih trenutnih dogajanj, se dinamično preoblikujejo (modelirajo) v več stopnjah.

Vmesne učinkovite in prilagodljive dinamične vzorce najprej preoblikujejo živčni zapisi iz živčnih zank med periferijo in hrbtenjačo; hrbtenjačo, talamusom in skorjo; talamusom, skorjo in inzulo. Izzovejo sekundarne učinke FBM, ki okrepijo primarne in vplivajo predvsem na presnovo in prepustnost membran. Posledične ionske spremembe vplivajo na celično migracijo, sintezo RNA in DNA, mitozo, izločanje proteinov in celično rast. V živčnih vozliščih, ki so razporejeni v različnih delih možganov, nastanejo končni, izredno natančni, količinsko, kakovostno, prostorsko in časovno določeni funkcionalni vzorci, ki so ustrezen odziv na trenutni položaj ali trenutno dogajanje. Dodaten dejavnik so psihični vplivi (kot so izkušnje, učenje itn.). Oblikujejo končni učinek (določen občutek, gib, vedenje, vedenje itn.), na katerega vplivajo torej dovodni podatki iz telesa (periferije) in iz različnih središč v osrednjem živčevju. Preoblikujejo jih tudi podatki o različnih komponentah želene informacije, tako senzoričnih kot avtonomnih in motoričnih ali pa psihičnih ali kognitivnih. Povezujejo vse nivoje delovanja živčevja in psiholoških dogajanj, omogočajo vzporedno obdelavo podatkov in njihovo medsebojno učinkovanje. Vplivajo na neuroendokrini sistem ter omogočajo in

vzdržujejo homeostazo. Izzovejo terciarne učinke FBM, ki so sistemski, posledica zvišane ravni citokinov ali rastnih dejavnikov, kar vpliva tudi na imunski odgovor in aktivacijo limfocitov-T, makrofagov in mastocitov. Zveča se tudi sinteza endorfinov in zmanjša tvorba bradikina, kar zmanjša bolečino. Večinoma delujejo zaviralno, zaradi mreže živčnih zapisov pa omogočajo po ponovnih vzdraženjih hitrejši in močnejši odziv telesa na boleče impulze.

Teorija nevronskih mrež nam omogoča še posplošitev učinkov fizikalnega zdravljenja. FBM je le eden od načinov usmerjanja delovanja našega telesa, kot je svetloba le ena od frekvenc, ki sproži določene odzive. S prej omenjenimi orodji opazimo primerljive učinke različnih frekvenc in z njimi potrdimo, da smo vzbudili telesu lastne mehanizme za obnavljanje homeostaze. Dokažemo jih s fiziološkimi, psihološkimi in psihofizikalnimi testi.

### Literatura:

1. Brodal P, Rinvik E. The somatic afferent pathways. In: Brodal A, ed. Neurological anatomy. New York: Oxford University Press; 1981. p. 46–147.
2. Carpenter MB. Tracts of the spinal cord. In: Carpenter MB, ed. Core text of neuroanatomy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 83–114.
3. Desmet DK, Paz DA, Corry JJ, et al. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation, Photomedicine and laser surgery. 2006; 24 (2): 121-8.
4. Hawkins D, Abrahamse H. Phototherapy — a treatment modality for wound healing and pain relief. Afr J Biomed Res. 2007; 10: 99 – 109.
5. Huttenlocher PR. Neural plasticity: the effects of environment on the development of the cerebral cortex. Cambridge: Harvard University Press; 2002.
6. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
7. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. Photomedicine and Laser Surgery. 2010; 28: 159-160.
8. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. Health Phys. 1989; 56(5): 691-704.
9. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. J Photochem Photobiol B. 1999; 49(1): 1-17.
10. Keidel WD. Allgemeine Sinnesphysiologie. In: Keidel WD, ed. Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart: Thieme; 1979. p. 15.1–15.10.
11. McMahon S, Koltzenburg M, eds. Wall and Melzack's textbook of pain. 5th ed, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.
12. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965; 150 (3699): 971–9.
13. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. Pain Pract. 2005; 5 (2): 85–94.
14. Melzack R. Gate control theory: on the evolution of pain concepts. Pain Forum. 1996; 5: 128–38.
15. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. J Dent Educ. 2001; 65 (12): 1378–82.
16. Price DD. Psychological mechanisms of pain and analgesia. Seattle: IASP press; 1999.
17. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science. 2000; 288 (5472): 1765–9.
18. Xu YY, Cheng-Yi Liu T, Cheng L. Photobiomodulation Process. Int J Photoenergy. 2012; 2012: 1-7.

## Fotobiomodulacija in psihični aspekti bolečine

*Dejan Georgiev, univ. dipl. psih.,* Poljanski nasip 32, 1000 Ljubljana; georg.dejan@scientist.com

*Znan. svet. dr. Duška Meh, dr. med.,* Katedra za fizikalno medicino in rehabilitacijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana; meh.duska@scientist.com

V sodobni, znanstveni medicini se srečujemo z novimi miti in prepričanji, na bolečino pa gledamo žal predvsem z ekonomskega vidika. Danes vemo, da je bolečina neprijeten vsakdanji občutek in izrazito osebna izkušnja, ki je ne moremo deliti. Poznamo jo (skoraj) vsi, zaradi njene subjektivnosti in večplastnosti je še vedno težko razumljiva in razložljiva ter le delno pojasnjena. Kljub temu se vedno bolj uveljavlja dejstvo, da se o njej ne moremo pogovarjati brez upoštevanja tudi psihičnih značilnosti in psiholoških spoznanj. Dojemanje bolečine ni enostaven linearen seštevek bolečinskih dražljajev, na ta sestavljen občutek vpliva vrsta dejavnikov. Določajo jih vidiki neprijetnega občutka, eni najpomembnejših so psihični in z njimi tesno povezani kognitivni dejavniki. To poudarja tudi trenutno najširše sprejeta opredelitev pojava, t.j. »Bolečina je neprijetna senzorna in čustvena izkušnja, povezana z dejansko ali možno okvaro tkiva, ali pa se kot takšna vsaj kaže«. Upošteva jo torej kot sestavljen pojav, ki predstavlja zavesten in selektiven proces dojetanja, povezan s presojo in z ocenjenim ali s priučenim pomenom.

O bolečini govorimo šele takrat, ko z bolečim dražljajem in posledičnimi fiziološkimi spremembami izzovemo psihično dogajanje, to pa spremeni dojetanje in razumevanje občutkov, tudi bolečine. Spremenijo ju lahko tudi zunanji dejavniki, med drugim fotobiomodulacija (FBM) kot vzrok fizioloških sprememb. Pomeni učinkovanje ustreznega dela svetlobnega spektra, večinoma med 600 in 1000 nm. Uporabljamo tako svetlobo vidnega rdečega spektra (R) kot svetlobo blizu infrardečega spektra (NIR). Učinki FBM so različni, na celični ravni prevladujejo primarni, pri vpletanju psihičnih dejavnikov in višjih nivojev žičevja pa so izraženi predvsem sekundarni in terciarni. Izrazijo se na ravni vrat, še bolj pa v nevronskih mrežah (natančneje so opisani v prispevku Fotobiomodulacija in obvladovanje bolečine). Z obema mehanizmoma pojasnimo vpliv na dojetanje bolečine.

Med vplivnejše in pomembnejše psihične vidike bolečine sodijo pozornost na bolečino, njeno razumevanje in vedenje pri bolečini. Razumevanje bolečine vključuje prepričanja in stališča, presojo njenega pomena oz. kognitivno vrednotenje, pričakovanje, strategije njenega obvladovanja ter čustva in njihovo uravnavanje. Mednje sodijo anksioznost, strah, jeza, občutek krivde in frustracije ter depresija.

Pozornost pomeni, da nas bolečina opozarja na nevarnost (opozorilna vloga) in preprečuje nadaljnjo poškodbo (preprečevalna vloga). Zaradi grožnje smo motivirani, da se nevarnosti izognemo ali se z njo spopademo. Hujša kot je grožnja, bolj smo pozorni na vzročni dejavnik in bolj dejavno iščemo rešitev. Po drugi strani je pretirana pozornost, ki jo posvečamo bolečini, lahko dodatno obremenjujoča. Preveč enosmerna pozornost poveča občutljivost na boleče dražljaje, zato je bolečina bolj moteča v mirnem in nedejavnem stanju (npr. ponoči). FBM okrepi našo pozornost in smo bolj pozorni na bolečino kot opozorilo in preprečevalni dejavnik. Ker pomeni dodatni dražljaj, ki tudi zahteva pozornost, je boleči manj obremenjujoč. Bolečino poskušamo razumeti, saj nam to nudi vsaj občutek, da jo bomo lažje preprečili ali se ji vsaj izognili. Tega se zavedamo, če poznamo pozitivne učinke FBM in vemo, kako jih naj izkoristimo. Ker je naš odnos do bolečine povezan z našimi prepričanji o njej, je znanje o

načinih preprečevanja in lajšanja zelo pomembno. Z njim stališča, ki so pogosto ovira učinkovitemu reševanju težav z bolečino, tudi lažje spremenimo. Sočasno iščemo motive za spremembe, kar pa je učinkoviteje, če se zavedamo, da so z uspešnim in neobremenjujočim zdravljenjem (npr. s FBM) razmeroma enostavno dosegljiva. Kadar spremembo odnosa od nas pričakujejo, se nam zahteva ne zdi neuresničljiva. Ker smo uspešnejši, če si sami zadamo to nalogo in svojo sposobnost za obvladovanje bolečine povezujemo z voljo do aktivnosti, jo povežemo z znanjem o učinkih FBM.

Bolečina pogosto izzove negativna čustva (npr. strah, anksioznost), ki pa povečajo samo doživljanje bolečine. To je odvisno tudi od pomena, ki ga pripisujemo bolečini, zelo pa je odvisna tudi od odnosa našega družbenega okolja. Vsa prizadevanja so uspešnejša, če svoje vrednosti ne podrejamo bolečini in se zavedamo, da nas ne določa. Okolica se na našo bolečino odziva tako, kot od nje pričakujemo; če se smilimo sami sebi, se bomo smilili tudi drugim, če smo prepričani, da znamo sami obvladati bolečino in razmere, v kakršnih smo, bo okolica spoštovala našo odločitev in nas ne bo pomilovala. Od našega odnosa je odvisno tudi naše vedenje, kadar nas boli. Če z bolečino zmoremo živeti, nam bo okolica razmere poskušala olajšati. Pomilovanje ničesar ne rešuje, trpeči se kvečjemu še bolj zapre. Ob tem je pomembno tudi znanje ožje in širše socialne mreže, ki je lažje podpora, če pozna načine odpravljanja težav in ve za uspešno lajšanje neprijetne izkušnje. Prav zaradi tega je širjenje znanja o FBM pomembno, saj je dokaj preprost način učinkovanja.

Bolečina in vedenje pri njej sta povezana; njeno doživljanje je odvisno od vedenjskega vzorca in vedenjski vzorec je odvisen od doživljanja bolečine. Ko se torej vedemo na določen način, lahko izzovemo bolečino, čeprav dejanske okvare ni, npr. ko naredimo gib, ki bi lahko izzval poškodbo, začutimo bolečino, čeprav poškodbe ni. Kadar pa vemo, kaj bi bolečino lahko povzročilo, se takemu vedenju izogibamo. Velja pa tudi, da smo z znanjem o preprečevanju neprijetne izkušnje pri odnosu do bolečine veliko bolj sproščeni in našega vedenjskega vzorca ne obremenjuje.

Učinki FBM, primarni, sekundarni in terciarni, delujejo na vse vidike bolečine, biološke, psihološke in socialne. V prispevku »Vloga fotobiomodulacije pri obvladovanju bolečine« so razloženi mehanizmi. Tu sva predstavila delovanje na enega od vidikov, psihičnega. Opredelila in opisala sva možne učinke FBM. Ti na psihološke ali socialne aspekte bolečine delujejo posredno. Učinki in mehanizmi delovanja na biološke vidike so znani, teorija nevronske mreže pa nam omogoča navzkrižno povezovanje bio-psiho-socialnih mehanizmov. Na osnovi prej predstavljenih teorij lahko predpostavimo učinek FBM. Rezultati spremenjenih bioloških razmer izzovejo spremembe v psiholoških in socialnih vidikih, ker pa lahko učinke fizikalnih načinov zdravljenja posplošimo, so opisani učinki splošno veljavni in dopolnjujejo vse v začetku najinih predavanj opredeljene učinke fizikalnega zdravljenja.

### Literatura:

1. Hawkins D, Abrahamse H. Phototherapy — a treatment modality for wound healing and pain relief. *Afr J Biomed Res.* 2007; 10: 99 – 109.
2. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science.* 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
3. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys.* 1989; 56(5): 691-704.
4. Keidel WD. Informationsverarbeitung. In: Keidel WD, ed. *Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie.* Stuttgart: Thieme; 1979. p. 16.1–16.13.

5. Main CJ, Watson PJ. Psychological aspects of pain. *Man Ther.* 1999; 4 (4): 203–15.
6. Melzack R, Casey KL. Sensory motivational and central controlled determinants of pain: a new conceptual model. In: Shalod K, ed. *The skin senses.* Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1968. p. 423–43.
7. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Pract.* 2005; 5 (2): 85–94.
8. Melzack R. Gate control theory: on the evolution of pain concepts. *Pain Forum.* 1996; 5: 128–38.
9. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ.* 2001; 65 (12): 1378–82.
10. Merskey H, Lindblom U, Mumford JM et al. Pain terms. A current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* 2nd ed. Seattle: IASP press; 2002. p. 207–13.
11. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science.* 2000; 288 (5472): 1769–72.
12. Price DD. *Psychological mechanisms of pain and analgesia.* Seattle: IASP press; 1999.
13. Roy M, Lebus A, Peretz I, et al. The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *Eur J Pain.* 2011; 15 (6): 641.e1–10.
14. Xu YY, Cheng-Yi Liu T, Cheng L. Photobiomodulation Process. *Int J Photoenergy.* 2012; 2012: 1-7.

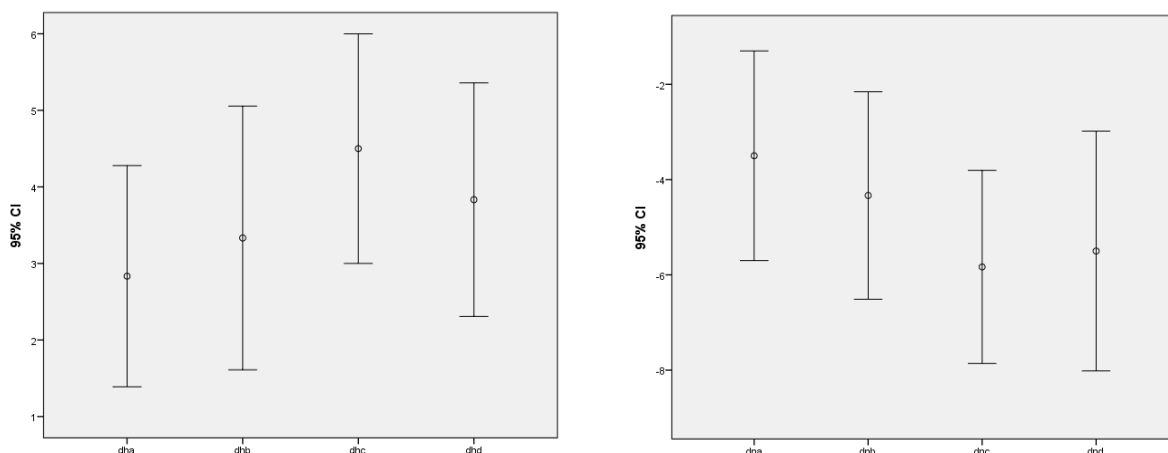
## Vpliv fotobiomodulacije na gibljivost semenčic

As. dr. Helena Ban Frangež, dr. med., Ginekološka klinika Ljubljana, KO za reprodukcijo, Šlajmerjeva 3, Ljubljana

**Uvod:** Pri zdravljenju neplodnega para, kjer imamo pri moškem redke in slabo gibljive semenčice je zunajtelesna oploditev pogosto edini način, da ženska zanosi. Pri zunajtelesni oploditvi je tako pogosto potrebno pod mikroskopom poiskati najboljše semenčice ter jih nato vbrizgati v jajčno celico (intracytoplasmic sperm injection ali ICSI metoda). Pri negibljivih semenčicah je brez dodatnih metod nemogoče ločiti med živimi, negibljivimi semenčicami ter mrtvimi semenčicami, ki so za oploditev neuporabne. Namen raziskave je preveriti, ali fotobiomodulacija spermijev poveča njihovo gibljivost ter s tem omogoči boljšo selekcijo za oploditev uporabnih semenčic.

**Material in metode:** V raziskavo smo vključili seme 30 moških, ki so imeli po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije premajhen delež hitro gibljivih semenčic (pod 25 %). Seme vsakega moškega smo razdelili na pet vzorcev. Štiri vzorcev smo obsevali s štirimi različnimi svetlobo emitirajočimi diodami (LED). LED A je oddajala valovno dolžino 850 nm, LED B kombinacijo valovnih dolžin 630 nm, 660 nm, ter 850 nm, LED C svetlobo valovne dolžine 470 nm ter LED D kombinacijo valovnih dolžin: 620 nm, 660 nm ter 470 nm. Obsevanje je trajalo 6 minut. Trideset minut po obsevanju smo pri vseh petih vzorcih ocenili gibljivost semenčic.

**Rezultati:** Rezultati so pokazali, da je fotobiomodulacija s katerokoli od LED povečala gibljivost semenčic. Pri vseh vzorcih se je povečal delež hitro gibljivih semenčic in zmanjšal delež negibljivih semenčic. Najučinkovitejša se je izkazala LED z valovno dolžino 470 nm, vendar razlika od ostalih LED ni statistično značilna.



Graf A – povečanje deleža hitro gibljivih semenčic po fotobiomodulaciji z LED (A, B, C, D)

Graf B – zmanjšanje deleža negibljivih semenčic po fotobiomodulaciji z LED (A, B, C, D)

**Zaključek:** Fotobiomodulacija z LED je pomembno povečala delež gibljivih semenčic pri uporabi vseh opisanih LED diodah. Ugoden učinek fotobiomodulacije z LED bi lahko v klinični praksi izkoristili pri selekciji semenčic pri zunajtelesni oploditvi kot tudi pri asisitirani oploditvi, kjer semenčice v času ovulacije vbrizgamo direktno v maternično votlino.



# Minimalno invazivna laserska metoda za zdravljenje začetnih oblik stresne urinske inkontinence

*Sabina Senčar, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, JUNA d.o.o., Ambulatorij Ljubljana*

## Uvod

Stresna urinska inkontinenca (SUI) ima zaradi svoje pogostnosti velik epidemiološki pomen. Skupni patofiziološki mehanizem SUI je okvara podpornega tkiva, ki podpira sečnico v njeni anatomski legi. Raziskave so potrdile, da imajo pri zagotavljanju urinske kontinence večji pomen podporna tkiva kakor sama sečnica (1). Podporna vezivna tkiva pri ženskah s SUI imajo zmanjšano vsebnost kolagenov ali pa kolageni kažejo kvalitativne spremembe v zgradbi. Ženske s SUI imajo spremenjen tudi metabolizem kolagenov v vezivnih tkivih, kar se kaže v zmanjšani sintezi kolagenskih vlaken, njihovi spremenjeni strukturi in posledično nezadostni podpori urogenitalnem traktu (2).

## Pregled možnosti zdravljenja

Poznamo neinvazivne in invazivne (kirurške) metode zdravljenja SUI.

Neinvazivne metode so namenjene predvsem zdravljenju na primarnem nivoju. Pomanjkljivost neinvazivnih metod zdravljenja je v nezadovoljivem zdravljenju osnovnega mehanizma, ki vodi do nastanka SUI, in sicer popuščanju podpornih struktur. Med neinvazivne metode štejemo zdrav življenjski slog, trening mišic medeničnega dna (1).

Kirurške tehnike zdravljenja so namenjene podpori sečnice. Ločimo dva kirurška pristopa za zdravljenje SUI: vaginalni in suprapubični. Z avtolognimi ali umetnimi materiali pri kirurških posegih učvrstimo sečnico in podpremo mehur. Pri vseh operacijah gre za dodatnooporo sečnici in mehurju, ki je ohlapna ali insuficientna vezivna tkiva ne nudijo več v zadostni meri. Klasična kirurška vaginalna metoda je na primer Kellyeva sprednja vaginalna plastika pri kateri s prečnimi šivi na pubovezikalno-cervikalno fascijo dosežemo oporo sečnici in mehurju. Trenutno najmanj invazivno kirurško metodo predstavljajo sling operacije. S trakom iz umetnega materiala (Stammey) zaobjamemo sečnico v obliki črke U in konce zanke pritrdimo na trebušno steno ali vezivno tkivo ob sramnici (3).

Laserske metode so pri učvrstitvi vezivnih tkiv trenutno v svetu najbolj popularne (4). Kljub trditvi, da so minimalno invazivne, so bile tudi prve laserske operacije (CO2 laser) povezane s podobnimi zapleti kot pri klasični kirurgiji, na primer tveganje za hujše stranske učinke, relativno daljši čas celjenja in dolge abstinence od spolnih odnosov (5).

V naši ambulanti uporabljamo minimalno invazivno, neablativno, lasersko metodo zdravljenja SUI. Pri laserskem postopku izkoriščamo fototermalni učinek laserske svetlobe. Fototermalni učinek povzroči krčenje tkiv, brez odstranitve tkiva. Ker metoda predstavlja minimalno breme za organizem, bo morda v prihodnosti optimalna rešitev za pacientke s SUI.

## Zdravljenje z lasersko metodo z Er-YAG lasersko neablativno tehniko

Laserska metoda z uporabo Er-YAG laserske tehnike ima številne prednosti. Z neablativno tehniko in fototermalnim učinkom povzročimo skrčenje tkiv. Pomembno je, da tkiv ne odstranimo. Breme za organizem je s takim načinom zdravljenja bistveno zmanjšano. Dosedanje izkušnje kažejo dobre rezultate zdravljenja z lasersko metodo. Pacientke okrevajo hitro in doslej ni bilo zabeleženih hujših stranskih učinkov.

Pri metodi učvrstitve vezivnih tkiv z Er-YAG lasersko tehniko delujemo komplementarno vaginalnemu kirurškemu pristopu (Kelly), le da je Er-YAG laserska metoda neablativna in povsem neinvazivna. Operacija je namenjena izboljšanju oporne funkcije oslabljenih kolagenskih vlaken.

Z Er-YAG lasersko metodo izpostavimo kolagen primerni temperaturi (okoli 63 st. C) s pomočjo fototermalnega učinka laserske svetlobe na sluznico nožnice. Kontrolirana energija laserske svetlobe mora prodreti nekaj sto mikronov globoko (skozi debelino sluznice). Pomembno je, da energija laserske svetlobe ne poškoduje zunanje površine ali globlje ležečih struktur.

Laser deluje pulzno. Visoka frekvenca svetlobnih pulzov energije se prenese na tkivo vaginalne sluznice. Čas med posameznimi svetlobnimi pulzi mora biti daljši od tkivnega relaksacijskega časa površine sluznice. To pomeni, da se površinske plasti sluznice uspejo ohladiti in laserska energija površine ne poškoduje (neablativnost). V globljih plasteh pa se laserski žarek razkloni in segreje globlja tkiva sluznice le do temperature, ki je potrebna za krčenje kolagenskih vlaken (6). Tkivo se segreva ravno na nekaj sto mikronov globine, kjer poteka krčenje kolagenskih vlaken, kar vodi do kontrakcije in pokrčenja obsevanega, razvlečenega, ohlapnega tkiva (7,8). Termalni učinek na kolagene pa dokazano ni samo trenuten, temveč se nadaljuje v procesu neokolageneze in remodulacije kolagenskih vlaken. Elastičnost in čvrstost vezivnega tkiva se pod vplivom laserske svetlobe Er-YAG izboljšata.

Zaenkrat je laserska neablativna metoda (Er-YAG tehnika) edina neinvazivna metoda zdravljenja vezivnih struktur urogenitalnega trakta. Uporaba neablativnega laserja je omogočila, da je metoda pomlajevanja vezivnih struktur nožnice postala ambulantna metoda. Izvajamo jo brez anestezije in brez predhodne kirurške priprave. Po posegu je okrevanje kratko. Metoda je po potrebi ponovljiva.

## Materiali in metode dela

### Opis pacientk:

V času od marca 2012 do julija 2012 smo poseg opravili pri 57 ih pacientkah.

Starost pacientk je bila od 22 do 84 let. Pri vseh smo ugotovili stresno urinsko inkontinenco. Devet pacientk je imelo poleg stresne prisotno še urgentno inkontinenco.

Pri vseh pacientkah smo opredelili stopnjo inkontinence s pomočjo ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) vprašalnika. Točkovanje odgovorov nam pomaga opredeliti tako stopnjo, kot vrsto inkontinence.

Ime in priimek pacienta \_\_\_\_\_

DAN MESEC LETO

Datum vprašalnika: \_\_\_\_\_

### ZAUPNO

Mnogim ljudem občasno ali stalno uhaja urin. Z vprašalnikom želimo ugotoviti, koliko ljudi ne more zadrževati urina in v kolikšni meri jih to obremenjuje v vsakdanjem življenju.

Prosimo vas, da pri odgovorih opišete vaše stanje v **zadnjih štirih tednih**.

**1 Datum rojstva**

DAN MESEC LETO

**2 Spol**

ŽENSKI  MOŠKI

**3 Kako pogosto vam uhaja urin ?**

*označite tisti odgovor, ki najbolj ustreza vašemu stanju*

- nikoli  0  
približno enkrat tedensko ali redkeje  1  
dva ali trikrat tedensko  2  
približno enkrat dnevno  3  
večkrat na dan  4  
neprenehoma  5

**4 Radi bi izvedeli, koliko urina mislite, da vam uhaja?**

**Koliko urina vam običajno uhaja, ne glede na zaščitne vložke?**

*označite en sam odgovor, ki najbolj ustreza vašemu stanju*

- nič  0  
malo  2  
zmerno  4  
veliko  6

Slika 1: Mednarodni vprašalnik za opredelitev inkontinence (International Consultation on Incontinence Questionnaire).

---

## 5 V kolikšni meri vas uhajanje urina ovira v vsakdanjem življenju?

stopnjo ocenite tako, da obkrožite eno od števil med 0 (nič) in 10 (zelo)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
nič zelo

---

ICIQ lestvica: vsota točk 3+4+5

## 6 Kdaj vam uhaja urin?

označite vse tiste odgovore, ki ustrezajo vašemu stanju

- nikoli
- preden uspem priti na WC
- kadar zakašljam ali kihnem
- med spanjem
- med telesno aktivnostjo
- po že končanem odvajanju seča
- brez jasnega razloga
- nenehno

---

## Najlepša hvala za odgovore

*Podjetje JUNA d.o.o., se nepreklicno zavezuje, da bo varovalo zasebnost pacienta, uporabnika zdravstvenih storitev zdravstvene ambulante JUNA d.o.o. in da z osebnimi in zaupnimi podatki ravna v skladu z Zakonom o varstvu osebnih podatkov in Pravilnikom o zavarovanju osebnih podatkov podjetja JUNA, d.o.o. Podatkov, ki nam jih posredujete s tem vprašalnikom ne bomo nikoli posredovali brez vašega privoljenja ali dali v uporabo tretjim osebam, razen na zahtevo pristojnega sodišča oziroma, če to zahteva zakon, ali jih kakorkoli drugače zlorabili. Pridobljeni podatki se bodo uporabljali zgolj za učinkovito zadovoljevanje vaših osebnih zdravstvenih potreb in za zagotavljanje maksimalno pozitivnih izkušenj pri uporabi zdravstvenih storitev podjetja JUNA, d.o.o..*

28 pacientk je imelo blažjo stopnjo SUI brez prisotnih znakov urgentne inkontinence. 17 pacientk je opredelilo inkontinenco kot zmerno SUI ter 3 kot hujšo stopnjo SUI. 9 pacientk je imelo poleg SUI prisotno še urgentno inkontinenco.

## Metode dela:

### Priprava pred posegom:

Vse pacientke smo opredelili glede stopnje inkontinence s pomočjo Mednarodnega vprašalnika za opredelitev inkontinence (International Consultation on Incontinence Questionnaire).

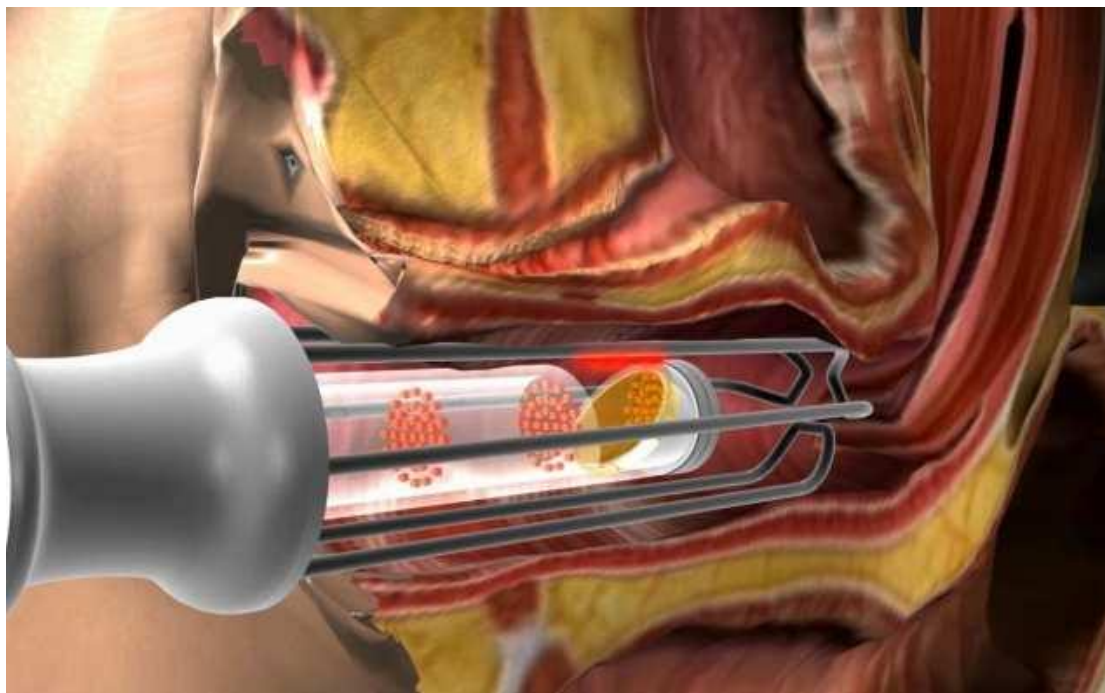
Opravili smo klinični pregled ter opredelili velikost cistokele (povešenosti mehurja in sprednje vaginalne stene). Izključili smo prisotnost večjega descenzusa uterusa, saj sta tako prolaps kot večji descenzus uterusa kontraindikaciji za laserski poseg. S pomočjo ultrazvoka smo opredelili volumen rezidualnega urina po končanem uriniranju.

S perineometrom smo izmerili tonus mišic medeničnega dna. Izmerili smo maksimalen pritisk, povprečni pritisk in trajanje stiska mišic medeničnega dna.

Vse izmerjene parametre smo spremljali tudi v poteku zdravljenja.

### Opis posega:

Sam poseg, pri katerem uporabljamo Er-YAG laser Incontilase, traja 30 minut. Pacientka je kot običajno za ginekološke posege, nameščena v litotomijskem položaju. Analgezija ni potrebna, saj je poseg neboleč. Po posegu svetujemo vzdržnost od spolnih odnosov za 14 dni do tri tedne, izogibanje večjim fizičnim naporom in dvigovanju bremen, težjih od 5 kg. Po posegu ni potrebno postoperativno okrevanje, ne bolniški stalež.



Slika 2: Shematski prikaz postopka zdravljenja z Er YAG laserjem (avtor: FOTONA)

Kontrolni pregled naredimo čez 6 tednov. Ob prvem pregledu lahko poseg ponovimo, če z rezultatom nismo povsem zadovoljni. Poseg lahko v 6 mesecih ponovimo trikrat. Po 6 mesecih je zdravljenje zaključeno.

## Rezultati:

Pri vseh pacientkah je po posegu prišlo do izboljšanja kontinence.

V skupini 28 pacientk z blažjo SUI so po enkratnem tretmaju vse pacientke navajale popolno kontinenco.

V skupini 17 žensk z zmerno SUI smo pri petih uspeli doseči zadovoljivo kontinenco, pri ostalih pa smo postopek ponovili. Učinek ponovnega tretmaja še spremljamo.

Tri pacientke ki so imele hujšo stopnjo inkontinence so po posegu označile inkontinenco za blago ali blago do zmerno.

Pri 9 pacientkah, ki so imele poleg SUI tudi urgentno inkontinenco, je prišlo do pomembnega izboljšanja kontinence.

Pri nobeni od 57ih pacientk nismo zabeleili neželenih stranskih učinkov – pri nobeni se ni pojavila opekline, izcedek ali krvavitev.

Velikost cistokele se ni izkazala za zanesljiv dejavnik pri napovedi uspešnosti terapije, saj je tudi pri pacientkah z večjimi cistokelami prišlo do pomembnega izboljšanja v kontinenci.

Opažamo, da obstaja korelacija med starostjo pacientk in uspešnostjo operacije – pri mlajših ženskah je uspešnost večja.

## Razprava:

Naši rezultati so v skladu s poročili iz literature. Metoda je relativno nova, tako da so preiskovane skupine majhne. Vse naše pacientke so po posegu poročale o pomembnem izboljšanju stanja kontinence, pri 33 od 57 (58 %) pa do popolne kontinence.

Rivera je z Er-YAG laserjem zdravil 135 žensk s SUI ter poročal o 97,4% uspešnosti zdravljenja pri blagi inkontinenci in 89,5% pri zmerni SUI (9).

Fistonić je v pilotski študiji objavil izboljšanje pri vseh 17-ih pacientkah s SUI (10).

Guimaraes je v skupini 23 pacientk s SUI poročal o 68% popolnoma ozdravljenih pacientk , v celotni skupini pa je navedel 94% izboljšanje stanja kontinence (11).

Saracoglu je v pilotski raziskavi zabeležil izboljšanje pri vseh 9 pacientkah s SUI (13).

Razen enega primera, kjer je prišlo do blage, prehodne opekline, v literaturi ni bilo navedenih stranskih oz. neželenih učinkov (14).

## Zaključek

Glede na epidemiološke razsežnosti SUI, ki po podatkih prizadene kar 35,3 % žensk, obstaja potreba po iskanju boljših, manj invazivnih metod zdravljenja (15). Glede na staranje populacije lahko v prihodnosti pričakujemo, da bo pojav še pogostejši. Laserska metoda zdravljenja SUI omogoča neinvazivno zdravljenje blagih oblik SUI in pričakujemo, da tudi prepreči napredovanje bolezni, kar pa bodo pokazale raziskave čez čas, ko bomo imeli na voljo

daljše opazovalno obdobje. Pri zmerni do hudi SUI pa lahko v kolikor ne dosežemo zadovoljivega učinka, lasersko metodo kombiniramo z ostalimi kirurškimi tehnikami.

## Literatura

1. DeLancey JOL. Anatomy and physiology of female urinary incontinence. *Clin Obst Gyn* 1990; 33: 298-306.
2. Falconer C, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten U. Decreased collagen synthesis in stress-incontinent women. *Obstetrics and gynecology* 1994; 84: 583-6.
3. DeLancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence. The hammock hypothesis. *Am j Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713-23.
4. Matlock DL. *Sex by Design*, Los Angeles, Demiurgus Publications, 2004.
5. Pardo JS, Sola VD, Ricci PA, GuiloffEF, Freundlich OK. Colpoperineoplasty in women with a sensation of a wide vagina. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 2006; 85: 1125- 7.
6. Vizintin Z, Rivera M, Fistonich I, Saracoglu F, Guimaraes P, Gaviria J, Garcia V, Lukac M, Perhavec T, Marini L. Novel Minimally Invasive VSP Er:YAG Laser Treatments in Gynecology. *J LAHA* 2012; 1: 46-58.
7. Lukac M, Perhavec T, Nemes K, Ahcan U. Ablation and thermal depths in VSP Er:YAG laser skin resurfacing. *J LAHA* 2010; 1: 56-71.
8. Lukac M, Vizintin Z, Sult T. Novel Fractional Treatments with Variable Square Pulse Erbium:Yttrium–Aluminum–Garnet Aesthetic Lasers. *European Dermatology* 2009; 4: 58- 61.
9. Rivera M. Laser treatments for Vaginal Tightening and Stress Urinary Incontinence, - 1st Symposium of Laser and health Academy; 2011 Maj 21; Gozd Matruljek, Slovenia.
10. Fistonich I, Manestar M, Perovic D, Sorta-BilajacTurina I, Fistonich N, Maletic D, Maletic A. Laser vaginal tightening for sexual dysfunction. *Climacteric* 2011; 14: 85.
11. Guimaraes P. Laser Vaginal Rejuvenation, oral presentation on 5th World Congress of the International Society of Cosmetogynecology Las Vegas, USA, 17 January 2012.
12. Gaviria J. Tensado Vaginal No Quirurgico: Rejuvenecimiento Sexual. 1 JornadaInternacional: Cirugia Vaginal MinimamenteInvasiva; 2012 Feb 20 – 24; Dominican Republic.
13. Saracoglu F. Er-YAG Laser Vaginal Rejuvenation. 6th Annual Congress on Aesthetic Vaginal Surgery – CAVS; 2011 Nov 6; Tucson, USA.
14. Fistonich I, Findri-Gustek S, Fistonich N. Minimally invasive laser procedure for early stages of stress urinary incontinence (SUI). *J LAHA* 2012; 1: 67-74.
15. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, Wilson D. The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1460-70.

## Pomoč laserske terapije pri zmanjšanju smrčanja

*Sabina Senčar, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, JUNA d.o.o., Ambulatorij Ljubljana*

Do smrčanja pride zaradi vibriranja respiratornih struktur v ustni votlini (mehko nebo in uvula). Zaradi obstrukcije zraka, ki prehaja mimo mehkih struktur, te vibrirajo in proizvajajo glasen zvok- smrčanje. Smrčanje je navadno bolj moteče za okolico, kot za človeka, ki smrči. Če je obstrukcija dihalnih poti med spanjem obsežna, pride do stanja »sleep apnea« (prenehanja dihanja med spanjem), ki je resen zdravstveni problem. Mehanizem nastanka smrčanja in »sleep apnee« je enak.

### Dosedanje možnosti zdravljenja

*Pripomočki za oporo čeljusti* (obveze za čeljust, posebne blazine, ustni pripomočki). Ti pripomočki so lahko neudobni, dosežemo slabe rezultate in niso trajna rešitev težav.

*Koblacija mehkega neba* (zdravljenje z radiofrekvenco). Poseg je boleč, potrebna je anestezija, ne predstavlja permanentnega zdravljenja.

*Vstavitev stebričastih implantatov* je drag poseg, zahteva topično anestezijo in potrebni so implantati (tuje tkivo). Uspehi so dobri, do 80% vsaj začasno ozdravljenih.

*CPAP* je kratica za neprekinjen pozitivni tlak vdihanega zraka (continuous positive airway pressure). Metoda je učinkovita, a zelo neudobna. S posebno masko, v katero diha pacient, vzdržujemo povečan tlak vdihanega zraka in s tem vzdržujemo dihalne poti odprte.

*Uvulo-palato-plastika* je kirurški poseg, zahteva anestezijo, dolgo pooperativno okrevanje, visoki stroški. Uspeh zdravljenja ocenjujejo na 50-60%.

*Ne-ablativna laserska tehnika* učvstitve tkiva mehkega neba, uvule in okolnih tkiv dihalne poti v ustih in žrelu (vključno z bazo jezika).

### Laserski poseg

Z neablativno tehniko Er-YAG laserja učvrstimo vezivna tkiva mehkega in trdega neba, uvule, arcusa palatopharyngeusa, arcusa palatoglossusa, buccofaringealne regije, tonzil, stranskih regij jezika (papille foliate) in baze jezika.

Poseg je neboleč, ne zahteva anestezije, niti pooperativnega okrevanja. Predlagane so tri terapije po 20 minut, druga po 14 dneh in tretja po 45 dneh.

Učinek je takojšen, že po prvem tretmaju.

Uporabljamo energije 560 mJ-750 mJ na 7mm premer laserskega žarka, kar omogoča fluenco 1,4-1-8 J/cm<sup>2</sup>. Ročnik proizvaja frakcioniran žarek, ki poleg zaščite površin sluznice, omogoča tudi neodvisnost oddaljenosti ročnika od tarčne površine. Pri neravnih površinah je zelo pomembno, da zelena energija doseže tkivo v nespremenjeni jakosti. Svetloba ima na tkiva toplotni učinek.

Laserska svetloba tkivo segreva in povzroča krčenje kolagenskih vlaken. Tkiva pridobijo čvrstost in izboljša se elastičnost.

Med spanjem (relaksirana tkiva obodov dihalnih poti) tako učvrščena tkiva onemogočajo obstrukcijo zraka.



## Rezultati

Pacienti po vprašalniku opisujejo 30-60% izboljšanje po prvem tretmaju z lasersko metodo (povprečje 45%), po drugem tretmaju 50-90% izboljšanje (povprečno 65%).

Poleg vprašalnika so merili tudi čas trajanja smrčanja. V povprečju se je čas skrajšal iz 14 na 6 sekund (več kot 50%).

Zaenkrat ni zabeleženih stranskih, neželenih učinkov terapije, terapija je neboleča, ponovljiva in pacientu prijazna.

## Zdravljenje s svetlobnimi viri v flebologiji

*Asist. Tanja Planinšek Ručigaj, dr. med. spec., svetnica,* Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Izvleček

Tako kot tudi v drugih vejah medicine, ideja o uporabi zdravljenja s svetlobo oziroma njenimi viri, v flebologiji, ni nova. Fotobiomodulacija, uporaba fotonov za moduliranje bioloških procesov, se v terapiji tako akutnih kot kroničnih ran, uporablja več kot 30 let.

Umetni viri elektromagnetnih valov, ki se uporabljajo v flebologiji, so laserske ali »ne-laserske« naprave. Laserji sevajo monokromatsko, koherentno in kolimirano svetlobo na ciljno strukturo imenovano kromofora. Drugi viri svetlobnega sevanja pa oddajajo polikromatsko svetlobo, ki deluje ne-selektivno.

Visokoenergetski laserski sistemi na ciljnim tkivu svetlobo pretvorijo v toploto in tako pri posegih na žilju izkoriščamo njihov foto-termolitični in foto-koagulacijski učinek. V flebologiji jih uporabljamo transkutano za odstranjevanje manjših, metličastih varic oziroma teleangiektazij, ali pa endovensko za ablacijo velikih, debelnih krčnih žil. Lastnosti laserjev, s tem pa indikacije za uporabo, določa oddana valovna dolžina. Za endovenske posege so primerni laserski sistemi, ki oddajajo svetlobo dolžine 810, 940, 1064 in 1320 nm. Transkutano pa uporabljamo, glede na velikost varikoznega žilja, valovne dolžine 532, 570-600 in 1064 nm. Poleg valovne dolžine je dobra učinkovitost laserskega sistema odvisna tudi od širine izbranega žarka, oddane energije ter trajanja pulza oziroma frekvence pulza in nenazadnje tudi od hladilnega sistema.

Z laserskimi endovaskularnimi posegi so dosegli dobre rezultate, ne samo pri odstranjevanju povratnega toka krvi, pač pa tudi zacelitvi venskih razjed. Kadar se odločamo za omenjene posege, mora biti razjeda izčiščena, brez fibrinskih oblog, ali celo znakov okužbe.

Za fotobiomodulacijo ali stimulacijo razjed pa se izkorišča tudi učinek fotonov pridobljenih z nizkofrekventnimi laserji ali pa z LED - svetlobo oddajajočo diodo. Biostimulacija z infrardečo svetlobo, oziroma rdečo ali zeleno svetlobo, se je v takšni ali drugačni obliki uporabljala v terapiji razjed zadnjih 30 let. Rdeča svetloba se absorbira v mitohondrijih (citokromi), infrardeča svetloba pa v proteinih celičnih membran. Učinkovita terapija z nizkofrekvenčnim laserjem (660, 820 in 870 nm) je 4 ali 8 J/ cm<sup>2</sup>, neučinkovita pa terapija z 2 ali 19 J/ cm<sup>2</sup> (880 nm). Medtem, ko mnogi raziskovalci poročajo o učinkovitosti tovrstnih terapij, pa je tudi nekaj študij, ki učinkovitosti ne potrjujejo.

V flebologiji uporabljamo za zdravljenje tudi ne-laserske sisteme, ki so prav tako visoko in nizko energetski. Visokoenergetsko pulzirajočo svetlobo, ki za razliko od laserjev, povzroča ne-selektivno fototermolizo, oddaja IPL in ga uporabljamo za odstranjevanje vejnih varic.

Polarizirano, polikromatsko, nekoherentno svetlobo z nizko energijo pa oddaja bioptrin (480-3400 nm), ki ga mnogi uporabljajo za stimulacijo celjenja tako akutnih, še bolj pa kroničnih ran, ki slabo celijo.

# Fotodinamska terapija v dermatologiji – princip delovanja in indikacije

*Mag. Ana Benedičič, dr. med., specialistka dermatovenerologije; Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje*

## Povzetek

Fotodinamska terapija (FDT) je obetajoč način zdravljenja različnih tumorjev in nemalighnih bolezni, osnovan na kombinaciji selektivno lokaliziranega fotosenzibilizatorja v tarčnih celicah in obsevanja z vidno svetlobo, ki povzroči foto poškodbo in s tem smrt celic. Lokalno FDT z  $\delta$ -aminolevulinsko kislino tudi v Sloveniji uspešno uporabljamo za zdravljenje aktiničnih keratoz, površinsko rastočih bazalnoceličnih karcinomov in Bowenove bolezni.

## Uvod

V sedanjem pomenu fotodinamska terapija (FDT) pomeni zdravljenje z uporabo fotosenzibilizatorja in kopičenjem senzibilizirajočih molekul v tarčnih celicah, ki mu sledi selektivno obsevanje izbranega področja z določenim delom spektra vidne svetlobe. Kombinacija dveh posamično netoksičnih elementov, kemične spojine in svetlobe, sproži uničenje tkiva: aktivacija fotosenzibilizatorja v obolelem tkivu povzroči nastajanje citotoksičnih reaktivnih kisikovih spojin in prostih radikalov ter tako po mehanizmih nekroze in apoptoze propad tarčnih celic.

FDT se je v klinični praksi uveljavila po prikazu uspehov te metode za zdravljenje kožnega raka v letu 1978. V letu 1999 je v Združenih državah Amerike »Food and Drug Administration« (FDA) odobrila FDT z  $\delta$ -aminolevulinsko kislino (ALA-FDT) za zdravljenje aktiničnih keratoz. Odtlej poročajo o uporabnosti in uspešnosti FDT pri zelo različnih bolezenskih stanjih in v estetski dermatologiji.

### Princip delovanja FDT

Uspešnost uničenja novotvorbe je odvisna od zadostne koncentracije fotosenzibilizatorja v tarčnem tkivu in prisotnosti fotoaktivne svetlobe v celicah. Fotosenzibilizirajoče snovi vstopajo v večino normalnih in malignih celic, vendar se v določenih tkivih, zlasti v tumorskih in hitro delečih celicah, zadržijo dlje. Mehanizem selektivnega in podaljšanega zadrževanja v tkivu ni v celoti razjasnjen. Morda k temu prispevajo tudi različne koncentracije železa v celicah, povečana žilna prepustnost in povečano število žil ter slabša limfna drenaža v tumorskih tkivih.

Časovni interval med aplikacijo fotosenzibilizirajočega zdravila in zadostno koncentracijo le-tega v tarčnem tkivu določa čas svetlobnega obsevanja in je različen ne le med različnimi tipi raka, ampak tudi med različnimi fotosenzibilizatorji.

Fotosenzibilizator aktivira svetloba določenega spektra v odvisnosti od absorpcijskega spektra snovi, zato je treba izbrati vir svetlobe glede na vrsto izbranega fotosenzibilizatorja ob upoštevanju drugih fizikalnih in kemijskih omejitev. Globina prodiranja svetlobe v tkiva je odvisna od značilnosti tkiva in od valovne dolžine fotonov uporabljenega spektra. Valovne dolžine, krajše od 600 nm, se pretežno absorbirajo v hemoglobinu, valovne dolžine, daljše od 1200 nm, pa v vodi. Svetloba valovnih dolžin, daljših od 850 nm, nima dovolj energije za zadostni fotokemijski odziv. Prehajanje svetlobe je omejeno z optičnim sipanjem v tkivih, absorpcijo endogenih kromofor in absorpcijo svetlobe fotosenzibilizatorja.

Fotosenzibilizatorji za uporabo na koži

Kakovost fotosenzibilizatorja je pomembna za učinkovitost FDT. Idealni fotosenzibilizator je kemično čist, brez specifične aktivacije netoksičen, se specifično kopiči v tkivu novotvorbe, ima kratek časovni interval med aplikacijo zdravila in največjo akumulacijo v tumorskem tkivu in se hitro očisti iz normalnih tkiv. Aktivira se pri valovnih dolžinah z optimalno globino prodiranja v tkiva in ima visoko sposobnost tvorbe kisikovih radikalov.

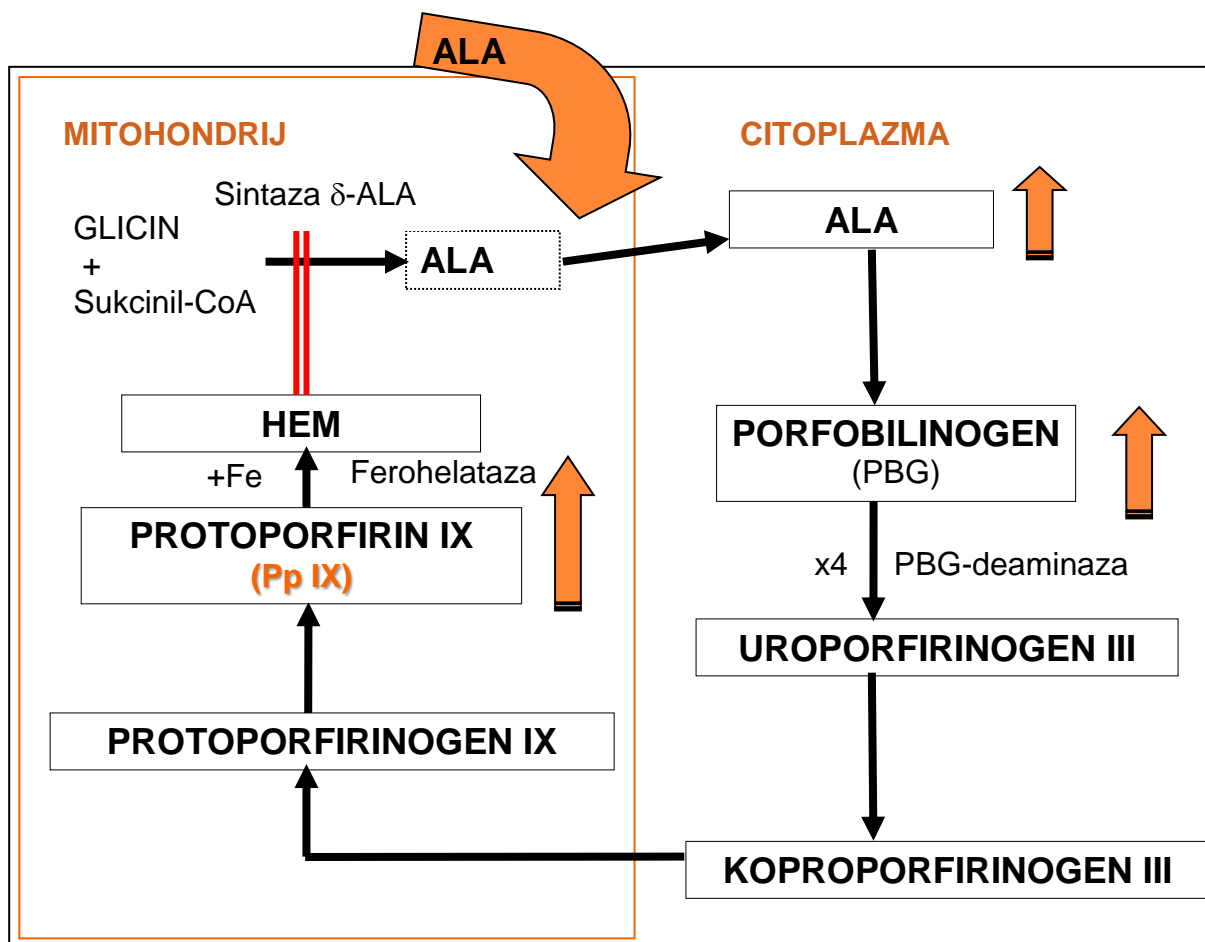
V FDT kožnih sprememb so najpogostejši fotosenzibilizatorji z delovanjem preko porfirinskega sistema. Danes sta v klinični uporabi predvsem dve spojini,  $\delta$ -aminolevulinska kislina (ALA) in bolj lipofilni metil ester levulinske kisline (MAL), ki delujeta preko endogenih celičnih procesov, ki zvečajo koncentracijo fotosenzibilizirajočega endogenega protoporfirina IX (Pp IX) v celicah. Prednosti MAL, ki po vstopu v celico prehaja v ALA, so večje prehajanje skozi poroženelo plast vrhnjice in večja selektivnost za tkivo novotvorbe ter hitreje dosežena potrebna koncentracija v tarčnih tkivih, kar skrajša čas potrebne inkubacije pred obsevanjem. Nekateri poročajo tudi o manjših bolečinah ob obsevanju pri uporabi MAL. V Sloveniji MAL ni dostopen, zato se v prispevku omejujem na ALA-FDT.

Hidrofilni prekursor porfirinov  $\delta$ -aminolevulinska kislina (ALA) nastaja z encimsko kondenzacijo glicina in sukcinilkoencima A (sukcinil-CoA). Reakcija je začetna in regulativna stopnja v sintezi hema, ki jo hem uravnava z mehanizmom negativne povratne zanke (Slika 1). Tvorbi porfobilinogena (PBG) v naslednji stopnji sledi združitev 4 PBG molekul v uroporfirinogen III, iz katerega v več stopnjah nastane Pp IX. V slednjega se v zadnji stopnji tvorbe hema vgradi železo z encimom ferohelatazo.

Zunanji vnos ALA mimo regulativne prve stopnje opisanega mehanizma biosinteze hema poveča koncentracijo PBG v hitro proliferirajočih celicah in omejena zmogljivost ferohelataze vodi v kopičenje Pp IX v tumorskih celicah. Fotoaktivacija v tarčnih celicah nakopičenega Pp IX povzroči nastajanje citotoksičnih reaktivnih kisikovih spojin in prostih radikalov, ki povzročijo celično smrt preko neposrednega delovanja, okvar krvnega žilja in aktivacije imunskega odziva.

Absorpcijski spekter Pp IX ima najvišji vrh pri okrog 410 nm, sledijo pa mu bistveno nižji vrhovi še pri valovnih dolžinah okrog 510 nm, 540 nm, 580 nm in 635 nm. Zaradi širokega razpona absorpcije je za aktivacijo Pp IX mogoče uporabljati različne vire svetlobe. Za uspešnost FDT je odločilna količina absorbirane svetlobe, ki je okrog dvajsetkrat višja pri  $417 \pm 5$  nm, kot pri 635 nm.

Za uporabo lokalne FDT na koži je pomembno, kako globoko v kožo prodira izbrana svetloba: svetloba z valovno dolžino 630 nm prehaja okrog 5 mm globoko v večino tkiv, medtem ko fotoni z valovno dolžino 700 do 800 nm dosežejo debeline 1 do 2 cm. V Evropi so najpogosteje v rabi viri rdeče svetlobe, uporabiti pa je mogoče tudi vire drugih delov spektra (npr. zelene svetlobe) in celo širokospektralno svetlobo IPL aparatov.



Slika 1. Metabolizem porfirinov v celicah ter vpliv zunanjega vnosa  $\delta$ -aminolevulinske kisline (ALA) na povečano tvorbo porfobilinogena (PBG) in s tem kopičenje protoporfirina IX (Pp IX). Viri svetlobe za fotodinamsko aktivacijo fotosenzibilizatorja

## Uporabnost FDT

Sistemska FDT z ALA je uporabna v obravnavi gastrointestinalnih, bronhopulmonalnih in cerebralnih tumorjev, lokalna ALA-FDT pa je v dermatologiji postala ena najbolj priljubljenih FDT tehnik za zdravljenje karcinomov. Glavna prednost lokalne aplikacije ALA na koži je, da se ne pojavi generalizirana fotosenzitivnost kože.

Standardni način uporabe lokalne ALA-FDT je aplikacija 20 % ALA v emulziji tipa olje v vodi v okluzivnih pogojih zaradi izboljšanja prodiranja v globino in preprečitve neželenega prezgodnjega razpada Pp IX z vidno svetlobo. Optimalni čas aplikacije in koncentracija pripravka še nista povsem določena in sta lahko različna glede na tarčne celice. Običajno za zdravljenje kožnih karcinomov po 3- do 6-urni inkubaciji z ALA tarčni predel izpostavimo rdeči svetlobi z valovno dolžino 625 do 635 nm. Trajanje obsevanja omejuje stopnja bolečine med obsevanjem in intenzivnost fluorescence, ki se z razpadom porfirinov v obsevanem področju zmanjšuje.

Fluorescenca z ALA induciranih porfirinov je tudi diagnostično uporabna za odkrivanje in oceno tumorskega področja na koži s pomočjo Woodove svetilke (365 nm). S fluorescenco obolelega področja kože pred izvedbo terapijskega obsevanja lahko natančneje določimo klinično slabo vidne meje tumorja.

## Indikacije lokalne FDT v dermatologiji

Lokalna FDT je neinvazivna, vendar uspešna metoda zdravljenja določenih tipov nemelanomskega kožnega raka in nekaterih neonkoloških indikacij. Priporočajo jo kot prvo izbiro zdravljenja aktiničnih keratoz in Bowenove bolezni, pa tudi za zdravljenje velikih ali multiplih površinsko rastočih bazaliomov. Študijsko so lokalno FDT uporabili tudi pri drugih vrstah kožnega raka in številnih benignih spremembah kože. Uspešnost je različna.

**Aktinične keratoze (AK):** Lokalna ALA-FDT je učinkovita v zdravljenju AK že po enem ali dveh zaporednih obsevanjih v časovnem razmiku celjenja vnetnih sprememb po obsevanju in daje lepe kozmetične rezultate. Učinkovitost ALA-FDT na posamičnih AK je primerljiva z drugimi metodami zdravljenja AK, po dosedanjih rezultatih pa je najbolj učinkovita metoda zdravljenja razširjenih AK na večjih površinah. Slabšo učinkovitost opisujejo le v primerih hiperkeratotičnih AK (stopnja 3), kar je verjetno posledica neučinkovitega prehajanja ALA in s tem nezadostne tvorbe Pp IX.

**Morbus Bowen (MB):** Lokalna ALA-FDT je bolj učinkovita pri zdravljenju Bowenove bolezni oz. »in situ« skvamoznodeličnega karcinoma kot krioterapija, povzroča pa tudi manj ulceracij in okužb kot slednja. Zato je priporočljiva zamenjava pri zdravljenju razširjenih oblik MB in v primeru neugodnih anatomskih lokacij, kjer so bolj invazivne metode manj uporabne zaradi večjega uničenja tkiv.

**Bazalnodelični karcinom (BCK):** Tradicionalno je standard zdravljenja BCK kirurška ekscizija. Lokalna FDT je uporabna zlasti v primerih površinsko rastočih BCK (pBCK), medtem ko sklerodermiformni tipi BCK in debelejši nodularni in noduloulcerativni BCK za zdravljenje s FDT niso primerni zaradi slabše odzivnosti in pogostejših ponovitev. Večkratne lokalne ALA-FDT omogočajo popoln klinični odziv tudi v primerih multiplih BCK pri bolnikih s sindromom nevoidnega bazalnodeličnega karcinoma (Sy. Gorlin), pri katerem s FDT dosežemo tudi dober nadzor ponovitev bolezni in »de novo« razvoja BCK hkrati z odličnimi kozmetičnimi učinki. FDT je kot varna zamenjava zdravljenja primerna zlasti za bolnike, ki so bili bodisi predhodno zdravljeni z radioterapijo, ali so iz različnih medicinskih razlogov za kirurško zdravljenje manj primerni, ali pa bi le-to povzročilo pomembne kozmetične in funkcionalne okvare. Na srečo nizek metastatski potencial BCK v takih primerih dovoljuje ponovitve FDT, ki omogočajo postopen razkroj.

**Druge indikacije za uporabo FDT:** V okviru dermatoonkoloških indikacij poročajo o uspešnosti zdravljenja aktiničnega heilitisa in tankih nodularnih BCK, vendar ima pri slednjem zaradi boljšega prodiranja v globino lezije MAL-FDT prednost pred ALA-FDT. Le v primerih »in situ« ali zgodnjega invazivnega skvamoznodeličnega karcinoma (SCK) je lokalna FDT primerna kot nadomestna metoda zdravljenja SCK.

Med ostalimi indikacijami, ki pa še niso formalno priznane in so večinoma omejene na raziskave, preizkušajo FDT pri zdravljenju vnetnih aken, kožne lišmenioze, pa tudi številnih drugih težko obvladljivih dermatoz. ALA-PDT je mogoče uporabiti tudi za foto pomlajevanje kože, saj je njen učinek primerljiv z rezultati uporabe kislinskega pilinga s 30 % triklorocetno kislino, navajajo pa hitrejšo okrevanje in manj resnih neželenih učinkov (npr. brazgotinjenja).

## Stranski učinki zdravljenja s FDT

V primerjavi z mnogimi klasičnimi metodami zdravljenja raka povzroča lokalna FDT sorazmerno nepomembne stranske učinke prehodnega značaja. Med samim obsevanjem bolnik lahko čuti pekoče bolečine, ima občutek pikanja ali srbenja obsevanega področja. Težave se bistveno zmanjšajo v nekaj minutah po zaključku obsevanja. Občasno bolečine

vztrajajo tudi po zaključenem obsevanju še nekaj ur, vendar se postopno umirijo. Na obsevani koži se lahko razvijeta rdečina in blaga oteklina, kasneje tudi kraste, luščenje in srbenje, čemur po 2 do 8 tednih sledi celjenje. Redke so hude vnetne reakcije s tvorbo mehurjev, razjed in obsežnih nekroz. Izjemno redki stranski učinki zdravljenja s FDT so brazgotine, dvig telesne temperature in razvoj kontaktne preobčutljivosti na fotosenzibilizator.

Po lokalni FDT je koža zdravljenega predela še dan ali dva občutljiva na vidni del svetlobe, zato se mora bolnik izogibati soncu in intenzivnemu izpostavljanju umetnim virom svetlobe, medtem ko je običajna svetloba svetil v prostorih varna in omogoča inaktivacijo preostalih molekul fotosenzibilizatorja v koži. Za zaščito pred svetlobo neposredno po FDT priporočajo gosto tkana oblačila. Od kemičnih varovalnih pripravkov omejeno zaščito nudijo pripravki s fizikalnimi ultravijoličnimi filtri, ker gre v primerih fotosenzitivnosti po FDT za občutljivost na določene dele spektra vidne svetlobe.

## Zaključek

Odlični kozmetični rezultati in sprejemljivost zdravljenja za bolnike prispevajo k hitremu širjenju uporabe FDT v dermatologiji. Trenutno je še vedno glavno področje uporabe FDT v dermatologiji v zdravljenju AK in površinskih oblik nemelanomskega kožnega raka z omejeno debelino.

## Literatura

1. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N e tal. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 125-43.
2. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 389-413.
3. Gilbert DJ. Incorporating photodynamic therapy into a medical and cosmetic dermatology practice. *Dermatol Clin* 2007; 25: 111-118.
4. Kalisiak MS, Rao J. Photodynamic therapy for actinic keratoses. *Dermatol Clin* 2007; 25: 15-23.
5. Ericson MB, Wennberg AM, Larkoe O. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Man* 2008; 4: 1-9.
6. Gold MH. The use of photodynamic therapy in the treatment of Actinic Keratoses and in photorejuvenation. *J Clin Aesthetic Derm* 2008; 1 (2): 32-7.

# Uporaba nizkoenergijskega laserja v fizikalni medicini in rehabilitaciji - naše izkušnje

**Melita Marolt, dr. med. spec.,** Inštitut za medicinsko rehabilitacijo, UKC Ljubljana

**Asist. dr. Nataša Kos, dr. med. spec.,** Inštitut za medicinsko rehabilitacijo, UKC Ljubljana

**Bogdana Sedej, dr. med. spec.,** Inštitut za medicinsko rehabilitacijo, UKC Ljubljana

## Izvleček

V fizikalni terapiji se nizkoenergijski laser uporablja predvsem za lajšanje mišično-skeletne bolečine ter celjenje ran. S primerjavami raziskav je za nekatera klinična stanja ugotovljen pozitiven učinek obsevanja z laserjem, za druga pa ne. Učinek delovanja je verjetno odvisen od parametrov obsevanja. Pri obravnavi naših bolnikov smo uporabili diodni laser s kontinuiranim sevanjem valovne dolžine 808 nm in moči 1000 mW, ugotovili smo ugoden učinek na zmanjšanje mišično-skeletne bolečine in celjenje ran. Ostaja potreba po dobro zasnovanih randomiziranih nadzorovanih raziskavah z namenom določitve jasnih indikacij in parametrov obsevanja, kot so valovna dolžina, odmerek in čas obsevanja.

## Abstract

In physical therapy the low-level laser therapy is mainly used for various painful musculoskeletal disorders and healing of the wounds. The research has shown a positive effect of laser therapy for some conditions, and the effect seems to be limited to a specific wavelength and dosage. Treating the outpatients we used diode laser with continuous wave, wavelength 808 nm and power 1000 mW. The results showed the laser therapy had very good effect on lessening the musculoskeletal pain and healing of the wounds. There remains a need for well constructed randomized controlled trials to evaluate the effect of low-level laser therapy compared to other treatments and to determine the most effective wavelengths, dosages and lengths of treatment.

## Uvod

Na področju fizikalne in rehabilitacijske medicine se že nekaj desetletij uporablja nizkoenergijski laser, ki nima zaznavnih toplotnih učinkov, metoda ni invazivna in nima stranskih učinkov ob upoštevanju varnostnih priporočil. Najprej se je v fizikalni terapiji uporabljal plinski He-Ne laser, danes pa se najpogosteje uporabljajo polprevodni laserji, kot sta Ga-As in Ga-Al-As laser. He-Ne laser ima valovno dolžino sevanja 632,8 nm, oddaja rdečo svetlobo in seva kontinuirano. Laserska svetloba prodira do globine 2-5 mm, z indirektnimi učinki do globine 10-15 mm. Ga-As laser seva pulzirajoče z valovno dolžino 904 nm, torej v infrardečem območju. Ga-Al-As laser ima valovno dolžino med 660 in 860 nm, odvisno od razmerja med posameznimi elementi aktivne snovi. Seva lahko kontinuirano ali pulzirajoče. Najpogostejše valovne dolžine so 820 nm, 830 nm in 670 nm, na trgu imamo tudi laserje drugih valovnih dolžin. Pri laserjih, ki sevajo v infrardečem delu vidnega spektra, svetloba prodira do globine 1-2 cm, z indirektnimi učinki do globine 5 cm.

Nizkoenergijski laser se uporablja na dveh glavnih področjih, za lajšanje bolečine in pospeševanje celjenja ran. Bolečino lahko lajša pri različnih akutnih ali kroničnih mišično-skeletnih degenerativnih ali vnetnih stanjih, popoškodbenih stanjih in nevralgijah (1,2). Valovna dolžina laserskega sevanja v rdečem spektru je primernejša za celjenje ran, v infrardečem spektru pa za lajšanje bolečine (3).



## Dokazi o učinkovitosti laserja

Narejene so bile različne raziskave o uporabi nizkoenergijskega laserja v klinični praksi ter metaanalize teh raziskav z namenom dokazovanja učinkovitosti, vendar je primerjava med raziskavami otežena zaradi različne zasnove raziskav in različnih parametrov obsevanja. Raziskave so pokazale učinkovitost obsevanja na zmanjšanje akutne bolečine zaradi osteoartritisa (5), tendinopatije (6,7), revmatoidnega artritisa (4) in verjetno kroničnih sklepnih obolenj (8). Terapija z laserjem se je izkazala za učinkovito tudi v primeru akutne in kronične bolečine v vratu (9). Na učinkovitost obsevanja vplivajo valovna dolžina, odmerek, trajanje in mesto obsevanja (6). Pri nespecifični bolečini v križu ni bilo zadostnih dokazov o učinkovitosti obsevanja z laserjem (10). Obsevanje z laserjem lahko pospeši celjenje ran, vendar najprimernejši parametri še niso določeni (11).

## Naše izkušnje

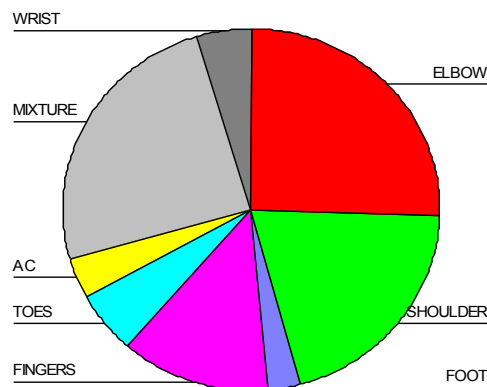
Pri obravnavi bolnikov smo uporabili laser kontinuirane oblike z valovno dolžino 808 nm in močjo 1000 mW. Doza obsevanja je bila 4 J/cm<sup>2</sup>. Želeli smo ugotoviti uspešnost pri zmanjšanju mišično-skeletne bolečine in pri pospeševanju celjenja ran.

### Vpliv na bolečino

Vključenih je bilo 109 bolnikov s povprečno starostjo 48,6 let (razpon od 13 do 78 let). Večina je bila žensk (79/86%). V povprečju je bolečina trajala 4,3 mesece in je bila pri 43. bolnikih (39,4%) posledica poškodbe, pri 66 bolnikih (60,6%) pa je bila bolečina prisotna zaradi bolezenskega dogajanja. Bolniki so obiskovali obsevanje z laserjem 10-krat, terapija se je izvajala vsak delovni dan. Obsevali smo najbolj boleče mesto. Jakost bolečine smo ocenili s pomočjo vidne analogne skale (VAS) pred začetkom obsevanja in po končanem zdravljenju.

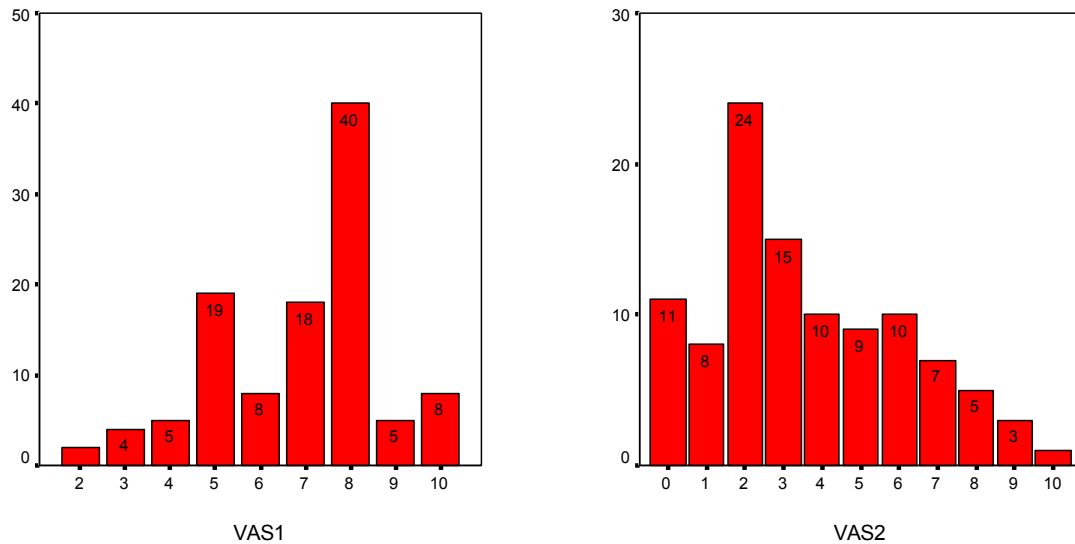
Sedemindvetdeset (89%) bolnikov je opravilo predpisanih 10 terapij. Pet (4,6%) bolnikov je predčasno zaključilo terapijo, ker ni bilo izboljšanja, 6 (5,5%) bolnikov pa je prenehalo s terapijo brez znanega vzroka.

Graf 1 prikazuje lokalizacijo bolečine. Pri 28 (25,7%) bolnikih je bila bolečina lokalizirana v predelu komolca, pri 22 (20,2%) bolnikih v predelu rame, pri 14 (12,8%) bolnikih pa v predelu prstov rok. Ostali bolniki so lokalizirali bolečino v področju kolena, ključnice, zapestja, gležnja, stopala ali prstov nog.



Graf 1. Lokalizacija bolečine

Povprečna ocena bolečine po VAS pred pričetkom terapije je bila 6,9 (2-10), po zaključku terapije pa 3,6 (0-10) (graf 2). V povprečju se je bolečina zmanjšala za 48%. Zmanjšanje bolečine je bilo statistično značilno ( $p < 0,001$ ). Zaključimo lahko, da je bila izbrana terapija učinkovita.



Graf 2. Ocena bolečine s pomočjo VAS pred (VAS1) in po končani terapiji (VAS2)

### Učinek na celjenje kroničnih ran

Obravnavali smo 10 bolnikov, štiri ženske in šest moških s povprečno starostjo 59 let (43-74). Devet bolnikov je imelo sladkorno bolezen, povprečno trajanje ran je bilo 14 mesecev. Obsevanje z laserjem so imeli bolniki trikrat tedensko do zacelitve. V povprečju so imeli 37 terapij (od 11 do 85 terapij). Spremljali smo velikost rane z pomočjo obrisov, fotografiranja in opisa rane. Pri sedmih bolnikih so se rane zacelile. Dva bolnika sta prekinila terapijo sama, pri enem smo terapijo prekinili zaradi zapletov povezanih s sladkorno boleznijo. Zaključimo lahko, da je tudi pri pospeševanju celjenja kroničnih ran učinek laserskega obsevanja ugoden, potrebnih pa je več obiskov.



Slika 1: Slika rane pri bolniku pred, med in po končani terapiji

## Zaključek

Naša izkušnja o uporabi diodnega laserja valovne dolžine 808 nm in moči 1000 mW pri obravnavi bolnikov je pozitivna, saj je prišlo do zmanjšanja mišično-skeletne bolečine in hitrejšega celjenja kroničnih ran, pri ranah je bila potrebna dolgotrajna terapija. Ker raziskave ne potrjujejo vedno pozitivnega učinka, še naprej ostaja potreba po dobro zasnovanih raziskavah z namenom določitve jasnih indikacij in parametrov obsevanja, kot so valovna dolžina, odmerek, čas obsevanja in mesto obsevanja.

## Literatura

1. Kos N. Terapija z nizkoenergijskim laserjem. V: Štefančič M. Osnove fizikalne medicine in rehabilitacije gibalnega sistema, Ljubljana, DZS, 2003: 195-202.
2. Jackson CT. Practical Manual of Physical Medicine and Rehabilitation. 2nd ed. Elsevier Mosby, 2006: 148.
3. Moore, Calderhead. The Clinical application of low incident power density 830 nm GaAlAs diode laser radiation in the therapy of chronic intractable pain: a historical and optoelectronic rationale and clinical review. *Int. Jour. Optoelectronics* 6, 1991: 503-520.
4. Brosseau L, Welch V, Wells GA, De Bie R, Gam A, Harman K, Morin M, Shea B et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4): CD002049.
5. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, Moe RH, Haavardsholm E, Holm I, Hagen KB. Physical Therapy Interventions for Patients with Osteoarthritis of the Knee: an Overview of Systematic Reviews. *Physical Therapy* 2007; 88 (1): 123–136.
6. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J, Couppe C, Ljunggren AE, Stergioulas A, Johnson MI. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of Low Level Laser Therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008; 9: 75.
7. Tumilty S, Munn J, McDonough S, Hurley DA, Basford JR, Baxter GD. Low Level Laser Treatment of Tendinopathy: A Systematic Review with Meta-analysis. *Photomedicine and Laser Surgery* 2010; 28 (1): 3.
8. Bjordal JM, Couppe C, Chow RT, Tuner J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *The Australian journal of physiotherapy* 2003; 49 (2): 107–16.
9. Chow R, Johnson M, Lopes-Martins R, Bjordal J. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet* 2009; 374 (9705): 1897–1908.
10. Yousefi-Nooraie R, Schonstein E, Heidari K, Rashidian A, Pennick V, Akbari-Kamrani M, Irani S, Shakiba B et al. Low level laser therapy for nonspecific low-back pain. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008; (2): CD005107.
11. Da Silva JP, Da Silva MA, Almeida APF, Junior IL, Matos AP. Laser Therapy in the Tissue Repair Process: A Literature Review. *Photomedicine and Laser Surgery* 2010; 28 (1): 17.

# Vloga svetlobne terapije pri zdravljenju tendinitisov

*Tanja Kuralt dr. med. spec., FMR plus, d.o.o., Dunajska c.186, Ljubljana, Slovenija*  
*As. mag. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med., KO za travmatologijo, UKC Ljubljana*

## Izvleček

Terapija z LED je v svetu zelo popularna pri zdravljenju tendinitisov in osteoartroze. Konzervativno zdravljenje akutne, kronične, pooperativne bolečine ali vnetja naj bo prijazno do bolnika, hitro učinkovito pri zmanjšanju bolečine, lahko za uporabo, finančno učinkovito, stroškovno sprejemljivo in imeti mora širok spekter indikacij.

Pri zdravljenju tendinitisov, tenosinovitisov, tendinoze, kapsulitisov, miofascialne bolečine, osteoartroze je cilj zmanjšanje bolečine, vnetja, povečati obseg giba in tako čim hitreje prispevati k vrnitvi na delo oz. k športnim aktivnostim (1,2).

## Abstract

Therapy with LED is very popular for tendinitis and osteoarthritis.

Conservative management of acute, chronic, and/or postoperative pain and inflammation requires several essential parameters: it should be health-friendly to the patient, quickly effective at reaching pain-reduction goals, easy to administer, cost-effective for both patient and professional, and able to address a broad spectrum of conditions. When treating painful conditions, as well as intra-articular dysfunctions, we should look forward to reduce pain and edema, decrease inflammation, increase range of motion with the goal to attenuate lifestyle restrictions of the patient for faster return to work and sport activities (1,2).

## Uvod

Tendinitisi so poleg osteoartritisa in bolečin v hrbtenici najbolj pogoste mišičnoskeletne motnje v sodobni družbi. Primarne nepravilnosti tetiv (tendinopatije) so najbolj pogosto povezane s preobremenitvami v športnih in delovnih aktivnostih. 43% novih revmatoloških pacientov ima probleme mehkih tkiv. Pri tekačih prevladujejo tendinopatije ahilove tetive (11%).

Dolgoročno jih je težje zdraviti in v 29% je potreben kirurški poseg. Pri nekaterih kroničnih mišičnoskeletnih bolečinah je pogosto prisotno vnetje (3).

Tendinopatija je splošen izraz, ki vključuje vse patologije, povezane s tetivo in okoli tetive – tendinitis, tendinoza, paratenonitis.

Dejavniki tveganja za poškodbo tetive so ponavljajoči se gibi, poškodbe, uporaba določenih antibiotikov (ciprofloksacin, levofloksacin) in kajenje. Tendinitis je pogost pri ljudeh z revmatološkim artritism, diabetesom in debelostjo.

Zdravljenje je usmerjeno na kontrolo vnetja in obsega počitek, nesteroidna protivnetna zdravila in občasno lokalne kortikosteroidne injekcije. Običajni postopki zdravljenja kroničnih bolečin zaradi preobremenitev tetiv ponavadi niso zelo uspešni. Uporaba elektrofizikalnih

sredstev, kot so električna stimulacija in LLLT (low-level light therapy), je pokazala koristne učinke ob vnetnih stanjih (3).

Primerjalne klinične raziskave učinkov steroidov in LLLT so pokazale, da kortizon zavira obnovo tkiva tako, da zmanjša nalaganje kolagena v granulacijskem tkivu (4).

V več študijah je bilo ugotovljeno, da pri tetivah, izpostavljenim prekomernim obremenitvam, ni vnetja ali pa le zelo malo. Histopatološke spremembe pri tendinopatiji so degeneracije in disorganizacije kolagena, povečana celičnost in minimalno prisotno vnetje. Makroskopsko je vidno stanjšanje tetive, izguba mehaničnih lastnosti in bolečina. Povečana je produkcija metaloproteinaz, apoptoza celic tetiv, hondroidna metaplazija tetive, ekspresija zaščitnih faktorjev kot je insulin rastni faktor 1 (IGF1) in dušikov oksid sintetaza (NOS).

Večina biokemičnih sprememb je patoloških in vodijo v degeneracijo tetive, medtem, ko so druge protektivne. Tendinopatija je posledica neravnovesja med protektivnimi in patološkimi odgovori, ki so posledica preobremenitve tetive.

Rezultat je degeneracija, oslabelost, ruptura in bolečina.

### **Vpliv fotobiomodulacije z led diodo**

Svetlobna terapija z nizkoenergijskimi laserji je že nekaj časa uveljavljena pri zdravljenju tendinitisov. V zadnjem času jih uspešno nadomeščajo LED diode, ki imajo pred laserji nekaj prednosti: so cenejše, energetsko varčnejše, prenosne, lažje za uporabo. Imajo širši spekter valovnih dolžin, lahko se uporablja katerikoli del svetlobnega spektra. oz. več valovnih dolžin hkrati (5). Fotobiomodulacija z LED je podporna terapija ostalim fizikalnim terapijam in terapevtskim vajam.

Fototerapija z LED je dokazano učinkovita pri zdravljenju tetiv in izkazuje rezultate, podobne kot pri terapijah z laserji majhnih moči.

Valovne dolžine od 600 – 1000 nm lažje prehajajo skozi vodo in kri, hemoglobin in druge porfirine v kožnem tkivu, kot pa ostale valovne dolžine in se zato uporabljajo pri fototerapiji. Zato to območje valovnih dolžin, ki nemoteno prodira v globlja tkiva, absorbira pa se v pomembnih celičnih kromoforah in s tem omogoča fotobiološke učinke, imenujemo fototerapevtsko okno (7).

Fotobiomodulacija je uravnavanje celičnih procesov z določenim svetlobnim spektrom, ki pripomore k obnovi celične homeostaze, preko vpliva na metabolizem celice. Fotobiološki učinek primarnih mehanizmov, kjer pride do absorpcije fotona v citokrom C-oksidazi, nadalje sproži sekundarne učinke in ti vodijo do povečanja prekrvavitve in limfnega pretoka, regeneracije in imunomodulacije (8,9,10).

Fotobiomodulacija optimizira redoks proces v dihalni verigi mitohondrijev za nastajanje ATP celične energije, vpliva na ekspresijo mRNA, podpira sintezo proteinov za celično preživetje in zavira sintezo tistih, ki sprožajo celično apoptozo ter uravnava (v začetku vnetje podpre, nato pa ga omeji) vnetne procese v celicah in tkivih.

Dokazan je tudi vpliv na vnetne kemokine, TNF-alfa, CRP, ROS (reaktivne kisikove spojine) in peroksinitrit (11). Vpliv na dušikov oksid je med osnovnimi hipotezami delovanja fotobiomodulacije (9). NO ima pomembno vlogo pri imunomodulaciji, vazodilataciji in fiziopatologiji bolečine (9,12).

Fotobiomodulacija z LED diodo je terapija, ki omogoča hitrejšo regeneracijo po poškodbah mehkih tkiv, pri vnetju, osteoartrozah in obnovi hrustančnega in kostnega tkiva. Dokazan je

vpliv na mnoge dejavnike, ki podpirajo obnovo tkiva preko proliferacije in diferenciacije celic (2).

### Učinek fotobiomodulacije na tetive

Učinek fotobiomodulacije na tetive naj bi po nekaterih študijah zaviral nastajanje prostoglandina in sicer je bila učinkovita v zmanjšanju nastajanja PGE<sub>2</sub> iz COX-2. LLLT v območju NIR ( območje blizu infra-rdečega dela svetlobnega spektra) je bila učinkovita pri zmanjšanju pomembnih vnetnih markerjev v tetivah podgan in je postala obetajoča metoda za zdravljenje poškodb tetiv.(13, 14)

V zadnjem času so z mikrodializno tehniko dokazali, da je LLLT učinkovita v zmanjšanju nastajanja PGE<sub>2</sub> v človeški ahilovi tetivi, tako da so ocenjevali peritendinozno vnetje v normalnih, kot tudi v simptomatskih tetivah. Tudi pri kroničnih tendinopatijah so strukturne poškodbe in rupture tetiv lahko značilno povezane s stopnjo vnetja. Dodatna obremenitev celic tetiv poveča ekspresijo ciklooksigenaze 2 in sproščanje peritendinoznega prostaglandina E<sub>2</sub> (3).

LLLT v optimalnih odmerkih valovnih dolžin 904 in 632nm direktno na lateralni epikondil pri teniškem komolcu, omogoča kratkotrajno zmanjšanje bolečine in omogoča večji obseg giba, posamično in skupaj z ustreznim vadbenim režimom (15).

Proces zdravljenja tetiv je podoben procesu zdravljenja površinskih ran, vendar je običajno počasnejši. Fibroblasti igrajo ključno vlogo pri nastajanju zunajceličnega matriksa in so odločilni pri zdravljenju tetiv in ligamentov, ki vsebujejo veliko kolagena. Nastajanje kolagena 14-28 dni po poškodbi je skoraj 22-krat večje od normalnih ravni (16).

Pospeši se tudi funkcionalno okrevanje zaradi zgodnje organizacije kolagenskih vlaken v poškodovanih tetivah (17).

Pri vrednotenju s polarizacijsko mikroskopijo so ugotovili boljšo povezanost in organizacijo kolagenskih vlaken pri uporabi valovne dolžine 880nm in svetlobnega odmerka 6 J/cm<sup>2</sup>. Med laserjem in LED ni bilo signifikantne razlike pri zdravljenju ahilove tetive (6).

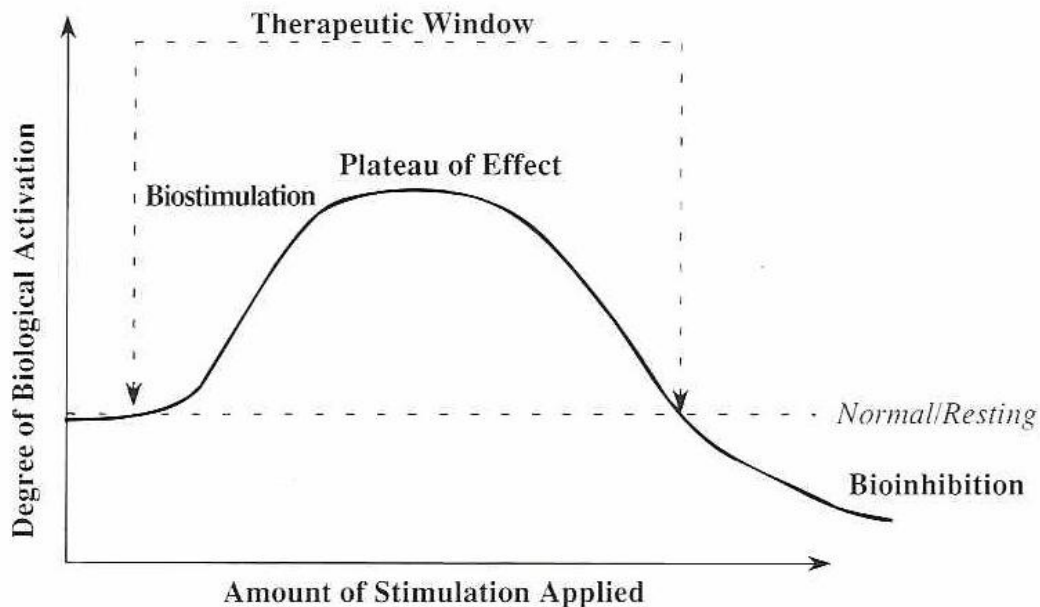
Terapija z LED diodo je dokazano učinkovita pri naslednjih stanjih: tendinitis rotatorne manšete, lateralni in medialni epikondilitis, de Quervainov tenosinovitis, tendinitis Ahilove tetive, patelarni tendinitis, bursitis, kapsulitis, plantarni fasciitis.

### Priporočeni parametri zdravljenja z led

Priporočeni svetlobni odmerki za stimulacijo zdravljenja tendinitisov so 0.5 do 5J/cm<sup>2</sup> ( gostota energijskega toka, svetlobni odmerek) in intenzitete od 50 – 80 oz. do 100 mW/cm<sup>2</sup>, NIR in IR s kombinacijo 630nm. Zaradi vpliva na fibroblaste je brazgotinjenje tkiva manjše, kar velja tako za poškodbe kot pooperacijske rane.

V *in vitro* ter *in vivo* kliničnih študijah so ugotovili, da obstajajo intenzitete in energetski pragovi, pod katerimi ni občutne celične stimulacije in tako s temi parametri ne dosežemo kliničnih učinkov. Nad določenimi vrednostmi parametrov pa celična stimulacija pade od svoje najvišje vrednosti in dosežemo inhibitorni učinek na zdravljenje. Različni svetlobni parametri spodbujajo različne odzive tkiva (18).

Odziv tkiva se ravna po Arndt-Schultzovem zakonu – nižji odmerki stimulirajo zdravljenje, višji ga inhibirajo (19). Poleg svetlobnega odmerka je pomembna tudi iradianca oz. gostota moči ( $\text{mW}/\text{cm}^2$ ) in za evidence-based raziskavo je potrebno opredeliti vse parametre svetlobnega zdravljenja. Iradianco pa je pri laserju težko določiti, saj laserski žarek v iradianci in gostoti energijskega toka ni homogen in tudi ne okrogle oblike v prerezu. Tako imamo v laserskem žarku lokalne nehomogene intenzitete laserske svetlobe in s tem nehomogeno vrednost moči 1-10mW) (20). Tudi v tem smislu je uporaba LED umestnejša.



Uporablja se nekoherentna rdeča svetloba in svetloba blizu infrardečega dela spektra, kjer je dokazano najboljši učinek pri obnovi tetiv, zmanjšanju bolečin in oteklin. Že po 3 – 4 obravnavah se zmanjša bolečina, po 5 -6 tretmanih se zmanjšajo edemi, po 10. pa se izboljša gibljivost na 70 -80 % normalne gibljivosti (2).

## Zaključek

Za klinično uporabo LLLT se uporabljajo različne metodologije in različni svetlobni viri, tako laserji kot LED v različnih svetlobnih režimih (valovna dolžina, izhodna moč, CW (continuous wave) ali pulzna oblika, iradianca, gostota energijskega toka (22,23). Daljše valovne dolžine (800-900nm) in večje izhodne moči (do 100mW) omogočajo zdravljenje globljih tkiv.

Terapija z LED je učinkovita pri zdravljenju tendinitisov in tendinoz pri uporabi optimalnih in točno določenih svetlobnih parametrov. Terapija je neboleča, izvaja se 2 – 3x tedensko, pri akutnih stanjih lahko vsakodnevno. Pri tem obsevamo lahko večje površine telesa, večje sklepe in večje mišične skupine. Terapija z LED stimulira odziv tkiv na imunomodulacijskem in regeneracijskem nivoju, da se sama zdravijo. Zmanjša pa se tudi uporaba protivnetnih zdravil, kar je velika zdravstvena in ekonomska korist.

## Literatura

1. Thomasson TL, D.D.S., Effects of Skin-Contact Monochromatic Infrared Irradiation on Tendonitis, Capsulitis, and Myofascial Pain\*, J Neurol Orthop Med Surg (1996) 16:242-245
2. Frangež I, Kuralt T, Smrke DM, Strgar R. Uporaba LED pri bolnikih z osteoartrozo. Zbornik predavanj/5. Simpozij o kronični rani, okužbi mehkih tkiv in skeleta, Portorož 2010: 141-44.
3. Lopes-Martins RAB. Low level laser therapy in inflammatory disorders: effects and possible mechanisms of action. The WALT (World Association of Laser Therapy) Conference 2008, 19-23. October 2008, Sun City, South Africa
4. Pessoa ES et al. A histologic assesment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid treated animals. Photomed. Laser. Surg.2004; 22:199-204
5. Frangež I, Smrke DM. Vpliv fotobiomodulacije z LED diodo na celjenje ran. Zbornik predavanj/ IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož 2009: 49-53.
6. Bastos JLN, Parizotto NA, Maciel CD, Lizarelli RFZ. Comparative study of laser and LED systems of low intensity applied to tendon healing. The WALT (World Association of Laser Therapy) Conference 2008, 19-23. October 2008, Sun City, South Africa
7. Hamblin M.R., and Demidova, T.N. (2006) MECHANISMS OF LOW LEVEL LIGHT THERAPY. MECHANISMS FOR LOW-LIGHT THERAPY, edited by Michael R. Hamblin, Ronald W.Waynant, Juanita Anders, Proceedings of SPIE Vol. 6140(SPIE, Bellingham, WA, 2006) 614001-1- 614001-11.
8. Karu T.Ten lectures on basic science of laser phototherapy. Graengesberg: Prima Books AB 2007
9. Vladimirov YuA, Osipov AN. MOLECULAR TARGETS FOR BIOSTIMULATIVE ACTION OF LASER AND LED RADIATION . Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2008;5(1):S2(4).
10. Frangež I, Smrke DM, Škarja M, Strgar R. Terapevtske indikacije fotobiomodulacije z LED diodami. Zbornik predavanj/ IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož 2009: 37-45.
11. Ilić-Stojanović O. Low level laser therapy in rheumatoid arthritis patients. Possible mechanisms of action in randomised placebo controlled trials. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2008;5(1):S15(41)
12. Anbar M, Gratt BM. Role of Nitric Oxide in the Physiopathology of Pain. Journal of Pain and Symptom management. 1997 Oct; 14(4): 225-54
13. Marcos RL, Bjordal JM, Pallota RC et al.. The effect of low level laser therapy (infra-red, 810 nm) on collagenase induced rat achilles tendinitis: COX-1 and COX-2 expression and prostaglandin E<sub>2</sub> production. The WALT (World Association of Laser Therapy) Conference 2008, 19-23. October 2008, Sun City, South Africa
14. Bjordal JM, Lopes-Martins RAB, Iversen VV. A randomised, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendinitis with measurement of peritendinous prostoglandin E<sub>2</sub> concentrations. Br J Sports Med. 2006 Jan;40(1):76-80
15. Bjordal JM, Coupe C. Low level laser therapy can be effective for tendinitis: a meta-analysis. www.HealingLightSeminars. Com
16. O'Brien (1997) Structure and metabolism of tendons. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports. 7 55-61.
17. Sharifi D, Nadjafpour A, Marjanmehr SH. Histomorphological evaluation of the effect of low level laser on the experimentally induced injuries on the superficial digital flexor tendon in horse. The WALT (World Association of Laser Therapy) Conference 2008, 19-23. October 2008, Sun City, South Africa
18. Carroll JD.Low level laser/photobiomodulation dosimetry. What are the thresholds and what are the limits? Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2008;5(1):S25(71)
19. Ying-Ying Huang , Aaron C.-H. Chen , James D. Carroll , Michael R. Hamblin . Biphasic dose response in low level light therapy. Dose Response. 2009; 7(4): 358– 83.
20. Romberg H. Which properties of real phototherapy lasers are important? Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2008;5(1):S26(75)



21. Navratil L, Kyplova J. Contraindications in noninvasive laser therapy: truth and fiction. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2002;20(6):341-43.
22. Kendric C. Smith, Ph.D., Professor Emeritus of Radiation Oncology (Radiation Biology), Stanford University School of Medicine, Founder and First President of American Society for Photobiology: Laser and LED Therapy is Phototherapy <http://www.photobiology.org>
23. Enwemeka CS. LIGHT IS LIGHT. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2005;23(2): 159-160.

# Vloga svetlobne terapije pri zdravljenju osteoartroze

**Tanja Kuralt dr. med. spec., FMR plus,d.o.o., Dunajska c.186, Ljubljana, Slovenija**  
**As. mag. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med KO za travmatologijo, UKC Ljubljana**

## Izvleček

Poškodbe ali degenerativne bolezni artikularnega hrustanca glavnih sklepov, ki nosijo telesno težo, predstavljajo v medicini velik problem. Iz leta v leto narašča število pacientov z diagnosticiranim osteoartritisom. Uporaba LLLT(Low Level Light Therapy)svetlobnih virov postaja razširjen pristop v različnih kliničnih aplikacijah. Številne študije so potrdile klinično učinkovitost fotobiomodulacije pri celjenju ran, zmanjšanju bolečin, oteklina in vnetnega odziva ter imunomodulaciji. Dokazan je vpliv na mnoge dejavnike, ki podpirajo obnovo tkiva preko proliferacije in diferenciacije celic. Fotobiomodulacija optimizira redoks proces v dihalni verigi mitohondrijev za nastajenje ATP celične energije, ekspresijo mRNA, podpira sintezo proteinov za celično preživetje in zmanjšuje sintezo tistih, ki stimulirajo celično apoptozo ter degenerativne procese v celicah in tkivih.

## Uvod

Osteoarthritis (OA) je ena izmed najpogostejših bolezni v starosti, ki prizadene artikularni hrustanec in subhondralno kost. V ZDA je prizadetih več kot 20 milijonov ljudi. OA povzroči bolečino v sklepu, omejeno gibljivost in s tem slabšo kvaliteto življenja. OA je možno zdraviti z hondroplastiko, mikrofrakturami ali z avtolognimi ali alogenimi osteohaondralnimi transplantati. Možna je artrodeza, avtologni hondrocitni implantanti ali totalna artpolastika. Zgodnji OA zdravimo tako, da zmanjšamo bolečino in izboljšamo obseg giba. Injekcije hialurana izboljšajo obseg giba in zmanjšajo bolečino, pri ponovitvah pa so možne infekcije. Terapija z LASER-jem izboljša celjenje ran, vpliva na celično proliferacijo, sintezo kolagena in produkcijo rastnih faktorjev. Potrebno je najti optimalno valovno dolžino, problem, pa je tudi toplota, ki lahko poškoduje tkivo.

V zadnjih letih laser nadomeščajo LED diode, ki imajo po opravljenih raziskavah enake učinke na zdravljenje OA kot terapija z LASER-jem. Vzroki za nastanek osteohondritisa so obremenitvene poškodbe, kjer so prisotne mikrotravme v subhondralni kosti in s tem pride do napačnih longitudinalnih obremenitev, staranje, genetski dejavniki (tip II. kolagenska motnja, erozivni osteoarthritis), vnetje, debelost, hemokromatoza, Wilsonova bolezen.(1)

## Hrustanec

Hrustanec je sestavljen iz kolagenih in/ali elastičnih fiber in hondrocitov, ki skupaj sestavljajo matrix. Hrstanec ni vaskulariziran in hrani se z difuzijo. Imamo 3 glavne tipe hrustanca hialini, elastični in fibrozni. Hialini hrustanec je prisoten v sklepih Hondrocitov je 4%, 96% je ekstraceličnega matriksa. Sestavljen je iz kolagena tipa II (v manjši količini sta prisotna tudi kolagen tip I in tip III), proteoglikanov, glukozaminoglikanskih verig keratin in hondroitin sulfata in intersticijske tekočine. Hondrociti uravnavajo razgradnjo in obnovo hrustanca.

Na hrustanec vplivajo faktorji razgradnje – matriksne metaloproteinaze (MMP), agrekanaze, kolagenaze, aktivatorji MMP, dušikov oksid (NO). Faktorji obnove – tvorba agrekana in kolagena, tkivni inhibitorji metaloproteinaz, kostni rastni faktor, fibroblastni rastni faktor, TGF- $\beta$ . Ti faktorji direktno vplivajo na matične celice od katerih je odvisna obnova hrustanca. Vzrok slabe obnove artikularnega hrustanca je v tem, da v glavnem poškodbe ne segajo v subhondralno kost. Gre za nezmožnost sklepnih hondrocitov, da popravijo hondralni defekt (2).

## Patogeneza

Pri poškodbah hondrocitov se prično sproščati nevtralne proteaze in kolagenaze in pride do razgradnje matriksa. Glavni mediatorji so citokini, interlevkin 1 (IL1), in tumor nekrosis faktor (TNF- $\alpha$ ). Same poškodbe stimulirajo tvorbo hondrocitov in sintezo proteoglikanov, pri tem so pomembni transformirajoči rastni faktor (TGF- $\beta$ ) in fibroblastni rastni faktor (FGF). Pri ponavljajočih se poškodbah so obnovitveni procesi prekoračeni in to vodi v spremembo kolagena, otekanje hrustanca in zmanjšanje proteoglikanov. Pri izgubi proteoglikanov sklerozira subhondralna kost in to poveča obremenitev na hondrocite (2).

## Vpliv LLLT na hrustanec

LLLT ima dokazano pozitivne učinke na proliferacijo fibroblastov in osteoblastov, sintezo kolagena in regeneracijo kosti. V in vivo študijah so dokazali, da LLLT stimulira aktivnost alkalne fosfataze in kopičenje kalcija. Skupaj z degenerativnimi spremembami sklepa, je prisotna tudi zmanjšana cirkulacija. Številni avtorji poročajo tudi o povečani mikrocirkulaciji pri zdravljenju z LLLT (3).

Študije kažejo, da ima LLLT direkten stimulativen vpliv na mezenhimske matične celice in vpliva, da se diferencirajo v kolagen predvsem tipa II. Gre za stimulacijo z infrardečo svetlobo preko citokrom C oksidaze v mitohondriju, kar poveča metabolizem in s tem signalne transduktoje do drugih delov celice.

Poleg tega so v nekaterih študijah dokazali učinke na biomehanske lastnosti hrustanca in kosti, kar fotobiomodulacijo uvršča med potencialne metode za zdravljenje artritičnih stanj. Ti učinki so povečanje obnove hrustanca po 8 tednih, povečanje sinteze kolagena, proliferacija hondrocitov in izboljšanje celične morfologije s splošnega vidika obnove tkiva. Biostimulativni učinek LLLT na proliferacijo in viabilnost hondrocitov v *in vitro* študijah narekuje uporabo določenih parametrov za eksperimentalno in klinično uporabo za fotobiostimulacijo hrustančnega tkiva. Vpliva na kemokine tipa CXCL (IL-8, IL-1b in IL-6) v enaki meri zmanjša njihovo raven kot dexametason.

V zadnjem času je Lin et al poročal o pozitivnem učinku LLLT na ravni stresnega proteina ter artritično histopatologijo in mukopolisaharidno indukcijo v eksperimentalnem osteoartritičnem hrustancu. Obstaja dokaz za mitohondrijsko disfunkcijo v hondrocitah, dokazani pa so tudi mehanizmi LLLT, ki vplivajo na potek bolezni, vezanih na mitohondrijsko disfunkcijo. Fotobiomodulacija zmanjšuje tudi nastajanje MMP, ki uničuje kolagenska vlakna. Komponente izvenceličnega matriksa so glavne determinante biomehanske funkcije artikularnega hrustanca. Ravnotežje med fibrozni komponentami hrustanca in proteoglikani, v smislu njihovih razmerij in fizikalnih interakcij, je ključno za funkcijo nošenja teže, ki jo nosi artikularni hrustanec. LLLT po vsej verjetnosti modulira interakcijo med

komponentami zunajceličnega matriksa in tako se povečajo biomehanski parametri fotostimuliranih popravljalnih mehanizmov kostno-hrustančnih defektov. Verjetno je, da je remodeling specifične sestavine matriksa pogoj za uspešno obnovo. 4,8 J/cm<sup>2</sup> podpira produkcijo hondrocit in kolagena. Fotobiomodulacija pri osteoartritisu okrepi nastajanje in cirkulacijo sinovialne in intersticielne tekočine, prav tako pa izboljša prehranjenost in lubrikacijo poleg neposrednega biostimulativnega vpliva na hondrocite. Fotobiomodulacija je v eni izmed študij pomembno povečala globino filopodijev hondrocit v četrtem tednu obsevanja.

## Razprava

Učinki TNF-  $\alpha$  so ključni za vnetje pri osteoartritisu. TNF alfa stimulira diferenciacijo makrofagov v zrele osteoklaste in tako iniciira povečan remodeling sklepa in njegovo destrukcijo. Stimulira tudi diferenciacijo sinoviocitov, kar povzroči sinovialno hiperplazijo (Deng and Lenardo, 2006).

Vpliv na zmanjšanje TNF pa vodi k zmanjšanju potrebe po steroidnih in NSAIR zdravilih

Pri OA so rezultati si nasprotujoči v različnih študijah in so lahko odvisni od metode aplikacije in uporabe parametrov ter različnih protokolov: valovne dolžine, odmerka, iradiance, trajanja zdravljenja in mesta aplikacije (živci, sklepi). Do negativnih rezultatov vpliva fotobiomodulacije pri osteoartritičnih stanjih lahko privede uporaba nepravilnih svetlobnih parametrov.

## Zaključek

Razlog za preusmeritev k LED v zadnjem času temelji na mnogih prednostih. LED emitirajo svetlobo v več valovnih dolžinah hkrati in tako lahko stimulirajo več dejavnikov zdravljenja. Lahko obsevamo več vrst različnih tkiv in večje površine tkiva (sklepi, mišice). So veliko cenejše in imajo daljšo življenjsko dobo.

Od uporabe pravih svetlobnih parametrov odvisen učinek zdravljenja. Študije, ki so dale negativne rezultate uporabe fotobiomodulacije pri artropatijah, so posledica uporabe napačnih svetlobnih parametrov. Poznavanje osnovnih mehanizmov delovanja fotobiomodulacije na celice določenega tkiva je prvi pogoj za klinično učinkovitost

## Literatura:

1. Oshima Y, Coutts RD, Badlani NM, Healey RM, Kubo T, Amiel D. Effect of light-emitting diode (LED) therapy on the development of osteoarthritis in a rabbit model. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 224 – 9.
2. [www.alternativeworldwidehealth.co](http://www.alternativeworldwidehealth.co)
3. Hegedus B, Viharos L, Gervain M, Galfi M. The effect of Low-Level Laser in knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomised, placebo-Controlled Trial. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(4): 577–584.

# Možnosti uporabe fotobiomodulacije v dentalni medicini

*Ingrid Merc, dr.dent.med., Zdravstveni dom Maribor*

*Prim.mag. Marjan Zlatko Frangež, dr.dent.med. spec., Zdravstveni dom Maribor*

## Uvod

Fotobiomodulacija oziroma zdravljenje s svetlobo sodi med sodobne metode zdravljenja, pri čemer gre za uravnavanje celičnih procesov s pomočjo svetlobe vidnega rdečega spektra in svetlobe blizu infrardečega spektra, ki jo oddajajo laserji ali tim. LED- diode ( light emitting diodes). Splošni učinki so dokazani na molekularnem, celičnem, tkivnem in sistemskem nivoju. Rezultati kliničnih raziskav dokazujejo vpliv na proliferacijo fibroblastov (celic vezivnega tkiva) , sintezo kolagena (proteinov, ki dajejo vezivnemu tkivu elastičnost in trdnost), celično variabilnost, stimulacijo rastnih dejavnikov, na številne imunske celice in s tem na modulacijo vnetnega odziva. Zato se poleg številnih drugih indikacij lahko uporablja tudi za zdravljenje akutnih in kroničnih ran.

Na grobo lahko različne laserske sisteme razdelimo na laserje z visoko močjo - visokoenergetske (več kot 5 W) in tiste z nizko močjo - nizkoenergetske. Vsak laserski sistem ima neki aktivni medij (trdo snov, tekočino, plin, polprevodnik ...), ki daje laserju osnovne značilnosti. Z nekim izvorom energije (lahko tudi s svetlobo) se atomi v aktivnem mediju spravijo v vzbujeno stanje –elektroni v elektronskem ovoju preskočijo v višje energetske stanje.

Ko se ukine izvor energije, elektroni padejo v osnovno energetske stanje, pri tem pa oddajo nekaj energije v obliki elektromagnetnega valovanja oziroma fotonov. Ti fotoni se nato v posebnem sistemu zrcal usmerijo in svetloba, ki zapušča napravo, je kolimirana (vsi žarki so vzporedni), monokromatska (ima eno samo valovno dolžino) in koherentna (vsi žarki so fazno sinhronizirani).

Od valovne dolžine laserske svetlobe je odvisno, kaj se bo zgodilo s tkivom, ko nanj posvetimo z laserskim žarkom. V dentalni medicini se že vrsto let uporablja neodimijev laser z valovno dolžino 1064 nm. Z njim se uspešno sterilizirajo koreninski kanali. V kirurgiji pa je bil eden prvih uporabljenih laserjev CO<sub>2</sub>- laser, s katerim se režejo tkiva. Prednost je v tem, da laserski žarek hkrati ob rezanju tkiv zaustavlja krvavitev in izgube krvi so manjše, manjše je tudi otekanje pacientov po posegu.

Na tržišču je cela vrsta različnih terapevtskih laserjev in na žalost ni univerzalnega laserja, s katerim bi lahko pokrili vsa patološka stanja v dentalni medicini, kjer je uporaba laserja smiselna. Kot zelo primerna se je izkazala kombinacija dveh laserjev, ki ju je mogoče dobiti tudi v eni napravi. Prvi je laser, ki ima takšno valovno dolžino, da se večina laserske svetlobe absorbira v vodi. V celicah povrhnjega sloja ustne sluznice in kože je več kot 80 odstotkov vode in večina energije takšnega laserskega žarka se bo tako sprostita na površini. Od moči laserskega žarka je odvisen učinek na površini. Običajno se ti laserji uporabljajo za odstranjevanje nerakavih površinskih sprememb na koži ali sluznici – z laserjem je odstranjevanje precej bolj natančno kot s skalpelom ali drugimi metodami, predvsem pa hitrejša in manj neprijetna za pacienta. Prav tako so ti laserji primerni tudi v zobozdravstvu. Z njimi se izvajajo preparacije zobnih kron, zelo natančno odstranjujejo karies – v področju zobne gnilobe je vsebnost vode večja kot v področju zdravega zobnega tkiva in na tak način se z laserjem selektivno odstranjuje področja z zobno gnilobo. Drugi laser, ki je lahko združen v

isti napravi, pa ima takšno valovno dolžino, ki se dobro absorbira v pigmentiranih tkivih, med drugim tudi v hemoglobinu, ki je sestavni del rdečih krvnih celic. Na tak način se s tem laserjem zelo uspešno zdravijo žilne spremembe na koži ali na sluznicah. Obe vrsti laserja se tudi uspešno uporabljata za uničevanje bakterij pri vnetjih obzobnih tkiv, pri vnetjih ob implantatih in za sterilizacijo operiranega področja v ustih ter v estetski kirurgiji za pomlajevanje kože. Med laserji, ki se uporabljajo za zdravljenje z nizkimi močmi, so na tržišču najbolj pogosti plinski (z valovno dolžino okoli 600nm) in polprevodniški (z valovno dolžino okoli 800 nm). Prvi so uporabni za zdravljenje površinskih ran, spodbujanje celjenja ran in zdravljenje vnetij na površini ustne sluznice, slednji pa se uporabljajo za zdravljenje globlje ležečih motenj – mišične bolečine, bolečine v sklepkih in ligamentih, vnetij mišic ...

## **Laserji, ki se uporabljajo v dentalni medicini**

### ***Erbium: YAG – Laser***

Ta laser spada v skupino laserjev z visoko močjo. Valovna dolžina tega laserja je med 2780 nm in 2940 nm in omogoča odstranjevanje trde zobne substance, tako lahko s tem laserjem odstranjujemo karies. Prav tako lahko ta tip laserja uporabljamo za odstranjevanje mehkega tkiva in kostnine.

### ***CO2 – Laser***

Tudi ta laser spada v skupino laserjev z visoko močjo. Z valovno dolžino 10600 nm služi kot zelo natančen pripomoček za rezanje in koagulacijo bioloških tkiv. Uporabimo ga lahko npr. za remodelacijo dlesni, za obravnavo občutljivih zobnih vratov in v kombinaciji z Softlaserjem za kot protibolečinsko terapijo pri aftah in herpetičnih obolenjih.

### ***Diodni Laser***

Valovna dolžina diodnih laserjev se giblje med 680 in 910 nm in jih glede na to lahko uvrščamo v skupino laserjev z visoko močjo in tiste z nizko močjo.

Diodne laserje z visoko močjo lahko uporabljamo pri endodontskem zdravljenju, pri zdravljenju parodontalne bolezni in za določene kirurške posege v ustni votlini!

V skupini laserjev z nizko močjo ali tudi takoimenovanimi LLL (low level laser) laserjev ima ta laser zelo dobre lastnosti.

Svetlobna terapija z nizkoenergetskimi laserji je že nekaj časa uveljavljena metoda za pospešitev celjenja ran. V zadnjem času jih vedno pogosteje in uspešno nadomeščajo LED diode, ki imajo pred laserji določene prednosti. So cenejše, energetsko varčnejše, prenosne, lažje za uporabo. Imajo tudi širši spekter valovnih dolžin.

Obravnava z LED diodo je primerna za vse vrste ran, kot tudi preležanin, razjed opeklin in kožnih donorskih površin ter pooperacijske rane. Najustreznejša je obravnava z valovno dolžino 630 nm. Akutne rane se tretirajo dnevno, medtem ko kronične 1-3 x tedensko.

### ***ND(neodym): YAG - Laser***

Ta laser spada s svojo valovno dolžino v področju 1064 nm v skupino laserjev z visoko močjo. Uporablja se pretežno za endodontsko zdravljenje zob, za čiščenje in dezinfekcijo koreninskih

kanalov in za zdravljenje parodontalne bolezni. Lahko ga uporabimo tudi za zdravljenje aft in herpesa.

### **Možnosti uporabe fototerapije pri zdravljenju parodontalne bolezni**

Parodontalnih bolezni je več, večina pa se jih razvije zaradi dolgotrajne prisotnosti bakterijskega biofilma ob robu dlesni ter v prostoru med dlesnijo in zobno korenino (v dlesninem žlebu ali obzobnem žepu). Med najpogostejše s plakom povezane bolezni obzobnih tkiv spadajo kronični gingivitis (vnetje dlesni) ter kronični in agresivni parodontitis (vnetje dlesni, ki se mu pridružuje bolj ali manj hiter propad pozobnice, zobnega cementa in čeljustne kosti, ki obdaja korenino zoba).

Kronični gingivitis je zelo pogost, saj je vsaj ob nekaterih zobeh prisoten skorajda pri vsakomur. Izrazi se s pordelostjo in otečenostjo roba dlesni, ki začne krvaveti že ob običajnih mehaničnih dražljajih (npr. žvečenju trše hrane ali ščetkanju zob), ter ustnim zadahom. Mnogokrat osebe s kroničnim gingivitisom zaradi krvavitve dlesni kritično področje čistijo še slabše, zato traja vnetje roba dlesni lahko tudi več let ali celo desetletij.

Kronični gingivitis se v nekaterih primerih razvije v parodontitis, bolezen, za katero je značilen propad povezave med zobno korenino in tkivi, ki to korenino obdajajo in sidrajo zob v čeljusti. Ocenjuje se, da se parodontitis iz kroničnega gingivitisa v različnih opazovanih populacijah razvije pri približno petini oseb. Med glavne dejavnike tveganja za razvoj kroničnega parodontitisa se danes prišteva okužbo z nekaterimi mikroorganizmi (npr. *Aggregibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphiromonas gingivalis*, *Treponema denticola*), kajenje, diabetes in dejavnike psihičnega stresa. Kronični parodontitis, ki se večinoma začne v mladosti kot kronični gingivitis, napreduje zelo počasi in povzroči izpadanje zob po petdesetem letu. Pri agresivnem parodontitisu pa propad obzobnih tkiv nastane že ob prisotnosti minimalne količine bakterijskih zobnih oblog, kar lahko povzroči izgubo zob že pred tridesetim letom.

Prvi znak parodontitisa je nastanek obzobnih žepov, zaradi katerih se poveča prostor med dlesnijo in zobom, naseljen z bakterijskim biofilmom. Zaradi vnetne reakcije se v obzobnih žepih spremenijo tudi lokalne razmere, tako da se razrastejo za takšne razmere značilne anaerobne glibljive paličaste in filamentne bakterije ter spirohete. Znaki napredovalega parodontitisa so majavost zob, umik dlesni in spreminjanje položajev in na koncu izpad obolelih zob.

Zdravljenje parodontitisa poteka po točno določenem vrstnem redu. Prva in najpomembnejša faza zdravljenja je t. i. oralno-higienska faza (imenovana tudi začetno ali vzročno zdravljenje), med katero se paciete nauči postopkov pravilne ustne higijene, odstrani mehanične ovire za čiščenje (zobni kamen, previse plomb in umetnih zobnih kron) ter odstrani bakterijski biofilm iz obzobnih žepov (t. i. postopek luščenja in glajenja korenin). Včasih po oralnohigienski fazi sledi tudi kirurški poseg, med katerim se dlesen odmakne od zobne korenine, s površine korenine mehanično očisti biofilm bakterij, zobni kamen in nekrotični del cementa, obzobni žep pa nekoliko zmanjša. Pri osebah s parodontitisom pa je tudi po kirurškem zdravljenju potrebno redno odstranjevanje bakterijskega biofilma iz obzobnih žepov npr. v trimesečnih ali pa polletnih intervalih.

Opisano zdravljenje parodontalne bolezni je za pacienta precej neprijeten in boleč postopek. V parodontologiji se že uporabljajo tudi različni laserji, od Nd: YAG laserja do diodnega laserja ki ga uporabljamo za koagulacijo inficiranih mehkih tkiv in hkrati deluje tudi baktericidno. Er: YAG laser se uporablja za odstranjevanje trdih zobnih oblog subgingivalno, hkrati ima tudi baktericidni učinek in z njim lahko odstranjujemo inficirana mehka tkiva.

Ker so učinki fototerapije z diodnim laserjem nizke moči na celičnem nivoju povečana formacija ATP, povečana sinteza proteinov, izboljšana kolagenska sinteza, regenerativno delovanje, povečana, prekrvitev, imunsko uravnavanje, protivnetno in analgetično uravnavanje in na tkivnem nivoju spodbujena obnova tkiva in protibolečinsko delovanje je slednja zelo koristna kot suplementarna terapija za zdravljenje parodontalne bolezni.

### **Zdravljenje aft in razjed ustne sluznice s fototerapijo**

Plitve razjede ustne sluznice so erozije, pri katerih je izguba površinskega epitela sluznice le delna in ni razgaljenja spodaj ležečega vezivnega tkiva. Erozije, ki se razvijejo zaradi sistemskih bolezni (lichen planus, pemphigus, pemphigoid), se razvijejo iz znotrajepitelijskega mehurčka ali mehurja, erozije pa lahko nastanejo samo zaradi mehanske poškodbe (groba hrana, trda zobna krtačka). Erozije so praviloma boleče, a se celijo hitro in brez komplikacij. Vnetje in luščenje dlesni, ki se pojavi zaradi nekaterih sistemskih bolezni (lichen planus, pemphigus, pemphigoid), se imenuje deskvamacijski gingivitis. Ta ovira izvajanje pravilne ustne higijene in zato pospeši nastanek drugih, s plakom povezanih parodontalnih bolezni.

Afte (aftozne razjede, aftozni stomatitis) so najpogostejša bolezenska sprememba ustne sluznice, pojavijo se pri približno 20 % ljudi. Afta je boleča, plitva razjeda na ustni sluznici, obdana z rdečim robom in pokrita s sivorumeno psevdomembrano iz fibrina, vnetnih celic, nekrotičnega tkiva in bakterij. Afte večinoma nastanejo na neporoženelih predelih ustne sluznice, redko pa na dlesni in sluznici neba. Afte se po velikosti delijo na velike in majhne. Velika afta je večja od 1 cm in traja do enega meseca, po izginotju pa lahko na njenem mestu ostane brazgotina. Majhna afta je manjša od 1 cm, traja manj kot 10 dni in izgine brez posledic. Afte se včasih pojavijo v skupinah, posebna oblika aft so herpetiformni ulkusi, ki se kažejo kot številne drobne razjede. Herpetiformni ulkusi se pojavijo pri nekoliko starejših ljudeh kot ostale oblike aft in pogosteje od drugih oblik se pojavijo na nebu.

Etiopatogeneza aft še ni povsem jasna, verjetno pa afte predstavljajo skupno klinično sliko več vzročnih dejavnikov. Imunološke reakcije so verjetno neglede ne vzrok pomemben patogenetski mehanizem pri nastanku aft. Ni pa še znano zakaj različni vzročni dejavniki povzročajo podobne imunološke procese na mestu nastajajoče afte.

Zaradi nejasne etiologije danes še ne poznamo vzročnega zdravljenja aft in zdravimo le njihove posledice. Cilj zdravljenja aftozne razjede v ustih so lajšanje bolečine, zmanjšanje možnosti superinfekcije ter pospešitev celjenja razjede. Zobozdravnik pri majhnih aftah bolniku predpiše izpiranje ustne votline z raztopino 0,12 % klorheksidina, dvakrat dnevno, kar zmanjša količino mikroorganizmov v ustni votlini ter nevarnost superinfekcije razjede. Za omilitev bolečin bolniku predpiše preparat lokalnega anestetika (npr. 2 % ksilokain gel). Omenjeno terapijo lahko učinkovito zamenjamo s svetlobno terapijo z LED – diodo saj deluje regenerativno, protivnetno in analgetično, hkrati pa ugodno vpliva tudi na imunski sistem.

### **Vpliv fotobiomodulacije na celjenje postekstrakcijske rane**

Po ekstrakciji zoba nastane v čeljusti majhen defekt, ki v velikosti ustreza odstranjeni korenini in z bolj ali manj široko odprtino zeva v ustno votlino. Po ekstrakciji nastane torej dokaj obsežna rana, ki bi zaradi svoje velike površine nudila ugodno priliko za vdor infekta iz ustne votline v čeljustno tkivo. K sreči pa se ta rana kaj hitro zapre. Iz pretrganih krvnih žil namreč že med ekstrakcijo in takoj po njej (če zaradi vazokonstrikcije ni prehude anemije) krvavi. Kri odplavlja iz alveole ves nezaželen material, ki sili v rano (v prvi vrsti slino). Kaj hitro pa se kri v



alveoli strdi in jo s tem zamaši kot trden zamašek. V koagulum se vrašča granulacijsko tkivo z vseh strani in ga nekako v štirih dneh popolnoma preraste in nadomesti. Začne se proces, ki granulacijsko tkivo spremeni v vezivo. Pojavijo se namreč fibroblasti, ki tvorijo ekstracelularna kolagena vlakna in z njimi prepletejo vse granulacijsko tkivo. Nekako v osmih dneh je alveola že izpolnjena z mladim dobro prekrvljenim vezivom. Tako se rana po ekstrakciji biološko zapre, vendar pa proces celjenja s tem še ni končan. Rana po ekstrakciji načeloma ne potrebuje dodatne terapije, vendar obsevanje z LED – diodo izboljša krvno preskrbo in pripomore k hitrejšemu in boljšemu celjenju rane.

Celjenje tkiva vključuje tako lokalne kot sistemske odzive in mnoge tipe celic (od fibroblastov, do keratinocitov, endotelijskih celic...), encimov (katalaza, superoksidna dismutaza), rastnih faktorjev (bFGV, VEGF) in druge substance. Fotobiomodulacija podpre te procese in ob primerni valovni dolžini, odmerku fotonov, iradianci in lokalnih pogojih modulira vnetje, zmanjša bolečino, pospeši celično proliferacijo ter tako posledično pospeši proces zdravljenja rane.

## Zaključek

Fotobiomodulacija se je v sodobni medicini že uveljavila na mnogih področjih. Tudi v dentalni medicini se visoko in nizko energetske laserje uporabljajo že na številnih področjih in omogočajo hitrejše in za pacienta manj boleče zdravljenje.

## Literatura:

1. Frangež I, Smrke DM. Vpliv fotobiomodulacije z LED diodo na celjenje ran. V: Smrke DM, Triller C, Nikolić J, et al, editors. Metode sodobnega zdravljenja. Zbornik predavanj 4. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo; 2009 apr 23-24; Portorož. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Kirurška klinika, 2009; 49-53.
2. Williams JA, Pearson GJ. Antibakterielle Wirkung der photoaktivierten Desinfektion auf Zahnbakterien. J Dent 2006; 9.
3. Ebersole JL, Capelli D. Acute – phase reactants in infections and inflammatory disease. Periodontology 2000; 23, 19-49.
4. Lindhe J, Karring T, Lang NP, eds. Clinical periodontology and implant dentistry. 4th ed. Copenhagen: Blackwell Munksgaard; 2003.
5. Skalerič U, ed. Stomatološka klinična preiskava. Ljubljana: DZDS; 2006.
6. Gašperšič R, Skalerič U. Pojavnost, klinična slika in zdravljenje aft v ustni votlini Zobozdrav Vestn 2004; 59: 133-8.
7. Čelešnik F. Ustna in čeljustna kirurgija, Ljubljana : Univerzitetna založba, 1965: 131-134.
8. Laskaris G., Color atlas of oral diseases, Stuttgart ; New York : Thieme, cop. 2003, 129 – 134.
9. Dommisch H, Peus K, Kneist S, Krause F, Braun A, Eberhard J. Fluorescence-controlled Er:YAG laser for caries removal in permanent teeth: a randomized clinical trial. Eur J Oral Sci 2008; 116: 170-6.
10. Keller U. Laser in der Zahnmedizin – heute und morgen, Bayerisches Zahnärzteblatt, BZB, Heft4/98, S. 40-42.
11. Eyerich GKH, Grätz KW. Laser treatment of lesions in the oral cavity, Lasers in medicine, surgery and dentistry, European medical laser association, 2008.

## Uporaba laserjev v parodontologiji

*Doc. dr. Boris Gašpir, dr. dent. med. spec. parodontologije, Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Parodontitis je vnetna bolezen obzobnih tkiv povzročena s specifičnimi parodontalno patogenimi bakterijami. Posledica vnetne reakcije v obzobnih tkivih je razgradnja in propad dlesni, pozobnice, cementa in alveolarne kosti. Cilj zdravljenja je ustaviti vnetno reakcijo in ustrezno regenerirati ali reparirati prizadeta obzobna tkiva. Pri zdravljenju parodontalne bolezni se v zadnjih letih uporabljajo različni laserji, ki, zaradi baktericidnega delovanja, učinkovitega odnašanja trdih in mehkih tkiv ter možnosti minimalno invazivnega dela, bistveno izboljšajo uspešnost zdravljenja.

Glavna značilnost uporabe laserja je enostavnost ablacije, čemur je pridružena še učinkovita hemostaza in baktericidnost. V primerjavi s skalpelom laser preoblikuje in odstranjuje mehka tkiva z minimalno krvavitvijo, z manj bolečine in brez šivanja. Laserska kirurgija je občasno izvedljiva brez lokalne anestezije ali le v topikalni anesteziji. Druge prednosti v primerjavi s skalpelom so majhna kontrakcija rane in minimalno brazgotinjenje.

Začetna faza parodontalnega zdravljenja, očiščenje obolele koreninske površine je običajno nekirurška z mehničnim luščenjem in glajenjem korenine z ročnimi instrumenti ali z zvočnimi in ultrazvočnimi nastavki. Uporaba laserja s koristnimi lastnostmi kot ablacija, baktericidnost in detoksifikacijski učinek, kakor tudi fotobiomodulacija je koristna zamenjava ali dodatek h klasični mehanski terapiji. Er:YAG laser je učinkovit pri odstranitvi subgingivalnih trdih zobnih oblog, brez večjih termičnih sprememb, ter zviša verjetnost za ponovni pripoj fibroblastov na koreninsko površino. Nd:YAG laser deluje baktericidno na parodontalno patogene bakterije in hkrati inaktivira endotoksine na koreninski površini.

Za uspešnost parodontalno kirurškega posega je potrebno popolno očiščenje korenine in dekontaminacija obzobnega žepa. Uporaba laserja je učinkovita pri očiščenju predelov, kjer je dostop omejen, kot na primer globoki vertikalni defekti in razcepišča, kjer z mehanskim čiščenjem ne uspemo odstraniti bakterijskega plaka. Er:YAG laser je učinkovit pri odstranitvi granulacijskega tkiva in očiščenju koreninske površine med kirurškim posegom.

Fotodinamično zdravljenje, ki vodi v inaktivacijo mikroorganizmov se imenuje antimikrobno fotodinamično zdravljenje. Baktericidni učinek je posledica poškodb DNA mikroorganizma, ter poškodbe njegove citoplazemske membrane. Visokoreaktivni kisik pozročil smrt bakterij, virusov, parazitov in gliv. Antimikrobno fotodinamično zdravljenje kot dodatek luščenju in glajenju zobnih korenin vodi do večjega zmanjšanja globin sondiranja in večje pridobitve kliničnega prirastišča pri pacientih s kroničnim parodontitisom, v primerjavi z samo luščenjem in glajenjem. Manjše je tudi število mest, ki krvavijo na sondiranje.

Uporaba laserjev v parodontologiji bistveno izboljša uspešnost parodontalnega zdravljenja in zmanjša potrebo po parodontalno kirurškem zdravljenju.

## Fototerapija z LED in LLLT kot adjuvantno zdravljenje v kirurgiji

*Igor Višnjar, dr. med., SB Novo mesto*

*mag. Franc Planinšek, dr. med., Kirurški sanatorij Rožna dolina, Ljubljana*

*As. mag., Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med., KO za Travmatologijo, UKC Ljubljana*

Svetlobna terapija ali fototerapija je v medicini vedno bolj uporabljan nekirurški postopek s številnimi področji delovanja, od celjenja ran, protivnetnega in protibolečinskega učinkovanja, zdravljenja zlatenice pri novorojenčkih, zdravljenja aken, pa tudi pomlajevanja kože telesa, predvsem kože obraza.

Pri fotopomlajevanju s pomočjo nizkointenzivne LED svetlobe in nizkointenzivne laserske svetlobe (LLT) lahko z izbiro primerne valovne dolžine spektra učinkovito popravljamo nepravilnosti na površini kože, nastalih zaradi škodljivih učinkov sonca ali v procesu staranja, hkrati pa s tvorjeno toploto tudi stimuliramo globlje ležeče strukture. Spodbudimo tvorbo kolagena in zatezanje elastina ter tako dosežemo pomlajujoč učinek obraza, kot dodatek k kirurškemu pomlajevanju.

Absorbirana toplota segreva zgornje plasti kože brez poškodovanja njene površine, spodbuja tvorbo novih kolagenskih vlaken, s fototermično energijo lahko zapremo številne drobne kapilare (teleangiektazije), pore, odstranujemo fine gube, starostne pege, hiperpigmentacije, učinkovito gladimo kožo, jo napravimo čvrsto, izboljšamo tonus ter uspešno zaviramo učinke staranja.

LLT fototerapija z absorpcijo dela spektra laserske svetlobe v celicah povzroči biokemične, bioelektrične in bioenergetske spremembe, ki indirektno stimulirajo mikrocirkulacijo in celično aktivnost. V medicini se poleg pomlajevanja starane kože uporablja v protibolečinski terapiji, kot protivnetno in antiedemsko zdravljenje, za stimulacijo cirkulacije in celjenja ran.

Medtem ko pri LLT (low intensity laser treatment) fototerapiji uporabljamo princip intenzivne pulzirajoče svetlobe, ki deluje tako na povrhnje kot globlje plasti kože, pri LED terapiji govorimo bolj o učinkih na povrhnje plasti kože.

Dinamična LED fototerapija predstavlja nov terapevtski pristop k obstoječim tehnikam pomlajevanja kože. S tem nežnim, a učinkovitim postopkom izboljšamo kvaliteto in vitalnost od staranja in sonca utrujene kože.

S pomočjo LED diod, ki oddajajo hladno enobarvno svetlobo, stimuliramo aktivnost fibroblastov, sintezo kolagena de novo, in zaviramo dejavnost encimov kolagenaz in hialuronidaz. Stimulirana aktivnost celic kožo pomladi, zmanjša število in opaznost obraznih gub in por ter spremeni teksturo površine kože. Dodatno lahko rezultate izboljšamo z uporabo fotosenzitivnega sredstva, ki ga pred postopkom nanesemo na kožo. Dinamična fototerapija izkorišča blagodejne učinke sončenja, brez škodljivega UV spektra.

Seveda se moramo hkrati zavedati omejitev, ki jih fototerapija ima.

Medtem ko je fotopomlajevanje adjuvantna, nekirurška tehnika pomlajevanja kože, lahko bolj izrazite učinke staranja kože obraza in vratu popravljamo le s kirurškimi tehnikami. V ta namen se je poleg klasičnega dviga obraza in vratu (facelift) razvilo še veliko drugih, manj invazivnih tehnik liftinga omenjenih predelov – S lift, J lift, MACS lift. Vsem je skupni imenovalc izredno kratek čas okrevanja, kratka brazgotina, in dober rezultat. Trajnost rezultatov ohranjamo z uporabo nekirurških tehnik, kot so aplikacija polnil s hialuronsko kislino, botulinum toksina, različnih peelingov in fototerapije.

Fototerapija je sodobna, učinkovita, neinvazivna, široko uporabna metoda s številnimi znanstveno in klinično dokazanimi pozitivnimi učinki, predvsem na področju zdravljenja

mišično-skeletnih poškodb, poškodb in bolezni živčevja, ran, opeklin, preležanin, ter blaženja bolečin, svojo pot pa si vedno bolj uspešno utira v estetski medicini. Kot dodatni postopek nekirurškega pomlajevanja ima pomembno preventivno vlogo pri blaženju učinkov staranja, saj s preventivnim delovanjem odložimo kirurško pomladitev v kasnejše življenjsko obdobje.

## Literatura

1. Combination blue (415 nm) and red (633 nm) LED phototherapy in the treatment of mild to severe acne vulgaris, David J. Goldberg, Bruce A. Russell, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2006; 8,: 71-5.
2. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: Clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings Seung Yoon Lee, Ki- Ho Park, Jung-Woo Choi, Jung-Kyun Kwon et al. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2007.04.008>)
3. Vreman R, Wong J, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions, Hendrik J. *Seminars in Perinatology* 2004; 28: 326–33.
4. Cavalcanti de Sousa AP, Santos JN, Dos Reis JA Jr, Ramos TA, De Souza J, Cangussú MCT, Pinheiro ALB. Effect of LED Phototherapy of Three Distinct Wavelengths on Fibroblasts on Wound Healing: A Histological Study in a Rodent Model. *Photomedicine and Laser Surgery* 2010; 28: 547-52.
5. Kendric Smith C. Laser (and LED) Therapy Is Phototherapy, *Photomedicine and Laser Surgery* 2005; 23: 78-80.
6. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, Schindl L. Low-intensity laser therapy: a review. *Journal of Investigative Medicine: the Official Publication of the American Federation for Clinical Research* 2000; 48: 312-26.
7. Russell BA, Kellett N, Reilly NL. A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633 nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation. *Journal of cosmetic and laser therapy* 2005; 7: 196-200.
8. Trelles MA. Phototherapy in anti-aging and its photobiologic basics: a new approach to skin rejuvenation. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2006; 5: 87–91.

# Biopton u liječenju neuroshemičkih ulkusa dijabetičkog stopala

*Prim. F.Coce, dr. med.*, specijalist internist i dijabetolog, Zagreb

## Uvod

Počeci znanstveno utemeljene primjene svjetlosti u medicini datiraju od 1903 godine kada je dr. Niels Finsen dobio Nobelovu nagradu za medicinu za svoja istraživanja u liječenju lupus vulgarisa primjenom svjetlosti. Danas je primjena svjetlosne terapije u medicini dobro dokumentirana.

U ovom radu prikazat ćemo mehanizme djelovanja Bioptona u liječenju kroničnih rana (ulkusa) s posebnim osvrtom na kliničku studiju primjene Bioptona u liječenju neuroshemičkih ulkusa dijabetičkog stopala. Prvo izvješće o toj temi prezentirali smo na 18. Kongresu Međunarodne Dijabetičke Federacije 2003 godine (1).

Biopton je medicinski uređaj koji emitira spektar elektromagnetskog zračenja koje obuhvaća vidljivo svjetlo i dio infracrvenog zračenja, ne i ultraljubičasto zračenje.

Fizikalne značajke Biopton svjetla su: zračenje je male gustoće snage ( $\sim 40 \text{ mW/cm}^2$ ), polarizirano (stupanj polarizacije  $> 95\%$ ), polikromatsko (valna duljina 340 – 3800 nm) i nekoherentno (2).

## Način djelovanja elektromagnetskog vala na stanice

Polarizirani elektromagnetski val širokog spektra djeluje preko stanične membrane mijenjajući konformaciju lipidnog dvosloja reorijentacijom polarnih glava lipida (3). Na taj način omogućuje bliski kontakt lipida i proteina membrane i prijenos energije između njih. To utječe na procese povezane sa staničnom membranom: aktivnost receptora, aktivni i pasivni prijenos iona i metabolita, transmisiju i pretvorbu energije, prijenos informacija (neurotransmiteri).

Djelujući na staničnu membranu polarizirani elektromagnetski val djeluje na stanične procese koji reguliraju tijek upalnog procesa modulirajući sintezu i sekreciju citokina i faktora rasta koji svojim imuno poticajnim i inflamatorno regulativnim učinkom te stimuliranjem regenerativnih i reparativnih procesa (umnažanje kolagenskih vlakana, razvoj novih krvnih žila, sinteza proteina) kao i poticanjem oksidativnog metabolizma (aktivacija sinteze ATP a) uspješno djeluju na zacjeljenje kroničnih ulkusa kao što su venski, arterijski, neuropatski, dekubitalni ulkusi i opekline (4, 5, 6, 7, 8).

## Materijal i metode

U studiju su bile uključene 24 osobe sa šećernom bolesti tipa 2, prosječne životne dobi od 61,5 godina (33 – 84 godine) i prosječnog trajanja šećerne bolesti od 12,5 godina (1 – 35 godina) s kroničnim neuroshemičkim ulkusima dijabetičkog stopala. Ulkusi su klasificirani prema Texas University klasifikaciji ulkusa.(9) Prosječno trajanje neuroshemičkih ulkusa prije primjene Bioptona iznosilo je 82,3 tjedan (raspon: 8,5 – 156 tjedana). Pri uključanju u studiju

izvršena je kirurška obrada ulkusa i uzet je, kiretažom dna ulkusa, materijal za mikrobiološku analizu i ispitivanje osjetljivosti izolata na antimikrobna sredstva. U 15 od 24 ispitanika ( 62,5% ) bila je prisutna infekcija ulkusa. Svi ispitanici tretirani su Bioptonom jedan put dnevno s udaljenosti od 10 cm od površine ulkusa sve do potpunog zacjeljenja ulkusa (gustoća snage ~ 40 mW/cm<sup>2</sup>, gustoća energije 2,4 J/cm<sup>2</sup>/min. ). U ispitanika s infekcijom ulkusa primjenjena je antimikrobna terapija, prema nalazu antibiograma , do eradikacije infekcije.

## Rezultat

Zacjeljenje ulkusa primjenom Bioptrona postiglo se u prosjeku za 6,9 tjedana ( 2,1 – 26,2 tjedana ).

Površni ulkusi ( zahvaća dermis ) primjenom Bioptrona zacijelili su u prosjeku za 7,4 tjedana u odnosu na trajanje ulkusa prije uključenja u studiju ( 56,3 tjedana ).

Duboki ulkusi ( zahvaćen mišić i/ili tetiva ) primjenom Bioptrona zacijelili su u prosjeku za 5,6 tjedana ( trajanje prije uključenja u studiju bilo je 88,6 tjedana ).

Duboki ulkusi ( zahvaćena kost i/ili zglobovi ) primjenom Bioptrona zacijelili su za 7,6 tjedana u odnosu na trajanje ulkusa prije primjene Bioptrona ( 90,5 tjedana ).

## Zaključak

Ova studija pokazala je efikasnost i djelotvornost primjene Bioptron svjetlosne terapije u liječenju kroničnih neurotrofičkih ulkusa dijabetičkih bolesnika koji su visoko rizični za nastanak ulkusa stopala. Djelotvornost primjene Bioptrona se objašnjava stimulacijom citokina i faktora rasta koji djeluju na tip, jačinu i trajanje upalnog procesa te procesa regeneracije tkiva i stvaranja novih krvnih žila. (5, 10, 11 )

## Literatura

1. Coce F, Koršić M, Martinac M. Approach to neuropathic and neuroischaemic foot ulcers in diabetic patients using linearly polarized light therapy: preliminary report. 18<sup>th</sup> International Diabetes Federation Congress, Paris, France 24-29 August. Diabetes & Metabolism: Poster Display: 4S290-4S291.
2. [www.bioptron.com/characteristics/index.php](http://www.bioptron.com/characteristics/index.php)
3. Kertesz I, Fanyo M, Mester E, Bathory G. Hypothetical physical model for laser biostimulation. Optics and Laser technology 1982; 16; 31-2.
4. Roberts JE. Update on the positive effects of light in humans. Photochem. Photobiol. 2005; 81(3):490-2.
5. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. Wound Rep Reg. 1996; 4: 411-20.
6. Bolton P, Dyson M, Young S. The effect of polarized light on the release of growth factors from U-937 macrophage-like cell line. Laser Therapy 1992;4 (1 ): 33-7.
7. Kubasova T, Horvath M, Kocsis K, Fenyó M. Effect of visible light on some cellular and immune parameters. Immunol. Cell Biol. 1995;73 (3 ); 239-44.
8. Young S, Bolton P, Dyson M, Harvey W, Diamantopoulous C. Macrophage responsiveness to Light Therapy. Laser in Surgery and Medicine 1988;9; 497-505.
9. Coce F. Rane stopala: etiopatogeneza, klasifikacija i dijagnostika. MEDIX 2003;51:49-54.
10. Jude EB, Blakely R, Bulmer J, Bolton AJM, Ferguson MW. Transforming growth factor-beta 1,2,3, and receptor type I and II in diabetic foot ulcer. Diabet Med 2002;19: 440-7.
11. Risau W. Mechanisms of Angiogenesis. Nature 1997; 386: 671-74.

# Zdravljenje transmetatarzalne amputacije spodnje okončine s svetlobno terapijo

*Birk Karin, dms., KO za kirurške okužbe, UKC Ljubljana*

*Dajoski Kliment, dr. med., KO za kirurške okužbe, UKC Ljubljana*

*Asist. prim. Triller Ciril, dr. med., KO za kirurške okužbe, UKC Ljubljana*

*Alikadič Nadja, dr. med., KO za kirurške okužbe, UKC Ljubljana*

*Prof. dr. Smrke Dragica Maja, dr. med., KO za kirurške okužbe, UKC Ljubljana*

*Asist. mag., Frangež Igor, dr. med., dr. dent. med., KO za travmatologijo, UKC Ljubljana*

## Povzetek

**Izhodišče:** Namen preelimenarne študije je bil ugotoviti učinek svetlobne terapije na celjenje rane po transmetatarzalni amputaciji spodnje okončine.

**Metoda dela:** V raziskavo so bili vključeni 4 pacienti, ki se zdravijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, na Kliničnem oddelku za kirurške okužbe v obdobju od novembra 2011 do junija 2012.

**Rezultati:** Površina rane, ki je bila 2-krat tedensko obsevana z LED diodo se je vidno zmanjšala. Celjenje je potekalo brez nekrotičnega tkiva, ki bi lahko zaviralo celjenje rane. Med obsevanjem smo ugotavljali tudi vpliv svetlobe na bolečino, rast mikroorganizmov in mikrocirkulacijo.

**Zaključki:** Obsevanje kronične rane po transmetatarzalni amputaciji z LED diodo ugodno vpliva na hitrejše celjenje rane.

**Ključne besede:** svetlobna terapija, LED, transmetatarzalna amputacija, kronična rana.

## Uvod

Transmetatarzalna amputacija (TMT amputacija) pri večini bolnikov predstavlja prvo soočenje z izgubo dela uda. Soočenje je največkrat izredno težko in nesprejemljivo. Bolniki s predlagano amputacijo odlašajo dokler se ne pojavi neznosna bolečina ali napredujoča okužba. Takrat spoznajo, da jim bo operativni poseg koristil in odločitev za odstranitev dela uda je sprejemljiva.

Zdravljenje rane po TMT amputaciji poteka po standardnem kirurškem protokolu in s sodobnimi oblogami. Celjenje rane lahko pospešimo tudi z dodatnimi metodami kot so svetlobna terapija z LED diodo, kisikova komora, negativni tlak itd.

## Transmetatarzalna amputacija spodnje okončine

Izraz amputacija izvira iz latinščine in v slovenščini pomeni »okoli odrezati«. Je ena najstarejših operacij. Namen operacije je ohranitev življenja, odstranitev bolečine in obnova najvišje možne mobilnosti (4).

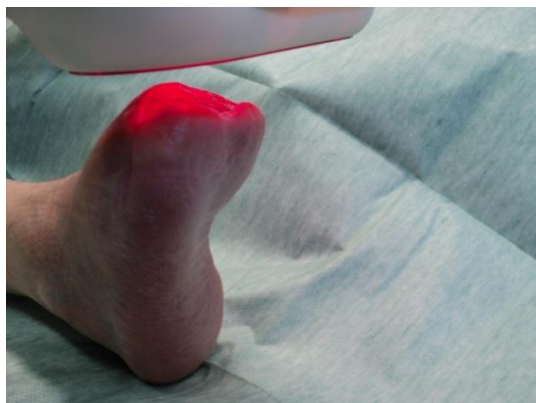
TMT amputacija je operacija s katero odstranimo mrtve ali okužene dele stopala. Vzroki za operacijo so najpogosteje žilni zapleti zlasti pri sladkornih bolnikih. Drugi vzroki za nastanek gangrene enega ali več prstov so lahko periferna obliterirana arterijska bolezen (okluzija, Búrgerjeva bolezen ali pa se gangrene razvijejo po poškodbi stopal). Pri operaciji želimo ohraniti čim večji del stopala zaradi ohranjanja čim bolj kakovostne samostojne mobilnosti.

Med leti 1996 in 2004 je bilo na Kliničnem oddelku za kirurške okužbe opravljenih 291 TMT amputacij. Prevladoval je moški spol v 60 % (2), kar je primerljiv rezultat s tujo literaturo, ki navaja, da so amputacije pogostejše pri moških kot pri ženskah (7,8,9). Povprečna starost je bila 67 let. 64 % je bilo diabetikov (2).

Ocenjuje se, da je tveganje za amputacijo sladkornih bolnikov 10 do 15 % višje kot v splošni populaciji. Prav tako je sladkorna bolezen vzrok za kar 50% ne-poškodbenih amputacij spodnje okončine. Večina amputacij pri sladkornih bolnikih je zaradi diabetične angiopatije in nevropatije, ki se zaplete še z okužbo. Periferna žilna bolezen je vodilni vzrok za amputacijo pri pacientih brez sladkorne bolezni. Za sladkorne bolnike so značilne nižje amputacije (5-8) in nižja umrljivost po operaciji v primerjavi z bolniki brez sladkorne bolezni (4). Iz literature je znano, da so amputiranci s sladkorno boleznijo v povprečij mlajši od amputirancev s periferno žilno boleznijo brez sladkorne bolezni (5-8).

### Svetlobna terapija

Svetlobna terapija ali fotobiomodulacija z LED diodo je ena od naprednejših dodatnih metod zdravljenja kronične rane. Fotobiomodulacija z nizkoenergetskimi laserji (LLLT) je že nekaj časa uveljavljena metoda za pospeševanje celjenja ran. V zadnjem času jih vedno pogosteje in uspešno nadomeščajo LED diode, ki imajo pred laserji določene prednosti. So cenejše, energetsko varčnejše, prenosne in lažje za uporabo. Imajo tudi širši spekter valovnih dolžin. Osnova je kristal z dodatki, zato se lahko uporablja katerikoli del svetlobnega spektra. Seveda je fotobiomodulacija z LED le podporna terapija ustaljenim – kirurškim postopkom in ne nadomestilo. Lahko se kombinira v povezavi s sodobnimi oblogami ali pa npr. z rastnimi faktorji ter V.A.C.(3)



Slika 1: Obsevanje TMT amputacije z LED diodo.

Obravnava z LED diodo je primerna za vse vrste ran, tako akutnih kot kroničnih. Prav tako z LED diodo lahko obsevamo tudi preležanine, razjede, opekline, kožne donorske površine in pooperativne rane. Najustreznejša je obravnava z valovno dolžino 630 nm. Akutne rane se obsevajo dnevno, medtem ko kronične 1 – 3 krat tedensko. Kadar se obseva maščobno in močno ožiljeno tkivo, se bo absorbiralo več svetlobe in prodor v tarčno tkivo bo manjši, zato se v teh primerih priporoča večja gostota moči, da dosežemo enak biološki učinek. Kronične rane zahtevajo več intervalov obsevanja, ob tem da je zgornja meja 2 – 3 x tedensko. Priporočeni svetlobni odmerki za stimulacijo zdravljenja kroničnih ran in razjed so od 0.05 do 0.02 J na / cm<sup>2</sup> (gostote energetskega toka) in intenzitete od 2 do 10 mW/cm<sup>2</sup> (gostota moči). Za akutne rane in razjede so priporočeni odmerki od 2 do 5 J/cm<sup>2</sup> in od 20 do 30 mW/cm<sup>2</sup>. Za



inficirane rane od 3 do 7 J/cm<sup>2</sup> in od 50 do 80 mW/cm<sup>2</sup>. Potrebno je upoštevati recipročnost med časom izpostavitve in intenziteto svetlobnega sevanja. Določeni pa so tudi pragovi in meje, ki veljajo za fotobiomodulacijo. Slednje vključuje tako biostimulacijo kot inhibicijo. V in vitro in kliničnih študijah so ugotovili, da obstajajo intenzitete in energijskih pragovi pod katerimi ni občutne celične stimulacije in tako s temi parametri ne dosežemo kliničnih učinkov. Nad določenimi vrednostmi parametrov pa celična stimulacija pade od svoje najvišje vrednosti in dosežen je inhibitoren učinek na celjenje (3).

## Metode dela

Na Kliničnem oddelku za kirurške okužbe, Kirurške klinike, Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo izvedli raziskavo s katero smo ugotavljali vpliv svetlobne terapije z LED diodo na celjenje kronične rane po transmetatarzalni amputaciji.

Raziskavo smo vodili po izdelanem protokolu » Fotobiomodulacija z LED diodo pri pacientih s kronično rano«, ki vključuje diagnoze, zdravila, čas prisotnosti rane, ocena samostojnosti, mobilnosti, običajnih dejavnosti in strahu oz. depresije. Protokol narekuje štiri ocene rane v presledku 14 dni in vključuje etiologijo rane, oceno bolečine, fotografiranje rane (Skin area – računalniški program za spremljanje celjenja rane) in oceno rane po FALANGI. Pred prvim obsevanjem je potrebno narediti oceno mikrocirkulacije in sicer z Laser Dopplerjem, fotografiranje z laserskim triangulacijskim sistemom, s katerim določamo volumen in barvo rane, odvzeti bris za mikrobiološke preiskave in opraviti laboratorijske preiskave (elektroliti, hemogram, CRP, SR, DKS, fibrinogen). Naštete preiskave so se ponovile tudi po zadnjem obsevanju. Laboratorijske preiskave pa so se ponovile tudi po 28 dneh od začetka obsevanja. Vsak pacient je bil obsevan 16-krat. Obsevanje je potekalo 2-krat tedensko 8 tednov (1).

Študija je potekala od novembra 2011 do junija 2012. Bolniki so bili obsevani z LED diodo, z močjo 680nm. Rano smo po obsevanju oskrbeli s sodobnimi oblogami. Prevladovala je mrežica z dodatkom povidon jodida.

## Rezultati

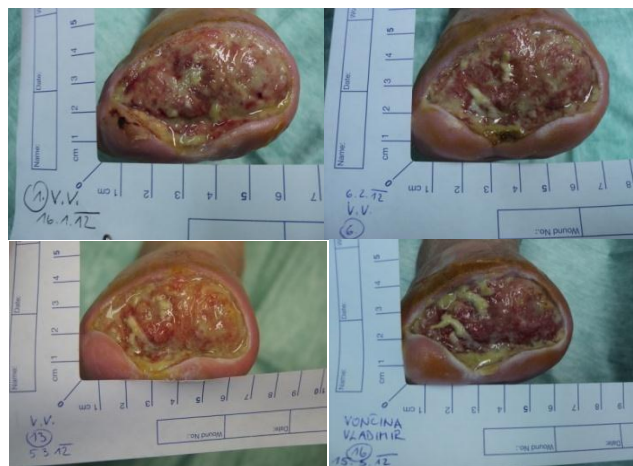
Rezultati obsevanja z LED diodo kot dodatno metodo zdravljenja kronične rane po TMT amputaciji so zelo obetavni, saj je celjenje potekalo brez zapletov. Rana je ostala čista, kar pomeni, da se okužba ali nekroza nista pojavili. Opazili smo le tanek sloj fibrina, ki je prekrival granulacijsko tkivo. Izloček iz rane se je zmanjšal na minimum. Rana je bila iz preveze do preveze vidno manjša. Pri prevezi smo ugotavljali tudi bolečino, ki je po parih obsevanjih izzvenela.



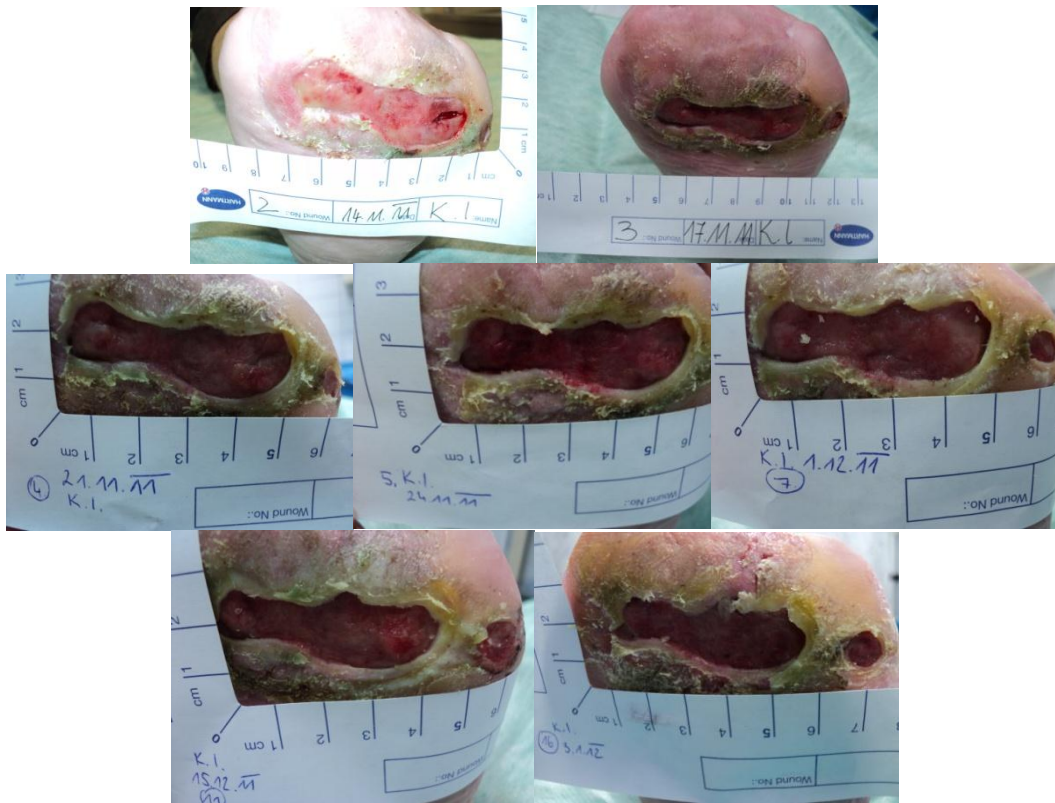
1. primer: TMT amputacija vseh prstov.



2. primer: TMT amputacija palca.



3. primer: TMT amputacija vseh prstov.



4. primer: TMT amputacija vseh prstov.

Hipoteza, ki trdi, da obsevanje kronične rane z LED diodo po TMT amputaciji ohrani rano čisto, kar pomeni, da se okužba ali nekroza ne pojavita, in pospešuje celjenje rane, je potrjena.

## Zaključki

Kadar je TMT amputacija ustrezno indicirana je vsekakor v 1. fazi potrebno korektno opraviti sam kirurški poseg. To je še posebno pomembno zaradi dejstva, ker je po TMT amputaciji spremenjena mehanika sprednjega dela stopala. Amputacija je lahko delna ali popolna. Zaželeno je ohraniti čim daljši krn stopala. Pri sami operativni tehniki je potrebno krn stopalnic primerno oblikovati in če je le možno je tudi smiselno ohraniti palec zaradi boljše odzivnosti pri hoji. Rane ne zapiramo primarno temveč skušamo z ustrezno izbiro sodobnih oblogo doseči prekritje cele rane z granulacijskim tkivom. To je običajno dolgotrajen postopek v poteku katerega moramo pogosto ponavljati nekrektomijo. Da bi skrajšali čas celjenja in zmanjšali pojavnost nekroz lahko uporabljamo različne dodatne metode med katere sodi tudi fototerapija z LED diodo. Slednje nam lahko koristi tudi pri kritju defekta s prostim kožnim presadkom in sicer, ko rano prekrijejo granulacije in je izloček minimalen.

Vzorec preelimenarne raziskave je sicer majhen. Za bolj definitivne zaključke bo potrebno preiskovalni skupino razširiti in uvesti kontrolno skupino. Vsekakor pa preelimenarni rezultati nakazujejo, da bi s fototerapijo lahko pospešili okrevanje pacienta in posledično izboljšali njegovo subjektivno počutje.

## Literatura

5. Birk K., Frangež I., dajoski K., Smrke D.M. Zdravljenje kronične rane s svetlobno terapijo – pilotska študija. Pogled v prihodnjost pri zdravljenju tkiv / 7. simpozij o ranah, Portorož, 19. do 20. april 2012. 114-16.
6. Frangež I., Malukoski D., Dukadinovska M., Triller C., Smrke D.M. Trend amputacij spodnje okončine na Kliničnem oddelku za kirurške okužbe UKC Ljubljana med leti 1996 in 2004. Pogled v prihodnjost pri zdravljenju tkiv / 7. simpozij o ranah, Portorož, 19. do 20. april 2012. 128-132.
7. Frangež I., Smrke D.M. Vpliv fotobiomodulacije z LED diodo na celjenje ran. Metode sodobnega zdravljenja: zbornik predavanj / IV. Konferenca o ranah z mednarodno udeležbo, Portorož, 23.-24. April 2009. 49-53.
8. Frangež I. Amputacija spodnje okončine: primerjava bolnikov s sladkorno boleznijo z bolniki brez sladkorne bolezni. Magistrska naloga. Univerza v Ljubljani: Medicinska fakulteta. Ljubljana, 2009.
9. Papazafiropoulou A., Tentolouris N., Soldatos RP., LIAPIS cd, Dounis E., Kostakis Ag, Bastounis E., Katsilambros N. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1996 to 2005 in a tertiary hospital population: a 3 –year follow – up study. J Diabetes Complications 2009; 23:7- 11.
10. Johannesson A, Larsson GU, Ramstrand N, Turkiewicz A, Wirehn AB, Atroshi I. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population: a 10-year population-based cohort study of initial unilateral and contralateral amputations and reamputations. Diabetes Care 2009; 32:275-80.
11. Dangelser G, Besson S, Gatina JH, Blicke JF. Amputations among diabetic in Reunion Island. Diabetes Metab 2003; 29:628-34.
12. Calle-Pascual AL, Redondo MJ, Ballesteros M, Martinez Salinas MA, Diaz JA DeMatias P, Calle JR, Gil E, Jimenez M, Serrano FJ, Martin-Alvarez PJ, Maranes JP. Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. Diabetes Metab 1997; 23:519-23.
13. The Global Lower Extremity Amputation Group. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe. North America and East Asia Br. J Surg 2000; 87:328-37.

## Kronična rana in svetlobna terapija

*Asist. mag., Frangež Igor, dr. med., dr. dent. med., KO za travmatologijo, UKC Ljubljana*

Kronična rana je tista, ki se ne prične celiti v štirih tednih ali se ne zaceli v osmih tednih. Najpogostejši vzroki za to so okužba, hipoksija, ponavljajoča travma, mrtvine in sistemski vzroki, kot so npr. Sladkorna bolezen, malnutricija in popuščanje imunskega sistema...

Najpogostejše rane na koži in mehkih tkivih so rane na stopalih sladkornih bolnikov, rane zaradi pritiska in golenje razjede zaradi venskega zastoja. Sem uvrščamo tudi onkološke rane in opekline. Zadnja leta strmo narašča število ran zaradi različnih obolenj, predvsem angiopatije in nevropatije pri sladkornih bolnikih in bolnikih z motnjami prekrvitve. To predstavlja velik medicinski ter socialno-ekonomski problem. Dobro je znana doktrina oskrbe kronične rane, ki je v osnovi kirurška, podprta z različnimi medicinskimi oblogami (pomembno je katero oblogo uporabimo glede na vrsto rane, eksudat ...). V podporo (ne pa nadomestilo) ustaljenim postopkom pri oskrbi kronične rane se danes uporabljajo še številne druge metode med katere sodi tudi fototerapija z nizkoenergetskimi viri svetlobe, kot so laserji in LED diode (svetlobo emitirajoče diode). Tako v in vitro kot kliničnih raziskavah rezultati dokazujejo vpliv fototerapije na fibroblaste, sintezo kolagena, celično viabilnost, stimulacijo rastnih dejavnikov, modulacijo vnetja in s tem posledično na celjenje ran. En od sinonimov za fototerapijo je fotobiomodulacija s pomočjo LED ali nizkoenergetskih laserjev. Zadnje čase se vedno bolj uveljavljajo LED, ker so cenejše, energetsko varčnejše, prenosne, lažje za uporabo in imajo širši spekter valovnih dolžin. Pri obravnavi kronične rane z LED so predvsem važni fizikalni parametri in režim obsevanja. Najustreznejša in hkrati najvarnejša valovna dolžina je 630 nm. Kronične rane obsevamo 1 – 3x tedensko. Kadar se obseva maščobno in močno ožiljeno tkivo se absorbira več svetlobe in prodor t takšno tkivo je manjši, zato se priporoča večja gostota moči, da dosežemo enak biološki učinek. Priporočena gostota energijskega toka za stimulacijo kroničnih ran in razjed je od 0,05 do 0,2 J/cm<sup>2</sup>, priporočena gostota moči pa je od 2 – 10 mV/cm<sup>2</sup>, za inficirane rane pa od 3-7 J/cm<sup>2</sup> in od 50 do 80 mV/cm<sup>2</sup>. Prav tako je potrebno upoštevati recipročnost med časom izpostavitve in intenziteto svetlobnega sevanja. Potrebno je upoštevati posebne varnostne ukrepe, kot so obsevanje rane iz razdalje in brez kontakta in razkuževanje izvora sevanja z alkoholom, da se zmanjša možnost kontaminacije.

### Literatura

1. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq HA, Cambier DC. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2003; 18: 95-9.
2. Hawkins D, Heidi A. Phototherapy – a treatment modality for wound healing and pain relief. *African Journal of Biomedical Research* 2007; 10: 99-109.
3. Smrke DM. Rana kot znanstveni problem. V: Smrke DM, editorji. *Sodobni pristopi k zdravljenju akutne in kronične rane. Zbornik predavanj 1. Simpozij o ranah z mednarodno udeležbo; Portorož. Ljubljana: Klinični oddelek za kirurške infekcije, 2006; 18-8.*

# Spremljanje laserskega doplerskega kožnega pretoka ob terapiji kroničnih ran s fotobiomodulacijo z LED

*Doc. dr., Ksenija Cankar, dr. dent. med., Inštitut za Fiziologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani*  
*Asist. mag., Frangež Igor, dr. med., dr. dent. med., KO za travmatologijo, UKC Ljubljana*

## Uvod

Razvoj metod za preučevanje mikrocirkulacije je povzročilo odkritje povezanosti okvarjene mikrocirkulacije z nekaterimi vaskularnimi obolenji in staranjem (1). Tako se je npr. izkazalo, da je pri pacientih z okvarjeno koronarno mikrocirkulacijo prisotna tudi okvara periferne mikrocirkulacije, kar kaže na splošno motnjo delovanja mikrožilja. Te ugotovitve kažejo na pomembnost čim natančnejše analize delovanja mikrovaskularnega sistema.

Zadnjih dvajset let se za preučevanje kožne mikrocirkulacije uporablja neinvazivna laserska doplerska (LD) metoda za merjenje kožnega pretoka v kombinaciji z reaktivnimi testi, kot sta npr.: pookluzijska reaktivna hiperemija po popustitvi arterijskega zažema in lokalna termična hiperemija (2,3,4). Prav tako se pogosto uporablja merjenje LD pretoka v kombinaciji z iontoforezo acetilholina in Na-nitroprusida kot testa za od endotelija odvisno in od endotelija neodvisno vazodilatacijo kožnega mikrožilja (5).

Funkcija kožne mikrocirkulacije je spremenjena tudi v območju rane in se spreminja med njenim celjenjem. Do sedaj so bile narejene številne študije celjenja ran z uporabo LD merjenja pretoka na živalskih modelih (6, 7, 8, 9). Le redke so bile opravljene in vivo pri ljudeh (10, 11, 12).

Do sedaj še ni bila opravljena študija ocene vpliva terapije s fotobiomodulacijo na celjenje ran. Zato je namen naše študije **oceniti vpliv terapije s fotobiomodulacijo na celjenje kroničnih ran s pomočjo merjenja LD pretoka ob robu rane pred in po zaključeni terapiji.**

## Preiskovanci in metode

V dvojno slepo raziskavo smo vključili preiskovance katerih rane na spodnji okončini se ne celijo kljub terapiji v skladu z doktrino. Razdelili smo jih v dve skupini: v skupino, ki je prejela aktivno terapijo in skupino, ki je bila zdravljena s placebo terapijo. Terapija poteka dvakrat na teden, osem tednov. Obe skupini sta primerljivi po starosti in spolu.

Za merjenje kožnega pretoka v mikrožilju smo uporabili laserski doplerski (LD) merilnik pretoka PF4 (sonda 408) znamke Perimed (Stockholm, Švedska). Laserska doplerska metoda merjenja kožnega pretoka izkorišča lastnosti odbitega žarka laserske svetlobe. Ob trku žarka svetlobe s premikajočimi se krvnimi celicami pride do spremembe valovne dolžine svetlobe. Velikost ter frekvenčna porazdelitev te spremembe je povezana s hitrostjo in številom eritrocitov (13). S to metodo ne moremo direktno izmeriti volumskega pretoka krvi, lahko pa določimo indeks kožne perfuzije kot produkt povprečne hitrosti eritrocitov in njihove koncentracije.

Pri bolnikih smo meritve izvajali v mirovanju v ležečem položaju v mirnem, zaprtem prostoru pri termonevtralni temperaturi. Lasersko doplersko grelno sondo smo postavili na rob rane. Na tem mestu smo spremljali LD pretok naprej v mirovanju brez gretja LD sonde in nato na istem mestu med lokalnim gretjem kože z merilno LD sondo. Za test z lokalnih gretjem smo se

odločili, ker med gretjem dosežemo vrednost maksimalne vazodilatacije (14). Meritve smo izvedli pred začetkom terapije ter po zaključeni terapiji s fotobiomodulacijo. Rezultate znotraj skupine pred in po terapiji smo primerjali s parnim t-testom, dobljene vrednosti LD pretoka med obema skupinama pa s t-testom.

## Preliminarni rezultati

Naši preliminarni rezultati kažejo, da se kožni LD pretok na robu rane v mirovanju ni spremenil v nobeni od skupin preiskovancev. Maksimalni LD pretok med gretjem pa se je zvečal le skupini preiskovancev, ki so prejeli aktivno terapijo in ne pri preiskovancih zdravljenih z placebom.

Preliminarni rezultati naše raziskave kažejo, na ugoden učinek terapije s fotobiomodulacijo z LED pri bolnikih z kroničnimi ranami.

## Literatura

1. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1239-46.
2. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 603-12.
3. Maver J, Struelens M. Microvascular reactivity in normotensive subjects with a familial predisposition to hypertension. *Microvasc Res* 2000; 60: 241-8.
4. Roustit M, Cracowski J. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: An insight into methods. *Microcirculation* 2011; 19: 47-64.
5. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 109-16.
6. Karayannopoulou M, Tsioli V, Loukopoulos P et al. Evaluation of the effectiveness of an ointment based on Alkannins/Shikonins on second intention wound healing in the dog. *Can J Vet Res* 2011; 75: 42-8.
7. Hackenbroich Ch, Wagner S, Windhagen H et al. Continual measurement of intramedullary blood perfusion with laser Doppler flowmetry in intact and osteotomized tibiae of rabbits. *Lab Anim* 2008; 42: 305-19.
8. Sagi HC, Papp S, Dipasquale T. The effect of suture pattern and tension on cutaneous blood flow as assessed by laser Doppler flowmetry in a pig model. *J Orthop Trauma* 2008; 22: 171-5.
9. Klemetti E, Rico-Vargas S, Mojon P. Short duration hyperbaric oxygen treatment effects blood flow in rats: pilot observations. *Lab Anim* 2005; 39: 116-21.
10. Häfner HM, Bräuer K, Kneilling M et al. Wavelet analysis of skin blood flow in dermatosurgery using primary closure with tension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 47: 99-109.
11. Mlacak B, Blinc A, Gale N et al. Microcirculation disturbances in patients with venous ulcer before and after healing as assessed by laser Doppler flux-metry. *Arch Med Res* 2005; 36: 480-4.
12. Núñez SC, Nogueira GE, Ribeiro MS et al. He-Ne laser effects on blood microcirculation during wound healing: a method of in vivo study through laser Doppler flowmetry. *Lasers Surg Med* 2004; 35: 363-8.
13. Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Rahman AR. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: its strengths and weaknesses. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 34:457-73.
14. Johnson JM, Kellogg DL Jr. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1229-38.

ZLATI SPONZORJI



SREBRNA SPONZORJA



OSTALI SPONZORJI





## SVETLOBNA TERAPIJA BIOPTRON

Občasno vsak izmed nas trpi zaradi bolečin, mišične napetosti, problematične kože ali pa enostavno zaradi pomanjkanja energije. Zelo pogosto so to le nekateri izmed problemov, s katerimi se spopadamo. Sedaj lahko veliko težav odpravite s svetlobno terapijo BIOPTRON.



## BIOPTRON – VAŠA DRUŽINSKA TERAPIJA

Biopton – svetlobna terapija temelji na starodavni metodi zdravljenja s pomočjo sončne svetlobe in močno napredni tehnologiji in razvoju. Oddaja polarizirano polikromatsko svetlobo, ki združuje vidno in infrardečo svetlobo. Zdravljenje je povsem neboleče in varno za uporabo, brez znanih neželenih stranskih učinkov. Zdravljenje je enostavno, za izvajanje ene terapije pa boste porabili zelo malo časa.

IZBIRATE LAHKO MED RAZLIČNIMI NAPRAVAMI: BIOPTRON Compact III – namenjen predvsem uporabi doma. Naprava je shranjena v posebni embalaži, na voljo kot opcija pa je tudi talno stojalo. BIOPTRON Pro 1 – je namenjen terapiji doma, v bolnišnicah in v terapevtskih centrih. BIOPTRON 2 – namenjen je predvsem za uporabo v zdravstvenih ustanovah. Na voljo so različna stojala, ki omogočajo udobno terapijo.

Proizvedeno v Švici

[www.bioptron.si](http://www.bioptron.si), [www.zepter.com](http://www.zepter.com)

Zepter Slovenica d.o.o., Pohorska cesta 12, 2380 Slovenj Gradec, tel.: 02 88 43 901, faks.: 02 88 43 900, e-naslov: info@bioptron.si.

Informativno prodajni centri Zepter Slovenica d.o.o.:

IPC Slovenj Gradec, Pohorska cesta 12, tel.: 02 88 43 901, 902

IPC Ljubljana, Gregorčičeva 13 a, tel.: 01 422 28 40; IPC Maribor, Mladinska ulica 21, tel.: 02 250 08 60

# periferna in centralna nevropatska bolečina

**LYRICA**<sup>®</sup>  
PREGABALIN

## Pogasi žarenje, ki boli.

### BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**LYRICA 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg trde kapsule; 20 mg/ml peroralna raztopina**

**Sestava in oblika zdravila:** Ena trda kapsula vsebuje 25 mg, 75 mg, 150 mg, ali 300 mg pregabalina. En ml raztopine vsebuje 20 mg pregabalina. Ena trda kapsula vsebuje 35 mg, 8,25 mg, 16,50 mg, ali 33 mg laktoze monohidrata. En ml vsebuje 1,3 mg E218 in 0,163 mg E216. **Indikacije:** Zdravljenje periferne in centralne nevropatske bolečine pri odraslih. Dodatno zdravljenje epilepsije pri odraslih s parcialnimi napadi, s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** 150 do 600 mg na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih, peroralno, s hrano ali brez nje. Zdravljenje se lahko začne s 150 mg na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče odmerke zvečati: *nevropatska bolečina* – čez 3 do 7 dni na 300 mg na dan in čez nadaljnjih 7 dni na 600 mg na dan; *epilepsija* – čez 1 teden na 300 mg na dan, po dodatnem tednu na 600 mg na dan; *generalizirana anksiozna motnja* – po enem tednu na 300 mg na dan, še en teden zatem na 450 mg na dan. En teden pozneje 600 mg na dan. **Ukinitev pregabalina:** odmerek je priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden. **Bolniki z okvaro ledvic:** odmerek je treba prilagoditi. **Bolniki z okvaro jeter:** odmerka ni treba prilagoditi. **Pediatrična populacija:** podatki niso na voljo. **Starejši:** odmerek je treba prilagoditi, če ima bolnik okrnjeno delovanje ledvic. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki z diabetesom, ki pri zdravljenju s pregabalinom pridobijo na telesni masi. Preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom. Nezgodne poškodbe, povezane z omotico in zaspanostjo, izguba zavesti, zmedenost in poslabšanje mentalnih sposobnosti. Izguba, zamegljenost ali druge spremembe ostrine vida, mnoge so bile prehodnega značaja. Primeri odpovedi ledvic. Ukinitve sočasnih antiepileptičnih zdravil in prehod na monoterapijo s pregabalinom. Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja. Krči, vključno z epileptičnim statusom in generaliziranimi krči. Kongestivno srčno popuščanje (večinoma se pojavi pri starejših bolnikih s srčnožilnimi boleznimi, ki dobivajo pregabalin za nevropatsko indikacijo). Zvišana incidenca neželenih učinkov pri zdravljenju centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtenjače. Možna majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja. Zmanjšano delovanje spodnjega GI trakta ob sočasni uporabi z zdravili, ki povzročajo zaprtost. Zloraba zdravila. Možna encefalopatija. Trde kapsule: Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. Peroralna raztopina: Vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Etanol, lorazepam, oksikodon ter zdravila, ki zavirajo osrednji živčni sistem. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med nosečnostjo se ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno. Pri ženskah v rodnem obdobju je potrebna uporaba učinkovite kontracepcije. Dojenje med uporabo pregabalina ni priporočljivo. Ni kliničnih podatkov o vplivu na plodnost pri ženskah. Vpliva na motilneto sperme niso ugotovili. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Lahko povzroči omotico in zaspanost. **Neželeni učinki:** Ponavadi blagi do zmerni. Zelo pogosti (≥ 1/10): omotica in zaspanost. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): zvečanje apetita, evforično razpoloženje, zmedenost, razdražljivost, zmanjšanje libida, dezorientiranost, nespečnost, ataksija, poslabšana koordinacija, tremor, dizartrija, okvara spomina, motena pozornost, parestezije, sedacija, motnje ravnotežja, letargija, glavobol, zamegljen vid, diplopija, vrtoглаvica, bruhanje, suha usta, zaprtje, flatulenca, motnje erekcije, nenormalna hoja, občutek pijanosti, utrujenost, periferni edemi, edemi in zvečanje telesne mase. **Način izdajanja:** Izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 22.11.2011

**Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,  
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855  
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letaška cesta 3c, Ljubljana, Tel: 01 52 11 400

LYR-02-12, "Samo za strokovno javnost!"

# SVETLOBNA TERAPIJA POSPEŠUJE CELJENJE

Oglasno sporočilo

## Ulkus diabetičnega stopala

Hospitalizacija sladkornih bolnikov je v 25 odstotkih primerov potrebna zaradi infekcije ulkusa diabetičnega stopala. Poglavitni zunanji dejavniki za nastanek ulkusa diabetičnega stopala so izguba varovalnih čutil, deformacije stopal in ponavljajoča se travma. Raziskave kažejo, da bo kar 15 % diabetikov v svojem življenju dobilo ulkus diabetičnega stopala. Od teh je v 10 do 30 % primerov potrebna amputacija okončin. V 60 do 85 % vseh primerov amputacij okončin pa gre za posledico ulkusa diabetičnega stopala.

Hkrati je pri diabetikih, ki imajo slabo nadzorovano bolezen porušen tudi imunski sistem. Levkociti, krvne celice, ki varujejo telo, namreč ne morejo več dobro opravljati svoje naloge – odstranjevanja tujkov in mikroorganizmov.

Ulkus diabetičnega stopala se težko celi tudi zaradi porušenihi biokemičnih procesov v organizmu, ki bi morali zagotoviti obnavljanje in regeneracijo poškodovanega tkiva. Ob vsem tem so za ulkus diabetičnega stopala značilne tudi motnje v mikrocirkulaciji, kar povzroča slabši prenos kisika in odstranjevanje škodljivih snovi z območja ulkusa. Vse to vodi k dolgotrajnejšemu vnetnemu procesu in k nastanku kroničnih ulkusov.

## Zdravljenje ulkusa diabetičnega stopala

Večdisciplinarni pristop k zdravljenju ulkusa diabetičnega stopala, ki vključuje preventivne ukrepe, kot so nošenje primerne obutve, zgodnje odkrivanje rizičnih stopal in pravočasno prepoznavanje infekcije ter uporaba postopkov, ki ciljno delujejo na vnetni proces in spodbujajo procese obnavljanja in regeneracije, lahko bistveno zmanjša pojav ulkusa in stopnjo amputacije okončin ter poveča možnosti za ozdravljenje ulkusa diabetičnega stopala.

Številne raziskave in klinične študije so dokazale učinkovitost uporabe polikromatske (vidne in infrardeče), zunajfazne, polarizirane in nizkoenergijske svetlobe Biopton pri zdravljenju kroničnih ran, kot so venski ulkus, razjede zaradi pritiska (dekubitalni ulkus) in ulkus diabetičnega stopala. Taka svetloba pozitivno spodbuja procese obnavljanja in regeneracije ter obrambne procese imunskega sistema; spodbuja delovanje levkocitov, sintezo rastnega faktorja in kolagena, delitev celic veznega tkiva, prekrvitev tkiva in izmenjavo snovi v območju ulkusa, kar vse prispeva k hitrejšemu celjenju ran.

V raziskavi, ki so jo opravili priznani hrvaški zdravniki na Univerzitetni kliniki Vuk Vrhovac in v Klinični bolnišnici Merkur v Zagrebu, je pri standardiziranem terapevtskem protokolu uporaba svetlobe Biopton pri zdravljenju ulkusa diabetičnega stopala delovala v 90,9 % primerov. Ulkusi diabetičnega stopala, ki se dotlej niso zacelili v 2–36 mesecih, so se popolnoma zacelili v času od 2 tedna do 6 mesecev po začetku izvajanja svetlobne terapije. Pri tem so uporabljali medicinsko napravo za svetlobno zdravljenje Biopton Pro, Zepter, Švica, samo enkrat dnevno po 8 minut, pod pravim kotom na razdalji 10 cm od površine ulkusa.

## Drugi načini uporabe svetlobnega zdravljenja

Tudi pri drugih ulkusih (venski ulkus, razjede–dekubitus), ranah (vrezninah, praskah, ugrizih, vbodih itd.) in opeklinah (globoko dermalnih) se je uporaba svetlobne terapije Biopton večkrat na dan (večinoma dvakrat dnevno) pokazala kot izredno učinkovita za hitrejšo in popolnejšo celjenje vseh vrst ran.



Pacient 1-A 28.06.2003



Pacient 1-B 14.07.2003



Pacient 1-C 12.08.2003



Pacient 1-D 02.09.2003

Pomemben je tudi učinek zmanjšanja intenzivnosti bolečine in hkrati tudi zmanjšanja uporabe zdravil proti bolečinam pri indikacijah, kot sta na primer revmatoidni artritis in osteoartritis. Zmanjšanje bolečin in hitrejše celjenje sta klinično potrjena tudi pri športnih in drugih poškodbah, kot so nategnitve, izpahi, zmečkanine, udarci ipd. Zaradi vsebnosti infrardeče svetlobe prihaja do povečane mikrocirkulacije v obravnavanem tkivu, s čimer se pospešuje izmenjava snovi (oskrba s kisikom in odstranjevanje škodljivih snovi) in poveča proizvodnja kolagena. Vse to prispeva h kozmetičnemu učinku zmanjševanja gub in drugih znakov staranja. Hkrati svetloba Biopton povečuje učinke kozmetičnih pripravkov za nego kože, še zlasti kozmetike s posebnim delovanjem, ki vsebuje zdravilne rastline, tako da aktivnim učinkovinam omogoča globlji in širši prodor v tkivo in učinkovitejše delovanje.

Redno osvetljevanje čela s svetlobo Biopton na razdalji 10 cm ob zaprtih očeh ali opazovanje svetlobe na razdalji 60–90 cm ob odprtih očeh ima ob zimski depresiji dokazano antidepresivni učinek. Ta je najizrazitejši, če se izvaja takoj po prebujenju. Izpostavljenost močni svetlobi zgodaj zjutraj namreč pomaga uravnavati nastanek melatonina, »hormona spanja«, in vzpostaviti pravilen cirkadiani ritem, to je cikel menjavanja stanja budnosti in spanja. Avtorica: Anita Bušič

Za več informacij o uporabi svetlobne terapije, se lahko ob delavnikih obrnete na Zepter Slovenica d.o.o., na telefon 02 88 43 901 ali 02 88 43 902, ali pošljete svoje vprašanje na [info@biopton.si](mailto:info@biopton.si).



Pacient 2-A 05.10.2002



Pacient 2-B 02.12.2002

Fizikalne lastnosti naprav Biopton

Valovna dolžina	480–3400 nm
Gostota moči*	40 mW/cm <sup>2</sup>
Gostota energije	2,4 J/cm <sup>2</sup>
Stopnja polarizacije	>95%

\* Na razdalji 10 cm od kože.



**BIOPTRON**  
LIGHT THERAPY SYSTEM by Zepter Group



**zepter**  
INTERNATIONAL  
LIVE LONGER

## DARILNI BON V VREDNOSTI

# 150,00 EUR



**Za nakup naprave za svetlobno terapijo**

- Biopton Pro 1 (z namiznim ali talnim stojalom)
- Biopton 2

Na telefonski številki 02 88 43 901 in 902, ter na e-mail naslovu [info@biopton.si](mailto:info@biopton.si) smo na voljo za:

- naročila,
- dodatne informacije,
- dogovor za obisk našega svetovalca.

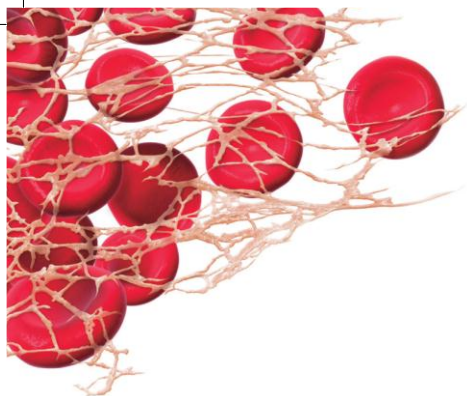
*Vrednost darilnega bona se odšteje od redne maloprodajne cene po trenutno veljavnem ceniku in se ne more kombinirati z nobeno drugo akcijsko ponudbo ali popustom.*

*Za nakup aparata se lahko koristi en darilni bon.*

Veljavnost bona: do 31.12.2012

IPC Slovenj Gradec, Specializirani oddelek prodajalne za prodajo medicinskih pripomočkov, Pohorska cesta 12, 2380 Slovenj Gradec, [www.biopton.si](http://www.biopton.si)





# Fragmin®

(dalteparin)

## BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**FRAGMIN 2.500 i.e., 5.000 i.e., 7.500 i.e., 10.000 i.e., 12.500 i.e., 15.000 i.e., 18.000 i.e., raztopina za injiciranje**

**Sestava in oblika zdravila:** Natrijev dalteparinat, raztopina za injiciranje, napolnjene injekcijske brizge po 2.500 i.e., 5.000 i.e., 7.500 i.e., 10.000 i.e., 12.500 i.e., 15.000 i.e., 18.000 i.e., ter ampule po 10.000 i.e. natrijevega dalteparinata. Jakost zdravila je podana v mednarodnih enotah anti-Xa [i.e.].

**Indikacije:** Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije. Nestabilna bolezen koronarnih arterij (nestabilna angina pectoris in miokardni infarkt brez zobca Q v EKG-ju). Podaljšano zdravljenje simptomatske venske tromboze [VTE] in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom. Preprečevanje koagulacije v zunajtelesnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali kronično ledvično insuficienco. Preprečevanje venskih tromboz ob kirurških posegih in daljša protitrombotična zaščita v primeru ortopedskega kirurškega posega za vstavev endoproteze kolka. Tromboprofilaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj. **Odmerjanje in način uporabe:** Hemodializa in hemofiltracija (glede na obstoj povečanega tveganja za krvavitve): ena i.v. bolusna injekcija s 5.000 i.e. ali i.v. bolusna injekcija 30-40 i.e./kg, potem pa i.v. infuzija 5-10 i.e./kg telesne mase/uro; ali i.v. bolusna injekcija 5-10 i.e./kg telesne mase, potem pa i.v. infuzija 4-5 i.e./kg telesne mase/uro. **Preprečevanje VTE ob kirurških posegih (glede na velikost tveganja):** na dan posega, 1-2 uri pred operacijo, 2.500 i.e. s.c., potem pa 2.500 i.e. s.c. vsako jutro, ali 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. vsak naslednji večer, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, običajno 5 do 7 dni ali dlje. Lahko damo tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 8-12 ur kasneje. Potem vsako jutro damo 5.000 i.e. **Načrtovane operacije kolka:** 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. Lahko tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 4-8 ur kasneje. Možen je tudi pooperativni začetek: 2.500 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. V pooperacijskem obdobju 5.000 i.e. na dan, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, najbolje najmanj 5 tednov po operaciji. Pri uporabi epiduralne ali subarahnoidne anestezije se ga ne sme dati 1 do 2 uri pred operacijo, ampak mora v teh primerih med zadnjim odmerkom zdravila Fragmin in med aplikacijo anestezije miniti 12 ur. Prav tako mora miniti 12 ur med zadnjim odmerkom in odstranitvijo epiduralnega katetra. **Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije:** 200 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan (enkratni dnevni odmerek ne sme presežati 18.000 i.e.) ali 100 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. **Nestabilna bolezen koronarnih arterij:** 120 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. Največji odmerek je 10.000 i.e. vsakih 12 ur. Zdravljenje naj traja najmanj 6 dni. Lahko se nadaljuje s stalnim odmerkom 5.000 i.e., dvakrat na dan ali 7.500 i.e., dvakrat na dan. Celotno zdravljenje naj ne bi bilo daljše od 45 dni. **Bolniki z omejeno mobilnostjo:** 5.000 i.e. subkutano enkrat na dan, na splošno 12 do 14 dni, pri bolnikih z dolgotrajno omejeno mobilnostjo pa tudi dlje. **Bolniki z rakom:** 1. mesec apliciramo 200 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan. Celotni dnevni odmerek ne sme preseči 18.000 i.e. na dan. Od 2. do 6. meseca apliciramo približno 150 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan. Prilagoditev odmerka: S kemoterapijo povzročena trombocitopenija: uporabo zdravila je treba prekiniti [št. trombocitov < 50.000/mm<sup>3</sup>] ali odmerek zmanjšati [med 50.000 in 100.000/mm<sup>3</sup>] in nato znova uvesti v polnem odmerku (> 100.000/mm<sup>3</sup>). V primeru pomembne ledvične odpovedi je treba odmerek prilagoditi. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost natrijevega dalteparinata pri otrocih nista bili dokazani. Razmisлити je treba o merjenju največjih koncentracij anti-Xa približno 4 ure po odmerku; skrbno spremljanje ravni anti-Xa je potrebno pri novorojenčkih. Po uvedbi zdravljenja je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov v zvezi s krvavitvami. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na natrijev dalteparinat, druge nizkomolekularne heparine in/ali heparin ali za katerokoli pomožno snov, akutna gastroduodenalna razjeda, možganska krvavitev, druge aktivne krvavitve, hude motnje strjevanja krvi, septični endokarditis, poškodbe in operacije ČŽS, oči in ušes; epiduralna anestezija ali spinalna punkcija sta kontraindicirani, če se dalteparin sočasno daje v visokih odmerkih. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Trombocitopenija in motnje trombotične, huda jetrna ali ledvična okvara, nenadzorovana hipertenzija, hipertenzivna ali diabetična retinopatija. Zdravljenje z visokimi odmerki dalteparina pri na novo operiranih bolnikih in pri drugih stanjih s sumom na povečano tveganje za krvavitve. Povečano tveganje za nastanek epiduralnih ali spinalnih hematovomov v primeru neuroaksialne anestezije ali spinalne punkcije. Hipokalemija. Le zmerno podaljša čas strjevanja krvi. Kronična in akutna hemodializa. Ne sme se dajati intramuskularno. Pri sočasnem trombolitičnem zdravljenju ni treba prekiniti zdravljenja z zdravilom Fragmin, vendar pa je lahko povečana nevarnost za pojav krvavitve. Klinične izkušnje z zdravljenjem otrok so omejene. Starejši bolniki (še zlasti bolniki, stari 80 let in več) so lahko v okviru terapevtskih odmerkov izpostavljeni povečanemu tveganju za zaplete s krvavitvami, priporočeno je skrbno klinično spremljanje.

**Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Antitrombotiki, nesteroidna protivnetna zdravila, antagonist receptorjev GP IIb/IIIa, antagonist vitamina K, trombolitiki, dekstran, acetijsalicylna kislina, i.v. nitroglicerina, visoki odmerki penicilina, sulfpirazon, probencid, etakrinska kislina, citostatiki, kinin, antihistaminiki, digitalis, tetraciklini, tobačni dim in askorbinska kislina. **Plođnost, nosečnost in dojenje:** Dosedanje izkušnje niso pokazale nobenih dokazov o poškodbah zarodka ali ploda ob zdravljenju matere z nizkomolekularnimi heparini. Majhne količine natrijevega dalteparinata prehajajo v materino mleko. Antikoagulacijski učinek pri dojenčkih je malo verjeten, vendar naj se dalteparin v obdobju dojenja uporablja samo, če koristi za mater odtehtajo morebitno tveganje za dojenčka. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. **Neželeni učinki:** Pogosti (> 1/100 do < 1/10): blaga trombocitopenija (tip II), krvavitve, prehodno zvišanje transaminaz, podkožni hematomi na mestu injiciranja in bolečina na mestu injiciranja. **Pediatrična populacija:** Pričakuje se, da so pogostost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih. Varnost dolgotrajne uporabe dalteparina ni bila dokazana. **Način in režim izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 21.5.2012

**Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

**Pfizer** Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855  
PFIZER, Podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,  
Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

FRA-03-12 "SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST"



- učinkovito olajšanje bolečine in vnetja pri bolnikih z artritidom v odmerku 200 - 400 mg na dan<sup>1</sup>
- dokazano manj zapletov na zgornjih in spodnjih prebavilih<sup>2</sup>
- primerljivo tveganje za srčnožilne dogodke kot pri tradicionalnih NSAR<sup>3</sup>

**CELEBRESX**  
(CELEKOKSIB)  
Izkušnje, ki jim zaupamo

**BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**  
**CELEBRESX® 100 mg in 200 mg trde kapsule**

**Sestava in oblika zdravila:** Ena trda kapsula vsebuje 100 mg ali 200 mg celekoksiba in 149,7 mg ali 49,8 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Simptomatsko zdravljenje osteoartrize, revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa. **Odmerjanje:** **Osteoartriza:** 200 mg enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih; pri bolnikih brez zadostnega izboljšanja lahko 200 mg dvakrat na dan. **Revmatoidni artritis:** 200 mg v dveh deljenih odmerkih, po potrebi se kasneje poveča na 200 mg dvakrat na dan. **Ankilozirajoči spondilitis:** 200 mg enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih; pri bolnikih brez zadostnega izboljšanja lahko 400 mg enkrat na dan ali v dveh deljenih odmerkih. Maksimalni priporočeni dnevni odmerek za vse indikacije je 400 mg. Če po dveh tednih ni izboljšanja, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje. **Starejši bolniki (> 65 let):** 200 mg na dan, po potrebi se kasneje poveča na 200 mg dvakrat na dan; posebna previdnost pri osebah s telesno maso < 50 kg. **Jetna okvara:** Pri zmeri jetni okvari zdravljenje začnemo s polovičnim priporočenim odmerkom. **Ledvična okvara:** Omejene izkušnje pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, zato bolnike zdravimo previdno. **Otroci:** Kontraindiciran. **Slabi metabolizatorji s CYP2C9:** Previdnost pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2C9, odmerek zmanjšati na polovico najmanjšega priporočenega odmerka. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov ali sulfonamide; aktivni peptični ulkus ali krvavitev iz gastrointestinalnega trakta; bolniki, ki so imeli v preteklosti astmo, akutni rinitis, nosne polipe, angionevrotični edem, urtikarijo ali katero drugo alergijsko reakcijo po jemanju acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci COX-2; nosečnost in ženska v rodni dobi (razen, če uporabljajo kontracepcijo); dojenje; huda jetna okvara (serumski albumini < 25 g/l ali Child-Pugh > 10); očistek kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s); vnetna črevesna bolezen; kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV); potrjena ishemična bolezen srca, bolezen perifernih arterij in/ali možganskotična bolezen. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri starejših bolnikih, bolnikih, ki sočasno uporabljajo druge nesteroidne protivnetne ali acetilsalicilno kislino ter pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil. Možne hude jetrne ali kožne reakcije, večših s smrtnim izidom. Celekoksiba se ne sme uporabljati sočasno z neaspirinimi NSAID. Osebe s sporadičnimi adenomatoznimi polipi. Povečano tveganje srčnožilnih obolenj pri večjih odmerkih in daljši izpostavljenosti, zato čim krajše zdravljenje z najmanjšim še učinkovitim dnevним odmerkom. Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčnožilne dogodke (hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) zdravimo le po skrbnem premisleku. Nima vpliva na antitrombotično delovanje. Anamneza srčnega popuščanja, disfunkcija levega prekata ali hipertenzija. Bolniki z edemi zaradi kakšnega drugega vzroka in bolniki, ki dobivajo diuretike ali jih sicer ogroža hipovolemija. Lahko povzroči pojav hipertenzije ali poslabšanje obstoječe hipertenzije. NSAID, vključno s celekoksibom, lahko povzročijo toksične učinke na ledvicah. Hude jetrne reakcije, vključno s fulminantnim hepatitisom, nekroza jeter in odpoved jeter. Hude kožne reakcije, nekatere s smrtnim izidom, vključno z ekfoliacijskim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo ter preobčutljivostne reakcije; prekinitve zdravljenja ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali drugih znakov preobčutljivosti. Lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja. Previdnost pri sočasni uporabi z varfarinom ali drugimi peroralnimi antikoagulansi zaradi možnega pojava hudih krvavitev. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** *Farmakodinamično medsebojno delovanje:* varfarin ali drugi antikoagulansi, diuretiki in antihipertenzivi, lizinopril, ciklosporin ali takrolimus, acetilsalicilna kislina. *Farmakokinetično medsebojno delovanje:* vplivi celekoksiba na druga zdravila: deksketometoran, antidopresivi (liciklirni in zaviralci ponovnega privzema serotoninov), nevroleptiki, antitumorski, metotreksat, litij. *Vplivi drugih zdravil na celekoksib:* Pri znanih slabih metabolizatorjih s CYP2C9 je povečana sistemska izpostavljenost celekoksibu, zato se ne sme sočasno uporabljati z zaviralci CYP2C9. *Hukonazol, rifampicin, karbamazepin ali barbiturati.* **Nosečnost in dojenje:** Kontraindicirano. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Lahko povzroči omotico, vrtoglavico ali zaspanost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (> 1/10): hipertenzija, pogosti (> 1/100 do < 1/10): sinusitis, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, poslabšanje alergije, nespečnost, omotica, hipertenzija, miokardni infarkt, faringitis, rinitis, kašelj, dispepsija, bolečine v trebuhu, driska, dispneja, flatulenca, bruhanje, distagija, izpuščaji, srobenje, gripi podobni simptomi, periferni edemi/zastajanje tekočine. **Način izdajanja zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 1.8.2012 **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

**Literatura:** 1. Celebresx (celekoksib) bistvene informacije povzetka temeljnih značilnosti zdravila, 1.8.2012. 2. Chan FK, Lanas A, Scheiman J et al. Celecoxib versus Omeprazole and Didifenac in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial Comparing a Composite Outcome across the Entire GI Tract (The CONDOR Trial). *Lancet* 2010;377(9778): 173-78. 3. McGettigan P & Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633 - 1644.

NSAR: nesteroidna protivnetna zdravila



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855  
PFIZER, Podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, Ljubljana

CEL-03-12 "Samo za strokovno javnost"



# BFStimulator

FREKVENČNO MODULIRANA FOTOBIMODULACIJA

Zaradi široke uporabe fotobiomodulacije v medicinske rehabilitacijske in kozmetične namene smo v podjetju Votan razvili izdelke, ki vam pomagajo odpraviti vaše težave.

- Odpravlja bolečine
- Pospeši celjenje ran
- Sprošča mišične krče
- Zavira staranje kože
- Pomaga pri revmatskih obolenjih
- Pospeši okrevanje po poškodbi mišic, sklepov in kosti



[info@votan.si](mailto:info@votan.si)

[www.votan.si](http://www.votan.si)

**VOTAN**

Votan d.o.o  
Matjanova pot 5  
1000 Ljubljana  
01 4776 704

Priporoča slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo.



# sorbion

health needs care

## sorbion sachet multi star



### Primarna obloga za rane z zmernim do močnim izločanjem

#### sorbion sachet S

- izjemna vpojnost (200 ml / 10x10 cm) in vezava odvečnega izločka
- odstrani odmrlo tkivo in fibrinske obloge
- zaklene bakterije in s tem prepreči njihovo kolonizacijo
- zmanjšuje neprijetne vonjave

**sorbion sachet multi star** je kombinacija lastnosti **sorbion sachet S** in napredne namestitve oblog. Zaradi posebne oblike obloge **sorbion sachet multi star**, je ta najboljša izbira na predelih telesa kot so **prsti, peta, stopalo, križnica, prsni koš, pazduha, komolec** ali pri **sinusnih ranah**.

Obloga za rane **sorbion sachet multi star** ima večji ekspanzijski prostor.

Notranja blazinica se prosto širi v zunanjo oblogo. To omogoča oblogi za rane **sorbion sachet multi star** največjo možno učinkovitost, še posebno na telesnih predelih, ki so za namestitev običajno oblikovanih oblog bolj zahtevna.

**Ker sorbion tehnologija naredi razliko.**

**Mitral d.o.o.**, Kolodvorska ulica 1, SI-1241 Kamnik  
Tel. 059 952 182 [www.mitral.si](http://www.mitral.si) [info@mitral.si](mailto:info@mitral.si)



**sorbion sachet multi star**  
je na voljo  
v dveh velikostih:



ø 8 cm



ø 14 cm





Specializirana prodajalna z medicinsko tehničnimi pripomočki

*medicinski  
pripomočki*

*ortopedski  
pripomočki*

*terapevtski  
pripomočki*

*ortopedska obutev*

*pomožna zdravila*

*pripomočki za  
diabetike*



**Trgovina:**  
Hrvatski trg 1, 1000 Ljubljana  
tel.: (01) 439 83 00  
email: [trgovina@proloco-medico.si](mailto:trgovina@proloco-medico.si)

Delovni čas poslovalnice:  
od ponedeljka do petka: 9.00 - 18.00  
ob sobotah: 9.00 - 13.00

**Uprava:**  
Trubarjeva 93, 1000 Ljubljana  
tel.: (01) 439 83 03



*antiastmatični  
program*

*antialergijski  
program*

*medicinski  
aparati*

*sanitarni  
pripomočki*

*otroški program*

*kozmetika in  
higijena*

Širok izbor medicinskih pripomočkov v skladu z zahtevami in priporočili



JUNA

JUNA d.o.o.  
Savska cesta 10, 1000 Ljubljana  
T 01 280 32 70, 01 280 32 78  
F 01 280 32 84  
E info@juna.si  
www.juna.si

HARTMANN



pomaga zdraviti.

FMRPLUS.NET

FMR PLUS FIZIKALNA MEDICINA IN REHABILITACIJA D.O.O.

***Pregledi, diagnostika, terapija ter svetovanje pri obolenjih in poškodbah gibalnega sistema.***

**Obsevanje z LED – fotobiomodulacija**

- poškodbah mehkih tkiv (izvini, izpahi, udarnine)
- degenerativnih obolenjih sklepov
- za boljše celjenje pri zlomih kosti
- pri zapletih diabetične bolezni (diabetična polinevropatija)
- za zmanjšanje bolečin v sklepih in hrbtenici
- rehabilitaciji po možganski kapi
- uravnavanju delovanja imunskega sistema
- za izboljšanje mikrocirkulacije v tkivih

**Protibolečinske terapije**

- infiltracija (lokalna protibolečinska injekcija – blokada)
- intraartikularna injekcija (protibolečinska injekcija v sklep – blokada)
- akupunktura
- suhoigelná nevroterapija – zbadanje z iglo v boleče mišične točke

FMR plus, fizikalna medicina in rehabilitacija d.o.o., Dunajska 186, Ljubljana





# Ortholumm

Medicinska svetlobna LED naprava ML5/1



Zaradi široke uporabe fotobiomodulacije v medicinske rehabilitacijske in kozmetične namene smo v podjetju Votan razvili izdelke, ki vam pomagajo odpraviti vaše težave.

Svetlobna terapevtska naprava ORTHOLUMM se uporablja kot podporna terapija medicinski obravnavi ali samostojna terapija.

- Odpravlja bolečine
- Pospeši celjenje ran
- Sprošča mišične krče
- Zavira staranje kože
- Pomaga pri revmatskih obolenjih
- Pospeši okrevanje po poškodbi mišic, sklepov in kosti



info@votan.si  
www.votan.si



**VOTAN**  
Votan d.o.o  
Matjanova pot 5  
1000 Ljubljana  
014776704

Priporoča slovensko združenje za fotomedicino in fotobiologijo.