

## Dermatolojide Işık Yayan Diyot (LED)

Uzm. Dr. Belma Türsen,<sup>1</sup> Prof. Dr. Ümit Türsen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yazışma Adresi:** Dr. Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Zeytinlibahçe, Mersin  
E-posta: utursen@mersin.edu.tr

### Özet

#### Dermatolojide Işık Yayan Diyot (LED)

Işık yayan diyot fotobiyomodülasyon termal olmayan ışık tedavi kategorilerinde yeni bir sistem olarak dermatolojik tedavide yer bulan yeni bir sistemdir. Bu makalede bu teknolojinin gelişimi, kozmetik ve medikal dermatolojide değerlendirilmesi, değişik deri sorunlarında pratik ve teknik kullanımları derlenmiştir. Makalede aynı zamanda değişik deri hastalıklarında tek başına ve/veya tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak veya en iyi fotodinamik ışık tedavisi ve/veya lazer kaynağı olarak kullanım imkanları, özellikli hücre sinyal yolları üzerine değinilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Işık yayan diyot, dermatoloji

### Abstract

#### Light-Emitting Diodes (LEDs) in Dermatology

Light-emitting diode system is the newest category of nonthermal light therapies to find its way to the dermatologic therapy. In this article, we briefly review the literature on the development of this technology, its evolution within cosmetic and medical dermatology, and provide practical and technical considerations for use in various skin conditions. This article also focuses on the specific cell-signaling pathways involved and how the mechanisms at play can be put to use to treat a variety of cutaneous diseases as a stand-alone application and/or complementary treatment modality or as one of the best photodynamic therapy light and/or laser source.

**Keywords:** Light-emitting diode, dermatology

### Giriş

Lazerler dermatolojide pek çok klinik endikasyonda kullanılmaktadır. Lazer teknolojisinde gelişmeler bazı alanlarda önemli tedavi ilerlemeleri sağlamıştır. Özellikle vasküler, pigmente, epilasyon amaçlı lazer teknolojilerindeki gelişmeler çok umut verici sonuçlar doğurmaktadır. Posten ve ark ise düşük seviye lazer tedavisinin hücre proliferasyonunu ve kollajen üretimini arttırarak yara iyileştirmesinde etkili olabileceğini ileri sürmüştür. Bu konuda helyum neon, galyum arsenid lazerler üzerine yara iyileştirici etkileri konusunda yayınların bulunduğu, ancak düşük doz lazer ışığı konusunda yapılan çalışmanın az olduğunu iddia etmişlerdir. Yüksek enerji (10-100 w) lazerlerin yara iyileştirici etkisi üzerine çok sayıda makale bulunmasına, düşük doz lazerler konusunda fazla yayın bulunmamasına karşın, Kanada, Avrupa, Asya gibi bölgelerde değişik amaçlarla nörolojik, şiro-paktik, dental ve dermatolojik hastalıkların tedavisinde yaygın uygulama alanları bulunabilmektedir. Amerika' da ise Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bu teknolojinin kullanım onayı bulunmaktadır. LED

fotomodülasyon tedavisi dünya lazer ve ışık kaynağı piyasasında önemli bir oyuncu olmaya başlamıştır. Fotorejuvenasyon, lazer veya diğer kozmetik uygulama sonrası eritemi önlemek ve akne gibi değişik klinik endikasyonlarda kullanılabilir. Solar tedavi, Danimarkalı doktor ve bilim adamı Niels Ryberg Finsen tarafından keşfedilerek, 1903 yılında Nobel ödülü kazanmasına yol açarak, özellikle lupus vulgaris tedavisine büyük katkıda bulunmuştur. Bu şekilde yapay radyasyon kaynağı olarak fototerapi doğmuştur. Bundan sonra elektromanyetik spektrumun görünür ve kızıl ötesi dalga gibi segmentlerinin faydaları da keşfedilmiştir. Radyan enerjinin uyarıcı etkisinin olduğu 1916 yılında Albert Einstein tarafından belirtilmesinden sonra, 1950'lerde doktor ve elektrik mühendisleri monokromatik radyasyon spektrumu modellerini çalışmaya başlamış ve 1960 yılında da ilk lazer icat edilmiştir. Oftalmolog ve dermatologlar vasküler, pigmente lezyonlar veya kozmetik uygulamalar üzerine uygulanabilirliğini düşünmüşlerdir. Geç 1960'larda ise Endre Mester, Macar doktor, düşük-yoğunluklu ruby lazerin (694

nm) farelerde potansiyel karsinojenik etkileri üzerine çalışmıştır. Sürpriz bir şekilde lazerin kanser yapmadığı, ancak kıl gelişimine faydalı etkileri olduğunu tespit etmiştir. Bu durum düşük seviyede lazer tedavisinin “fotostimülasyon” etkisini gösterip, medikal tıpta yeni bir alan açmıştır. Bu gözlem kırmızı ışığın yara iyileştirici etkinliği üzerine destek sağlayan çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Daha sonra medikal tedavide koheren ışık kaynakları (lazerler) ve non-koheren ışıklar (ışık yayan diyotlar=LED) kaynaklarının kullanımını genişletmiştir. Düşük yoğunluklu lazer ve LED kullanımı değişik medikal durumlarda binlerce hastada kullanılmaktadır. LED fotobiyomodülasyonu nontermal ışık tedavilerinde yeni bir kategori olup, dermatolojik değişik hastalıklarda uygulanmaktadır. Bu alandaki başlangıç çalışmalar temel olarak NASA (Milli Havacılık ve Uzay İdaresi) tarafından yapılmış olup, özellikli dalga boylarındaki ışık kaynaklarının bitkilerin büyümesinde hızlanmaya neden olduğu keşfedilmiştir. Yerçekimsiz ortamda çalışan astronotlar ve yüksek atmosferik ortamda çalışan denizaltı donanma askerlerinde yara iyileşmesi üzerine pozitif etkileri gözlenmiştir. Bu araştırmalar devam ederek güçlü LED kaynakları sonucunda, değişik kozmetik endikasyonlar ve fotodinamik tedavi ışık kaynağı gibi deri kanseri tedavi endikasyonlarında kullanımını doğurmuştur. Daha düşük enerji sarfıyatı ve daha düşük radyasyon etkileri nedeniyle son zamanlarda da lens ayarlanabilir lazer sistemi olarak piyasaya sürülmeye başlanmıştır. Düşük yoğunluklu lazer sistemleri üzerinde özellikle 2010'dan sonra ağrı, yara iyileşmesi, deri rejuvenasyonu, bazı viral hastalıklar, alerjik rinit ve diğer alerji ilişkili hastalıklarda uygulamaları çoğalmıştır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

## LED Teknolojisi

SLED'ler karmaşık yarı ileticiler olarak elektrik akımını inkoheren dar ışın spektrumlarına çevirmektedir ve 1960'larda bulunmasına karşın, en çok alarmlı saatler ve video kamera pil seviyelerini gösterme amacıyla kullanılmıştır. Uzun süre beyaz ışık üretmediklerinden, sadece kırmızı, yeşil ve sarı ışık üretimlerinden dolayı aydınlatma amacıyla kullanılmamıştır. Japonya'da Nichia Kimya kırmızı ve yeşili birleştirerek beyaz ışık üretimi sonucu teknolojide yeni bir alan açmıştır. Endüstri bunu keşfederek,

hızlıca kullanımını patlatmıştır. LED'ler yarı iletken teknoloji temelinde, bilgisayar işlemcileri gibi parlaklık, enerji etkinliği ve uzun ömürlülük gibi kendini yenilemiştir. Işık yayma dalga boyları ultraviyole ışığından infrared ışığına kadar değişik bant aralıklarında (247-1300 nm) oynayabilmektedir. LED ışıkları yarı iletken üreticileri tarafından ayrı bölümlerde üretilmektedir. Örneğin paketlemede LED lenslenmesi, T-pack LED ve yüzey montelemesi ayrı yapılmaktadır. Bu paketler ısı azaltma substansı ile fikse edilip, tüm delik monteleme veya yüzey monteleme yapılabilir. Delik monteleme cihazı t-pack LED olarak bilinir. Levha kısmında paketlenmiş çip, zar olarak adlandırılmaktadır. Otomatize toplama ve yerleştirme ekipmanı, bazı üreticilerce çip ve ekleme şeklinde devre kısımları yaratılarak “tahta üzeri çip” LED ışını sistemi olarak adlandırılmaktadır. Pin veya pet veya LED çipi yüzeyleri iletici baskı akım düzeneğine akenir. T-pack LED toplanması sıklıkla yetersiz olup, yeterli uniform ışık sağlamada, ısı azaltmasında hantal kalmasına, her bir t-pack cihazının birkaç mm boyutundaki hacmine bağlı olarak neden olur. Bununla birlikte bazı uygulamalarda t-pack en uygun, maliyetsiz çözüm de sağlar Ayrıca t-pack gerekli performansı sağlamayabilir ve bu durumda soruna çip yüzeyi çözüm bulabilir. Lazer ve LED arası en önemli farklılık ışık enerjisi salınımı düzeyinde olup, optik güç çıkışları (OPD) arasında bulunmaktadır. LED'lerde çıkış pik gücü milivatlarla ölçülürken, lazerlerde bu vat değerleriyle ölçülmektedir. LED'ler lazerlerle kıyaslandığında aynı dalga boylarında daha düşük verim ve daha düşük enerji çıkışı sağlar. LED'ler doku hasarlama için yeterli güce sahip olmayıp lazerlere göre kazara göz hasarlama riskleri bulunmamaktadır. Görünür/kızıl ötesi LED ışık tedavisi Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından önemsiz riske sahip olarak insanlarda kullanımını onaylamıştır. Lazerlere göre diğer avantajları ise daha geniş alanlara uygulama imkanı nedeniyle, hedeflenen dokularda daha hızlı tedaviye yol açabilirler (4, 5).

## Etki Mekanizması

Bitkilerin klorofil kullanarak güneş ışığını çevirebilme mekanizmaları gibi, LED'ler doğal intraselüler fotokimyasal reaksiyonları da tetikleyebilmektedir. Yaşayan biyolojik sistemler

üzerinde LED yayan fotonlar moleküler kromofor veya fotoakseptörler tarafından emilmelidir. Işık, uygun dozlarda ve dalga boylarında porfirin, flavin ve diğer ışık absorbe eden hücre mitokondri ve hücre membranları tarafından emilir. Fotobiyomodülasyon mekanizmasının artan kanıtları düşündürmektedir ki, hücrel reaksiyon kaskadı başlangıcı mitokondri respiratuvar zincir birleşikleri aktivasyonu ile ortaya çıkar. İki bakır elementli sitokrom C oksidaz solunum zinciri terminal enzimi, kırmızı infrared fotoakseptörleri olduğu düşünülmektedir. İlk absorpsiyon piki kırmızı spektrumda, ikinci pik kızıl ötesi spektrumdadır. Yaklaşık 30 yıl önce, Alman biyokimyacı Otto Warburg, özellikle sitokrom oksidaz reaksiyon sürecini içeren hücre solunumundan sorumlu kritik basamakla ilgili çalışmasıyla Nobel ödülü almıştır. İki kimyasal durum açığa çıkmıştır; karbonmonoksit sitokrom oksidazi, oksijen yerine bağlayarak bloklaya sağlar ve flaş lamba oksijenin tekrar bağlanmasına yol açar. Bugünlerde hücrelerin sıklıkla karbonmonoksit kullandıkları ve daha büyük oranlarda da nitrik oksit sitokrom oksidaza bağlanarak hücre solunumunu engellediği düşünülmektedir. Mitokondri nitrik oksit sentezindeki enzimleri taşır. Bundan dolayı hücreler, solunum enzimlerinin yanı sıra nitrik oksit te üretmektedir. Sitokrom oksidazlar yalnız oksijene değil, nitrik okside de bağlanmaktadır. Bazı alanlarda solunum yavaşlayarak, oksijen çevrimi dağıtılarak, hücre ve dokularda tehlikeli düşük seviyelerde olması engellenir. Ateş böcekleri flaş ışık stratejisini (Atım ve Devamlı Modlar) benzer şekilde kullanmaktadır. Solunum enerji üretirken, aynı zamanda feedback mekanizma oluşturarak hücreleri ve çevresini monitörize etmekten de sorumludur. Solunum bloklanınca, kimyasal sinyaller serbest oksijen veya reaktif oksijen ürünleri oluşturur. Serbest radikaller kötü bir üne sahip olmasına karşın, şimdilerde ise iyi sinyaller olarak düşünülmemektedir. Birçok protein veya transkripsiyon faktörlerinin aktivitesi, en azından kısmen serbest radikallere bağlıdır. Bunlar arasında p53 hücre sinyal yolağı gibi birçok proteinler de bulunmaktadır. Serbest radikal göllenmesinin kontrol altında olması, retrograd yanıt şeklinde mitokondri ve nükleustaki genlerin arasında iletişimi de gösterir. Eğer bu sinyali daha iyi modüle edersek, en önemlisi kollajen metabolizması gibi daha antiaging yaratma amacıyla

hücre yaşamı veya ölümü üzerinde birçok patolojiyi etkileyebiliriz. Son bir çalışmada nitrik oksit çok düşük lazer tedavisiyle cam matrikse eklenmiş hücre sayısı artışı elimine ettiği, bunu da nitrik oksit sitokrom C oksidaza bağlanarak yol açtığı saptanmıştır. Hücrelerin nitrik oksit kullanımı, respiratuvar zincir sürecini düzenler ve hücre hücre metabolizmasında değişikliğe yol açar. Fibroblastlar gibi LED'e maruz hücreler ATP üretimini artırır, tekli oksijen gibi reaktif oksijen ürünlerini düzenler, apoptosis azalması ve önlenmesini sağlayıp, anjiyogenezi uyarır, kan akımını artırır ve transkripsiyon faktörlerini uyarır. Bu sinyal uyarı yolları özellikle fibroblastlar gibi hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu artırır, interlökin ve tümör nekrosis faktör-alfa gibi sitokinler, büyüme faktörleri ve inflamatuvar medyatörlerin modülasyonu sağlar ve anti-apoptoik proteinlerini artışına yol açar. Fotodissokasyon teorisinde nitrik oksit inflamatuvar süreçlerde rol alan önemli bir oyuncudur ve nitrik oksit tarafından sitokrom C oksidaza engel olur. LED tedavisi nitrik oksit fotodissokasyonuna veya solunum zincir aktivitesinden sorumlu sitokrom C oksidaz tekrar oksijen kazanması için ekstrasellüler matrikse müdahale eder. Kutanöz LED-ilişkili özel hücre yolları modülasyonu mekanizmalarını anlamak gelecekte dejeneratif deri patolojilerinin tedavisinde yeni cihazların keşfine yardım edebilecektir (5, 7). Aşağıdaki tabloda LED'in moleküler etkileri üzerine özetleme bulunmaktadır (Tablo 1 ve 2).

### Optimum LED Parametreleri

LED sisteminde farklı kullanımlar için en uygun ışık parametrelerinde biyolojik etkilerle ilişkili sorular bulunmaktadır. Biyolojik etkiler dalga boyu, doz (fluence), şiddet (ışınlama veya yoğunluğun şiddeti), devamlı dalga veya pulse modu gibi ışık parametreleriyle ilişkilidir. Ek olarak klinik olarak sıklık, tedavi aralıkları ve toplam tedavi sayısı gibi faktörler de bulunmaktadır. Etkili LED klinik yanıtı için değişik durumlar tartışılacaktır (5).

### İyi-Absorbe Edilen Derin Penetrasyon Dalga Boyu

LED penetrasyonu, ışık dalga boylarıyla ölçülür ve ölçüsü nanometre (nm) olarak tanımlanmaktadır. Farklı dalga boyları farklı kromoforlara sahip olur

**Tablo 1.** LED ve Düşük Yoğunluklu Lazer Işınının Moleküler Etkileri

Sınıflama	Moleküller	Biyolojik Etkiler
Büyüme faktörleri	BNF, GDNF, FGF, bFGF,	Proliferasyon
	IGF-1, KGF, PDGF, TGF- $\beta$ ,	Farklılaşma
	VEGF	Kemik nodülü oluşumu
İnterlökinler		Proliferasyon
	IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8	Migrasyon
		İmmunolojik Aktivasyon
İnflamatuvar sitokinler	PG-E2, COX-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$	Hızlanma/İnflamasyonda inhibisyon
Küçük moleküller		Hücre fonksiyonunun normalizasyonu
		Ağrı giderme
	ATP, cGMP, ROS, Ca $^{++}$ ,	Yara iyileşmesi
	NO, H $^{+}$	Hüresel aktivite düzelmesi
		Migrasyon
		Anjiyogenez <sup>4</sup>

ve doku üzerinde değişik etkilere yol açar. Dalga boyları sıklıkla ilişkili renklerle adlandırılıp, mavi (400-470 nm), yeşil (470-550 nm), kırmızı (630-700 nm) ve kızıl ötesi (700-1200 nm) ışık olarak sınıflandırılır. Genel olarak daha uzun dalga boyları, dokularda daha derin penetrasyona yol açar. Doku tiplerine göre penetrasyon derinliği, 400 nm de 1 mm den az, 514 nm de 0,5- 2 mm, 630 nm de 1-6 mm ve en yüksek seviyede ise 700-900 nm de oluşmaktadır. Değişik hücre ve doku tipleri, özel dalga boylarında, ışık absorpsiyon özelliği bulunmaktadır. En iyi etki için hedeflenen doku ve hücre için en uygun penetrasyon dalga boyu seçilmelidir. Kırmızı ışık sebace bezler gibi derin lokalize hedefler, mavi ışık epidermiste lokalize aktinik keratoz gibi lezyonların fotodinamik tedavisinde kullanılmaktadır. Çok sayıda fibroblastta ulaşmak için LED tedavisinde derin penetre olan dalga boyları kullanılmalıdır. Örneğin 660 nm de ışık dermiste 2,3 mm derinliğe ulaşır ve bundan dolayı retiküler dermisteki fibroblastları etkiler. Dalga boyu kromofor spektrum absorpsiyonu veya fotoakseptör molekülü LED uygulamasını tespit etmektedir. Sitokrom c oksidaz düşük enerjili ışık tedavisinde 2 absorpsiyon piki gösterip, bunlardan biri kırmızı (660 nm) ve diğeri ise kızıl ötesi (850 nm) dalga boyu spektrumundadır. LED uygulamalarında temel 2 majör dalga boyu bulunur; 600 nm dalga boyunda, damarlara tedavi boyunca bası olmadığında kan hemoglobini

**Tablo 2.** Fotoaktivasyonun Ana Mekanizmaları

Hafif termal (<40°C)	Biyokimyasal	Biyoelektrik	Biyoenjeretik
Sinir uyarımında artış	ATP üretimi artışı NO salınımında artış ROS salınımında artış	Membran bağımlı iyon transport mekanizmalarında artış	Rotasyonel ve vibrasyonel membran elektron moleküllerinde artış
Kapiller dilatasyon artışı	Fibroblast proliferasyon artışı Kollajen ve elastin sentezi	İntrasellüler ekstrasellüler iyon gradient değişiklikleri	Akupunktur meridyen noktalarında uyarım artışı
	Mast hücre degranülasyonu artışı: sitokin, kemokin ve trofik faktörler artar.	Sinaptik aralıkta depolarizasyon artışı ve sinaptik kapıda kapanma	Biyofotonik aktivite artışı
	Makrofaj aktivite artışı (kemotaksi ve alm) ile FGF salınımı	Dorsal boynuz kapı kontrol mekanizmasının aktivitesinde artış, ağrı geçişi yavaşlar ve ağrı kontrolü artar.	
	Epidermis ve dermiste keratinositlerden sitokin salınım aktivitesi artar		
	Opiat ve non-opiat ağrı kontrol bileşikleri (endofin, enkefalin ve dinorfinler) artar		
	RNA/DNA sentezi artar		
	Enzim üretimi artar		
	Süperoksit dismutaz üretimi artar <sup>4</sup> .		

majör foton emilimi yapar. Ayrıca 1000 nm dalga boyunda, su birçok fotonu emerek dermal fibroblastlar gibi spesifik kromoforları azaltır. Bu iki durum, LED' in kullanım alanını belirler (4).

### Akış (Fluence) ve Parlaklık (Irradiance)

Arndt-Schulz yasası, sadece dar bir pencere aralığında, akış ve doz gibi tam parametreler kullanılarak hüresel yanıt elde edilebileceğini belirtmektedir. Optimum hedef doku etkilesini başarmak için LED tedavi kombinasyonlarını uygun yapmak gereklidir. Akış ve doz, cm<sup>2</sup> başına jul (J/cm<sup>2</sup>) olarak gösterilir. Karşılıklı durum kanunlarında doz, şiddet zamanına eşittir. Bu yüzden benzer maruziyette süre azaltılırsa ışık şiddetini arttırmak gerekir. Karşılıklılık durumunda rutin kullanılan LED ve düşük enerjili ışık tedavileri farz edilmektedir. Bununla birlikte LED tedavisinde karşılıklılığı destekleyen bilimsel kanıtlar bulunmamaktadır. Doz karşılıklılığı etkileri yara iyileşme modellerinde incelenmiş olup, parlaklık ve maruziyet zamanı değişikliği, LED tedavisinde spesifik enerji yoğunluğunu etkilemektedir. Pratikte şayet ışık şiddeti (parlaklık) hedefe verilen

**Tablo 3.** Değişik Klinik Uygulamalarda LED Parametreleri

Uygulama	Dalgaboyu (nm)	Tedavi sayısı	Işınlama (mW/cm <sup>2</sup> )	Şiddet (J/cm <sup>2</sup> )	Tedavi zamanı (Dk: sn)	Tedavi aralığı (Saat)	Mod (Pulse/Daimi)
Yara iyileşmesi	660-850 kombinasyon	3-12	50 (minimum)	4	02:40	24-72	Ardışık pulse
İnflamasyon/eritem/ödem (Diffüz tip rozasea, IPL veya karbondioksit lazer sonrası gibi postoperatif eritem)	630-660	3-12	50 (minimum)	4	02:40	48-72	Ardışık pulse
Fotodinamik Tedavi	405-630	3+	50-100	>50	13-45	3 hafta	Devamlı veya pulse
Fotorejuvenasyon	630-660	12	50-100	4	2:40-16	48-72	Ardışık pulse
Güneş yanığı önleme	660-970	7	50	4	2:40-15	24-48	Ardışık pulse veya devamlı
Postinflamatuvar hiperpigmentasyon önleme	870-970	8	50-80	45-96	15-20	24-48	Ardışık pulse veya devamlı
Skar önleme	805-970	Multiple	50-80	45-72	15	24	Devamlı
Fotohazırlama	870-970	3 (Her fotodinamik tedavi öncesi)	>80	72-100	15	Fotodinamik tedavi öncesi 3 hafta	Devamlı
Fotoregülasyon	660-850	Uzun dönem	8-50	4-7.5	5-16	24-48	Ardışık pulse
UV-siz fototerapi	405-850	İnflamatuvar hastalığı bağlı	30-50	27-135	15-45	48	Ardışık pulse veya devamlı

fizyolojik seviyeden düşük ise, parlaklık zamanı uzatılsa bile fotostimülatör etki üretilemez. Üstelik yüksek akış durumunda fotoinhibitör etki de oluşabilir. İlginç olarak benzer akışta, zamanla enerji fotonları biyolojik hedefe aynı yolla ulaşamamaktadır. Bu LED'in biyolojik yanıtını belirgin olarak değiştirebilir. Hücrel aktivasyon için birkaç saniyeden çok, birkaç dakika tedavi uygulamak gerekmektedir. Yoksa doku yanıtı kaybolur ve beklenen klinik düzelme gözlenmez. İdeal tedavi zamanı derinin durumu ve inflamasyon derecesine göre zamanla tedavi aralıklarında değiştirebilmektedir (5).

### Aralıklı (Pulsing) ve Daimi (Continuous) Modlar

Hem aralıklı hem de daimi dalga modları LED cihazlarında mevcut olup, medikal olarak uygulanabilmektedir. Daimi ve aralıklı mod etkisinin farklı süre, aralık, pulse zamanı, pulse aralığı gibi parametrelerle hücrel yanıt üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bugüne kadar yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda tartışmalı sonuçlar alınmıştır. Bir görüşe göre ardışık pulse optik enerji kollajeni devamlı moda göre daha fazla uyandırabilir. Bazı durumlarda ultra-kısa pulse tedavisi, devamlı ışınlamaya göre daha derin dokuya nüfuz edebilir. Bu durum güçlü pulse yeterli foton içerip, kromofor molekülünün üst doku tabakasını uyarıp eksite etmesi ve kendine yol açmasıyla ilişkili olabilir. Üstelik çok uzun pulse hücrel yorgunluğa yol açabilir ve çok kısa pulse ise yetersiz biyolojik

etkiye sahip olabilir. Hedeflenen molekül ve hücreler selektif fototermolizin kendi termal gevşeme zamanlarından daha küçük skaladadır. Nitrik oksit fotodissokasyon teorisi özellikle LED tedavisi boyunca pulse karakteristikleri için kısmen yanıt olabilir. İlginç olarak, ateş böcekleri bu pulse fenomenini kullanmaktadır. Oksijen lusiferil ile reaksiyona girerek ışık flaşı üretir. Flaş kendiliğinden kapanınca hale oluşur. Işık sitokrom oksidazdan nitrik oksit ayrılınca tekrar oksijen bağlanmasına izin verir. Sonra mitokondri oksijen tüketip, lusiferilin diğer bir nitrik oksit dalgası ulaşana kadar yapılmasına izin verir (4).

### Tedaviyi Belirleme ve Tedavi Zamanlaması

Maksimum fizyolojik etkileri elde etmek için çok kesin pozisyonlama veya çalışma aralığıyla, optimum ışık şiddeti sağlamak zorunludur. Doğru pozisyonlama uygun miktarda foton sağlayarak tedavi alanında sıcak veya soğuk spotlardan kaçınma sağlamaktadır. Beklenen hücre yanıtını tetiklemek ve hedeflenen dokuya gerekli olan enerji miktarını vermek fotobiyolojide önemlidir. Şayet yetersiz foton hedefe ulaşırsa, hücrel yanıt olmaz. Bazı LED cihazları 3 mm gibi kesin limitlerde optik pozisyonlama sağlayabilmektedir. Işınlamadan sonra hücrel yanıtlar için bazı endikasyonlar zaman bağımlı olarak bulunur. Son bir çalışmada, ışınlama sonrası direkt olarak ATP oluşumu gibi yanıtlar ortaya çıkarken, hücre proliferasyonu gibi yanıtlar için en

az 24 saat geçmesi gerektiği gösterilmiştir. Bu durum fotodüzenleyici yeterli etkiyi değerlendirmek gibi durumlar için önemlidir. LED tedavisinden sonra her 48 saatte bir kültüre fibroblastların prokollajen-1 upregülasyonu ve metalloproteinaz-1 aşağı regülasyonu gösterdiği bulunmuştur. Işınlama zamanında hücre ve dokulardaki fizyolojik durumlar biyostimülasyon büyüklüğüne bağlıdır. Hasarlı hücre ve dokular, sağlıklı hücre ve dokulara oranla daha fazla LED-yayan fotonlara ve alıcı kromoforlara yanıt verirler. Örneğin, ışık yarada sadece zayıf gelişim gösteren hücrelerde proliferatif etki gösterir. Işık maruziyetinde prokollajen üretimini restore ve stimüle ettiği için, maksimum biyolojik potansiyelde enerji vererek hücre durumları düzelir. Bu durum değişik çalışmalarda gösterilmiştir (5).

## LED Etkileri

LED tedavisi diğer nonablatif termal teknolojiler gibi klinik pratikte yara iyileştirici ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle en sık kullanıldığı bilinmektedir. Farklı LED uygulamaları dalga boyu veya kullanılan kombine dalga boylarına uyumlu olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Farklı klinik uygulama ve farklı parametrelerde kullanımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Literatür taramasında çalışmalarda bulunan farklı sonuçların kullanılan dalga boyu, şiddet, yoğunluk gücü, pulse/devamlı mod ve tedavi zamanlaması gibi tedavi parametrelerinin değişikliği yüzünden ileri geldiği düşünülebilir. Üstelik fotobiyomodülatör etkileri farklı hücre tipleri, ürünler ve hasta tipine göre değişebilir (4, 5, 7). Aşağıda LED uygulama alanları değinilecektir (Tablo 3).

Not: LED tedavileri ultraviyole ve deri travmasından tercihan 1 hafta öncesi uygulanmalıdır. Güneş yanığı, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve skar önleme tedavileri fotoprofilaksi olarak adlandırılmaktadır.

## 1-Yara İyileşmesi ve Sikatris

LED ile yapılan erken dönem çalışmalarda deri lezyonları üzerinde yara iyileştirici özellikleri araştırılmıştır. Görünür/kızılötesi LED ışın tedavileri değişik dalga boylarında rat fibroblast, osteoblast, iskelet kası hücreleri ile insan epitelyal hücrelerinde

hücre çoğalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Yara çapında azalma ve yara kapanmasında hızlanma değişik hayvan modellerinde gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında da deri greftlerinde yara kapanmasında iyileşme ve epitelizasyon artışı yaparak sağladığı belirtilmiştir. LED tedavisi diyabetik, venöz, arteriyel ve basınç ülserlerinde de iyileşmeyi hızlandırıp pozitif destek sağladığı belirtilmiştir. LED tedavileri ablatif karbondioksit lazer yenileme sonrası daha az şişlik, sulantı, krutlanma, ağrı ve uzamış eriteme yol açtığı da gözlenmiştir. Nekrotik deri yaralarını optimum seviyede kapatmak için infrarede yakın spektrumda ışık kullanıldığında MMP-1 gibi matris metalloproteinazları artışı ile debridman etki sağlanmaktadır ve yara remodelingi hızlandırılmaktadır. Lev-Tov ve ark kırmızı ışık LED'lerin fibroblast proliferasyonunda inhibitör etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Böylece sikatris tedavisinde ve diğer proliferatif hastalıklarda etkili bir tedavi sağlayabileceğini düşünmüşlerdir. Erdle ve ark da devamlı dalgalı 670 nm kırmızı ışığın yara iyileşmesi üzerine kılsız farelerde olumlu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. Çalışma sonucunda LED kırmızı ışığın yanık hasarında etkili olmamasına karşın, insizyonel hasarlarda etkili olduğu kanısına varılmıştır. Yine aynı yazarlar 670 nm dalga boylu LED kırmızı ışığın ucuz ve kutanöz yara iyileştirici etkisiyle klinik kullanımın kolay olduğunu ileri sürmüşlerdir. Özellikle yüksek, orta ve düşük dozlarda kırmızı ışık etkili olabilirken, yanık hasarında ise başlangıçta yara iyileştirici özellik saptarken, iler aşamada etkisini yitirdiğini tespit etmişlerdir (8, 9, 10, 11, 12, 13).

## 2-İnflamasyon

Serbest radikallerin subklinik inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. İnflamasyon değişik yollarla oluşabilir. Güneş ışığı veya kimyasallar gibi travmalara maruziyet vücut defans mekanizmasında oksidasyon enzimlerinin üretimine yol açar. LED tedavisi bu gibi lezyonlarda inflamatuvar medyatörlere karşı koyarak yeni tedavi olarak görev alabilir. Son bir çalışmada LED'in potansiyel antiinflamatuvar özellikleri gösterilmiştir. Araşidonik asitle muamele edilmiş gingival fibroblastlar 635 nm ışınlamada COX inhibitörleri gibi PGE2 sentezini inhibe ederek antiinflamatuvar amaçla kullanılabilir. LED fotobiyomodülasyon tedavisi meme kanserli hasta-

**Tablo 4.** Akne de Kullanılan Lazerler ve Hedefleri

Hedef	Lazer
<i>Propionibacterium acnes</i>	UVA/UVB, mavi ışık, mavi-kırmızı ışık kombinasyonu
Sebase bez	Aminolevulinik asit-fotodinamik tedavi, infrared lazer, radyofrekans Dye lazer (PDL), potasyum titanil fosfat (KTP) ve intense pulse ışık
Propionibacterium acnes ve sebase bez (IPL) (22)	

larda radyasyonla ilişkili dermatit ve pulse-dye lazer tedavisinden sonra gelişmiş eritemi geriletmede hızlandırıcı özelliği de tespit edilmiştir. Diffüz roza-sea, keratosis pilaris rubra ve lazer (IPL, karbondioksit) tedavisi sonrası eritemi önleme ve hızlı iyileşmesi amacıyla da LED tedavisi tamamlayıcı olarak uygulanabilmektedir. LED matriks metalloproteinazları azalttığı için, matriks metalloproteinazlarla ilişkili hastalıklarda da kullanılabilir. Lupus eritematosus otoantikör ve immun kompleks üretimi, matriks metalloproteinazlar gibi etyolojide suçlanan faktörlerin bulunduğu otoimmun hastalıklarda, LED tedavi sistemleri MMP inhibisyonuyla lupusla ilişkili inflamasyonu azaltarak kullanılabilir (14).

### 3-Fotorejuvenasyon

Yaşlı fotohasarlı insan derisinde kollajen sentezi MMP ekspresyonu artışıyla birlikte azalır. Bundan dolayı deri yaşlanmasının önlemek ve tedavi etmek için en önemli strateji yeni kollajen sentezinin uyarımı ve MMP azaltımı olmalıdır. Değişik LED kaynakları kullanılarak görünür ışık-kızılötesi ışık spektrumunda in vitro çalışmalarda LED ışığının kollejen sentezini uyarıp, MMP'ları azalttığı gösterilmiştir. LED tedavisinin fibroblast kültürleri, 3. derecede yanık, insan bülleri ve deri biyopsilerinde kollajen üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Klinik çalışmalarda MMP-1 azalmasıyla birlikte kollajen üretimi artışı özellikle fotohasarlı deride gözlenmiştir. Habbema ve ark ise ev tipi kızıl ötesine yakın non-termal lazerleri, deri rejuvenasyonunda denemişlerdir. İnfrarede yakın ışınların epidermise zarar vermeden direkt dermise ulaşarak kaviteasyon ve plazma artışına yol açarak deride remodeling ve rejuvenasyona yol açtığı bilinmektedir. Bu potansiyel olarak güvenli rejuvenasyon yöntemi epidermise zarar vermeden, sosyal zaman kaybına yol açmadan, konvansiyonel ablatif tekniklerle karşılaştırıldığında

**Tablo 5.** Dermatolojide LED Lazer Kullanımı

1. Yara iyileşmesi
2. Fotorejuvenasyon
3. Foto-profilaksi ve foto-önleme
4. Güneş yanığından koruma
5. Post-inflamatuvar hiperpigmentasyondan koruma
6. Skar önlenmesi
7. Foto-düzenleme
8. Ultraviyolesiz fototerapi uygulamaları
9. Fotodinamik tedavi
10. Akne vulgaris
11. Keloidler
12. Kontakt dermatit
13. Dissekan sellülit
14. Rozasea
15. Psoriasis
16. Aktinik keratoz
17. Sellülit
18. Alopesiler
19. Verruka plantaris

etkili bir tedavi yöntemi olarak gösterilmektedir (15, 16, 17, 18).

### 4-Fotoprofilaksi veya Foto-önleme

Fotoprofilaksi travma sonrası deri belirtilerini önlemek için LED'lerin yeni kullanıldığı bir alandır. LED tedavisi ultraviyole öncesi birkaç kez verilebileceği gibi, karbondioksit lazer veya cerrahi gibi travmalardan önce verilirse güneş yanığı, postinflamatuvar hiperpigmentasyon veya hipertrofik sikatris gibi istenmeyen yan etki gelişimini önleyebilmektedir. Ultraviyole öncesi görünür veya kızılötesi ışık uygulamaları fotohasar oluşmasına karşın koruyucu olabilir. Bu yüzden LED tedavisi ultraviyole hasarına karşı deri direncini uyarmaktadır. Ultraviyole öncesi 660 nm LED tedavisi, belirgin olarak eritem gelişimini önlemektedir. Ultraviyolenin hücrel direnci artırması p53 sinyal yolağı vasıtasıyla oluşup, geleneksel güneş koruyucuların kısıtlı etkisini çoğaltır. Bu durum polimorf ışık erupsiyonu veya lupus gibi güneş ışığına anormal reaksiyon gösteren hastalarda faydalı olabilir (18).

### 5-Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon

Postinflamatuvar hiperpigmentasyon özellikle Asyalı ve koyu derili hastalardaki tedavi müdahalelerinde oluşan bir komplikasyondur. Termal lazer uygulamalarında LED tedavisi postinflamatuvar hi-

perpigmentasyonu önleme amacıyla tamamlayıcı tedavi olarak uygulanabilir ve 660 nm LED' in bu amaçla uygulanabildiği gösterilmiştir. Fotoğrafik analiz ve melanin içeriği ölçüm yöntemleriyle LED'in postinflamatuar hiperpigmentasyonu azalttığı veya yok ettiği gösterilmiştir. Özellikle ultraviyole gibi travmalardan 1-2 hafta öncesi 1-8 tedavi uygulandığında daha az pigmentasyon gözlemlendiği tespit edilmektedir. Bu postinflamatuar hiperpigmentasyon durumu dünyamızın %50' den fazlası Asyalı veya koyu derili olması dolayısıyla önemli bir sorundur. Ohi ve ark LED cihazlarının fraksiyonel karbondioksit lazer ablasyon tedavisinden sonra LED kullanımının post-lazer eritemini tedavi ettiğini göstermişlerdir. Özellikle 635 nm dalga boylu LED ışığı post-fraksiyonel karbondioksit lazer eriteminin hem şiddeti hem de süresini azaltabilmektedir (4). Hipertrofik sikatris ve keloidler cerrahi, travma veya akne sonrası oluşabilen, fazla kollajen depolanması ve fibroblastik proliferasyonla seyreden bir tablodur. Kollajen biyosentezi ve degradasyon oranı dengesizliği bu tip sikatrislerin patogeneğinde önemlidir. Son yıllarda IL-6 sinyal yolağının bu süreçte önemli rol aldığı ve bunun inhibisyonunun tedavide hedef olabileceği belirtilmiştir. LED tedavisi IL-6 mRNA seviyelerinde azalma yaptığından dolayı aberran iyileşmeyi önleyebilmektedir. Kontrol tarafa göre LED tedavi edilen grupta daha az sikatris gelişimi gözlenmiştir. Lev-Tov ve ark düşük seviyede infrared LED kullanarak fibroblast proliferasyonunu inhibe etmişlerdir. Kullandıkları LED ışığının şiddetini 80, 160 ve 320 J/cm<sup>2</sup> olarak belirlemişlerdir. Lee ve ark ise 830 nm LED fototerapisinin fare modellerinde yanık üzerinde yara iyileştirici etkisi olduğunu saptamışlardır. LED fototerapinin yara iyileşmesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak hızlandırıcı etkisini göstermişlerdir (15, 16, 17, 18).

## 6-Foto-hazırlık

Hedeflenen dokuya aminolevulinik asit, protoporfirin gibi topikal ajanların daha fazla deriye geçişine izin veren foto-hazırlık diğer bir LED tedavi konseptini oluşturmaktadır. Radyan infrared ftohazırlama deri ısını artırıp por çapında genişlemeye ve pilosebase üniteden verilen topikalın daha fazla emilimine neden olur. Aminolevulinik asit fotodinamik

tedavisinde etkinlik, aminolevulinik asit absorpsiyonu artışıyla önemli bir tedavi yöntemi olmuştur. Radyan infraredle 15 dakika deri ısısında artış (Devamlı dalga, 970 nm, 50 mW/cm<sup>2</sup>, total şiddet 45 J/cm<sup>2</sup>) sonrası aminolevulinik asit fotodinamik tedavisi kistik akne hastalarında belirgin iyileşme sağlayabilmektedir (4).

## Kutanöz Hastalıklarda LED Kullanımı

LED tedavisinin antiinflamatuar etkinliği genel olarak kabul edilmesine karşın alerjik veya iritan kontakt dermatit, atopik dermatit veya rozasea gibi inflamatuvar deri hastalıklarında etkinliği henüz gösterilmemiştir. Genel olarak inflamatuvar akne ve tedaviye dirençli psoriasis üzerine etkinliği üzerine yayınlar bulunmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde ise 830 nm LED fototerapisinin inflamatuvar hücre sayısında önemli azalma sağladığı saptanmıştır (5).

### 1-Kontakt Dermatit

Alfa-hidroksi asit peelingi sonrası gelişen inflamatuvar kontakt dermatit tedavisinde 830 nm LED tedavisi 3 seans şeklinde, 3 günlük boşluklarla, 100 mW/cm<sup>2</sup>, 10 dakika/seans, 60 J/cm<sup>2</sup> dozunda, devamlı moda uygulama ile etkili bulunmuştur (7).

### 2-Dissekan Sellülit

İki saçlı derinin dissekan sellülit olgusunda 830 nm LED fototerapi tedavisi etkili bulunmuştur. Bu olgulara devamlı moda 60 J/cm<sup>2</sup> 4 seans halinde 2 hafta 20 dakika/60 J/cm<sup>2</sup> uygulanmıştır (7).

### 3-Rozasea

Nötrofilik dermatit olan rozaseada ise 10 hafta boyunca 6 seans 20 dakika/60 J/cm<sup>2</sup> uygulama sonrası tamamen düzelme elde edilmiştir (7).

### 4-Akne Vulgaris

Akne vulgaris için medikal topikal ve oral tedaviler bulunmasına karşın, kötü uyum, remisyon sürelerinin değişkenliği, potansiyel yan etkileri gibi nedenlerle hastalar kabul etmeyebilmektedir. Bu yüzden hızlı, güvenli ve yan etkisiz yeni tedavilere ihtiyaç



vardır. Akne sıklıkla güneş ışığına maruz kalınca gerilediği için, lazer ve diğer ışık tedavilerinin minimal yan etkilerle tedavide kullanımına yol açmıştır. Değişik ışık ve lazer cihazları akne de kullanılmakta olup, bunlar arasında titanil fosfat lazer, 585-595 nm dalga boylu pulse dye lazer, 1450 nm diyet lazer, radyofrekans cihazları, intense pulse ışık kaynakları ve 5-aminolevulinik asit veya indosiyanın yeşilinin kullanıldığı fotodinamik tedaviler kullanılabilir. Bu cihazlar Propionibacterium acnes kolonizasyonunu, artmış sebese bez aktivitesini ve kutanöz inflamatuvar aynıtı etkiler (19). Akne kronik pilosebase ünitenin inflamatuvar hastalığı olup, artmış sebese üretimi, pilosebase kanal hiperkornifikasyonu, mikrobiyal flora anormallığı, özellikle duktal Propionibacterium acnes kolonizasyonu ve inflamasyonla karakterizedir. Son moleküler çalışmalarda sebosit biyolojisi, androjenlerin rolü, hiperkeratinizasyon, diyet faktörler, sitokin ve toll-like reseptörlerin açığa çıkarılması potansiyel yeni akne tedavi ajanlarının geliştirilmesine yol açmıştır. Lazer/ışık kaynaklı cihazlar seçilmiş yanıtız veya uyumsuz, antibiyotik direnci gelişmiş hastalarda uygulanabilir. Neredeyse 100 yıldır değişik tipte ışık kaynakları akne tedavisinde uygulanabilmektedir. Bu ışık kaynakları arasında floresan, halojen, ksenon, tungsten lambalar ve son yıllarda da lazerler yer almaktadır. Akne tedavisinde kullanılan cihazlar arasında direkt veya indirekt olarak Propionibacterium acnesi hedefleyen UVA/UVB, mavi ışık, mavi-kırmızı ışık kombinasyonu, sebese bez yapısını değiştiren aminolevulinik asit-fotodinamik tedavisi, infrared lazerler, radyofrekans, ayrıca her ikisini hedefleyen pulse dye lazer, potasyum titanil fosfat lazer ve intense pulse ışık tedavileri yer almaktadır (20) (Tablo 4).

Propionibacterium acnes akne patogeneğinde görevli gram pozitif mikroaerofilik deri bakterisi olup, normal metabolik ve üreme sürecinde endojen porfirin olarak protoporfirin, üroporfirin ve koproporfirin 3 birikimine yol açar. Bu porfirinler ultraviyoleye yakın ve mavi ışık spektrumunda ışık enerjisi absorbe ederler. Bu dalga boylarında ışığa maruziyetle fotosensitizasyonla hayli yüksek reaktif serbest radikaller oluşur ve bakteri parçalanmasına yol açar. Reaksiyondaki tekli oksijen potent okside edici olarak bakteri hücre duvarı lipidlerini parçalar.

Absorbisyon ve fotodinamik eksitasyon için en etkili dalga boyu 400-430 nm arası olmasına rağmen, reaksiyon değişik dalga boylarında da yeterli ışıkta oluşabilir. Darbant ultraviyole, IPL (geniş bant ışık), KTP lazerler (532 nm), PDL (585-595) ve değişik turuncu/kırmızı ışık lazerler veya ışık kaynakları (610-635), Propionibacterium acnes porfirinlerinin absorbisyon piklerinden sorumludur. Akneli hastaların %70 kadarı şikâyetlerinin güneşe maruziyetten sonra azaldığını bildirirken, bu faydalı etkinin ultraviyole, görünür ışık veya her ikisine de bağlı olup olmadığı konusu henüz açık değildir. UVA ve UVB tedavileri faydalı olmasına karşın, potansiyel karsinogenik risk taşıır (21).

*Mavi ve Kırmızı Işık:* Mavi ışık Propionibacterium acnes'in endojen porfirin fotoaktivasyonunda en etkili dalga boyu olup, 407-420 nm bandı en güçlü porfirin fotoeksitasyonuna neden olur. Bununla birlikte mavi ışığın deri penetrasyon derinliği kötüdür. Kırmızı ışık, bununla birlikte sebese bezlere kadar daha derin penetrasyona sahip olup, makrofajlardan inflamatuvar sitokin salınımını etkiler. Işık şiddetiyle Propionibacterium acnesin hayatta kalımı ters orantılıdır. Propionibacterium acnes'in sensitivitesi kısa dalga boylarında en yüksek iken, dalga boyu arttıkça azalmaktadır. Hafif ve orta akne tedavisinde mavi ve kırmızı ışık kombinasyonu ile mavi ışığın tek başına etkili olabildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Çoğu çalışmalar 30-50 sayıda hasta içerip, açık çalışma şeklinde planlanmıştır. Mavi ışıkla inflamatuvar lezyonların kısa dönemde düzelleme gösterdiği şeklinde sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalardan hiçbirinde 12 hafta üzerinde takip yapılmamıştır. Akne temizlenmesi hastalar arasında değişebilmekte ve tedavi kesilmesinden sonra yüksek relapslar bildirilmektedir. Mavi-kırmızı ışık kombinasyonunun tek başına mavi ışık kullanımına oranla etkili olduğu bir çalışmada gözlenmiştir. Lee ve ark ise mavi-kırmızı ışık kombinasyonu LED fototerapisinin deri tipi 4 akneli hastalarda iyileştirici etkide olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle Propionibacterium acnes'in fotodinamik destrüksiyonu ile faydalı olduğu sonucuna varmışlardır. Kuasimonokromatik LED cihazı olarak mavi (415 nm) ve kırmızı (633 nm) ışık modunu tercih etmişler. Tedavi haftada 2 kez 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Noninflamatuvar lezyonlarda %35, inflamatuvar lezyonlarda ise %80'e

yakın azalma tespit etmişlerdir. Cilt tonunda açılma ve deri yapısında düzelme ise tüm 14 hasta tarafından tanımlanmıştır. Sonuçta yazarlar mavi-kırmızı ışık LED fototerapi kombinasyonunu özellikle papülopüstüler akne tedavisinde etkili, güvenli ve ağrısız bir seçenek olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde Goldberg ve Russel mavi (415 nm) ve kırmızı (633 nm) LED fototerapisini hafif ve şiddetli aknesi olan olgularda denemiştir. Konvansiyonel tedavileri hastaların yan etkiler ve nüks oranları nedeniyle pek tercih etmediklerini ileri sürmüşlerdir. Bu amaçla 24 adet deri tipi 2-4 arası olan hafif-şiddetli arası akne vulgarisli hastaya haftada iki kez alterne şekilde 415 nm mavi ışık (20 dakika/seans, 48 J/cm<sup>2</sup>) ve 633 nm kırmızı ışık (20 dakika/seans, 96 J/cm<sup>2</sup>) LED ışık sistemiyle uygulamışlardır. Hastalar her bir seanstan önce hafif mikrodermabrazyon uygulanmıştır. Çalışmayı tamamlayan 24 hastada 4 haftalık takipte lezyonlarda anlamlı olarak %50' ye yakın azalma ve 12 haftalık takipte ise %80 üzerinde lezyon sayısında azalma tespit edilmiştir. Şiddetli aknesi olanlar daha iyi yanıt almışlardır. Yan etkiler minimal ve geçici olarak tespit edilirken, komedonlar inflamatuvar lezyonlar gibi tedaviye iyi yanıt vermemiştir. Sonuçta mavi-kırmızı LED tedavisinin hafif ve şiddetli akne formlarında mükemmel bir tedavi potansiyeli olduğu, ağrısız olup, yan etki riskinin çok düşük olduğu kanısına varmışlardır (22).

*Kızılötesi lazerler:* Non-ablatif yüz derisi rejuvenasyonu için geliştirilmiş olan infrared lazerler dermise penetrasyonu nedeniyle akne tedavisinde yeni ve etkili bir yöntem olmuştur. Dermise ve sebace bezlere hayli değişik dağılım oranlarına karşın, infrared lazerler suyu hedef alır ve dominant kromosferi sebace bezlerdir. Lazer ışığı seçici olarak dermal tabakada sebace bezlerin olduğu bölgede hasar oluşturup akneyi elimine edebilirler. Bu amaçla 1450-1540 nm lazerler kullanılmaktadır (21).

*Fotodinamik tedavi:* Aminolevulinik asit uygulamasından sonra, bu bileşiğin pilosebace ünitelere giderek hem sentezinde protoporfirin 9 üretimiyle fotoaktif olması sonucu sitotoksik tekli oksijen ve serbest radikaller oluşumuyla sonuçlanan tedavidir. Bunun sonucunda sadece Propionibacterium acnes ölümü değil, pilosebace bezin kendisinde de hasar meydana gelir. Fotodinamik tedavide 3 faktör; fotoduyarlan-

dırıcı, ışık ve oksijen gereklidir. Sık kullanılan fotoduyarlandırıcı 5-aminolevulinik asit veya metilaminolevulinat ile daha yeni bileşikler ise indosiyanın yeşili ve indol-3-asetik asittir. Işık kaynakları olarak LED, floresan lamba, IPL (ksenon filtreli flaşlamalar), lazerler ve güneş ışığı kullanılabilir. Akne lezyonlarına bağlı değişen porifirn konsantrasyonu, etkili şiddet, foton dalgaboyu ve ısı gibi faktörlerle Propionibacterium acnes fotoaktivasyonu ile reaksiyon oluşur ve doku oksijenizasyonu değişir. Değişik çalışmalarda fotodinamik tedavilerle faydalı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak kısıtlı çalışmalar olduğu için kontrollü daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte değişik fotodinamik tedavilerle orta ve hafif dereceli akne başarılı sonuçlar elde edilebilmiştir (20).

*Diğer ışık ve lazer tedavileri:* 532 nm yeşil ışık pulse lazer tedavisi (KTP) mavi ışığa göre daha derin penetrasyonu ile minimal yan etkilerle 26 orta şiddette akne etkili bulunmuştur. Yine 32 hastalık orta ve hafif akne serisinde Yılmaz ve ark haftada 1 veya 2 kez 532 nm KTP lazer tedavisini faydalı bulmuştur. Ayrıca 585 nm yeşil ışık yayan PDL akne dilate vasküler inflamasyonu fototermoliz etkisiyle geriletebilir. Seaton 12 haftalık tedaviyle %50 oranında inflamatuvar akne lezyonlarında gerileme gözlemiştir. Ayrıca 595 nm dalga boylu pulse dye lazer ve 1450 nm diyot lazer kombinasyonu ile akne vulgaris ve eritem şikâyeti olan hastaları tedavi etmişlerdir. 1450 nm diyot lazer sebace bezlerde termal koagülasyon ile üst ve orta dermiste 500 µm derinliğe inerek dinamik soğutma sayesinde akne tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenek olabilmektedir. Bir çalışmada %75 oranında akne lezyonlarında azalma sağladığı saptanmıştır. Benzer şekillerde 1540 nm erbiyum lazer tedavisi 2-4 haftalık aralarla 4 kez uygulandığında akne lezyonlarını %78-82 oranında azaltabilir. IPL cihazları da 500-1200 nm dalga boylarında fototermolizle %40-75 civarı akne lezyonlarını azaltabilir. IPL tedavisi genel olarak akne pulse dye lazerlerden etkisiz, mavi-kırmızı LED tedavisine göre ise daha etkili bulunmuştur. İki haftada bir dört seans radyofrekans ve IPL kombinasyonu ise %50 civarı akneli hastalarda etkili olabilmektedir. Monopolar radyofrekans cihazı ise tek başına %75 oranında inflamatuvar akne lezyonlarını azaltabilmektedir. Lazer teknolojilerinde yeni

gelişmeler akneli hastalarda daha etkili ve daha güvenli ışık tedavilerine yol açabilecektir. Gold ve ark ev tipi kullanımı olan mavi-ışık LED tedavisinin hafif ve orta derecede aknesi olan hastalarda etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Mavi-ışık LED tedavisi özellikle inflamatuvar akne lezyonlarında daha hızlı ve daha iyi bir düzelme sağladığını belirtmişlerdir. Sami ve ark akne vulgarisli hastaları pulse dye lazer, intense pulse light ve LED ile karşılaştırarak tedavi ettiklerinde, pulse dye lazerin LED ve IPL tedavilerine göre daha etkili olduğunu, hastalarda %90'dan fazla düzelmeye yol açtığını belirtmişlerdir (22, 23).

### 5-Keloidler

Keloidler fibrotik dokuda aşırı büyüme ile karakterize, defektif yara iyileşmesine bağlı travma bölgelerinde oluşan lezyonlardır. Keloidler boyut, yoğunluk, demarkasyon ve görülme bölgesine göre değişebilmektedir. Hayvan modelleri oluşturulmasına bağlı tam patogenezi bilinmemektedir. Keloidler sıklıkla fonksiyonel, estetik veya psikososyal olara hasta yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Afrika, Hispanik veya Asya kökenlilerde görülme riski artmaktadır. Afrika veya Hispanik kökenli bireylerde keloid veya hipertrofik skar riski %4.5-16 arası değişmektedir. Ek olarak Tayvanlı çocuklarda %0.3-0.6 arası keloid gelişme riski bulunmaktadır. Literatürde 1 olgu serisinde LED fototerapisi kızıl-ötesine yakın 805 nm dalga boyunda kullanılarak, cerrahi ekizyon veya karbondioksit lazer uygulamalarında sonra hipertrofik skar veya keloid gelişme riski değerlendirilmiştir. Başlangıç tedavisini takiben infrared LED cihazı 805 nm dalga boyunda 30 mW/cm<sup>2</sup> dozunda 30 gün boyunca günlük 15 dakika uygulandığında belirgin skar dokusunda düzelme gözlenip, hiçbir yan etki saptanmamıştır. İn vitro çalışmalarda ise LED fototerapisinin hem kırmızı hem de kızıl ötesi dalga boylarında fibroblast proliferasyonunu baskıladığı ve gelecekte keloid tedavisinde uygulanabileceği belirtilmiştir. LED fototerapisi kullanımı keloid skarlarında evde de uygulanabilen, güvenli, ucuz ve yardımcı tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir. Fotodinamik tedavi, keloidler için iyi bir tedavi seçeneğidir. Bu konuda yapılmış olan 3 çalışma bulunmaktadır. Bir tanesinde ALA-PDT, diğer 2 çalışmada ise MAL-

PDT uygulaması yapılmıştır. Olgu bildirisi şeklinde rekürren keloidlerde 5 MAL-PDT uygulamasının keloid boyutu ve volümünü belirgin azalttığı sonucuna varılmıştır. Olgu serilerinde haftalık olarak topikal MAL-PDT 3 kez uygulanmış ve 9 aylık takipler sonunda nüks saptanmış, ayrıca belirgin olarak kaşıntı, ağrı, esneklik, kollajen ve hemoglobin seviyelerinde düzelme saptanmıştır. Retrospektif olgu serilerinde ise keloid veya hipertrofik skar ayırımı yapılmadan non-melanom deri kanseri ekizyonu yapılan alandaki skar düzelmesinde 6 hastada başarılı sonuçlar alınmıştır. Bir uygulamadan sonra düzelme saptamayıp, en az 2-3 uygulamadan sonra etkinlik gözlenmiş olup, ALA-PDT veya MAL-PDT uygulamaları sonrası tedavi öncesi ve sonrası fotoğrafil takip uygulaması yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda ALA-PDT veya MAL-PDT arası ayırım yapılmamıştır. Bu sonuçlar ışığında çok sayıda PDT uygulamaları skar remodelingi için önemli başarı sağlayabildiği gözlenmiştir. Benzer bulgular ALA-PDT uygulanan keloidli 14 hastalık çalışmada da saptanıp, ayda bir kez ALA-PDT ile keloidlerde %50 hastada 3 ay sonunda tam düzelme gözlenmiştir. Klinik veriler kısıtlı olmasına karşın, fotodinamik tedavinin klinik etkinliği, yeni taşıyıcı ve öncü ilaçların geliştirilmesiyle keloid tedavisinde tek başına veya kombine kullanımını arttırabilecektir. Penetrasyon derinliği kısıtlılık sağlayıp, ALA veya MAL'ın yaklaşık 3 mm derinliğe kadar ancak inebilmesi etkili keloid tedavisini sınırlayabilmektedir. Fotodinamik tedavi keloidlere yatkın hastalarda cerrahi ekizyon sonrası profilaktik bir ajan olarak adjuvan kullanılabilirliği de akılda tutulmalıdır (24, 25, 26).

### 6-Psoriasis

Salah ve ark ise mavi fotodinamik tedavisini dirençli, plak psoriasisli hastalarda başarılı bulunmuştur. Bu çalışmada topikal %0.1 metilen mavisi hidrojel uygulanıp, 565 mW LED 670 nm dalga boylu olarak hastaların plaklarına uygulanmıştır. Bu çalışma sonunda 16 psoriasis hastasının lezyonlarında tam temizlenme tespit edilmiştir. Metilen mavisi hidrojin fotodinamik tedavide fotoduyarlandırıcı olarak kullanılmasının etkili ve güvenli olduğunu ve bu tedavinin dirençli plak psoriasisli hastalarda tercih edilebileceğini belirtmişlerdir (27).

## 7-Aktinik Keratoz

Von Felbert ve ark multiple aktinik keratozlu 80 hastada LED kullanarak görünür ışık ve su filtreli infrared kombinasyonu tedavisini uygulamışlardır. Metil aminolevulinat kullandıkları fotodinamik tedavide görünür ve infrared ışını kombinasyonunun daha az ağrılı ve tedavi edici etkide olduğunu göstermişlerdir (28).

## 8-Fotoyaşlanma

Weiss ve ark ının yaptığı çalışmada LED sisteminin yüzey yapısında düzleşme yaparak fotoyaşlanmada faydalı etkilerinin olduğunu bildirmiştir. LED sisteminde verilen termal enerji uygulaması papiller dermal kapiller göllenme ve inflamatuvar sitokin yollarını aktive ettiğini belirtmişlerdir. Tedavi sonrası deri yapısında parlaklık gözlemişler ve epidermiste yüzeysel kollajen artımı sonucu düzleşme sağlamışlardır. Non-termal enerji kaynağı olarak LED sistemini, özellikle IPL ve PDL eritemini azaltmak amacıyla tedavi sonrası rutin uygulamışlardır (18).

## 9-Diğer Potansiyel Uygulama Alanları

Işık tabanlı tedaviler sellülit ve saç dökülmesinde de uygulanabilir. Her iki durumda da tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Genetik, hormonal ve vasküler faktörler etyolojilerinde suçlanmaktadır. Sellülit subkutanöz yağ dokunun dermise herniasyonudur. Işık tedavisinin sellülitte sertleşme yapıp derin dermal kollajeni arttırarak, deride sertleşme ve dermo-subkutiküler bileşkede herniasyona bariyer oluşturarak faydalı olabilir. Son bir çalışmada sellülitin antisellülit jel ve kırmızı/kızıl ötesi LED ışığı kombinasyonuna iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Plantar verrülerde de kırmızı ışık veren LED lazerin etkili olduğu bildirilmiştir. Işık tabanlı tedavilerden LED ve lazerlerin kıl büyümesinde artış ve kıl dayanıklılığında yükselme sağladığı saptanmıştır. Bu etkilerinin kan damarlarında dilatasyon ve kıl follikülüne kan akışında artışla ilişkili olduğu bilinmektedir. Takezaki ve ark ise LED fototerapisinin 630 nm dalga boyu civarında insan T hücre lokal seviyelerinde artış meydana getirdiğini göstermiştir. Kırmızı ışık fototerapisinin dermatolojide pek çok artış gösteren

endikasyonlarda kullanıldığını, yeni kuasimonokromatik 630 nm LED sistemlerinin de benzer şekilde kullanıma girdiğini, ancak immunolojik değişiklikler üzerine insan çalışması yapılmadığını belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda transmisyon elektron mikroskopik incelemede fibroblastlarda hafif fibroplastik değişiklikler gözleyip, hem Th1 hem de Th2 lenfosit sayısında kalitatif PCR inceleme ile artış saptamışlardır (29, 30, 31, 32) (Tablo 5).

## Güvenlik

LED güvenli, nontermal, nontoksik ve noninvaziv bir tedavi ajanı olup, bugüne kadar herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Özellikle epileptik ve fotofobik hastalarda pulse LED kullanımından kaçınmak veya dikkatli uygulamak gereklidir. Myakishev ve ark ise kırmızı ışık LED fototerapisinin kanserli dokularda tümör büyümesine yol açmadığı ve bu şekilde malign lezyonu olan hastalarda LED tedavisini güvenli olduğunu ileri sürmüşlerdir (29).

## Sonuç

Değişik deri sorunlarında LED fotonları subsellüler reaksiyonla etkili olabilmektedir. Güneş ışığından daha güvenli olan bu yeni ışık tedavisi hastalara ağrısız ve yan etkisiz bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Fotobiyojoloji prensiplerinde bilimsel ve klinik yeni çalışmalar ümit vericidir. Gelecekte sınırsız LED tedavileri fotoprofilaksi, fotohazırlama, ev uygulama aparatları, lazer epilasyon, vasküler tedaviler, antiaging şeklinde değişik amaçlı kullanıma açılacaktır. Özellikle lazer epilasyondaki temel sorunlar sarışın, beyaz ve gir saçlardaki kıllar, paradoksal hipertrikoz ve çocuklarda epilasyon uygulamalarıdır. Deri ve kılta yarışmalı kromoforlar oksihemoglobin ve su olup, 690-1000 nm arasında absorpsiyonu azalmakta ve bu konuda geliştirilmesi gereken ışık kaynağına ideal dalga boyunu oluşturmaktadır. Hedeflenen kromoforlar üzerinden hücre aktivasyon çalışmalarında genişlemeler sonucu tek başına veya tamamlayıcı kombine tedavi şeklinde veya sadece fotodinamik tedavi ışık kaynağı olarak kullanımının etkili olup olmayabileceği anlaşılacaktır. Ev tipi LED kullanımı yaygınlaşmıştır. LED tedavi cihaz ve teknolojileri geliştikçe yara iyileşmesi, rejuvenasyon, akne ve fotodinamik tedavi dışında değişik der-

matokozmetik endikasyonlarda kullanımı artabilecektir. Ancak şiddet, atım süresi ve LED ışığı dalga boyu belirlemeleri üzerine çalışmalar yapılmış olması önemli olacaktır. Dermatologların yeni ışık kaynağı ve lazer yaklaşımları epilasyon gibi alanlarda daha ağrısız ve daha etkili tedavi seçeneklerini geliştirebilecektir.

## Kaynaklar

1. Wheeland RG. Clinical uses of lasers in dermatology. *Lasers Surg Med* 1995; 16: 2-23.
2. Sheehan-Dare RA, Cotterill JA. Lasers in dermatology. *Br J Dermatol* 1993; 129: 1-8.
3. Geiges ML. History of lasers in dermatology. *Curr Probl Dermatol* 2011; 42: 1-6.
4. Gold MH. Light-emitting diode. *Curr Probl Dermatol* 2011; 42: 173-180.
5. Cartier H, Le Pillouer-Prost A, Grognard C Light-emitting diodes (LED). *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136 Suppl 6: S351-358.
6. Bucci J, Goldberg D. Past, present, and future: vascular lasers/light devices. *J Cosmet Laser Ther* 2006; 8: 149-153.
7. Kim WS, Calderhead RG. Is Light-Emitting Diode Phototherapy (LED-LLLT) Really Effective? *Laser Therapy* 2011; 20: 205-215
8. Lev-Tov H, Mamalis A, Brody N, Siegel D, Jagdeo J. Inhibition of fibroblast proliferation in vitro using red light-emitting diodes. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1167-1170.
9. Lev-Tov H, Brody N, Siegel D, Jagdeo J. Inhibition of fibroblast proliferation in vitro using low-level infrared light-emitting diodes. *Dermatol Surg* 2013; 39(3 Pt 1): 422-425.
10. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg* 2005; 31: 334-340.
11. Barolet D, Boucher A. Prophylactic low-level light therapy for the treatment of hypertrophic scars and keloids: a case series. *Lasers Surg Med* 2010; 42: 597-601.
12. Lev-Tov H, Brody N, Siegel D ve ark. Inhibition of Fibroblast Proliferation In Vitro Using Low-Level Infrared Light-Emitting Diodes. *Dermatol Surg* 2012; 39: 422-425.
13. Lev-Tov H, Siegel D, Brody N ve ark. LED generated low level light therapy inhibits human skin fibroblast proliferation while maintaining cellular viability. *J Invest Dermatol* 2012; 132: S119.
14. Oh IY, Kim BJ, Kim MN, Kim CW, Kim SE. Efficacy of light-emitting diode photomodulation in reducing erythema after fractional carbon dioxide laser resurfacing: a pilot study. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1171-1176.
15. Lee GY, Kim WS. The systemic effect of 830-nm LED phototherapy on the wound healing of burn injuries: A controlled study in mouse and rat models. *J Cosmet Laser Ther* 2012; 14: 107-110.
16. Habbema L, Verhagen R, Van Hal R, Liu Y, Varghese B. Minimally invasive non-thermal laser technology using laser-induced optical breakdown for skin rejuvenation. *J Biophotonics* 2012; 5: 194-199.
17. Erdle BJ, Brouxhon S, Kaplan M, Vanbuskirk J, Pentland AP. Effects of continuous-wave (670-nm) red light on wound healing. *Dermatol Surg* 2008; 34: 320-325.
18. Weiss RA, Weiss MA, Beasley KL, Munavalli G. Our Approach to Non-Ablative Treatment Of Photoaging. *Lasers Surg Med* 2005; 37: 2-8
19. Rai R, Natarajan K. Laser and light based treatments of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 300-309
20. Goldberg DJ, Russell BA. Combination blue (415 nm) and red (633 nm) LED phototherapy in the treatment of mild to severe acne vulgaris. *J Cosmet Laser Ther* 2006; 8: 71-75.
21. Gold MH, Sensing W, Biron JA. Clinical efficacy of home-use blue-light therapy for mild-to moderate acne. *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13: 308-314.
22. Sami NA, Attia AT, Badawi AM. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 627-632.
23. Lee SY, You CE, Park MY. Blue and red light combination LED phototherapy for acne vulgaris in patients with skin phototype IV. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 180-188.
24. Sakamoto FH, Izikson L, Tannous Z ve ark. Surgical scar remodelling after photodynamic therapy using aminolaevulinic acid or its methylester: a retrospective, blinded study of patients with field cancerization. *Br J Dermatol* 2012; 166: 413-416.
25. Nie Z, Bayat A, Behzad F ve ark. Positive response of a recurrent keloid scar to topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 330-332.
26. Ud-Din S, Thomas G, Morris J ve ark. Photodynamic therapy: an innovative approach to the treatment of keloid disease evaluated using subjective and objective non-invasive tools. *Arch Dermatol Res* 2012; 305: 205-214.
27. Salah M, Samy N, Fadel M. Methylene blue mediated photodynamic therapy for resistant plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 42-49.
28. Takezaki S, Omi T, Sato S, Kawana S. Light-emitting diode phototherapy at 630 +/- 3 nm increases local levels of skin-homing T-cells in human subjects. *J Nippon Med Sch* 2006; 73: 75-81.
29. Myakishev-Rempel M, Stadler I, Brondon P, Axe DR, Friedman M, Nardia FB, Lanzafame R. A preliminary study of the safety of red light phototherapy of tissues harboring cancer. *Photomed Laser Surg* 2012; 30: 551-558.
30. von Felbert V, Hoffmann G, Hoff-Lesch S, Abuzahra F, Renn CN, Braathen LR, Merk HF. Photodynamic therapy of multiple actinic keratoses: reduced pain through use of visible light plus water-filtered infrared A compared with light from light-emitting diodes. *Br J Dermatol* 2010; 163: 607-615.
31. Tierney EP, Goldberg DJ. Laser hair removal pearls. *J Cosmet Laser Ther* 2008; 10: 17-23.
32. Koc E, Dinçer D. Lazerin Dermatolojide Diğer Kullanım Alanları. *Turkderm* 2012; 46: 52-55.