

# Antimikrobiális fotodinamikus terápia (APDT) a fogorvoslásban

## A fotoszenzibilizáció kémiai, biokémiai alapjai

### Bevezetés

A fénysugárzás hatására végbe-menő kémiai reakciókat nevezük fotokémiai reakcióknak. Minden fotokémiai átalakulás kvantumfolyamat. A sugárzás fotonjait a molekulák abszorbeálják, és ezzel energetikai állapotuk is megváltozik. Csak az abszorbeált (elnyelt) fotonok fejtenek ki fotokémiai hatást. A fotokémiai reakcióban részt vevő molekulák viszonyát az elnyelt fotonokhoz képest a kvantumhatásfok fejezi ki (Einstein-féle fotokémiai törvény).

A fotokémiai reakciók az effektusok szempontjából a következőképpen oszthatók fel:

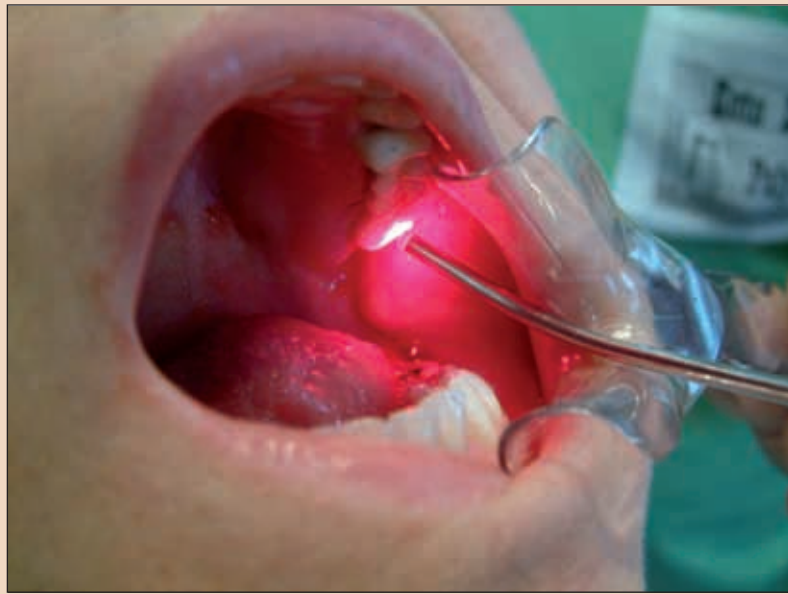
Fény hatására bekövetkező bomlási reakciók (fotolízis): szabad ionok, gyökök jelennek meg.

- Fotoátrendeződési reakciók (izomerizáció, tautoméria): alkalmazása például a fogászati tömőanyagoknál.
- Addíciós reakciók (fotoszintézis, hidratáció, oxigenáció).
- Elektronok fotoátviteli reakciói: fotooxidáció, fotoredukció.
- Szenzibilizált reakciók: ezek normál állapotba visszatérő gerjesztett molekulák részvételével mennek végbe (kémiaiilag nem változnak, a reakció folyamán a sugárzás abszorbeált energiáját adják le).

Az élővilágban a legismertebb fotokémiai reakció a fotoszintézis. Ennek révén a természetben évmilliók óta a Nap fénysugárzásának felhasználásával szervetlen anyagokból szerves anyagok képződnek, miközben a fénysugárzás kémiai energiává alakul.

### Alapelvek, anyagok

Az egyes anyagok (festékek) fényérzékenyítő hatását az orvostudomány az 1940-es évektől kezdte alkalmazni. Például a hematoporfirin-származékok különösen nagy mértékben halmozódnak fel a rosszindulatú tumorsejtekben. Injektálást követően a normál sejtek hamar kiürülnek



a szert, a tumorsejtek azonban hosszabb ideig megkötik. 20–72 órával később megfelelő hullámhosszúságú (lézer)fény sugárnyaláb fotokémiai reakciót indukál, szabad gyökök (elsősorban naszcens oxigén) keletkeznek, amelyek a daganatsejteket elpusztítják.

Ezen az elven alapul a lézerek orvosi alkalmazásának egyik érdekes és különleges területe, a fotodinamikus terápia, angolul photodynamic therapy (PDT).

A fotodinamikus terápia nagy, megoldatlan problémája, hogy a fotoszenzibilizáló anyagok molekulái az esetek egy részében bomlékonyak, a vegyületeket nehéz azonos minőségben reprodukálni.

A hematoporfirinnek több abszorpciós csúcsa is van. Az abszorpciós maximum 395 nm-nél található. A fény intenzitása általában a behatolási mélységgel csökken. A lézersugár legjobb behatolási mélységét a szövetekben 760–800 nm körüli hullámhossznál éri el. Ezért kompromisszumként a 600 nm-es lézert fény terjedt el. A megoldás ígéretes, de még nem tökéletes, további kutatásokra van szükség.

A fotoszenzibilizátor anyag elnyeli a megfelelő hullámhosszúságú fotont, és gerjesztett állapotba kerül. Energiatöbbletétől három módon szabadulhat meg:

- Sugárzás révén leadja.
- Környezetében lévő másik molekulának átadja.
- Ütközés révén oxigénmolekulának átadja.

Terápia szempontjából a két utóbbit van jelentősége. Ha az



oxigénmolekula átveszi az elektront, aktív oxigénné válik, és oxidálja a környezetében lévő molekulákat. A fotoszenzibilizátort kumuláló sejt nekrozisa áll be.

A fogorvosi gyakorlatban a fotodinamikus terápia alkalmazása két fő irányt mutat: az egyik a tumorkezelések, a másik a mikrobák elpusztítása, az antimikrobiális PDT.

Az antimikrobiális fotodinamikus terápia azon alapul, hogy:

- A fénysugárzás hatására keletkező naszcens oxigén a megfelelő patogén mikroorganizmusokban, gombákban stb. aktivizálódjon.
- Az antimikrobiális PDT-ben a fotoszenzibilizáló anyag hármas hatást hoz létre a patogén mikroorganizmusban:

1. Megfesti, megjelöli.
2. Fényérzékennyé teszi.
3. A megfelelő hullámhosszúságú és energiasűrűségű lézert besugárzás hatására elpusztítja.

A biokémiai kutatások sorra a PDT egyre szélesebb alapját képező festék- és biológiai struktúrák kapcsolatát tárták fel:

#### Természetes anyagok:

Furanocumarin (gombákban) – DNS  
Perylenquinonion hypericin – C proteinkináz inhibitor

#### Szintetikus anyagok:

Phenotiazin festékek  
Metilénkék – DNS  
Toluidinkék – plazmamembrán  
Acridin – DNS

#### Ciklikus tetrapyrrolok:

Phtalocyanin  
Porfirin – sejtmembrán

és funkcionális változásokat szenved.

A fotodinamikus terápia szempontjából a festékanyag legfontosabb tulajdonsága az abszorpciós spektrum.

A festékanyagot olyan (lézer)fényvel világítjuk meg, amelynek hullámhossza egybeesik a festék abszorpciós maximumával, és a fotonenergia hatására a festékmolekula gerjesztett állapotba kerül.

A gerjesztett festékmolekula felesleges energiájától sugárzással fotofluoreszcencia vagy fotofoszforeszcencia, vagy sugárzás nélküli átmenettel fizikai, kémiai folyamatok útján szabadul meg.

Ezen utóbbi reakciók képezik a fotodinamikus jelenségek alapját. Ugyanis a sugárzás nélküli átmenet során a triplet állapotba került festékmolekula egy másik triplet molekulának adja át az energiáját. Feltétel: a chromophor energiája nagyobb mint az oxigéné.

A felszabaduló oxigén-szabadgyök erősen toxikus és oxidáló hatású, ezért tud károsodást okozni a sejtmembránban és a nukleinsavakban.

Ez a hatásterületén elhelyezkedő kórokozókra nézve teljes mértékű pusztuláshoz vezet.

Vagyis a lézer és a fotoszenzibilizáló anyag együttesen antimikrobiális hatást képes kifejteni.

Ez a hatás rendkívül kis területre terjed ki, mivel az oxigén-szabadgyök 10 nm-re diffundál, és rendkívül rövid életű, így a sejtkárosodás arra a területre korlátozódik, ahol a festékanyag dúsul és fényhatás éri.

A festékanyagok preferenciálisan a kórokozókban dúsulnak, a sejtfa lipidjeiben lokalizálódnak. A felesleges festéket a környező szövetekről le kell mosni.

A letális fotoszenzibilizáció nem sejt- vagy baktériumfajtaspecifikus. Vagyis válogatás nélkül hatásos az összes anaerob, aerob kórokozókra.

### Alkalmazási példa

A fogorvoslás területén az antimikrobiális PDT-kezelésnél leggyakrabban alkalmazott fotoszenzibilizáló anyagok: toluidinkék, melyet Frentzen a Bonni Egyetemen alkalmaz, valamint a malachitzöld és metilénkék, melyet Yamada a São Pauló-i Egyetemen használ.

Kísérletekben vizsgálták, hogy a malachitzöld (MG) a Staphylococcus aureust mi módon fotoszenzibilizálja, a metilénkék (MB) pedig az Actinobacillus actinomycetemcomitans, a Fusobacterium nucleatumot, a Porphyromonas gingivalist,



	HeNe (632,8 nm)		Dióda (665 nm)		Dióda (830 nm)	
	Lézer* (%)	Lézer+M.kék* (%)	Lézer* (%)	Lézer+M.kék* (%)	Lézer* (%)	Lézer+M.kék (%)
Actinobacillus actinomycetemcomitans	85	13	67	5	52	61
Fusobacterium nucleatum	97	16	61	4	55	50
Porphyromonas gingivalis	102	12	57	0,8	59	42
Prevotella intermedia	98	12	64	0	58	43
Streptococcus sanguis	85	11	60	2	63	44

\* Élő csíraszám

1. táblázat. In vitro kísérletben ötféle parodontopatogén mikroorganizmus élőcsíra-számának változása három különböző hullámhosszú lézerrel történő besugárzást követően, metilénkék festéssel együtt alkalmazva.

a Prevotella intermediát és a Streptococcus sanguist.

Yamada és mtsai páciensekről leoltott és 37 °C-on, 72 órán át inkubált Actinobacillus actinomycetemcomitans 30 mW teljesítményű, 660 nm hullámhosszú GaAlAs-diódalézer-sugárnyalákkal kezelték. Megállapították, hogy 5 perces kezelés után, a malachitzöld szenzibilizálásnál 99,90%-os, a metilénkék szenzibilizálásánál 99,85%-os volt az Actinobacillus actinomycetemcomitans pusztulása. Igazolták, hogy a mikroorganizmusok fotodinamikus inaktiválása hullámhossz- és intenzitásfüggő.

You Chan in vitro kísérletben a parodontopatogén baktériumok egy sorát vizsgálva megállapította, hogy az APDT legtoxikusabb hatása akkor mutatkozik, amikor a fotoszenzibilizáló anyag abszorpciós maximuma egybeesik a megvilágító fény hullámhosszával.

A vizsgált kórokozók:

- Actinobacillus actinomycetemcomitans
- Fusobacterium nucleatum
- Porphyromonas gingivalis
- Prevotella intermedia
- Streptococcus sanguis

A kórokozókat a legjobban a jól összehangolt, vagyis a festék abszorpciós spektrumának maximumával megegyező hullámhossz segítségével lehetett elpusztítani: 665 nm diódalézer és 664 nm abszorpciós maximummal rendelkező festékoldat (1. táblázat).

Az alkalmazási példaként bemutatott tanulmány igazolta, hogy a periodontitisért, periimplantitisért részben felelős Actinobacillus actinomycetemcomitans



mikroorganizmust fotoszenzibilizáló anyaggal és lézerfényvel kombinált noninvazív kezeléssel hatékonyan lehetett elpusztítani.

A lézertechnológia fejlődése sok új klinikai alkalmazási lehetőséget tárt fel. A szoftlázerek területén a klasszikus biostimulációra, fájdalomcsillapításra és sebgyógyulás elősegítésére való felhasználáson kívül új módszert dolgoztak ki ugyanezen készülékek alkalmazására a szájüregi kórokozók leküzdésében. Ez APDT, vagyis antimikrobiális fotodinamikus terápia néven került a szakirodalomba.

Önmagában a kis teljesítményű lézer nem rendelkezik ugyan antimikrobiális hatással, de megfelelő kémiai anyagokkal együtt alkalmazva már hatékony lehet a baktériumok elpusztításában. A tumorok gyógyítása területén már két évtizede sikeresen alkalmazott a fotodinamikus terápia (PDT). Itt a festékkel megfestett tumor az alkalmazott lézerfényvel szemben túlérzékeny válik, és a lézermegvilá-

gítás hatására keletkező naszcens oxigéntől pusztul el.

Az antimikrobiális fotodinamikus terápia ezzel szemben az az eljárás, melynek során egy festék és megfelelő hullámhosszú fény hatására kórokozókat lehet elpusztítani.

Az elmúlt század közepétől az APDT valamelyest feledésbe merült az antibiotikumok területén bekövetkezett nagyívű fejlődés okán. A huszadik század utolsó évtizedeiben előállt, világszerte járványszerűen tapasztalt antibiotikum-rezisztencia felerősítésre ösztönözte az alternatív kutatásokat, és új stratégiák kidolgozására sarkallt.

Mint ismert, a penicillináz-stabil  $\beta$ -laktám antibiotikumok megjelenése után jelentőssé vált a penicillinrezisztencia. Németországban 1980 és 2001 között a rezisztens Staphylococcus-törzsek száma kevesebb mint 5%-ról 20,7%-ra nőtt.

Az antibiotikumok hatásának gyengése különösen szembeütő a parodontális gyulladással járó betegségek népbetegségeként terjedésében. A sulcusváladék alacsony gyógyszer-koncentrációja szintén felelős lehet a kórokozók elleni harc nehézségeiért.

### APDT a parodontális gyulladásokban

A parodontális tasakok kezelésére használt fotoszenzibilizáló anyagoknak 650 és 690 nm között van az abszorpciós maximuma, vagyis a látható vörös tartományban.

Állatkísérletes és laboratóriumi vizsgálatok

Gonsalves és munkatársai patkányok parodontiumában (24 ál-

lat) idéztek elő parodontitist. A módszer a következő volt: 24 kísérleti állat parodontiumába pamutligatúrát vezettek be szimmetrikusan mindkét oldalon a második molárisoknál. Ezek segítségével 3 napon át naponta 1 ml Actinobacillus actinomycetemcomitans szuszpenziót juttattak a parodontiumba. Utána a területet 0,01 vol%-os metilénkékoldattal kezelték, majd 50 másodpercig világították 100 mW-os, 660 nm hullámhosszú lézerrel. Ez 5 J/cm<sup>2</sup> dózist jelent. Az eredmények kiértékelésekor megnézték a csíraszámot az állatoknál történt fogmosás előtt és után, valamint fogmosás előtt, csak PDT alkalmazása során, és fogmosás után alkalmazva a PDT-kezelést.

A mikrobiológiai analízis szerint a baktériumszám-értékek (CFU) fogmosás előtt 30 és 50 voltak; csak fogmosás után ez az



érték 7 nap múlva 10-et mutatott, a fogmosás és PDT együttes alkalmazása után pedig 4-et. A különbség szignifikánsnak mutatkozott t-próba szerint.

Csak fogmosást alkalmazva érzékelhetően csökkent a csíraszám a fogmosás nélküli esetekhez képest a 3. napig, majd a 7. napig konstans maradt. Fogmosás és APDT alkalmazása után drasztikusan csökkent a csíraszám a 3. napig, majd a 7. napig enyhén emelkedett, de jóval alatta maradt a PDT nélkül elért szintnek.

### Klinikai vizsgálatok

Yamada és munkatársai kísérleteket végeztek parodontális megbetegedésekben, periimplantitisben. Kiindulásuk szerint érintett a gingiva, a gyökérce-

ment, a ligamentumok és a csontágy. Itt kialakul egy speciális mikroflóra, Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozók, amelyek közül az Actinobacillus actinomycetemcomitans a parodontopátiák egyik meghatározó eleme. Ez a kórokozó az agresszív parodontitisben a páciensek 85%-ában, míg a krónikus parodontitisben a páciensek 31%-ában kimutatható. Yamada és munkatársai kísérletei során bebizonyosodott, hogy ez a kórokozó malachitzöld, valamint metilénkék és szoftlázerek hatására 99,78%-ban elpusztul az APDT-kezelés hatására. Hasonlóan jó eredményt értek el Porphyromonas gingivalis és Prevotella intermedia esetében is.

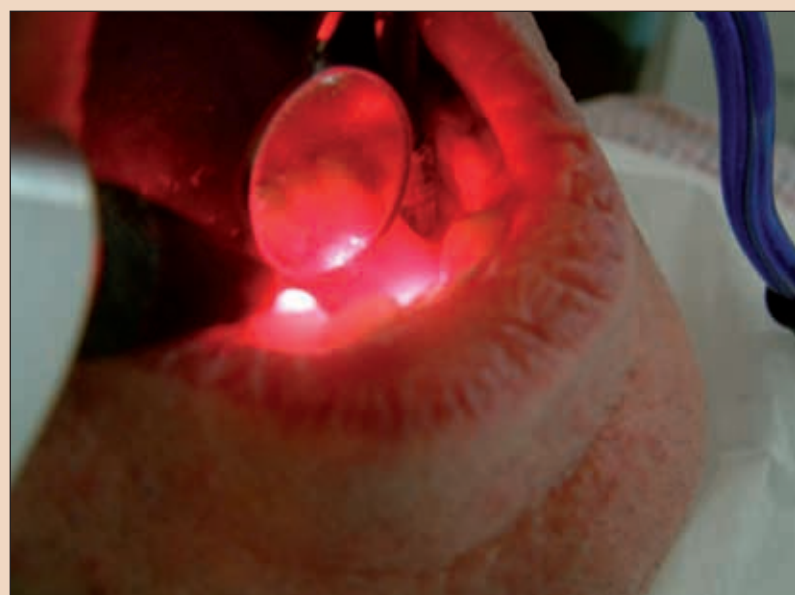
Dörtbudak és munkatársai periimplantitisben az implantátumok felszínének dekontaminációját tűzték ki célul. Kísérleteikben a célkórokozók a parodontitisben és periimplantitisben vezető szerepet játszó Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia és Actinomyces actinomycetemcomitans voltak. A PDT eredményét kvalitatív és kvantitatív vizsgálat elemezte. A kvantitatív analízis szignifikáns kórokozó-csökkenést mutatott ki a vizsgált mikroorganizmusok tekintetében a kék festék és a 690 nm-es lézerfény (7,4 mW, 60 s) hatására. A kezelés hatására a baktériumszám lecsökkenése az eredeti 100%-ról a következő szintre történt: Porphyromonas gingivalis 1%-ra, Prevotella intermedia 1%-ra és Actinomyces actinomycetemcomitans 6%-ra. Vagyis még a legkevésbé reagá-

ló csoportot is 94%-kal sikerült csökkenteni.

Egy másik vizsgálatban egy 30 főből álló csoport vett részt (Dörtbudak és mtsai). A vizsgálatban való részvétel feltétele parodontitis marginalis profunda, 5 mm-nél mélyebb tasakok és radiológiailag kimutatható csontvesztés.

Az APDT hatására mindhárom vizsgált kórokozó (Actinomyces actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Porphyromonas gingivalis) száma szignifikánsan csökkent, a csökkenés nagyobb volt, mint 95%, és a klinikai állapot is nagymértékben javult. Itt is kék festéket és 690 nm-es lézerfényt (7,4 mW, 60 s) alkalmaztak.

A kiindulópont a baktériumok izolált és megtisztított





örökítőanyaga, a DNS, amely sokszorozódás útján válik kimutathatóvá. A vizsgálandó célszekvenct egy enzim, a taq-polimeráz sokszorosítja. A Real Time PCR teljesen automatizált és validált eljárás.

Ez volt az első alkalom, hogy a Rhodamin B-t fotoszenbilizátorként használták. Ennek az anyagnak az a képessége, hogy a fertőzött dentint detektálja, megjelöli, felveheti a lehetőségét a PDT karieszterápiában való felhasználásában – a kóroko-

kevesebb kórokozó volt kimutatható, de hat hónap elteltével csak az APDT után maradt stabilan alacsony a rekolonizáció mértéke. Az APDT esetén a kezelést követő 6. hónapban a maradék baktériumszám 2–4% volt a kiinduláshoz képest, az antibiotikus terápia esetén ez az érték 25–33% között volt a három baktériumnál, az ózonterápiánál 35–40% közötti volt a baktériumok jelenléte, míg a sebészi kezelést követően 34–41% rekolonizációt tapasztaltak.

Dörftbudak és mtsai parodontitisben szenvedő betegeken végzett vizsgálataik során az APDT-kezelés (metilénkék és 665 nm lézer) előtt és után a következő baktériumszám-értékeket találták: az *Actinomyces actinomycetemcomitans* 176-ról 4-re csökkent, a *Prevotella intermedia* 106-ról 0,27-re, a *Prevotella gingivalis* 163-ról 0,43-ra. Az adatok minden baktériumra

alveolus állapotának kiértékelése során: nyugodt, koagulummal telt, fibrin borítja, gennyves váladék, üres fertőzött alveolus, fájdalom – analóg skálán 1-től 100-ig.

Az extractiós seb és az alveolus vizsgálata során azt tapasztalták, hogy az első nap után nem volt jelentős különbség, viszont egy hét elteltével az alveolus állapotában szignifikáns különbség mutatkozott. Abban a csoportban, ahol alkalmazták a fotodinamikus kezelést, 1 esetben jelentkezett dolor postextractionem, alveolaris ostitis, míg a kontrollesz csoportban 13 esetben. Az extractio után alkalmazott PDT hatására a gyulladáshoz elmaradás mellett, a biostimuláció révén, a gyógyulás felgyorsulása (az alveolus kitekélődése, hámosodás) volt tapasztalható.

Neugebauer és munkatársai kiindulásként az irodalmi adatokból megállapítják, hogy a pe-

antibiotikum 31–41%, APDT 6–14%.

Neugebauer és munkatársai azt állapították meg, hogy a mikrobiológiai teszt szerint a legjobb és tartós dekontamináció a fotodinamikus kezelés után érhető el. Tapasztalataikat összegezve: A helyi antibiotikus terápia szisztémás baktérium-szétoszóródást is eredményezhet, ami a szenzibilizáció veszélyét hordozza magában. Az ózonkezelés nehézkes, és egyenetlen felületen korlátozott a hatása. A sebészi beavatkozás jár a legalacsonyabb antimikrobiális hatással és egyben a leggyorsabb rekolonizációval.

Megállapítható tehát, hogy a fotodinamikus kezelés nagyon hatékony a különböző parodontális és periimplantációs kórokozók által előidézett körkékben. Nem fajspecifikus, ezért minden kórokozóra letális hatású. Egyszerűen kivitelezhető, fájdalommentes, és a kiképzett szájhygiénikusok által önálló feladatként végezhető eljárás.

Wilson bizonyította a *Candida albicans* szenzibilizálását és elpusztítását szoftlélzerrel.

Burns közleményében beszámol a kariogén baktériumok szenzibilizálásáról és elpusztításáról a lehetőségéről hélium-neon lézerrel.

Soukos toluidinkék fotodinamikus hatását vizsgálta emberi szájüregi keratinocitákra, fibroblasztokra és *Streptococcus sanguisra*, in vitro kísérletben.

Moritz, Gutknecht és Dörftbudak a parodontitis kezelésére leírt módszertana szerint az eljárás többlépcsős:

1. plakk-kontroll, professzionális tisztítás (scaling&root planning),
2. szisztémás antibiotikumok – kezeléskiegészítésként,
3. sebészi kezelés dióda sebészi lézerrel.

Itt a célkitűzés a sebészi lézerrel a tasakban a benne lévő összcsíraszám radikális csökkentése.

Wilson és mtsai írták le, hogy a szubgingivális plakk parodontális kórokozói fotodinamikus kezeléssel úgy pusztíthatók el, hogy a környező szöveteket nem éri sem citotoxikus, sem pedig hőhatás.

Frentzen hívja fel a figyelmet arra, hogy a jövő fogászatában egy sor baktériumok által keltett kórkép kezelésében egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert a lézerek a PDT révén. Kísérletsorozatokat bizonyítják, hogy az APDT devitalis, steril plakkot eredményez. Ez a magyarázata, hogy mind a fogágybetegségek egyik elvileg új megközelítését jelentheti a továbbfejlesztése. Már a jelen tudásunk szerint is eredményesen alkalmazható az APDT a következő területeken:

1. Biofilm-menedzsment
2. Endodontia (gyökérszatórna-dezinfekció)
3. Parodontális kezelések
4. Implantológia (periimplantitis)
5. Kariológia (prevenció, kezelés)



#### A vizsgált kórokozók:

- *Actinomyces actinomycetemcomitans*
- *Prevotella intermedia*
- *Porphyromonas gingivalis*
- *Bacterium forsythus*
- *Treponema denticula*
- *Fusobacterium nucleatum*

Az eljárás kimutathatósági határa 100 baktérium/sejt kórokozónként.

Neugebauer és mtsai tiazin alapú fotoszenzibilizátorral kísérleteztek. 660 nm lézerfényvel 1 percig világították meg a szenzibilizált területeket. Fogextrakció előtti APDT alkalmazása eredményeként szignifikánsan csökkent az alveoláris ostitisek száma, és javult az alveolusszél regenerációs készsége. 6 hónap után is 85%-nál kisebb volt a rekolonizáció.

zók hatástalanítása in situ történik –, lehetővé téve a fogszövet konzerválását.

2004-ben Karapetian egy összehasonlító tanulmányt készített, melyben négy módszer szerepelt a periimplantitisben szenvedő betegek esetében a parodontopatógen kórokozók leküzdésére: APDT (Helbo-eljárás, metilénkék és 665 nm lézer), antibiotikus terápia (Atridox), ózonterápia, sebészi kezelés (feltárás, excochleatio).

#### A vizsgált baktériumok a következők voltak:

- *Actinomyces actinomycetemcomitans*
- *Prevotella intermedia*
- *Porphyromonas gingivalis*

Az eredmény azt mutatta, hogy minden eljárás során három hónap után szignifikánsan



vonatkozóan szignifikánsan alacsonyabbak voltak.

Dörftbudak Kneiss, Bernhardt, Haas, Mailath-Pokorny a foghúzások után jelentkező alveolitis és dolor postextractionem megelőzésére a klasszikus protokoll (atraumatikus eljárás, helyi vagy szisztémás fájdalomcsillapítás, fertőtlenítés) mellett nagyon jó eredménnyel bevezette a fotodinamikus kezelést. 100 pácienszt vizsgáltak mindkét oldali extractiós indikációval (150 állcsont és 260 extrahált fog). A foghúzás után a páciensek egyik csoportja APDT-kezelésben részesült (metilénkék és 665 nm lézer), míg a kontrollesz csoport nem.

Vizsgálták minden páciensnél a sérüléseket (enyhe, súlyos, akut gyulladás jelei stb.) az

riimplantitisek esetében is ugyanazok a kórokozók a felelősek a gyulladás kialakulásáért, mint a parodontopátiáknál. 25 páciens és 32 implantátum esetében kialakult periimplantitis gyógyítása során négy terápiás módszer eredményességét vizsgálták – sebészi kezelés, ózonterápia, antibiotikus kezelés (Atridox) és APDT (metilénkék és 665 nm lézerfény).

Három baktériumtípust vizsgáltak: *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*. A követéses vizsgálatban a 6 hónapos periódus elteltével kapott baktériumrekolonizációt reprezentáló értékek a kiindulási 100%-hoz képest a következők voltak: a sebészi terápia után 93–96%, ózonterápia 45–48%,

