

ZDRAVLJENJE S SVETLOBO – FOTOTERAPIJA PHOTOTHERAPY

asist. Nataša Puzić, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

Izvleček

Izhodišča:

Fototerapija je fizikalna metoda, ki jo uporabljajo za spodbujanje celjenja ran. Laserje, ki proizvajajo koherentno svetlobo, v zadnjih letih v klinični praksi vse pogosteje nadomeščajo diode LED (light-emitting diode), ki proizvajajo nekoherentno svetlobo, ki je lahko tudi monokromatska. Želeli smo ugotoviti učinkovitost zdravljenja s fototerapijo in kako močni so dokazi za uporabo le-te.

Metode:

Sistematično smo pregledali literaturo o učinkovitosti zdravljenja s fototerapijo v podatkovnih zbirkah: Medline, Cochranovi bazi sistematičnih pregledov, Ebscohost in PEDRO za vsa dosegljiva leta do 2010.

Rezultati:

Za fototerapijo, ki ni terapija z laserjem, terminologija ni poenotena in obsega več kot deset različnih ali različno kombiniranih izrazov. Največ raziskav o učinkovitosti fototerapije je na področju celjenja ran. Večina poskusov je narejenih na celicah oz. celičnih kulturah in na živalih. Malo je kakovostnih poskusov o učinkovitosti fototerapije pri ljudeh. Rezultati poskusov in vitro in raziskav na živalih so pokazali, da fototerapija stimulira celično aktivnost in celjenje ran. V poskusih o uporabi fototerapije za celjenje ran pri ljudeh je veliko neskladnosti pri izbranih parametrih za fototerapijo. Ni pa dovolj kakovostnih raziskav, ki bi potrdile učinkovitost uporabe fototerapije pri akutnih in kroničnih okvarah mehkih tkiv in sklepov.

Zaključki:

Potrebno bi bilo narediti dobro načrtovane klinične raziskave z določenimi protokoli, da bi ugotovili, ali je zdravljenje s fototerapijo učinkovito, in da bi jo lahko vključili v doktrinarno oskrbo ran.

Ključne besede:

fototerapija, LED (light-emitting diode), rane

Abstract

Background:

Phototherapy is a physical method used for stimulation of wound healing. Lasers producing coherent light are lately being replaced by LED (light-emitting diode) producing noncoherent light that can also be monochromatic. The aim was to determine the value of phototherapy and the level of evidence for its use.

Methods:

The Medline database, Cochrane Database of Systematic Reviews, Ebscohost and PEDRO databases were systematically searched using multiple search terms related to phototherapy.

Results:

For phototherapy excluding laser therapy, the terminology is not uniform and comprises over ten different terms. The majority of research is performed in the field of wound healing. The results of numerous in vitro and animal investigations suggest that phototherapy stimulates cell activity and promotes tissue repair. Reports of human clinical trials are relatively few. There is inconsistency of selected treatment parameters amongst studies testing the effect of phototherapy on wound healing. For other pathologies, there is not enough evidence to support the use of phototherapy.

Conclusions:

Further well-designed research trials are required to determine protocols and the true value of phototherapy in routine wound care.

Keywords:

phototherapy, LED (light-emitting diode), wound

UVOD

Zdravljenje s svetlobo ali fototerapija je fizikalna metoda, pri kateri uporabljamo svetlobo ultravijoličnega, vidnega ali infrardečega spektra. Fototerapija je dokazano učinkovita pri zdravljenju neonatalne zlatenice in luskavice, pri katerem uporabljajo ultravijolično svetlobo, ter pri zdravljenju določenih motenj spanja s svetlobo vidnega spektra (1-3). Za fototerapijo uporabljamo laserje, diode in druge vire svetlobe.

Kronične rane so velik medicinski in socialno-ekonomski problem. Njihovo število s staranjem prebivalstva v zadnjih letih narašča, hkrati pa narašča tudi število akutnih ran zaradi poškodbe (4). Možna podpora doktrinarni obravnavi rane, ki obsega kirurško oskrbo in uporabo sodobnih oblog, je tudi terapija s svetlobo. Svetlobna terapija z nizkoenergijskimi laserji (LLLT – low level light therapy) je že uveljavljena metoda za pospeševanje celjenja ran (5). Laserji proizvajajo svetlobo, ki je koherentna, monokromatska, točkasta, visoko intenzivna. V zadnjih letih jih vedno pogosteje nadomeščajo diode LED (light emitting diode), ki imajo pred laserji določene prednosti (8). So cenejše, energetske varčnejše, prenosne, lažje in varnejše za uporabo, z njimi lahko obsevamo večjo površino, omogočajo krajši čas aplikacije pa tudi valovne dolžine kateregakoli dela svetlobnega spektra (380-780 nm). Svetloba, ki jo oddajajo, je nekoherentna, z uporabo ustreznih filtrov je lahko monokromatska (4).

Celjenje ran je zapleten proces, tako na lokalni kot na sistemski ravni (6). Dokazani so splošni učinki svetlobe na molekularni, celični, tkivni in sistemski ravni (7). Terapevtski učinek svetlobe na živi organizem imenujemo fotobiomodulacija (8).

Kontraindikacije za terapijo s svetlobo so malignomi, epilepsija, nosečnost, področje oči, endokrinih žlez – zlasti ščitnice, obsežne krvavitve, nagnjenost h krvavitvam, fotosenzibilizacija, področja hipesteziije, kaheksija, sindrom izgorevanja, področje ravnega hrustanca in nezaraščenih fontanel pri otrocih (4, 9).

S sistematičnim pregledom literature smo želeli ugotoviti, kako močni so dokazi za učinkovitost fototerapije.

METODE

Sistematično smo pregledali literaturo v različnih podatkovnih zbirkah: Medline, Cochranovi podatkovni zbirki sistematičnih pregledov, Ebscohost in PEDRO za vsa dosegljiva leta do 2010 z različno kombiniranimi ključnimi besedami. Pregledali smo tudi poglavja iz učbenikov s tega področja in reference iz člankov in učbenikov.

Raven dokazov je v članku opredeljena po tipologiji Muir Gray (10), priporočila pa po kakovosti dokazov, kot jih je opredelila delovna skupina GRADE (11).

REZULTATI

V tabeli 1 so predstavljene raziskave o učinku svetlobe iz različnih virov na celične kulture in na živali (in vitro ter in vivo), ki opisujejo učinek svetlobe na celjenje ran. V tabeli 2 so predstavljene raziskave o vplivu fototerapije na rane pri ljudeh, raven dokazov in stopnja priporočil.

RAZPRAVLJANJE

S ključno besedo »fototerapija« smo z iskalniki v naštetih podatkovnih zbirkah večinoma našli članke o terapiji s koherentno svetlobo oz. laserjem. Izkazalo se je, da za fototerapijo, ki ni terapija z laserjem oz. ni koherentna, izrazje ni poenoteno in obsega več kot deset različnih ali različno kombiniranih izrazov. Obenem se je izkazalo, da je večina poskusov narejenih na celicah oz. celičnih kulturah in na živalih, da je kakovostnih poskusov pri ljudeh malo ter da ni sistematičnih pregledov (metaanaliz) o učinkovitosti fototerapije.

Poskusi in vitro ter in vivo so pokazali, da fototerapija poveča proliferacijo fibroblastov, sintezo kolagena, spodbuja rastne dejavnike in z imunskimi dejavniki vpliva na vnetni odziv (mastociti, levkociti), pospeši angiogenezo, poveča metabolizem, prekrvitev in limfni pretok (20, 36, 37). Poveča se epitelizacija ran, zmanjša se hiperemija, edem, rane se hitreje celijo in celjenje je bolj kakovostno (16, 17, 19, 21, 25).

Koherentnost (18, 20, 23) in monokromatskost svetlobe nista odločilni za doseganje ugodnega učinka na celjenje ran (36). Poralizirana svetloba z določenimi valovnimi dolžinami (630 in 660 nm) ugodneje vpliva na celjenje ran (14).

Prehransko pomanjkanje pomembno vpliva na celjenje rane v katerikoli fazi celjenja. Podhranjenost slabo vpliva na sintezo proteinov in spodbuja večjo razgradnjo kolagena v rani, kljub temu fototerapija pospeši celjenje tudi pri podhranjenih živalih (16). Svetloba pospeši celjenje ran tudi pri živalih, ki so jim inducirali sladkorno bolezen (17, 23).

V poskusih pri ljudeh so uporabili nepolarizirano ali polarizirano, polikromatsko ali monokromatsko svetlobo z različnimi valovnimi dolžinami vidnega in infrardečega spektra z različnimi protokoli (pulzno ali kontinuirano, manjša ali večja je bila površina izpostavljenosti, uporabili so različno energijo na enoto površine, različne diode LED – različnih proizvajalcev, različna je bila intervalna in časovna izpostavljenost). Fototerapijo so uporabili za operativne rane (32), opekline (30, 35), rane s podaljšanim celjenjem (26) in kronične rane (27, 29, 31, 33, 34). Študije so bile različno načrtovane, večina je bila narejenih na majhnem vzorcu, uporabljena je bila različna metodologija, zato je primerjanje raziskav omejeno.

Tabela 1: Učinek svetlobe na celico oz. celično kulturo in na rano pri živalih (*in vitro*, *in vivo*).

Avtor Poskus	Celična kultura	Izvor svetlobe, protokol	Rezultati
Vinck EM. in sod., 2003 (12)	fibroblasti	LED (950, 660 in 570 nm)	Vse obsevane kulture v poskusnih skupinah so imele višjo stopnjo proliferacije, najvišjo je povzročila zelena svetloba LED, sledila je rdeča, nato infrardeča svetloba LED.
Vinck EM. in sod., 2005 (13)	fibroblasti	LED (570 nm, 10 mW, 3 min, 1-krat dnevno, 3 dni, 0,1 J/cm ²)	Višja stopnja proliferacije v vseh kulturah, tudi v kulturi, ki je bila izpostavljena hiperglikemičnemu okolju.
Avtor Poskus	Poskusne živali (število)	Izvor svetlobe, protokol	Rezultati
el Sayed SO. in Dyson M., 1990 (14) RKP	Wistar podgane	Pulzirajoča, monokromatska svetloba s šestimi različnimi valovnimi dolžinami (Biotherapy 3ML®) posamično in skupaj (4 min, 45 mW/cm ² , 10,8 J/cm ²)	Povečano število mastocitov pri 660, 820, 940, 950 nm.
Whelan HT. in sod., 2003 (15) RKP	Miši	LED	Večja ekspresija določenih genov za regeneracijo tkiva (integrini, gap junction proteini, kinezin idr.).
Pinheiro AL. in sod., 2004 (16) RKP	Wistar podgane (50)	Bioptron® (polarizirana svetloba, 400-2000 nm, 20 ali 40 J/cm ² , 1-krat dnevno, 7 dni)	Polarizirana svetloba je bolj vplivala na čas celjenja ran pri normalno hranjenih podganah. V tej skupini so s histološko preiskavo tkiva rane ugotovili, da se je povečalo število kapilar, fibroblastov, vnetnega infiltrata, ki so bili bolje organizirani v bolj zrelem kolagenskem matriksu.
Bymes KR. in sod., 2004 (17) RKP	Sand podgane – inducirani diabetes	Svetloba s 632 nm (4 J/cm ² , 16 mW, 250 sec, 4 zaporedne dni)	Hitrejše celjenje. Večja ekspresija bFGF.
Klebanov Gl. in sod., 2005 (18) RKP	Podgane	LED	Stimuliranje celjenja rane s hitrejšim prehodom iz vnetne v reparacijsko fazo ter nato v fazo brazgotinjenja. Povečana funkcionalna aktivnost levkocitov.
Al-Watban FA in Andres BL., 2006 (19) RKP	Sprague-Dawley podgane (61)	Skupina 25 diod LED (polikromatsko – od 510 do 872 nm, 272 mW, 5, 10, 20 in 30 J/cm ²)	LED s 5 in 10 J/cm ² je pospešila celjenje ran pri podganah s sladkorno boleznijo, 20 in 30 J/cm ² pa je inhibirala celjenje.
Corazza AV. in sod., 2007 (20) RKP	Podgane (120)	LED (5 in 20 J/cm ² , 1-krat dnevno)	LED in laser povečata angiogenezo. Koherentnost za angiogenezo ni pomembna.
Karadag CA. in sod., 2007 (21) RKP	Podgane	Linearna polarizirana polikromatska svetloba	Makroskopsko: boljša epitelizacija, več zaceljenje površine, manjša hiperemija, manj edema, večje število zaceljenih ran. Mikroskopsko: boljša vaskularizacija, epitelizacija.
Erdle BJ. in sod., 2008 (22) RKP	SKH-1 brezdlake miši	LED (670 nm)	Hitrejše celjenje incizijskih ran, manj hitro celjenje opeklin.
Dall Agnol MA. in sod., 2009 (23) RKP	Podgane (36)	LED (640 nm)	Koherentna (laser) in nekoherentna (LED) svetloba sta podobno učinkovali na celjenje ran. V skupini s sladkorno boleznijo je nekoherentna svetloba LED bolj pospešila celjenje.
Tada K. in sod., 2009 (24) RKP	Podgane	LED (polarizirana, desno in levo krožno polarizirana)	Linearno in desno krožno polarizirana svetloba sta pospešili celjenje, proliferacijo fibroblastov, desno krožno polarizirana svetloba je povečala ekspresijo mRNA za prokolagen tipa 1.
Iordanou P. in sod., 2009 (25) RKP	Wistar podgane (40)	Polarizirana svetloba (40 mW/cm ² , 2,4 J/cm ² , 7 min dnevno)	Hitrejša epitelizacija, bolj kakovostno celjenje.

Tabela 2: Učinek fototerapije na rane pri ljudeh (R=randomiziran, K=kontroliran, D=dvojno, S=slepi, P=poskus; RZP=razjeda zaradi pritiska).

Avtor Poskus	Št. preiskovancev (N) Preiskovanci	Izvor svetlobe, protokol	Rezultati	Raven dokazov in priporočila
Iusim M. in sod., 1992 (26) RKP	N=21 (31 ran) pooperativne odprte rane s podaljšanim celjenjem	Rdeča (660 nm) in infrardeča (940 nm) svetloba	Obsevanje z rdečo svetlobo je pospešilo celjenje ran.	II ++
Gupta AK. in sod., 1998 (27) RKDSP	N=9 (12 kroničnih venskih ulkusov – KVV)	Monokromatski izvor svetlobe (660 nm in 880 nm, 3-krat tedensko, 10 tednov)	Celjenje je bilo hitrejše oz. bolj se je zmanjšala površina rane.	III ++
Schubert V., 2001 (28) RKP	N= ? RZP II. in III. stopnje	Pulzirajoča monokromatska infrardeča (956 nm) in rdeča (637 nm) svetloba (9 minut, 10 tednov ali do zacelitve)	Pospešeno celjenje in skrajšan čas do zacelitve.	III ++
Lagan KM. in sod., 2002 (29) KP	N=15 KVV na spodnjem udu	Diode (660-950 nm, 532 mW, 5 kHz, 12 J/cm ² , 1-krat tedensko, 4 tedne)	Statistično nepomembno, a klinično opazno boljše celjenje v poskusni skupini.	III ++
Monstrey S. in sod., 2002 (30) Niz primerov	N=22 Globoke dermalne opekline	Polarizirana svetloba (400-2000 nm, 40 mW/cm ² , 2,4 j/cm ² , do zacelitve)	Ocena strokovnjakov o hitrejšem celjenju.	III ++
Dehlin O. in sod., 2003 (31) RKP	N=164 RZP II. in III. stopnje	Pulzirajoča monokromatska svetloba	Statistično nepomembno, a klinično opazno skrajšanje časa celjenja, predvsem v skupini oseb z ITM<20)	II ++
Trelles MA. in Allones I., 2008 (32) KP	N=10 Po blefaroplastiki in ablaciji z laserjem	LED (633 nm, 96 J/cm ² , 20 min)	2-3-krat krajši čas trajanja stranskih učinkov (eritem, edem, bolečina) in zacelitve rane.	III ++
Durović A. in sod., 2008 (33) RKP	N=40 RZP I.-III. stopnje	Svetilka Bioptron® (480-3400 nm, 2,4 J/cm ² , 6 min dnevno, 5-krat tedensko, 4 tedne)	V poskusni skupini so dosegli boljše rezultate po lestvici PUSH (Pressure ulcer scale for healing).	II +++
Caetano KS. in sod., 2009 (34) RKDSP	N=25 (32 KVV) KVV neodzivni na drugo terapijo	Dynatron Solaris 705® (660 in 890 nm, 3 J/cm ²)	Hitrejše celjenje srednje velikih in velikih KVV.	II +++
Liu J. in sod., 2010 (35) RKP	N=138 Opekline	Sistemska rdeča svetloba (vsak dan 30 min do zacelitve)	Krajši čas celjenja in zmanjšanje bolečine v poskusni skupini.	II ++

Več kot v polovici opisanih poskusov so uporabili svetlobo z valovno dolžino rdečega spektra (633, 637, 660 nm), ki je pospešila celjenje ran (26-29, 32, 34, 35). V vseh poskusih pri ljudeh so dokazali hitrejše celjenje ran (26-35).

Rane so praviloma kolonizirane z mikroorganizmi. Med izoliranimi aerobnimi bakterijami prevladuje *Staphylococcus aureus*, nato pa koagulaza negativni stafilokoki in *Pseudomonas aeruginosa*, med anaerobnimi bakterijami je najpogostejši *Peptostreptococcus*, pogosti so tudi sevi bakterije *Escherichia coli* in *Klebsiella Pneumoniae*, ki tvorijo encime ESBL. Zaradi vse pogostejše odpornosti povzročiteljev okužbe rane proti antibiotikom, so alternativne metode inhibicije rasti bakterij zaželene. Fototerapija s svetlobno dolžino 630 nm inhibira rast *E. coli*, *P. aeruginosa* in *S. aureus*, ki kolonizirajo in pogosto povzročajo okužbo kronične rane (4, 38). Svetloba aktivira fotosenzitivne spojine, kar imenujemo fotodinamična terapija in kar je v prihodnje dodatna možnost zdravljenja

ran, okuženih s sevi bakterij, ki so odporne proti antibiotikom (39-41).

Velikost fototerapevtskega učinka je odvisna od stanja celice v času terapije. Učinki fototerapije na svežo rano so zelo majhni ali pa jih sploh ni, ker sta celična proliferacija in regeneracija zelo aktivni, medtem ko je učinek na kronično rano lahko pomemben. Svetloba spodbuja rast tistih celic, ki slabo rastejo, saj pri celicah, ki so v biološkem ravnovesju, s svetlobo dodatno ne spodbudimo rasti le-teh (42). Čezmeren odmerek lahko škodi tako okvarjenim kot tudi zdravim celicam oz. tkivu (8). Varnostni ukrepi pri uporabi diod LED so obsevanje rane z razdalje in brez stika s kožo ali rano ter razkuževanje izvora svetlobe, da bi zmanjšali možnosti za kontaminacijo rane (4).

Da bi dosegli fotokemično reakcijo, za vsak element, spojino, celično kulturo, tkivo lahko določimo specifičen absorpcijski spekter. Potrebno je določiti tudi akcijski spekter (najbolj

ustrezno valovno dolžino in dozo), pri katerem z odzivom tkiva dosežemo tudi želen biološki učinek (8). Klinični akcijski spekter se lahko razlikuje od spektra, izmerjenega za celico oz. celično (enoslojno) kulturo, zaradi razpršitve svetlobe in nehomogenosti večslojnega tkiva (42). Tudi zaradi tega je pomembno, da še nadalje opravljajo poskuse in vitro ter na živalih, vendar v smiselnem zaporedju, da bi lahko določili natančnejše protokole za terapijo s svetlobo, s katerimi bi tudi pri ljudeh dosegli zaželeni klinični učinek (43).

V podatkovnih zbirkah, ki smo jih pregledali, kakovostnih raziskav o učinkovitosti zdravljenja akutnih in kroničnih okvar mehkih tkiv in sklepov s fototerapijo skorajda ni. Med članki, ki smo jih našli, naj omenim raziskavo Lima s sod., v kateri so na obsevani celični kulturi fibroblastov (z diodami LED – 635 nm) ugotavljali inhibicijo ekspresije ciklooksigenaze in prostaglandina E2 in s tem zmanjšan vnetni odziv (44). Xavier s sod. je v študiji na živalih ugotavljal znižano ekspresijo mRNA za citokine s posledično zmanjšanim vnetnim odzivom pri tendinitisu (45). De Morais s sod. je v študiji na živalih ugotavljal, da je pri induciranem artritisu obsevanje z diodami LED zmanjšalo znake vnetja, vendar manj kot terapija z laserjem (46). V zadnjih dveh letih je Leal Junior s sod. objavil tri študije, v katerih ugotavljajo, da obsevanje mišice z diodami LED (660 in 850 nm) pred naporom pri športniku zmanjša utrujenost le-te po naporu, v poskusnih skupinah je raven laktata in kreatinin kinaze sicer zvišana, a nižja kot v kontrolni ter skupini, obsevani z laserjem ali s terapijo z mrzlo kopeljo (47-49). Iz člankov, ki smo jih našli, o uporabi fototerapije na drugih področjih zdravljenja, žal ne moremo sklepati o njeni učinkovitosti.

ZAKLJUČKI

Rezultati številnih poskusov in vitro ter raziskav na živalih so pokazali, da fototerapija spodbuja celično aktivnost in celjenje ran. Poskusov o uporabi fototerapije pri ljudeh je malo, v njih je veliko neskladnosti pri izbranih parametrih za fototerapijo. V protokolu morajo navesti vir svetlobe, valovno(e) dolžino(e), moč, dozo, področje in površino, čas in frekvenco ekspozicije. Potrebno bi bilo narediti dobro načrtovane kontrolirane klinične raziskave s sodelovanjem več centrov in z opredeljenimi protokoli, da bi določili učinkovitost fototerapije, saj bi jo šele takrat lahko vključili v doktrinarno oskrbo ran. Klinične študije, narejene doslej, ne nudijo dovolj trdnih dokazov, da je fototerapija učinkovita in zanesljiva fizikalna metoda pri zdravljenju ran.

Literatura:

1. Watson RL. Hyperbilirubinemia. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21(1): 97-120.
2. Zeichner JA, Lebwohl MG, Menter A, Bagel J, Del Rosso JQ, Elewski BE, et al. Optimizing topical therapies for treating psoriasis: a consensus conference. *Cutis* 2010; 86(3 Suppl): 5-31.
3. Ebben MR, Spielman AJ. Non-pharmacological treatments for insomnia. *J Behav Med* 2009; 32(3): 244-54.
4. Frangež I, Smrke DM. Vpliv fotobiomodulacije z LED diodo na celjenje ran. In: Smrke DM, ur. Metode sodobnega zdravljenja. IV. Konferenca o ranah z mednarodno udeležbo: zbornik predavanj, Portorož, 23.-24. april 2009. Ljubljana: Klinični oddelek za kirurške službe, Kirurška klinika, KC, 2009: 49-53.
5. Cullum N, Nelson EA, Flemming K, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (5) beds; (6) compression; (7) laser therapy, therapeutic ultrasound, electrotherapy and electromagnetic therapy. *Health Technol Assess* 2001; 5(9): 1-221.
6. Pinheiro AL. Advances and perspectives on tissue repair and healing. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(6): 833-6.
7. Hawkins D, Heidi A. Phototherapy – a treatment modality for wound healing and pain relief. *Afr J Biomed Res* 2007; 10: 99-109.
8. Kendric CS. Laser and LED therapy is phototherapy. Dosegljivo na: <http://www.pol-us.net/lllt/phototherapy.html>
9. Kos N. Terapija z nizkoenergijskim laserjem. In: Štefančič M, ur. Osnove fizikalne medicine in rehabilitacije gibalnega sistema. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 2003: 195-202.
10. Muir Gray JA. Evidence-based health care. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001.
11. Dosegljivo na spletu: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
12. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq, Cambier DC. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2003; 18(2): 95-9.
13. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq HA, Cambier DC. Green light emitting diode irradiation enhances fibroblast growth impaired by high glucose level. *Photomed Laser Surg* 2005; 23(2): 167-71.
14. el Sayed SO, Dyson M. Comparison of the effect of multi-wavelength light produced by a cluster of semi-

- conductor diodes and of each individual diode on mast cell number and degranulation in intact and injured skin. *Lasers Surg Med* 2009; 10(6): 559-68.
15. Whelan HT, Buchmann EV, Dhokalia A, Kane MP, Whelan NT, Wong-Riley MT, et al. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice. *J Clin Laser Med Surg* 2003; 21(2): 67-74.
 16. Pinheiro AL, Meireles GC, de Barros Vieira AL, Almeida D, Carvalho CM, dos Santos JN. Phototherapy improves healing of cutaneous wounds in nourished and undernourished Wistar rats. *Braz Dent J* 2004; 15: 21-8.
 17. Bymes KR, Barna L, Chenault VM, Waynant RW, Ilev IK, Longo L, et al. Photobiomodulation improves cutaneous wound healing in an animal model of type II diabetes. *Photomed Laser Surg* 2004; 22(4): 281-90.
 18. Klebanov GI, Shuraeva NI, Chichuk TV, Osipov AN, Rudenko TG, Shekhter AB, et al. A comparative study of the effects of laser and light-emitting diode irradiation on the wound healing and functional activity of wound exudate leukocytes. *Biofizika* 2005; 50(6): 1137-44. Abstract.
 19. Al-Watban FA, Andres BL. Polychromatic LED in oval full-thickness wound healing in non-diabetic and diabetic rats. *Photomed Laser Surg* 2006; 24(1): 10-6.
 20. Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. *Photomed Laser Surg* 2007; 25(2): 102-6.
 21. Karadag CA, Birtane M, Aygit AC, Uzunca K, Doganay L. The efficacy of linear polarized polychromatic light on burn wound healing: an experimental study on rats. *J Burn Care Res* 2007; 28(2): 291-8.
 22. 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(3): 320-5.
 23. Dall Agnol MA, Nicolau RA, Lima CJ, Munin E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. *Lasers Med Sci* 2009; 24(6): 909-16.
 24. Tada K, Ikeda K, Tomita K. Effect of polarized light emitting diode irradiation on wound healing. *J Trauma* 2009; 67(5): 1073-9.
 25. Iordanou P, Lykoudis EG, Athanasiou A, Koniaris E, Papaevangelou M, Fatsea T, et al. Effect of visible and infrared polarized light on the healing process of full-thickness skin wounds: an experimental study. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(2): 261-7.
 26. Iusim M, Kimchy J, Pillar T, Mendes DG. Evaluation of the degree of effectiveness of biobeam low level narrow band light on the treatment of skin ulcers and delayed postoperative wound healing. *Orthopedics* 1992; 15(9): 1023-6.
 27. Gupta AK, Filonenko N, Salansky N, Sauder DN. The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 1998; 24(12): 1383-6.
 28. Schubert V. Effect of phototherapy on pressure ulcer healing in elderly patients after a falling trauma. A prospective, randomized, controlled study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17(1): 32-8.
 29. Lagan KM, McKenna T, Witherow A, Johns J, McDonough SM, Baxter GD. Low-intensity laser therapy/combined phototherapy in the management of chronic venous ulceration: a placebo-controlled study. *J Clin Laser Med Surg* 2002; 20(3): 109-16.
 30. Monstrey S, Hoeksema H, Saelens H, Depuydt K, Hamdi M, Van Landuyt K, et al. A conservative approach for deep dermal burn wounds using polarised-light therapy. *Br J Plast Surg* 2002; 55(5): 420-6.
 31. Dehlin O, Elmstahl S, Gottrup F. Monochromatic phototherapy in elderly patients: a new way of treating chronic pressure ulcers? *Aging Clin Exp Res* 2003; 15(3): 259-63.
 32. Trelles MA, Allones I. Red light-emitting diode (LED) therapy accelerates wound healing post-blepharoplasty and periocular laser ablative resurfacing. *J Cosmet Laser Ther* 2008; 8(1): 39-42.
 33. Durović A, Marić D, Brdareški Z, Jevtić M, Durdević S. The effects of polarized light therapy in pressure ulcer healing. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(12): 906-12.
 34. Caetano KS, Frade MA, Minatel DG, Santana LA, Enwemeka CS. Phototherapy improves healing of chronic venous ulcer. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(1): 111-8.
 35. Liu J, Fang Q, Zheng J, Dou Y, Zhang Q, Liao Z, et al. Efficacy and safety evaluation of systemic red light therapy for burn wound repair. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi* 2010; 34(4): 293-6.
 36. Karu TI. Low power laser therapy. In: *Biomedical photonics handbook*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2003: 1-25.

37. Hawkins D, Abrahamse H. Phototherapy – a treatment modality for wound healing and pain relief. *Afr J Biomed Res* 2007; 10: 99-109.
38. Lucas C, van Gemert MJ, de Hryn RJ. Efficacy of low level laser therapy in the management of stage III decubitus ulcers: a prospective, observer-blinded multicentre randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2003; 18(2): 72-7.
39. Biel MA. Photodynamic therapy of bacterial and fungal biofilm infections. *Methods Mol Biol* 2010; 635: 175-94.
40. Wainwright M. 'Safe' photoantimicrobials for skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(1): 14-8.
41. Jori G. Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006; 25(1-2): 505-19.
42. Karu TI, Kolyakov SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg* 2005; 23(4): 355-61.
43. Whinfield AL, Aitkenhead I. The light revival: does phototherapy promote wound healing? A review. *Foot (Edinb)* 2009; 19(2): 117-24.
44. Lim W, Lee S, Kim I, Chung M, Kim M, Lim H, et al. The anti-inflammatory mechanism of 635 nm light-emitting diode irradiation compared with existing COX inhibitors. *Lasers Surg Med* 2007; 38(7): 614-21.
45. Xavier M, David DR, de Souza RA, Arrieiro AN, Miranda H, Santana ET, et al. Anti-inflammatory effect of low-level light emitting diode therapy on Achilles tendinitis in rats. *Lasers Surg Med* 2010; 42(6): 553-8.
46. de Moraes NC, Barbosa AM, Vale ML, Villaverde AB, de Lima CJ, Cogo JC, Zamuner SR. Anti-inflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis. *Photomed Laser Surg* 2010; 28(2): 227-32.
47. Leal Junior EC, Lopes-Martins RA, Frigo L, De Marchi T, Rossi RP, de Godoi V, et al. Comparison between single-diode low-level laser therapy (LLLT) and LED multi-diode (cluster) therapy (LEDT) applications before high-intensity exercise. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(4): 617-23.
48. Leal Junior EC, Lopes-Martins RA, Rossi RP, De Marchi T, Baroni BM, de Godoi V, et al. Effect of cluster multi-diode light emitting diode therapy (LEDT) on exercise-induced skeletal muscle fatigue and skeletal muscle recovery in humans. *Lasers Surg Med* 2009; 41(8): 572-7.
49. Leal Junior EC, de Godoi V, Mancalossi JL, Rossi RP, De Marchi T, Parente M, Grosselli D, et al. Comparison between cold water immersion therapy (CWIM) and light emitting diode therapy (LEDT) in short-term skeletal muscle recovery after high-intensity exercise in athletes-preliminary results. *Lasers Med Sci* 2010 Nov 19 [v tisku].