

Hiệu ứng quang động và quang sinh học của diode phát sáng (LED) trong bệnh da liễu

Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update

Tác giả: Elisabetta Sorbellini & Mariangela Rucco & Fabio Rinaldi

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Tóm tắt

Ích lợi của ánh sáng đã được biết đến từ thời xa xưa, nhưng chỉ trong những thập kỷ cuối của thế kỷ XX, chúng ta mới chứng kiến sự phát triển nhanh chóng của kiến thức và kỹ thuật. Các thiết bị dùng diode phát sáng (LED) đại diện cho công cụ mới nổi và an toàn nhất để điều trị nhiều tình trạng như tình trạng viêm da, lão hóa và các rối loạn liên quan đến sự phát triển của tóc. Nghiên cứu này đánh giá các kiến thức hiện nay về các phương pháp điều trị dựa trên đèn LED trong các bệnh lý da và tóc khác nhau. Liệu pháp LED đại diện cho công cụ mới nổi và an toàn nhất để điều trị nhiều tình trạng như tình trạng viêm da, lão hóa và các rối loạn liên quan đến sự phát triển của tóc. Việc sử dụng đèn LED trong điều trị các tình trạng như vậy hiện đã trở nên phổ biến ở các bác sĩ da liễu. Các nghiên cứu bổ sung vẫn cần thiết để chứng minh hiệu quả của phương pháp điều trị này.

Giới thiệu

Sử dụng ánh sáng làm phương pháp trị liệu là một trong những phương pháp lâu đời nhất được biết đến để điều trị các tình trạng sức khỏe khác nhau, và lợi ích của nó đã được biết đến từ thời cổ đại Ai Cập, Trung Quốc và Ấn Độ [1–4]. Tuy nhiên, sử dụng rộng rãi và hiệu quả được biết đến nhiều trong hơn hàng nghìn năm, cơ sở khoa học của liệu pháp quang học được đặt ra vào đầu thế kỷ 20 khi thuật ngữ “photodynamic therapy” (PDT) được đặt ra bởi Oscar Raab và Herman von Tappeiner liên quan tới phản ứng hóa học trong đó oxy được tiêu thụ sau quá trình cảm ứng ánh sáng [5, 6]. Điều này được tiếp nối vào năm 1903 bởi việc sử dụng ánh sáng nhân tạo trong đèn chiếu lần đầu tiên được báo cáo bởi một bác sĩ Đan Mạch, Niels Ryberg Finsen, người đoạt giải Nobel Sinh lý học hoặc Y học. Trong cùng năm, von Tappeiner và Jesionek đã báo cáo việc sử dụng kết hợp ánh sáng và một chất bôi

ngoài da, eosin, để điều trị các khối u trên da [1]. Từ khi được phát hiện cho đến nay, PDT đang phát triển nhanh chóng và cho đến nay đã đạt được nhiều tiến bộ đáng kể trong điều trị dựa trên ánh sáng các rối loạn khác nhau như bệnh phổi [7, 8], các quá trình thoái hóa điểm vàng do tuổi tác [9], tiết niệu [10–12], bệnh nha chu [13], và các loại khối u đặc [14]. Ứng dụng của PDT trong lĩnh vực da liễu được đặc trưng bởi ứng dụng nhiều nhất, không chỉ do da dễ dàng tiếp xúc với ánh sáng và các chất bôi nhạy sáng mà chủ yếu là do những tiến bộ liên tục trong nghiên cứu.

Các loại PDT khác nhau hiện có sẵn khác nhau về nguồn sáng hoặc chất nhạy sáng được sử dụng [15, 16]. Nguồn ánh sáng ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả điều trị và chủ yếu bao gồm ánh sáng hồng ngoại gần hoặc ít nhìn thấy từ laser (low-level laser therapy, LLLT) và diode phát sáng (đèn LED) [17]. Ngoài ra, cũng có đèn sợi đốt và khí ga [17].

LLLT là PDT phổ biến trong một thời gian dài [18] ngay cả khi có nhiều hạn chế được báo cáo đối với phương pháp này: cài đặt thông số lâm sàng phức tạp, bước sóng được sử dụng hoặc vùng điều trị có thể bị chồng lấp bởi ánh sáng. Đèn LED dễ dàng bỏ qua những hạn chế này và ngược lại, cho thấy giá thành rẻ hơn và nhỏ gọn hơn. Do đó, so với laser, công suất phát của đèn LED thấp hơn đáng kể, do đó ít xâm lấn hơn và ít có khả năng gây hại cho các mô đích hơn [19]. Như nhiều nghiên cứu đã báo cáo [20], đèn LED không bóc tách và không tạo nhiệt và, đặc biệt khi không sử dụng chất nhạy sáng, không gây hại cho da và mô. Không có tác dụng phụ phổ biến nào như đau, sưng, bong tróc da được báo cáo với các liệu pháp laser được báo cáo từ những bệnh nhân trải qua liệu pháp LED.

Được phát minh vào năm 1962, lúc đầu đèn LED không thể tạo ra hoạt tính sinh học đáng kể. Những tác động có lợi đầu tiên đối với sức khỏe con người được Cơ quan Hàng không và Vũ trụ Quốc gia Mỹ (NASA) phát hiện ra với sự phát triển của đèn LED tạo ra phổ ánh sáng hẹp theo cách không nhất quán, có thể cung cấp bước sóng và cường độ thích hợp cần thiết. Trong 15 năm qua, công nghệ LED liên tục được cải tiến. Ngày nay, đã có đèn LED cho ánh sáng màu đỏ, xanh lam, vàng và hồng ngoại gần, còn được gọi là hồng ngoại đơn sắc (MIRE).

Liệu pháp LED ngày nay được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt trong quy trình thẩm mỹ, trong đó các tác dụng ghi nhận được bao gồm tăng sản xuất ATP, điều chỉnh stress oxy hóa nội bào, cảm ứng các yếu tố phiên mã, thay đổi tổng hợp collagen, kích thích hình thành mạch và tăng tuần hoàn máu [21]. Hiệu ứng sinh học của đèn LED bị ảnh hưởng mạnh bởi các thông số của ánh sáng dùng trong lâm sàng [15].

Khả năng hoạt động trên tất cả các thông số này làm cho liệu pháp LED có tính linh hoạt và thích ứng cao để điều trị các bệnh lý da khác nhau; mỗi loại bao hàm các tác động sinh học khác nhau.

Một số nghiên cứu đã báo cáo hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp LED ở da lão hóa [22–26]. Do đó, liệu pháp LED phổ hẹp dùng ánh sáng xanh cho thấy hiệu quả và độ an toàn

khi dùng như một liệu pháp hỗ trợ cho mụn trứng cá nhẹ đến trung bình [27]. Hiệu quả của liệu pháp LED cũng được báo cáo trong chữa lành vết thương [28, 29], bệnh vẩy nến [30–32] và bệnh trứng cá đỏ [33–36].

Các nghiên cứu gần đây [37] cũng chứng minh tác dụng kháng khuẩn của ánh sáng xanh. Hiệu ứng kháng khuẩn này là một phản ứng quang hóa không sinh nhiệt liên quan đến sự có mặt đồng thời của ánh sáng nhìn thấy, oxy và chất nhạy sáng. Một khi quá trình nhạy cảm với ánh sáng đã được kích hoạt bởi nguồn ánh sáng thích hợp, các phản ứng hóa học sẽ được kích hoạt dẫn đến việc sản sinh ra các loại oxy phản ứng khác nhau (ROS) [38]. Hiệu quả kháng khuẩn của PDT đã được xác minh chống lại nhiều loại mầm bệnh cũng ở dạng màng sinh học [39]. Do đó, việc sử dụng ánh sáng xanh (405 nm) sau đó bằng ánh sáng đỏ (603 nm) đang được nghiên cứu trong điều trị bệnh lý da liên quan đến các tác nhân vi sinh vật. Bằng chứng về hiệu quả của liệu pháp LED cho mục đích kháng khuẩn cũng đề xuất ứng dụng khả thi của nó trong việc điều chỉnh hệ vi sinh vật trên da.

Bài viết này sẽ đánh giá phương pháp điều trị dựa trên đèn LED hiện tại trong các bệnh lý da và tóc khác nhau.

Đặc điểm hóa lý và quang điều chế của LED

Một hệ thống đèn LED điển hình dựa trên một chip bán dẫn trên bề mặt phản xạ. Khi điện chạy qua hệ thống, ánh sáng được tạo ra. Từ quan điểm đo bức xạ, đường cong phát xạ của LED có dạng mô hình Lambertian, trong đó tất cả ánh sáng được phát ra ở các góc nhỏ hơn 90° .

Kiến thức và định nghĩa các thông số vật lý là các bước bắt buộc khi thiết lập liệu pháp PDT. Việc tối đa hóa liệu pháp LED liên quan chặt chẽ đến việc tối ưu hóa các thông số điều trị: (i) cường độ và liều lượng, (ii) mật độ năng lượng, (iii) bước sóng, (iv) chế độ xung hoặc liên tục, và (v) thời gian điều trị [40]. Cường độ hoặc bức xạ đề cập đến lượng năng lượng do hệ thống đèn LED phân phối trên diện tích bề mặt da được điều trị và được biểu thị bằng watt trên cm vuông (W/cm^2). Cường độ hoặc bức xạ tối ưu trên lâm sàng được cho là khoảng 50–100 mW/cm^2 .

Một phần quan trọng khác của quá trình là xác định các đặc tính quang học của các mô [15]. Một khi những điều này đã được xác định, mật độ năng lượng ở bất kỳ vị trí nào với nguồn cung cấp nhất định có thể được tính bằng phương trình vận chuyển bức xạ trung bình (RTE) (Hình 1) [41]. Phương trình này mô tả sự truyền ánh sáng đến vị trí điều trị theo một hướng nhất định trên một unit góc rắn trên một đơn vị diện tích vuông góc với hướng đó. Vì phương trình này không thể giải được trong hầu hết mọi trường hợp, nên ba cách tiếp cận thay thế đã được đưa ra [15]. Do đó, khi thiết lập các loại đánh giá vật lý này, điều quan

trọng là phải xem xét tác động của các dạng hình học khác nhau, như bề mặt và phương thức xen kẽ của bức xạ, đối với sự phân bố của mật độ năng lượng [15].

$$\int_{4\pi} L(r, \Omega', t) \mu_s(\Omega' \rightarrow \Omega) d\Omega' + S(r, \Omega, t)$$

Fig. 1 Radiation transport equation (RTE). $L(r, \Omega)$ is the radiant power transported at location r in a given direction Ω per unit solid angle per unit area perpendicular to that direction; Ω and Ω' are the propagation directions before and after elastic scattering; $\mu_s(\Omega \rightarrow \Omega')$ is the differential scattering coefficient; $S(r, \Omega, t)$ refers to the light source both internal and external

Sự kết hợp thích hợp giữa liều lượng, độ chiếu xạ và cường độ trong điều trị là những thông số quan trọng khác cần được xem xét để đạt được hiệu quả tối ưu trên các mô mục tiêu. Mỗi tình trạng da sẽ cần đánh giá cụ thể các thông số này.

Các bước sóng khác nhau có thể được tạo ra tùy thuộc vào thành phần của chất bán dẫn và hệ thống LED có thể cung cấp ánh sáng ở chế độ liên tục hoặc ở chế độ xung.

Các bước sóng được sử dụng nằm trong khoảng từ 400 đến 1200 nm (Hình 2); bước sóng dài hơn có thể đi sâu hơn vào các mô [42, 43]. Các tế bào và mô khác nhau hấp thụ ánh sáng ở các bước sóng khác nhau, và điều này liên quan chặt chẽ đến khả năng thâm nhập mà các bước sóng phải đạt được.

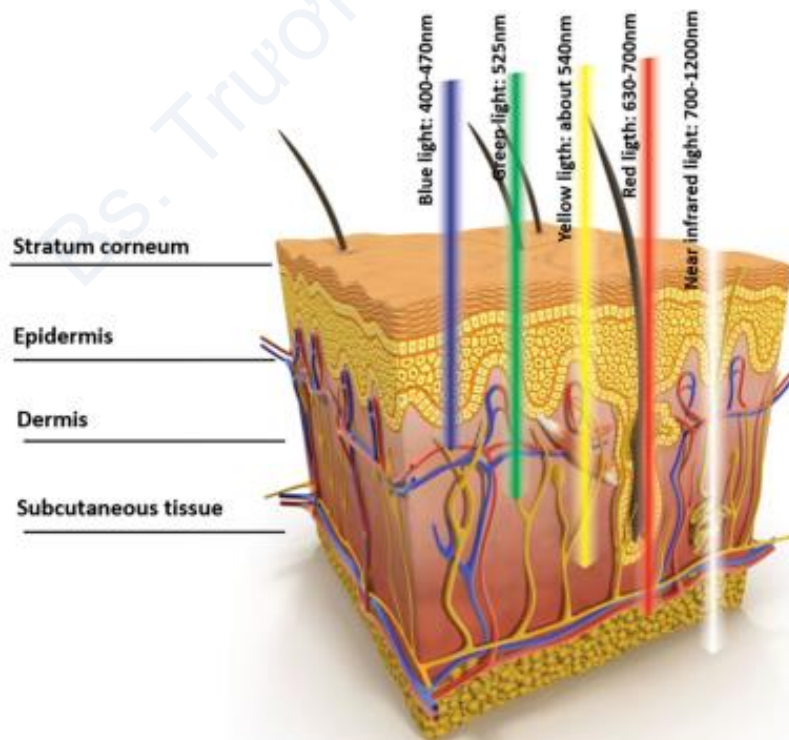


Fig. 2 How different wavelengths penetrate the skin

Ánh sáng đỏ (630–700 nm) có thể đi đến lớp bì kích hoạt nguyên bào sợi, làm tăng biểu hiện yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi như procollagen loại 1 và matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) [44].

Ánh sáng xanh lam (400–470 nm) có khả năng thâm nhập thấp hơn và cho thấy hữu ích đối với các tình trạng da ở lớp biểu bì [45]. Ánh sáng vàng (khoảng 540 nm) có hiệu quả trong các tình trạng da liên quan đến mẩn đỏ, sưng và các tác động khác liên quan đến sắc tố [40]. Ánh sáng cận hồng ngoại (700–1200 nm) đạt mức thâm nhập tối đa vào da; các nghiên cứu in vivo cho thấy hiệu quả của nó trong việc chữa lành vết thương thông qua kích thích hình thành mạch [46].

Các kết quả mâu thuẫn vẫn được báo cáo liên quan đến hệ thống truyền bức xạ tốt nhất [47] mặc dù có một số bằng chứng được báo cáo cho thấy tác động tốt hơn của chế độ xung đối với quá trình sản xuất collagen de novo của nguyên bào sợi và tác động kích thích lớn hơn đến tăng sinh và oxy hóa tế bào [48, 49].

Thiết lập phản ứng theo thời gian và khoảng cách hoạt động chính xác là những tham số khác ít bắt buộc hơn để đảm bảo kết quả tối ưu [40].

Là một loại PDT, đèn LED hoạt động trên mô và tế bào bằng cách điều chế quang. Quá trình này thường bao gồm ba yếu tố chính: nguồn sáng, chất nhạy sáng và oxy.

Các nguồn sáng phải được chọn theo công suất phù hợp với cả phổ hoạt tính của chất nhạy sáng và để tạo ra công suất thích hợp ở bước sóng đã chọn [17]. Khi tiếp xúc với các bước sóng được chọn, chất nhạy sáng chuyển sang giai đoạn kích thích sau hai loại phản ứng, dẫn đến tạo ra gốc tự do hoặc oxy đơn ($1O_2$). Loại sau có hoạt tính cao trong các hệ thống sinh học và có thể can thiệp vào chuỗi vận chuyển điện tử ty thể trong tế bào thông qua enzym cytochrome c oxidase. Do đó, các tế bào của mô được kích thích quang học sẽ tăng sản xuất năng lượng nội sinh dưới dạng ATP và do đó sẽ nhanh chóng phục hồi tính toàn vẹn của chúng. Bằng quá trình này, liệu pháp LED có thể kích thích nguyên bào sợi, tế bào lympho, tế bào sừng và tế bào hắc tố [49] và sự tăng sinh đại thực bào [50, 51].

Các tác dụng khác được quan sát bao gồm điều chỉnh quá trình oxy hóa tế bào [52], tác dụng chống viêm [53], kích thích hình thành mạch và lưu lượng máu [54], cảm ứng các yếu tố phiên mã [55], hoạt động kháng khuẩn [42], và sự thay đổi tổng hợp collagen [43].

Chất nhạy sáng trong liệu pháp LED

Có các loại chất nhạy sáng khác nhau có sẵn cho PDT. Chất nhạy sáng thế hệ thứ nhất thuộc nhóm porphyrin. Porphyrin đã được FDA chấp thuận vào năm 1975 [55]. Tuy nhiên, việc sử dụng loại chất nhạy sáng này chỉ giới hạn đối với khối u bề mặt vì chúng chỉ bị kích thích ở vùng nhìn thấy được. Để khắc phục hạn chế trên, thế hệ thứ hai của chất nhạy sáng đã được phát triển là porphyrin biến tính hoặc thay thế. Trong số này, FDA đã phê duyệt

axit 5-aminolevulinic (ALA) vào năm 1999 và methyl este aminolevulinate (MAL) ít phân cực hơn vào năm 2004 cho các chỉ định da liễu [56, 57]. Cả hai chất nhạy sáng đều là tiền chất được chuyển hóa bên trong tế bào thành protoporphyrin IX [58–60]. Điều này dẫn đến sự tích tụ porphyrin nội sinh trước khi tiếp xúc với ánh sáng. Bên cạnh việc sử dụng trong PDT, các chất nhạy sáng này cũng là những dấu hiệu có giá trị để chẩn đoán các khối u da [61]. Vào năm 1999, chúng tôi đã báo cáo việc sử dụng ALA tại chỗ để xác định các tình trạng da tiền ác tính, bằng hình ảnh huỳnh quang. Đồng thời, phương pháp này cũng cho thấy tiện ích của nó trong thực hành lâm sàng bằng cách giảm số lượng sinh thiết cần thiết để xác định các tổn thương ác tính [62].

Các chất nhạy sáng khác đang được nghiên cứu: (i) temoporfin, thuộc họ clo, có khả năng hấp thụ ánh sáng cao hơn ở bước sóng dài hơn (652 nm) so với porphyrin cổ điển [33] và (ii) axit indole-3-acetic (IAA)) [63]. Thế hệ thứ ba của chất nhạy sáng cũng đang được nghiên cứu. Sự phát triển của lớp mới này bao gồm cả sự liên hợp của chất nhạy sáng với các phân tử sinh học mang và các peptit nhắm mục tiêu [16].

Liệu pháp LED trong các tình trạng da bị viêm và tự miễn

Mụn trứng cá

Mụn trứng cá là một bệnh lý da đa yếu tố liên quan đến viêm đơn vị nang lông tuyến bã [16, 64, 65]. Cả hai phương pháp điều trị bằng đường uống và tại chỗ có sẵn mặc dù có thể không hiệu quả hoặc dung nạp kém ở một số bệnh nhân [66]. Một số nghiên cứu đã cho kết quả đầy hứa hẹn với các liệu pháp ánh sáng. Trong quá trình trao đổi chất và sinh sản, vi khuẩn *Propionibacterium acnes* tạo ra các porphyrin nội sinh, chịu trách nhiệm cho việc hấp thụ ánh sáng [67]. Bằng chứng về sự cải thiện mụn trứng cá sau khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời gợi ý sự phát triển của liệu pháp dựa trên ánh sáng như một phương pháp điều trị mới hơn.

Cả ánh sáng màu đỏ và xanh lam đều cho thấy hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá. Đặc biệt, một số nghiên cứu in vitro đã chứng minh tác dụng có ý nghĩa thống kê của ánh sáng đỏ (630 nm) trong ức chế sự sản xuất bã nhờn [68, 69].

Ngoài ra, ánh sáng xanh (415 nm) cho thấy hiệu quả đáng kể trong điều trị mụn trứng cá phụ thuộc vào liều lượng trong việc giảm sự tăng sinh tế bào tuyến bã ở người [67]. Nhiều nghiên cứu cũng báo cáo tác dụng có lợi của điều trị bằng ánh sáng xanh trong mụn trứng cá thông qua sự thay đổi hệ vi sinh vật trên da [69–71]. Điều trị PDT có thể tác động trực tiếp đến mật độ vi sinh vật (ví dụ, mật độ *P. acnes*) [70] nhưng cũng gián tiếp bằng cách điều chỉnh phản ứng miễn dịch [71]. Nghiên cứu mới của chúng tôi đang đánh giá tác động thực sự của ánh sáng xanh và đỏ (630 nm) lên hệ vi sinh vật trên da và da đầu.

Các thử nghiệm lâm sàng khác cũng báo cáo hiệu quả của sự kết hợp giữa ánh sáng đỏ và xanh lam trong việc điều trị các tổn thương mụn viêm từ nhẹ đến trung bình [72, 73].

Trong một nghiên cứu khác, Barolet và Boucher [74] báo cáo giảm tổn thương viêm sau khi điều trị kết hợp trong 4 tuần với LED (970 nm) và ALA-PDT + LED (630 nm) so với LED (630 nm). Điều trị kết hợp cho thấy giảm 78% tổn thương so với 38% của điều trị chỉ với LED. Một nghiên cứu gần đây hơn của Zhang và các cộng sự [75] đã xác nhận hiệu quả của điều trị ALA-PDT và ánh sáng đỏ ở mụn trứng cá.

Rosacea

Rosacea là một tình trạng viêm da đặc trưng bởi đỏ bừng, ban đỏ trên mặt, khô và cảm giác bỏng rát trên da, giãn mạch da, viêm mạch máu, sản viêm, mụn mủ và mắt đỏ hoặc chảy nước [76]. Sinh lý bệnh của bệnh Rosacea có liên quan chặt chẽ đến sự biểu hiện bất thường của peptide kháng khuẩn cathelicidins, mức độ tăng cao của men tryptic ở lớp sừng (SCTE) và sự biểu hiện của số lượng cao hơn của thụ thể Toll-like 2 (TLR2) trên da [73, 77]. Các liệu pháp bôi và uống hiện có sẵn nhằm mục đích kiểm soát các triệu chứng Rosacea [78]. Thật không may, những phương pháp điều trị này không mang lại hiệu quả giải quyết triệt để và không được dung nạp tốt ở tất cả bệnh nhân. Có bằng chứng mới liên quan đến lợi ích của PDT và đặc biệt là các liệu pháp LED trên bệnh Rosacea [33], ngay cả khi cần có thêm các thử nghiệm lâm sàng. Gần đây, Bryld và Jemec đã cho thấy hiệu quả của MAL-PDT cùng với ánh sáng đỏ trên các tổn thương sản mụn mủ ở bệnh nhân Rosacea [34]. Một nghiên cứu khác của Lee và cộng sự [35] đã báo cáo hiệu quả in vitro của LED ở bước sóng 630 và 940 nm trên TLR2 và kallikreins (KLKs) trong tế bào sừng và da chuột giống bệnh rosacea. Một nghiên cứu in vitro khác đã báo cáo hiệu quả của ALAPDT chống lại màng sinh học của *Staphylococcus aureus* [36].

Bệnh chàm

Bệnh chàm cơ địa hay viêm da cơ địa dị ứng hay đơn giản là bệnh chàm là một tình trạng viêm da mãn tính, ngứa, ảnh hưởng đến 20% trẻ em và 2-8% người lớn [79], nguyên nhân vẫn chưa được xác định rõ ràng [80, 81]. Điều trị bệnh chàm bằng PDT là liệu pháp điều trị thứ hai giá trị sau thất bại của biện pháp không dùng thuốc và tại chỗ.

Chỉ có một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã được công bố có liên quan đến việc sử dụng liệu pháp LED [82]. Bệnh nhân được điều trị bằng ánh sáng xanh (453 nm) trong 4 tuần cho thấy sự cải thiện 30% các biểu hiện lâm sàng của bệnh viêm da cơ địa dị ứng. Ngay cả khi có bằng chứng được công bố hạn chế về hiệu quả của đèn LED đối với bệnh chàm, tác dụng chống viêm của nó thường được chấp nhận và sử dụng trong lâm sàng như phương pháp điều trị off-label cho thấy các mức độ khác nhau về hiệu quả điều trị cho cả trẻ em và người lớn đối với các tình trạng bệnh chàm vừa đến nặng .

Bệnh vẩy nến

Bệnh vẩy nến là một bệnh lý viêm da qua trung gian miễn dịch ảnh hưởng đến 2-3% dân số [83]. Vì protoporphyrin IX (PpIX) hiện diện nội sinh trong tình trạng vẩy nến, nên nó là một mục tiêu tiềm năng để điều trị bằng quang động học [84]. Hiện tại, ba nghiên cứu mù đôi có đối chứng đã báo cáo việc sử dụng liệu pháp LED ở những đối tượng mắc bệnh vẩy nến [85–87]. Nghiên cứu đầu báo cáo giảm mảng ban đỏ lần lượt là 33,9 và 26,7%, tương ứng khi so sánh điều trị 4 tuần với ánh sáng xanh (420 nm) và ánh sáng đỏ (630 nm), tương ứng ở 60 J/cm², 50 mW/cm², 20 phút. So với dùng axit salicylic hàng ngày, liệu pháp LED ít hiệu quả hơn trong giảm sự bong tróc vẩy, trong khi hiệu quả hơn đối với ban đỏ [85]. Vì PpIX có đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng 408 nm, nên kết quả được kích hoạt nhiều hơn bởi ánh sáng xanh hơn là ánh sáng đỏ và điều này phản ánh hiệu quả của phương pháp điều trị.

Hai nghiên cứu khác báo cáo sự cải thiện của bệnh vẩy nến cục bộ sau khi điều trị bằng đèn LED ánh sáng xanh (420 và 453 nm, tương ứng 100 hoặc 200 mW/cm² của bức xạ) trong 4 tuần điều trị [86, 87]. Bất chấp hiệu quả đã được báo cáo, vẫn cần nhiều nghiên cứu hơn để đưa ra các khuyến nghị chính xác hơn trong việc sử dụng phương pháp chiếu xạ ánh sáng.

Liệu pháp LED trong điều trị chống lão hóa và trẻ hóa

Lão hóa da là kết quả của các yếu tố nội tại và môi trường [88]. Da lão hóa và bị tổn thương do ánh sáng đặc trưng bởi sự giảm tổng hợp collagen và đồng thời tăng biểu hiện matrix metalloproteinase (MMP). Các phương pháp điều trị trẻ hóa da liên quan đến việc sử dụng axit retinoic, tái tạo bề mặt bằng laser, lột da bằng hóa chất (axit trichloroacetic và CO₂) [89, 90]. Các cách tiếp cận khác bao gồm tiêm trẻ hóa da, chất làm đầy da [90] và polypeptide gần đây đã cho thấy khả năng kích thích trẻ hóa da khi bôi tại chỗ [91]. Gần đây, huyết tương giàu tiểu cầu tự thân (PRP) được chú ý trong việc trẻ hóa da [92–95] mặc dù cơ chế phân tử của trẻ hóa da phần lớn vẫn chưa được biết đến. Trẻ hóa da không bóc tách bằng PDT gần đây đang trở thành một phương pháp điều trị khá phổ biến trong trẻ hóa da nhờ tính an toàn và hiệu quả. Nhiều nghiên cứu in vitro và in vivo cho thấy khả năng của liệu pháp LED trong việc kích hoạt tổng hợp collagen ở da và giảm biểu hiện MMP [49, 96, 97]. Hiệu quả trẻ hóa đã được báo cáo sau khi điều trị bằng đèn LED màu vàng (590 nm) trên 900 bệnh nhân [98]. Hiệu quả của ánh sáng đỏ (660 nm) cũng được đánh giá ở những người già/ lão hóa da do ánh sáng trong một nghiên cứu mù đơn do Barolet và các cộng sự thực hiện [99]. Nghiên cứu này chỉ ra rằng liệu pháp LED có thể đảo ngược quá trình giảm collagen và điều hòa MMP-1, cho thấy rằng việc sử dụng đèn LED ở bước sóng 660 nm có thể là một chiến lược tăng cường collagen an toàn và hiệu quả. Bằng chứng cũng đã được báo cáo cho thấy hiệu quả cao hơn của việc kết hợp các bước sóng khác nhau trong liệu pháp LED so với đơn trị liệu [40, 100]. Do đó, việc sử dụng ánh sáng xanh cùng với ALA-PDT cho thấy

cải thiện độ đàn hồi, kết cấu, sắc tố và màu sắc da [101–103]. Trong một nghiên cứu in vivo trên 20 đối tượng [104], Zane và các cộng sự cũng cho thấy sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê của quá trình trẻ hóa da sau khi điều trị bằng MAL-PDT và ánh sáng đỏ. Hiệu quả của phương pháp điều trị này cũng đã được chứng minh trong một nghiên cứu lớn hơn, với 94 đối tượng [105]. Liệu pháp LED cũng đã được kết hợp thành công với LLLT trong hỗ trợ đề nâng cao kết quả từ các phương pháp điều trị trẻ hóa bằng ánh sáng hiện có [106].

Liệu pháp LED trong các tổn thương da tiền ung thư và ung thư

Tổn thương da tiền ung thư là những tổn thương da với một mức độ nguy cơ nhất định tiến triển thành ung thư biểu mô tế bào vảy của da [107]. Dày sừng ánh sáng (AK) là cho tổn thương tiền ung thư phổ biến nhất gặp phải trong lâm sàng, phát triển sau thời gian dài tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Trong số các liệu pháp điều trị AK [108] khác nhau, liệu pháp PDT sẽ là một lựa chọn bổ sung. Liệu pháp PDT đã được công nhận là có hiệu quả trong điều trị AK tại các vị trí kém lành thương hoặc trong trường hợp đáp ứng kém với các liệu pháp điều trị tại chỗ khác [109, 110]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên về AK ở mặt/da đầu ở 119 bệnh nhân được công bố bởi Morton và các cộng sự [111] đã so sánh liệu pháp LED sử dụng MAL làm chất nhạy sáng với phương pháp áp lạnh thông thường. Nghiên cứu này nhấn mạnh tỷ lệ lành bệnh cao hơn đáng kể sau khi điều trị PDT và đáp ứng tương đương ở những đối tượng không phản hồi. Một nghiên cứu khác của Piacquadio và các cộng sự [112] đã báo cáo sự sạch 75% tổn thương ở 77% bệnh nhân được nghiên cứu sau khi điều trị bằng công thức chứa 20% ALA và ánh sáng xanh. Một nghiên cứu ngẫu nhiên khác cho thấy hiệu quả của nguồn LED đỏ dải hẹp kết hợp với nhũ tương nano BF-200 [113]. Các nghiên cứu gần đây đã so sánh ánh sáng đỏ LED-PDT với ánh sáng ban ngày PDT [114, 115]. Cả hai nghiên cứu đều chứng minh tỷ lệ sạch tổn thương và tái phát cao hơn một chút khi điều trị bằng đèn LED.

Liệu pháp PDT cũng được coi là một lựa chọn hợp lý để điều trị, mặc dù không phải là lựa chọn đầu tiên, đối với ung thư biểu mô tế bào đáy nhỏ và trên bề mặt (BCC). Việc sử dụng ánh sáng LED màu đỏ dải hẹp cũng đã được báo cáo trong điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) tại chỗ [116].

Liệu pháp LED cho bệnh lý rụng tóc

Hiệu quả của PDT trong điều trị rụng tóc được báo cáo trong một số nghiên cứu đã được công bố [117]. Các bằng chứng chính được báo cáo đề cập đến LLLT là nguồn sáng được sử dụng nhiều nhất [118–120]. Vào năm 2007, FDA đã phê duyệt thiết bị LLLT đầu tiên (laser, 635 nm) để điều trị chứng rụng tóc, đặc biệt là chứng rụng tóc do androgen. Sau đó, vào năm 2009, FDA đã phê duyệt thiết bị tương tự (laser, 655 nm) cho chứng rụng tóc ở cả nam

và nữ. Gần đây hơn, liệu pháp LED cho thấy một hiệu quả thực sự trong lĩnh vực rụng tóc, đặc biệt là các liệu pháp sử dụng bước sóng đỏ và hồng ngoại [121, 122]. Ngày nay, cả thiết bị laser và LED đều được FDA chấp thuận cho việc điều trị rụng tóc. Trong hai nghiên cứu được báo cáo từ LanzaFame và cộng sự [121, 122], ánh sáng đỏ 655 nm cải thiện đáng kể số lượng tóc ở cả nam và nữ mắc chứng rụng tóc do androgen (Hình 3). Một nghiên cứu gần đây hơn [40] đã báo cáo tác động của thiết bị đèn LED vàng trên cả bệnh nhân rụng tóc do androgen và rụng tóc từng mảng. Hiệu quả của liệu pháp LED bằng ánh sáng nhìn thấy cũng đã được công nhận là một liệu pháp bổ trợ phù hợp đối với dạng kháng trị của chứng rụng tóc từng mảng [123].

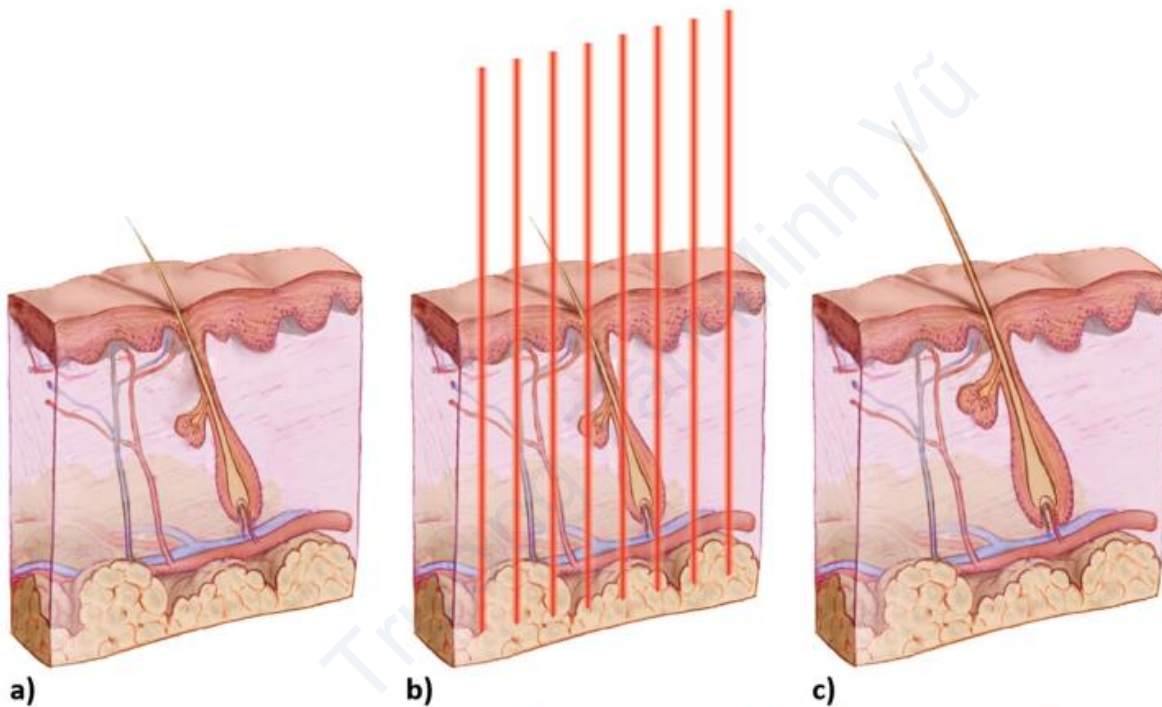


Fig. 3 Representative image of LED therapy on androgenetic alopecia. **a** Miniaturized hair follicle; **b** treatment with red light (630 nm); **c** healthy hair follicle

Hiện nay, không có nghiên cứu nào về PDT dùng cho telogen effluvium, mặc dù việc sử dụng LLLT và đặc biệt là LED hiện đã trở thành thông lệ phổ biến đối với các bác sĩ da liễu cả trong giai đoạn trước và sau phẫu thuật. Ngoài ra, vai trò của liệu pháp PDT và LED trong bệnh rụng tóc có lẽ cần được nghiên cứu thêm như một phương pháp điều trị bổ trợ tiềm năng trong điều trị cicatricial alopecia. ALA-PDT đã được sử dụng thành công trong điều trị bệnh lichen phẳng ở da, được báo cáo trong nhiều trường hợp [124]. PDT có thể tác động lên cả quá trình tăng sinh của tế bào [125] cũng như tác dụng điều hòa miễn dịch với phản ứng tăng CD8 + [126]. Bằng chứng này cùng với dữ liệu đầu tiên về điều trị LP khuyến khích việc sử dụng liệu pháp LED ở những đối tượng bị cicatricial alopecia như Lichen Planopilaris.

Hạn chế

Mặc dù hiệu quả và ứng dụng ngày càng tăng trong y khoa thực hành, kiến thức về liệu pháp LED vẫn còn hạn chế. Các nghiên cứu đã công bố thường đề cập đến một số lượng nhỏ bệnh nhân ($n < 20$) và rất khó so sánh với nhau vì sự đa dạng trong các thông số được sử dụng.

Do đó, như đã giải thích ở trên, bước sóng, độ chiếu xạ, mật độ công suất và khoảng thời gian điều trị có thể ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng ở các mức độ. Các thiết bị khác nhau, từ các nhà sản xuất khác nhau, có thể có sự khác biệt về sản lượng ánh sáng và mật độ công suất. Những hạn chế này đặt ra nhu cầu của các nghiên cứu lớn hơn trong tương lai (mẫu bệnh nhân $n > 20$) và được kiểm soát nhiều hơn để xác định hiệu quả của liệu pháp LED trong các tình trạng da khác nhau, mỗi điều kiện sẽ hiển thị các thông số cụ thể cần thiết lập.

Kết luận

PDT là một hình thức điều trị hiệu quả cho một số tình trạng bệnh lý ngày càng tăng của con người, từ ung thư đến một số tình trạng da khác. Lợi ích thu được từ việc sử dụng ánh sáng đã được biết đến từ thời cổ đại, nhưng chỉ trong những thập kỷ cuối của thế kỷ XX, chúng ta mới chứng kiến sự mở rộng nhanh chóng của kiến thức và kỹ thuật. Những cải tiến gần đây của liệu pháp có liên quan đặc biệt đến hệ thống phát ánh sáng và phát triển của chất nhạy sáng. Ngày nay, việc sử dụng các thiết bị dựa trên đèn LED là công cụ mới nổi và an toàn nhất để điều trị nhiều bệnh như tình trạng viêm da, lão hóa và các bệnh lý liên quan đến sự phát triển của tóc. Mặc dù việc sử dụng đèn LED trong điều trị bệnh lý tóc hiện đã trở thành thường quy, nhưng vẫn cần các nghiên cứu được kiểm soát tốt hơn để chứng thực hiệu quả của nó..

Tài liệu tham khảo

1. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M (2001) The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 74:656–669
2. Daniell MD, Hill JS (1991) A history of photodynamic therapy. *Aust NZ J Surg* 61:340–348
3. Spikes JD (1985) Primary Photoprocesses in Biology and Medicine. In: Berghausen RV, Jori G, Land EJ, Truscott TH (eds) . Plenum Press, New York, pp 209–227
4. Fitzpatrick TB, Pathak MA (1959) Historical aspects of methoxsalen and other furocoumarins. *J Invest Dermatol* 32:229– 231
5. Raab O (1900) Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. *Z Biol* 39:524–546

6. Von Tappeiner H (1900) Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O. Raab. *Muench Med Wochenschr* 47:5
7. Ost D (2003) Photodynamic therapy in lung cancer. A review *Methods Mol Med* 75:507–526
8. Sutedja TG, Postmus PE (1996) Photodynamic therapy in lung cancer. A review. *J Photochem Photobiol B Biol* 36:199–204 Fig. 3 Representative image of LED therapy on androgenetic alopecia. a Miniaturized hair follicle; b treatment with red light (630 nm); healthy hair follicle *Lasers Med Sci* 9. Silva JN, Filipe P, Morliere P et al (2008) Photodynamic therapy: dermatology and ophthalmology as main fields of current applications in clinic. *Biomed Mater Eng* 18:319–327
10. Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, Wilson BC, Trachtenberg J (2006) Photodynamic therapy for urological malignancies: past to current approaches. *J Urol* 175:1201–1207
11. Juarranz A, Jaen P, Sanz-Rodriguez F, Cuevas J, Gonzalez S (2008) Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol* 10:148–154
12. Jichlinski P (2006) Photodynamic applications in superficial bladder cancer: facts and hopes! *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 25: 441–451
13. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rossler R, Gutknecht N, Sculean A (2009) Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* 24:681–688
14. Breskey JD, Lacey SE, Vesper BJ, Paradise WA, Radosevich JA, Colvard MD (2013) Photodynamic therapy: occupational hazards and preventative recommendations for clinical administration by healthcare providers. *Photomed Laser Surg* 31:398–407
15. Wilson BC, Patterson MS (2008 May 7) The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 53:R61–R109
16. Chilakamarthi U, Giribabu L (2017) Photodynamic therapy: past, present and future. *Chem Rec* 17:775–802
17. Brancalion L, Moseley H (2002) Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 17:173–186
18. Hawkins D, Abrahamse H (2007) Phototherapy –a treatment modality for wound healing and pain relief. *Afr J Biomed Res* 10:99– 109
19. Tong R, Kohane DS (2012) Shedding light on nanomedicine. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* 4:638–662
20. Ablon G (2018) Phototherapy with light emitting diodes: treating a broad range of medical and aesthetic conditions in dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol* 11(2):21–27
21. Calderhead RG (2007) The photobiological basics behind lightemitting diode (LED) phototherapy. *Laser Therapy* 16:97–108
22. Lee SY, Chung EY, Park MY (2006) Blue and red light combination LED phototherapy for acne vulgaris in patients with skin phototype IV. *Lasers Surg Med* 39:180–188
23. Lowe N, Lowe P (2005) Pilot study to determine the efficacy of ALA-PDT photorejuvenation for the treatment of facial ageing. *J Cosmet Laser Ther* 7:159–162

24. Kim JW (2005) Clinical trial of nonthermal 633 nm Omnilux LED array for renewal of photoaging: clinical surface profilometric results. *Kor Soc Las Med Surg* 9:69–76
25. Russell B, Reilly LR, Kellet N (2005) A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633 nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther* 7:196–200
26. Babilas P, Kohl E, Maisch T et al (2006) In vitro and in vivo comparison of two different light sources for topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 154:712–718
27. Ash C, Harrison A, Drew S, Whittall R (2015) A randomized controlled study for the treatment of acne vulgaris using high-intensity 414 nm solid state diode arrays. *J Cosmet Laser Ther* 17(4):170–176
28. Whelan HT, Smits RL Jr, Buchman EV et al (2001) Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg* 19:305–314
29. Whelan HT, Buchmann EV, Dhokalia A et al (2003) Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice. *J Clin Laser Med Surg* 21:67–74
30. Griffiths CE, van de Kerkhof P, Czarnecka-Operacz M (2017) Psoriasis and atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 7:31–41
31. Ablon G (2010) Combination 830nm and 633nm light-emitting diode phototherapy shows promise in the treatment of recalcitrant psoriasis: preliminary findings. *Photomed Laser Surg* 28:141–146
32. Kleinpenning MM, Otero ME, van Erp PE et al (2012) Efficacy of blue light vs. red light in the treatment of psoriasis: a double-blind, randomized comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26: 219–225
33. Triesscheijn M, Baas P, Schellens JH, Stewart FA (2006) Photodynamic therapy in oncology. *Oncologist* 11:1034–1044 Review
34. Bryld LE, Jemec GB (2007) Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:1199–1202
35. Lee JB, Bae SH, Moon KR, Na EY, Yun SJ, Lee SC (2016) Lightemitting diodes downregulate cathelicidin, kallikrein and toll-like receptor 2 expressions in keratinocytes and rosacea-like mouse skin. *Exp Dermatol* 25:956–961
36. Li X, Guo H, Tian Q, Zheng G, Hu Y, Fu Y, Tan H (2013) Effects of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on antibiotic-resistant staphylococcal biofilm: an in vitro study. *J Surg Res* 184:1013–1021
37. Dai T (2017) The antimicrobial effect of blue light: what are behind? *Virulence* 8(6):649–652
38. Astuti SD, Wibowo R, Arif A, Triyana K (2017) Antimicrobial photodynamic effects of polychromatic light activated by magnetic fields to bacterial viability. *J Int Dent Med Res* 10:111–117
39. Ballester AR, Lafuente MT (2017) LED blue light-induced changes in phenolics and ethylene in citrus fruit: implication in elicited resistance against *Penicillium digitatum* infection. *Food Chem* 218:575–583
40. Opel DR, Hagstrom E, Pace AK et al (2015) Light-emitting diodes: a brief review and clinical experience. *J Clin Aesthetic Dermatol* 8:36–44

41. Wilson BC, Patterson MS (1986) The physics of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 31:327–360
42. Kalka K, Merk H, Mukhtar H (2000) Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 42:389–413
43. Simpson CR, Kohl M, Essenpreis M, Cope M (1998) Nearinfrared optical properties of ex vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the Monte Carlo inversion technique. *Phys Med Biol* 43:2465–2478
44. Jagdeo JR, Adams LE, Brody NI et al (2012) Transcranial red and near infrared light transmission in a cadaveric model. *PLoS One* 7: e47460
45. Friedmann DP, Goldman MP, Fabi SG, Guiha I (2014) The effect of multiple sequential light sources to activate Aminolevulinic acid in the treatment of actinic Keratoses: a retrospective study. *J Clin Aesthetic Dermatol* 7:20–25
46. Chaves ME de A, de Araújo AR, Piancastelli ACC, Pinotti M (2014) Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *An Bras Dermatol* 89:616–623
47. Al-Watban FA (2004) The comparison of effects between pulsed and CW lasers on wound healing. *J Clin Laser Med Surg* 22:15–18
48. Barolet D, Boucher A, Bjerring P (2005) In vivo human dermal collagen production following LED-based therapy: the importance of treatment parameters. *Lasers Surg Med* 17:76 (suppl) (abstr)
49. Brondon P, Stadler I, Lanzafame RJ (2009) Pulsing influences photoradiation outcomes in cell culture. *Lasers Surg Med* 41:222–226
50. Bolton P, Young S, Dyson M (1990) Macrophage responsiveness to light therapy: a dose response study. *Laser Ther* 2:101–106
51. de Moraes NC, Barbosa AM, Vale ML et al (2010) Antiinflammatory effect of low-level laser and light-emitting diode in zymosan-induced arthritis. *Photomed Laser Surg* 28:227–232
52. Barolet DB (2008) Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 27:227–238
53. Ghatte VS, Ng KS, Zhou W et al (2013) Antibacterial effect of light emitting diodes of visible wavelengths on selected foodborne Lasers Med Scipathogens at different illumination temperatures. *Int J Food Microbiol* 16;166:399–406
54. Wunsch A, Matuschka K (2014) A controlled trial to determine the efficacy of red and near-infrared light treatment in patient satisfaction, reduction of fine lines, wrinkles, skin roughness, and intradermal collagen density increase. *Photomed Laser Surg* 32:93–100
55. Dougherty TJ, Grindey GB, Fiel R, Weishaupt KR, Boyle DG (1975) Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. *J Natl Cancer Inst* 55:115–121
56. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK (2003) Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 3:380–387 Review
57. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research Metvixia NDA 21–415 approval letter. [(accessed on 28 February 2013)];2004 May 25; Retrieved 5 January 5 2013

58. Angell-Petersen E, Sørensen R, Warloe T et al (2006) Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Invest Dermatol* 126: 265–271
59. Peng Q, Soler AM, Warloe T, Nesland JM, Giercksky KE (2001) Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B* 62:140–145
60. Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H (1998) Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 68:218–221
60. Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H (1998) Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 68:218–221
61. Rosenthal I (1991) Phthalocyanines as photodynamic sensitizers. *Photochem Photobiol* 53:859–870 Review
62. Cubeddu R, Pifferi A, Taroni P et al (July 1999) Time-gated and lifetime imaging techniques for the detection of skin tumors. *Proc SPIE* 3600, biomedical imaging: reporters, dyes, and instrumentation. In: 2
63. Wan MT, Lin JY (2014) Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 7:145–163
64. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S (2012) Acne vulgaris. *Lancet* 379(9813):361–372
65. Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR (2013) Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf* 12:39–51
66. Bhardwaj S, Rohrer TE, Arndt K (2005) Lasers and light therapy for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 24:107–112
67. Jung YR, Kim SJ, Sohn KC et al (2015) Regulation of lipid production by light-emitting diodes in human sebocytes. *Arch Dermatol Res* 307:265–273
68. Smith KR, Thiboutot DM (2008) Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* 49:271–281
69. Charakida A, Seaton ED, Charakida M, Mouser P, Avgerinos A, Chu AC (2004) Phototherapy in the treatment of acne vulgaris: what is its role? *Am J Clin Dermatol* 5:211–216
70. Noborio R, Nishida E, Kurokawa M (2007) Morita a. A new targeted blue light phototherapy for the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23:32–34
71. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V et al (2009) Global alliance to improve outcomes in acne. New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 60(Suppl):S1–S50
72. Lee SY, You CE, Park MY (2007) Blue and red light combination LED phototherapy for acne vulgaris in patients with skin Phototype IV. *Lasers Surg Med* 39:180–188
73. Kwon HH, Lee JB, Yoon JY et al (2013) The clinical and histological effect of home-use, combination blue-red LED phototherapy for mild-to-moderate acne vulgaris in Korean patients: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 168:1088–1094

74. Barolet D, Boucher A (2010) Radiant near infrared light emitting diode exposure as skin preparation to enhance photodynamic therapy inflammatory type acne treatment outcome. *Lasers Surg Med* 42:171–178
75. Zhang L, Wu Y, Zhang Y et al (2017) Topical 5-aminolevulinic photodynamic therapy with red light vs intense pulsed light for the treatment of acne vulgaris: a split face, randomized, prospective study. *Dermatoendocrinol* 9(1):e1375634
76. Maier LE (2011) Rosacea: advances in understanding pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 1:739–755
77. Cribier B (2011) Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 138(Suppl 3):S184–S191
78. Feldman SR, Huang WW, Huynh TT (2014) Current drug therapies for rosacea: a chronic vascular and inflammatory skin disease. *J Manag Care Spec Pharm* 20(6):623–629 Review
79. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J (2018) European dermatology forum (EDF), the European academy of dermatology and venereology (EADV), the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI), the European task force on atopic dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), global allergy and asthma European network (GA2LEN) and the European Union of medical specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(6):850–878
80. Friedmann PS (2002) The pathogenesis of atopic eczema. *Hosp Med* 63:653–656
81. Pyun BY (2015) Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 7:101–105
82. Keemss K, Pfaff SC, Born M, Liebman NJ, Merk HF, von Felbert V (2016) Prospective, randomized study on the efficacy and safety of local UV-free blue light treatment of eczema. *Dermatology* 232(4):496–502
83. Zhang P, Wu MX (2018 Jan) A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci* 33(1):173–180
84. Bissonnette R, Zeng H, McLean DI et al (1998) Psoriatic plaques exhibit red autofluorescence that is due to protoporphyrin IX. *J Invest Dermatol* 111:586–591
85. Kleinpenning M, Otero M, van Erp P, Gerritsen M, van de Kerkhof P (2012) Efficacy of blue light vs. red light in the treatment of psoriasis: a double-blind, randomized comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(2):219–225