

Effekten av laserbehandling på smerte, funksjon og bevegelighet ved frossen skulder

*En systematisk oversikt og meta-analyse av
placebo-kontrollerte randomiserte studier*

av

Joachim Holand

Masteroppgave i Helsevitenskap

Høst 2022

**Medisinske fakultet, Klinisk masterstudium for fysioterapeuter i manuellterapi
(MFMT), Universitet i Bergen**

Antall ord: 10321



Sammendrag

Studiedesign: Systematisk oversikt med meta-analyse

Bakgrunn: Skulderkapsulitt/ frossen skulder er en vanlig lidelse i muskel- og skjelettsystemet. Kjentegn er smerter i skulder og overarm, nedsatt bevegelse (ROM) i et kapsulært mønster. Uten hensiktsmessig behandling kan symptomer vedvare i flere år.

Hensikt: Å estimere effekten av laserbehandling på skuldersmerte, funksjon og bevegelse på pasienter med skulderkapsulitt/frossen skulder.

Metode: Systematiske søk i PubMed og Embase ble gjennomført for å identifisere randomiserte kontrollerte studier der laserbehandling blir brukt på skulderkapsulitt/frossen skulder. Utfallsmålene var pasientrapportert skuldersmerte, pasientrapportert skulderfunksjon og skulderbevegelse. En person selekterte studiene, vurderte risiko for bias og ekstraherte data. Risiko for bias ble utført ved bruk av Physiotherapy Evidence Database (PEDro) 0-10 poengskala.

Resultater: Tre studier ble inkludert, ett med low level laser therapy (LLLT) og to studier som brukte high intensity laser therapy (HILT). Sammenlignet med placebo viste laserterapi en signifikant positiv effekt på smerter (Standardized Mean Difference, SMD = -1,15 [95% CI: -1.81 til -0.49], $I^2 = 85\%$, $n = 300$), funksjon (SMD = 0,59 [95% CI: 0.05 til 1.13], $I^2 = 79\%$, $n = 300$) og skulderbevegelse i fleksjon (SMD = 0,48 [95% CI: -0,18 til 1.14], $I^2 = 86\%$, $n = 300$). Når det gjelder skulderbevegelse i utadrotasjon ble det funnet en ikke-signifikant trend i favør laserterapi (SMD = 0,48 [95% CI: -0,18 til 1,14]; $I^2 = 93\%$; $n = 300$).

Konklusjon: Laserterapi viste en signifikant og god effekt på selvopplevd smerte, selv rapportert funksjon og bevegelse ved skulderfleksjon. Resultatene viste en ikke-signifikant moderat positiv effekt av laserterapi på bevegelse ved utadrotasjon i skulder. Det trengs flere studier på området for å snevre inn konfidensintervallene og identifisere årsaken til den statistiske heterogeniteten som var moderat til høy. Stor variasjon i laserdosering kan muligvis være reflektert i den statistiske heterogeniteten.

Nøkkelord: Frossen skulder, skulder kapsulitt, laserbehandling, photobiomodulering, low level laser therapy, LLLT, high level laser therapy, HILT, systematisk oversikt, meta-analyse.

Abstract

Study design: Systematic overview of meta-analysis

Background: Shoulder capsulitis or frozen shoulder is a common muscle and skeletal problem. Characteristics include shoulder pain, impaired shoulder function and mobility. Without appropriate treatment, symptoms may persist for several years,

Purpose: To estimate the effect of laser treatment on shoulder pain, disability, and range of motion in patients with capsulitis/frozen shoulder.

Method: Systematic searches in PubMed and Embase were performed to identify placebo controlled randomized trials concerning laser treatment of frozen shoulder/shoulder capsulitis. Outcomes were patient-reported pain, patient-reported ability, and range of motion. A single reviewer selected the trials, scored the risk of bias and extracted the data. Risk of bias was judged using the Physiotherapy Evidence Database 0–10-point scale.

Results: Three trials were included. One concerned low level laser therapy (LLLT) and two studies concerned high intensity laser therapy (HILT). Compared with placebo, laser therapy showed a significant positive effect on patient-reported pain (Standardized Mean Difference, SMD = -1,15 [95% CI; -1.81 to -0.49], $I^2 = 85\%$, n= 300, patient-reported disability (SMD= 0,59[95% CI; 0.05 to 1.13], $I^2 = 79\%$, n= 300) and shoulder flexion range of motion (SMD= 0,48[95% CI; -0,18 to 1.14], $I^2 = 86\%$, n= 300). Range of motion in lateral rotation showed a non-significant trend in favoring laser therapy (SMD= 0,48[95% CI: -0,18 to 1,14]; $I^2 = 93\%$; n = 300).

Conclusion: Laser therapy demonstrated a significant and good effect on patient-reported pain, patient-reported disability and shoulder flexion range of motion. The results showed a non-significant moderate positive effect of laser therapy on lateral rotation shoulder range of motion. More studies on the topic are needed in this area to narrow the confidence intervals and identify the reasons for the moderate to high statistical heterogeneity. The application of heterogeneous laser therapy protocols is a plausible explanation for some of the statistical heterogeneity.

Key words: Frozen shoulder, shoulder capsulitis, lasertreatment, photobiomodulation, low level laser therapy, LLLT, high level laser therapy, HILT, systematic review, meta-analysis.

Forord

Denne oppgaven har lært meg mye om akademisk forskning.

Jeg vil takke min veileder Martin Bjørn Stausholm for mange nyttige tips og gode innspill både med tanke på laserteori og ikke minst med meta-analysen.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	III
Abstract	IV
Forord	V
1. Introduksjon og teori	9
1.1 Bakgrunn	9
1.2 Valg av metode	9
1.3 Frossen skulder/skulderkapsulitt	10
Forekomst	12
Årsak	13
Diagnostisering	13
Behandling av skulderkapsulitt	14
1.4 Laserbehandling	15
Laser	15
Low level laser therapy	15
High intensity laser therapy	16
Virkningsmekanismer laserbehandling	17
Oksygenring, biostimulering og microvasculaisering	18
Smerte	19
Tilheling	20
Kort oppsummering av effekter av laserbehandling	20
Forskjeller mellom HILT og LLLT	20
Risiko ved laserbehandling, kontraindikasjoner og bivirkninger.	22
Tidligere forskning	22
1.5 Utfallsmål	23
2. Hensikt med studien	24
2.1 Hensikt	24
2.2 Forskningsspørsmål og problemstilling.	24
2.2 Protokoll og registrering	24
3. Metode	26
	VI

3.1 Utvalg	26
Inklusjonskriterier	26
Eksklusjonskriterier	26
3.2 Søkemetoder og søkestrategi	26
3.3 Seleksjon av studier til oppgaven	27
3.4 Data ekstraksjon og meta-analyse	28
Dataekstraksjon	28
Meta-analyse	28
Vurdering av heterogenitet	29
Standarddeviasjon (SD)	29
Analyseverktøy	29
3.5 Metodisk kvalitet i de inkluderte studier	29
3.6 Risiko for bias mellom studiene	30
4. Resultater	31
4.1 Seleksjon av studier	31
4.3 Inkluderte studier	34
Karakteristikk av inkluderte studier	34
4.4 Risiko for systematiske feil i de inkluderte studiene	37
4.5 Sammenfatning av resultater	38
Meta-analyse	38
4.6 Risiko for systematisk feil mellom studiene	42
5. Diskusjon	43
5.1 Sammendrag av evidensen	43
5.2 Utfallsmål	43
Pasient-rapportert smerte	43
Pasient-rapportert funksjon	44
Bevegelighet	44
5.3 Begrensninger ved de inkluderte studiene	44
Pasient-rapportert smerte	44
Bevegelighet	45
Tidspunkter ved måling/varighet av symptomer	46
Dose og virkningsmekanismer LLLT og HILT	46
WALT anbefalinger	47

Treningsøvelser	48
5.4 Metodisk kvalitet og systematiske feil i de inkluderte studiene	48
Kjønn	49
Placebolaser	49
5.5 Styrke og svakheter ved denne systematiske oversikten	50
PRISMA, protokoll og registrering	50
Randomiserte kontrollerte studier	50
Klinisk heterogenitet	50
Metode	51
Systematiske feil	52
Interessekonflikt	52
5. Konklusjon	53
5.1 Implikasjoner for klinisk praksis	53
5.2 Implikasjoner for videre forskning	53
5.3 Interessekonflikter	53
5.4 Forfatter bidrag	54
5.5 Finansiering	54

1. Introduksjon og teori

1.1 Bakgrunn

Skulderkapsulitt er en vanlig smertefull skulderlidelse. I 2020 kom det en stor systematisk oversikt hvor det ble sett på behandlingsintervensjoner vedrørende denne lidelsen (Challoumas et al., 2020). Forskerne konkluderte med at injeksjonsbehandling med kortikosteroid i løpet av det første året lidelsen varer gir best behandlingseffekt. Det ble også konkludert med at fysioterapi i form av elektroterapi, mobilisering og øvelser kan gi effekt, og spesielt viktig dersom kortisoninjeksjoner er kontraindisert. I samme systematiske oversikt er laserbehandling ikke nevnt som en mulig behandlingsform.

Det er kommet flere studier som viser effekt av laserbehandling på muskel skjelettlidelser, (Haslerud et al., 2015; Penberthy & Vorwaller, 2021; Song et al., 2018; Stausholm et al., 2019) men det er per nå ikke kommet en systematisk oversikt for laserbehandling på skulderkapsulitt.

Det er derfor av verdi å finne ut om laserbehandling har effekt på smerter og funksjon for denne lidelsen. Dersom det viser seg at det er god effekt av laserbehandling, så kan dette være et godt behandlingsalternativ til injeksjoner med kortikosteroid, spesielt til den gruppen som ikke ønsker kortikosteroidinjeksjoner eller hvor kortikosteroidbehandling er kontraindisert.

1.2 Valg av metode

For å besvare problemstillingen valgte jeg å gjøre en systematisk oversikt.

Helt øverst i evidenspyramiden ligger systematiske oversikter (Rosenberg, 2016, p. 92).

Systematiske oversikter utarbeides med formålet om å oppsummere og konkludere all forskning på en konkret problemstilling basert på forskning og studier. Så formålet bør være klart og metoden må kunne etterprøves. Forskningsmetoden er preget av systematisk søk og en åpenhet for å sikre at andre kan etterprøve metoden og komme til samme konklusjon. (Helsebiblioteket, 2016).

Valget om å gjøre en systematisk oversikt er også fordi det er fin metode å bruke innenfor masteroppgaveformatet i manuell terapi.

En meta-analyse blir gjennomført for å få en oversikt over resultatene og før det kan gjennomføres må det tas hensyn til om de inkluderte studiene kan sammenlignes. Det er av verdi og se som deltakerne er like, har like effektmål og måletidspunkter, og om det er like intervensjoner. I denne studien gjelder meta-analysen som tidligere nevnt laserbehandling versus placebolaser for pasienter med skulderkapsulitt.

1.3 Frossen skulder/skulderkapsulitt

Ifølge helsebiblioteket så er skulderkapsulitt eller frossen skulder en diagnose som kjennetegnes med innskrenket bevegelighet og smerter i skulderen. Andre navn på tilstanden er «frozen shoulder», adhesiv kapsulitt og adhesjonskapsulitt (Helsebiblioteket, 2017). I denne oppgaven vil derfor ordene «skulderkapsulitt, kapsulitt og frossen skulder» brukes om hverandre.

Ved skulderkapsulitt er det et kapsulært mønster i affisert skulder, som kommer av at det er adhesjoner mellom leddkapsel og humerus (Hand et al., 2007). NEL oppgir at den nedsatte bevegeligheten og de langvarige smertene skyldes en inflammasjon i synovia og hele leddkapselen, og at det omtrent alltid er en reversibel «sammentrekning» av leddkapselen (NEL, 2021). Studier karakteriserer patofysiologien ved frossen skulder ved at det er en inflammasjon og fibrosering av leddkapselen som er mediert av cytokiner, vekstfaktorer, matrix metalloproteinases og immunceller (Cho et al., 2018).

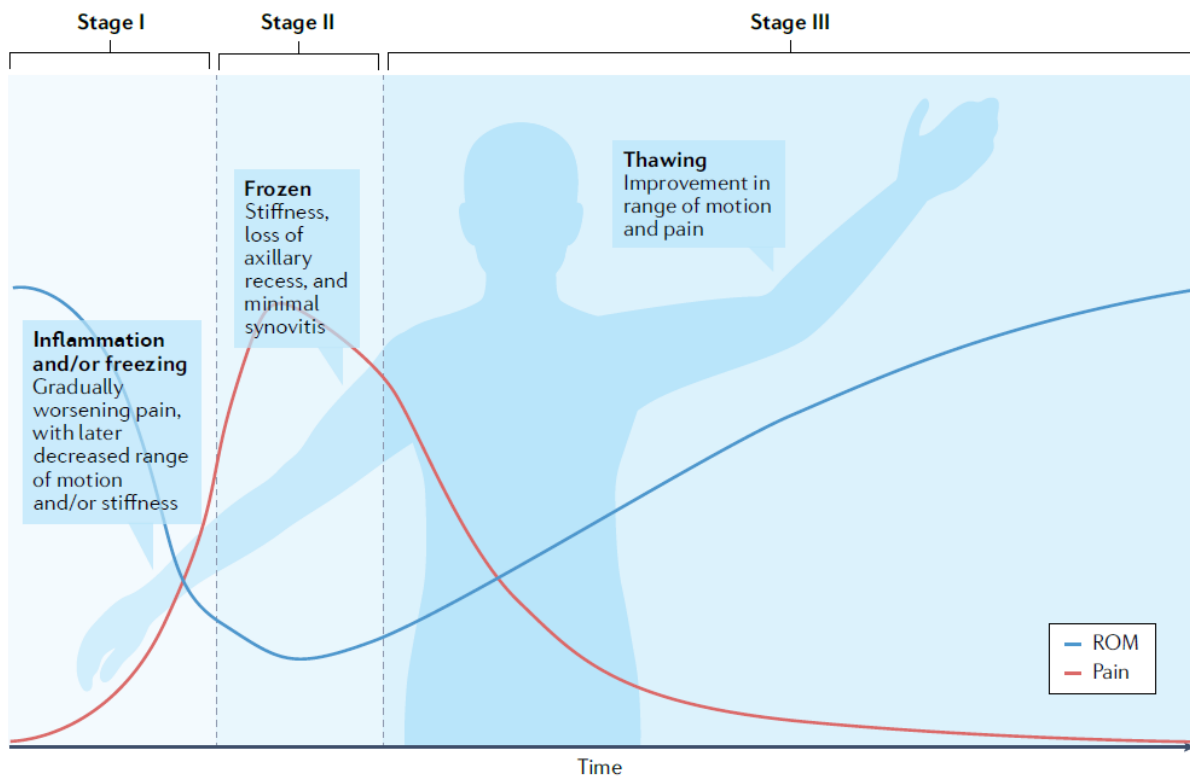
Skulderkapsulitter har stor sannsynlighet for å bli bra spontant og varer vanligvis i minst ett år (Maund et al., 2012). Et studie fra 2000 har kommet frem til at lidelsen har en spontantilheling fra ett til to år. Og at noen har symptomer over to år (Griggs et al., 2000). For noen av pasientene med skulderkapsulitt varer symptomene i flere år (Wong et al., 2017). Et langtidstudie avdekket hvordan prognosen er varierende og ikke fullt så klar og god som man har trodd (Hand et al., 2008). Studiet prøvde å finne ut ved bruk av spørreskjema hvordan lidelsen påvirket pasientenes liv under langtidsoppfølging. Etter i gjennomsnitt 4,4 år (med et spenn fra 2 til 20 år) hadde 59% av pasientene (n=159) normal eller tilnærmet normal skulder

og 41 prosent hadde fortsatt symptomer. Av disse 41 % som fortsatt hadde plager, oppga 94% at det var kun snakk om milde symptomer.

Ifølge boken «A system of Orthopaedic Medicine» så deler man lidelsen inn i 3 faser. Disse fasene er smertefasen, stivhetsfasen og tilhelingsfasen. Alle fasene varer omtrent like lenge. I smertefasen har pasientene mye hvilesmerter og smerter ved bruk av skulder. Så glir det over i stivhetsfasen der smertene minker og det blir en økende stivhet og tilstiving. I tilhelingsfasen vil det oppleves mindre smerter og stivheten vil opphøre gradvis (Ombregt, 2013, pp. 221-230).

Videre deler forfatterne skulderkapsulitt inn i stadier etter alvorlighetsgrad og symptomer. Stadie 1 er den mildeste. I dette stadiet kan pasienten sove på affisert side, og det er ingen nattsmerter og ingen smerter i ro. Det er også nesten normal «end feel» eller lett hardere «end –feel». Stadie 2 blir beskrevet som en «mixed pattern» der pasient kan ha og ikke ha smerter i hvile og/eller natt, men «end feel» er mer stiv og smertefull. Det er kombinasjoner mellom kriteriene i stadie 2 og stadie 3. Ved stadie 3 så kan ikke pasienten ligge på affisert skulder på grunn av smerter. Det er smerter i ro. Smertene i skulder refererer også forbi albue. Og «end feel» er hard og evt med muskelspasme med betydelig smerter (Ombregt, 2013, pp. 221-229).

Stadiene eller fasene i frossen skulder er beskrevet i Millar et al. (2022) noe annerledes. I figur 1 blir stadie 1 beskrevet som inflammatorisk stadie, med økende smerter og med liten innvirkning på ROM. Stadie 2 assosieres med stivhet og nedsatt funksjon av daglig gjøremål, og smertenivå flater mer ut. Stadie 3 er assosiert med avtagende smerter, smerter mer mot ytterpunktene i ROM og økende bevegelse i løpet av måneder og år.



Figur 1. Stadier av frossen skulder (Millar et al., 2022).

Forekomst

Forekomsten av skulderkapsulitt/frossen skulder i den generelle befolkningen er på 1-5 prosent. Her står det også at frossen skulder er en av de vanligste formene for skuldersmerter og at 11-16 prosent av pasienter med skuldersmerter får diagnosen (Helsebiblioteket, 2017).

Lidelsen er vanligst i 40- og 70 årene, og det er oftest kvinner som blir rammet (Dias et al., 2005). Ifølge Kingston et al. (2018) opptrer frossen skulder 4 ganger hyppigere hos kvinner enn hos menn. Andre har konkludert med omtrent det samme og kommet frem til at frossen skulder hovedsakelig finner sted hos personer i 50-årene, og at man har sett lidelsen hos personer som er mellom 28 år og 85 år (Hand et al., 2008).

Forekomsten av frossen skulder hos pasienter med diabetes er 13 prosent og forekomsten av diabetes hos pasienter med frossen skulder er 30 prosent. Diabetikere har derfor en betydelig risiko for å utvikle lidelsen (Sayed-Hassan & Alourfi, 2014).

Årsak

De aller fleste får lidelsen uten kjent årsak. Noen kan få skulderkapsulitt på grunn av et traume mot skulderen. Andre kan få det av immobilisering og etter kirurgiske operasjoner i skulder (NEL, 2021)

Det er uklarhet og usikkerhet vedrørende årsaken til hvordan ideopatisk frossen skulder oppstår og utvikles (Hanchard et al., 2012). De fleste får altså frossen skulder uten at man kan peke på en bakenforliggende årsak. Personer med stoffskifteforstyrrelser eller diabetes har økt sjanse for å få lidelsen (Cucchi et al., 2017)

Noen oppgir risikofaktorer for å utvikle tilstanden til å være immobilisering av skulder og arm, skulderkirurgisk inngrep, traume mot skulder, autoimmune sykdommer og apoplexi (Cucchi et al., 2017; Kelley et al., 2013).

Diagnostisering

Helsebiblioteket skriver at frossen skulder er en klinisk diagnose basert på pasientens sykehistorie og den kliniske undersøkelsen. Skulderkapsulitt er sannsynlig dersom pasienten har smerter utside og fortil i skulder og har redusert aktiv og passiv skulderbevegelse. Spesielt redusert bevegelse i utadrotasjon. Andre diagnoser som subakromiale smerter, artritt og glenohumeral artrose skal være utelukket. Deretter skal man vurdere og finne ut hvilken fase han/hun er i, om vedkommende er i smertefasen, tilstivingsfasen eller tilhelingsfasen. Er terapeut/lege usikker på om det er stivheten eller smerten som er mest plagsom, skal pasienten settes i smertefasekategorien. (Helsebiblioteket, 2017).

I den kliniske undersøkelsen av pasienten så er det ofte økt opplevelse av smerter i skulder ved passiv bevegelse mot ytterstilling enn isometriske tester (Hanchard et al., 2012; Kelley et al., 2013; Prestgaard, 2018).

Behandling av skulderkapsulitt

I Challoumas et al. (2020) sin systematiske oversikt over hvilke intervensjoner som gir best effekt på smerte og funksjon ved lidelsen, kommer med anbefalinger på hva som er den beste behandlingsmetoden for frossen skulder. Gruppen anbefaler intra-artikulær injeksjon for pasienter som har hatt lidelsen under ett år, sammen med et treningsprogram med enkle øvelser for ROM og tøyninger. Fysioterapi i form av elektroterapi og egenmobilisering er anbefalt spesielt dersom det er kontraindikasjoner på intra-artikulær injeksjon. Videre anbefales det å opplyse pasienten om at frossen skulder har en spontan tilheling i løpet av måneder og opp mot 1-2 år. Forskergruppen anbefalte også ytterligere studier på blant annet spesielle elektroterapiformer. I dette store studie blir ikke laserbehandling nevnt som behandlingsform for lidelsen.

I artikkelen om frossen skulder som Millar et al. (2022) utarbeidet er det beskrevet behandlingsforslag til hvert stadie. Oversikten over dette sees i figur 2.

Stage	Characteristics	Treatment approaches		
		Pharmacological	Physical	Other adjuncts
I	Inflammation	NSAIDs CSI	Home exercises	Patient education Hydrodilation TENS
II	Freezing and frozen	NSAIDs	Physiotherapy: mobilization	Patient education Hydrodilation Shockwave therapy
III	Thawing	NA	Physiotherapy: resistance-based	Surgical management if symptoms do not dissipate

Figur 2. Oversikt over behandling ved de forskjellige stadiene ved frossen skulder. CSI= kortikosteroid injeksjon (Millar et al., 2022).

1.4 Laserbehandling

Laser

LASER er et akronym som kommer av «Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation» (Tunér, 2010). Et laserinstrument er ifølge «International Electrotechnical Commission» et instrument som kan produsere elektromagnetisk stråling i bølgelengder fra 180 nm til 1000000 nm ved kontrollert stimulert emisjon (IEC, 2004). Strålingen fra laser er kohorent som betyr at lyspartiklene (photonene) beveger seg med enkel(monokromatisk) bølgelengde, frekvens og fase (Edgerton & McKnelly, 1969).

I boken til Tunér (2010) står det at når laserstrålen treffer vev, så blir den spredt umiddelbart. Løsningen på å redusere dette og minke risiko for øyeskader er at noen at noen laserapparat er konstruert med konkav/konveks linse. Laserstrålene kan sendes pulset eller kontinuerlig.

Laserbehandling i er ikke-invasiv behandlingsmetode med lav risiko for bivirkninger (Song et al., 2018).

Lasere blir plassert i klasser etter hvilken risiko de har (DSA, 2020). Low level laser therapy (LLLT) er i klasse 3b og High Intensity Laser treatment (HILT) er i klasse 4 (Cotler et al., 2015).

I 2001 godkjente FDA (Food and Drug Administration) den første «cold» laser (LLLT) for å behandle smerter, og har blitt brukt i USA siden 2002. HILT er ganske nylig utviklet og de første publiseringene kom i 2009 (Elvir-Lazo et al., 2020).

Low level laser therapy

Low level laser therapy (LLLT) blir også kalt «low light therapy», «cold laser therapy» og «photobiomodulation therapy (PBMT)» og er lav intensiv lysterapi (Cotler et al., 2015).

LLLT er applisering av lys vanligvis 10 mW-500mW med en bølgelengde på 660-905nm i spekter fra rød til nær infrarødt lys (Cotler et al., 2015).

LLLT kan nå dybder mot 4 cm (Rp & K, 2020), mens studie til Esnouf et al. (2007) viser til at 66% av laser strålene ved LLLT med 850 nm blir absorbert i huden.

World Association for Laser Therapy (WALT, 2010) har oppgitt anbefalte dosering og prinsipper for behandling med LLLT på forskjellige ledd og senevev. Ved behandling rettet mot skulderleddet anbefaler WALT ved bruk av lasere 780 - 860nm (GaAs Lasers) en dose på 8 Joules(J) per punkt eller cm². Ved bruk av lasere, 904 nm (GaAs Lasers) anbefales det å bruke 2 J per punkt/cm² mot skulderleddet. Det anbefales daglig behandling eller annenhver dag i 2 uker.

Lopes-Martins et al. (2018) oppgir at i 2 av 3 systematiske oversikter med laserbehandling med LLLT i Cochrane databasen, ikke bruker anbefalt dose fra WALT. Videre står det at noen av de systematiske oversiktene som viser lite eller ingen effekt av laserbehandling har mangler. Blant annet mangler fullstendig litteratursøk, ikke har undersøkt dosering eller neglisjert WALT sine anbefalinger vedrørende dosering, eller ikke har klassifisert subgrupper om de har brukt WALT doseringsanbefalinger eller ikke.

Lasere på 904 nm bølgelengde penetrerte rottehud bedre enn 810 nm (Joensen et al., 2012). Liebert et al. (2012) fant ut laser med 904 nm bølgelengde penetrert lys(hvit) hud bedre enn mørk hud.

High intensity laser therapy

High intensity laser therapy(HILT) er laserbehandling i klasse 4 og som behandler med en effekt over 500 mW og har en bølgelengde mellom 660 til 1280 nm (Ahmad et al., 2022).

I to systematiske oversikter (Ahmad et al., 2022; Ezzati et al., 2020) oppgis HILT å ha de samme virkningsmekanismer som ved LLLT. HILT oppgis å kunne gi en mer termisk effekt på hud enn LLLT (Ahmad et al., 2022), og gi effekt opp mot 8 cm dybde (Rp & K, 2020).

Nylig systematisk undersøkelse av Penberthy and Vorwaller (2021) viser at HILT med 1064 nm HPL-PBMT laser er en trygg, effektiv behandling for muskel og skjelettlidelser..

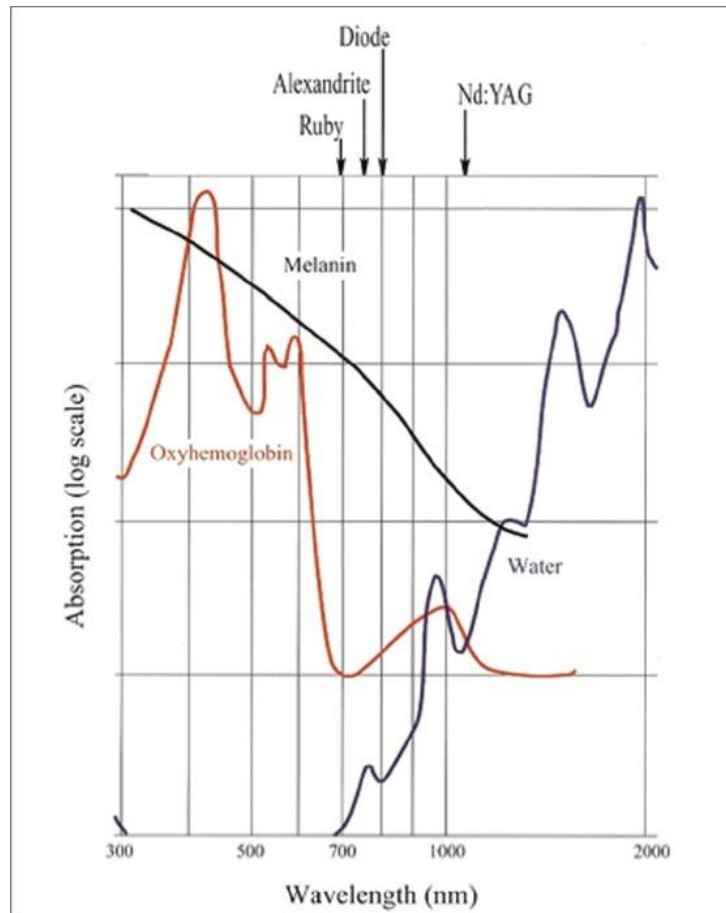
Forfatterne mener også at flere laserstudier som er gjort med LLLT viser ingen eller inkonklusive resultater er fordi det er blitt brukt mot dypt vev der laserstrålene ikke har nådd frem.

Lengre bølgelengde reduserer absorpsjon av laserstrålen. Dette skjer fordi melanin og hemoglobin absorberer lasere strålen mindre ved høyre bølgelengde, og dermed kan HILT sørge for dypere vevspenetrasjon i bløtvev og muskler (Elvir-Lazo et al., 2020).

I boken High Power Laser (Steenkiste, 2017) står det at behandling skjer ved forskjellige valgbare programmer («modes») på laserutstyret. Programmene til laserutstyret til blant annet Chattanooga HPL er «kontinuerlig», «interrupted», «pulsed», «single pulse», «burst», «stochastic», og «ant-inflam». I samme bok er det laget et forslag til behandlingsprotokoll for skulderledd artritt/artrose. Her anbefales «stochastic mode» 7 W med total energi 126 J+ 378 J for smertedemping. «Anti-inflam» 5 W og total energi 200 J for anti inflammasjon. «Continues og interrupted» 10W med total energi 5000J + 15 W med total energi 6000 J for biostimulering. Man bruker sirkulær teknikk for smertedemping og «Grid scanning» teknikk for biostimulering.

Virkningsmekanismer laserbehandling

Lys er en elektromagnetisk bølge der lyspartiklene som sendes kalles fotoner. Biologisk vev reflekterer, absorberer, sprer eller sender lys. Bølgelengde er en parameter i laserbehandling fordi det avgjør vevets absorberingsevne og penetrasjonsevne. Den delen av at molekyl som absorberer lys kalles «chromaphore». Chromophorene i vev som er relevant for laserbehandling er hemoglobin, oxyhemoglobin, vann, melanin og cytochrome C, og har en affinitet på bestemte bølgelengder. Laserlysets bølgelengde avgjør hvor mye av photonene(lyset) som absorberes av chromophorene. Dersom mye av photonene absorberes superfisielt vil mindre fotoner nå ned til dypere vev.



Figur 3 Oversikt over bølgelengde og absorpsjonsevne (Patil & Dhami, 2008).

Ifølge figuren over så vil bølgelengde under 600nm absorberes av hud, melanin og hemoglobin. Bølgelengder over 1200nm blir absorbert av vann.

Oksygenring, biostimulering og microvasculisering

Det terapeutiske vinduet for photobiomodulering/ biostimulering er mellom 800nm og 1000 nm (Karu, 2010), og når laserlys blir absorbert av chromaphorer ved denne bølgelengden vil det indusere fotokjemiske prosesser som oksygenring, biostimulering og microvascularisering (Steenkiste, 2017).

Oksygenringen skjer ved at oxyhemoglobin frigjør oksygen. Biostimulering skjer ved at O₂ molekyler binder seg til Cytochrome c i membranene på mitokondriene. Det vil da dannes Cytochrome C oxydase (COX). Cytochrome C oxydase har en rolle i adenosin triphosphate (ATP) produksjonen. Nitrogen oksid (NO) som blir produsert av mitokondrine inhibere COX

som flytter O₂ molekylene til områder med skadete celler eller celler med hypoksi (Cotler et al., 2015).

Ifølge Chung et al. (2012) antas langtidseffekten av laserterapi å være på grunn av aktivering kjemiske signalmolekyler på grunn av stimuleringen av mitokondriene. De viktigste signalmolekylene er ATP, cyclic-AMP, NO og ROS (reactive oxygen species).

Ifølge artikkelen til Cotler et al. (2015) oppgis det at laserterapi ved lav dosering har vist forbedret celleprofilering av fibroblaster, endotelceller, og lymfocytter. Denne profileringen er et resultat av stimuleringen av mitokondriene med økning av signalmolekyler og oppregulering som fører til en økning av vekstfaktor.

LLLT har også vist at kan forbedre neovaskulariseringen, angiogenese og øke kollagensyntese for å hjelpe tilhelingen av akutte og kroniske sår (Usumez et al., 2014).

Vaskularisering skjer ved at vann absorberer laserlys som fører til at temperaturen stiger og øker sirkulasjonen (Steenkiste, 2017).

Smerte

LLLT har vist seg å ha antiinflammatorisk effekt, noe som kan redusere smerter (Hamblin, 2017; Pallotta et al., 2012; Tomazoni et al., 2017). Ut ifra den systematiske oversikten til Clijsen et al. (2017) gir LLLT smertelindrende effekt på muskel og skjelettlidelser. I følge Hamblin (2017) har laserterapi med LLLT vist reduksjon av inflammatoriske markører COX2, prostaglandiner, reduksjon av inflammatoriske proteiner og økt stimulering til fagocytose av nøytrofile granulocytter og makrofager. PBMT redusere konsentrasjonen av pro-inflammatoriske cytokiner i inflammerte celler (Farivar et al., 2014). Cytokiner som reduseres er blant annet interleukine 1 og 6, 8 og TNFa (Hamblin, 2017).

Chow et al. (2011) viser i sitt LLLT studie inhibitorisk effekter på perifere nerver, som kan redusere akutte smerter ved å direkte inhibere perifere nociceptorer. Laserbehandling viser seg også å virke smertedempende ved å øke aksjonspotensialet i nociceptorer som gjør depolarisering vanskeligere. Andre effekter er suppresjon av synaptisk aktivitet av substance

P som gir mindre signaler til kortikale baner (Cotler et al., 2015). Studier har vist at laserbehandling gir økt endorfin nivåer (Steenkiste, 2017)

High power lasere kan redusere smerte i løpet av minutter ved å gi høyere strålenivåer til nervevev. Rask smertelindring krever høyere stråling for midlertidig gjøre neuroplastiske endringer på neuroner (Chow et al., 2011; Holanda et al., 2017).

Tilheling

I dyreforsøk har en sett effekt sett at PBMT på raskere sårtilheling og redusert inflammasjon av akutte og kronisk sår (Gál et al., 2018).

Kort oppsummering av effekter av laserbehandling

Hamblin (2017) oppsummerer behandlingseffekten av laserbehandling med LLLT slik: Forskere har funnet ut at laserstrålene gir effekt på cellenivå som manifesterer seg ved økt produksjon av ATP, økt aktivitet av membranzymer, økt DNA og RNA syntese, og en akselerasjon av elektrolytt utveksling mellom cellene og omkringliggende områder. På vevsnivå fører laserstrålene til økt sirkulasjon av blod og lymfe, redusert trykk intrakapillært, økt «excitability threshold» av nerveender, og stimulering av immunrespons. Alle disse effektene som er beskrevet over er mekanismer som gir en analgetisk og antiinflammatorisk effekt.

Laserterapi viser seg å ha effekt på akutte, kroniske smerter og på vevsreparasjonsprosessen (Cotler et al., 2015).

Forskjeller mellom HILT og LLLT

Ifølge den systematiske oversikten til Song et al. (2018) kan HILT behandle ledd dypere og mer bredt enn LLLT.

Den største forskjellen mellom HILT og LLLT er at det ved HILT er en sterkere laserstråle (power>500mW) som blir sendt for å penetrere dypere og bredere for å gi ønsket mengde av energi til dypt vev på kortere tid (Ezzati et al., 2019). Det er også forskjeller i appliseringsteknikk, behandlingstid og laserutstyr (Kheshie et al., 2014; Ordahan et al., 2018).

Det en oversiktlig tabell i Ahmad et al. (2022) sitt studie som forklarer forskjellen mellom LLLT og HILT. Denne tabellen vises under som tabell I og er på engelsk.

Tabell I.

Forskjell mellom low-level LLLT and high-intensity laser therapy HILT (Ahmad et al., 2022)

Point of difference	Low-level laser therapy	High-intensity laser therapy
Laser classification	I, II, III	IV
Energy output (mW)	≤500 mW	>500 mW
Wavelength (nm)	600 to 980 nm	660 to 1280 nm
Laser modes	Continuous	Continuous or pulsed
Radiation spread	Concentrated light: results in less effective oxidative reactions of mitochondria and low ATP production	Diffuse light: results in more effective oxidative reactions of mitochondria and high ATP production
Penetration abilities (cm)	Superficial tissue, <2 cm	Deep tissue, 5 to 15 cm
Therapy time	Longer, e.g. 16 minute with 500 mW of energy output for 100 J/cm ² energy density and 5 cm ² treatment area	Shorter, e.g. 2 minute with 5000 mW of energy output for 100 J/cm ² energy density and 5 cm ² treatment area
Size of treatment area	Limited to a smaller area	Practical for a wider area
Photobiological mechanisms	Biostimulation & anti-inflammatory	Biostimulation, anti-inflammatory & photothermic

Point of difference	Low-level laser therapy	High-intensity laser therapy
Temperature change	Does not induce heating sensation during treatment	Higher power density create superficial hyperthermia (photothermic effects)
Laser probe contact	Probe must contact the skin for energy transfer	High laser irradiance allow for contact-free therapy
Safety precaution	Safe and no specific safety precaution required	Safe, however, safety precautions are required: protective eyewear
Example of commercially available laser system	Ga-AI-As Laser, Irradia Mid-Laser & Bio-Light Aura PTL	Nd: YAG Laser, BTL 6000 HILT & Phoenix Thera-Laser

Risiko ved laserbehandling, kontraindikasjoner og bivirkninger.

Kontraindikasjoner: Fordi laser sender lys i nær infrarødt område så kan øyene skades og temperaturen øke (Stenkiste, 2017)

Laser på magen hos gravide, epileptikere, på pasienter med historie med malignt carcinom, i nakken ved hos pasienter med hypertyrose, og laser eksponering av øyne (Navratil & Kyplova, 2003).

Tidligere forskning

Det er flere systematiske oversikter som har vist signifikant effekt på smerter og funksjon med photobiomodulering med LLLT (Bjordal et al., 2003; Haslerud et al., 2015; Naterstad et al., 2022; Stausholm et al., 2019) og HILT på muskel og skjelettlidelser (Penberthy & Vorwaller, 2021; Song et al., 2018)

Haslerud et al. (2015) publiserte en systematisk oversikt med laserbehandling på skulder, men da med tanke på skuldertendinopati. Dette studiet konkluderte med at LLLT kan gi klinisk

relevant smertelindring og gi raskere forbedring alene og i kombinasjon med andre fysioterapiintervensjoner.

Forfatter av denne oppgaven har ikke funnet tidligere publiserte systematiske oversikter, som har sett på laserbehandling av frossen skulder.

1.5 Utfallsmål

To av de vanligste skalaene man bruker for pasient-rapportert smerte er «visual analogue scale» (VAS) og «Numeric Pain Rating Scale» NPRS (Williamson & Hoggart, 2005).

Ifølge Angst et al. (2011) er to av de vanligste spørreskjemaer om smerter og selvopplevd funksjon ved skulderplager «the Shoulder Pain and Disability Index» (SPADI) og «the Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire» (DASH).

SPADI er pasient-apportert symptomer og funksjon av skulder, og inneholder 13 spørsmål. Der 5 er om symptomer og 8 er om funksjon. SPADI er et godt verktøy og er anbefalt å bruke ved skulderundersøkelser (Angst et al., 2011).

DASH inneholder 30 spørsmål er det beste teste og brukte spørreskjema for skulderfunksjon. Det er spesielt nyttig for å måle symptomer og funksjon i hele overekstremitetene. DASH er også nyttig å bruke for hånd og albue symptomer også (Angst et al., 2011).

ROM kan måles passivt eller aktiv med et goniometer eller inclinometer. Aktiv ROM er den bevegelsesutslaget en får ved å bruke sin muskelkraft til utføre bevegelsen. Passiv ROM er bevegeleseutslaget en oppnår ved kun med hjelp av en kraft utenfor kroppen, slik som en terapeut, som skaper bevegelse i leddet (Abu El Kasem et al., 2020).

2. Hensikt med studien

2.1 Hensikt

Det finnes per nå ikke en systematisk oversikt som har sett på effekten av laserbehandling på pasienter med skulderkapsulitt. Hensikten med studiet er derfor å se om laserbehandling kan redusere pasient-rapportert smerte og bedre pasientrapportert funksjon og bevegelighet (ROM) for pasienter med denne lidelsen. Det er av verdi å finne et annet behandlingsalternativ til injeksjoner med kortikosteroid for denne lidelsen.

2.2 Forskningsspørsmål og problemstilling.

For å lage et godt forskningsspørsmål brukte jeg PICO

P(“Population”) = Pasienter med skulderkapsulitt/frossen skulder

I (“Intervention”) = laserbehandling med LLLT eller HILT

C (“Comparison”) = “sham”, placebo

O (“Outcome”) = pasient-rapportert smerter, eventuelt pasient-rapportert funksjon, og eller objektiv funksjon i form av bevegelighet (ROM).

Ut ifra PICO ble mitt forskningsspørsmål:

Hva er effekten av laserbehandling på selv-rapportert smerter, selv-rapportert funksjon og bevegelighet hos pasienter med skulderkapsulitt/frossen skulder?

2.2 Protokoll og registrering

PRISMA statement oppgir at systematiske oversikter bør bli registrert i PROSPERO registeret, for å unngå ikke-planlagte duplikasjoner og legge til rette for å sammenligne rapporterte oversiktens metode med det som ble planlagt i protokollen (PRISMA, 2021).

Prisma er et evidensbasert verktøy for rapportering av systematiske oversikter og meta-analyser. Prisma fokuserer mest på studier som ser på effektstudier (Page et al., 2021). I arbeidet med oppgaven valgte jeg å bruke PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). PRISMA 2020 sjekkliste er utfylt for denne systematiske oversikten og sees i vedlegg 3.

PROSPERO er en internasjonal database for registrerte systematiske oversikter innen helse, sosial, velvære, folkehelse, utdanning, kriminalitet, jus og internasjonal utvikling hvor det er helsereelatert utfall. PROSPERO er produsert av Centre for Reviews and Dissemination (CRD) og støttet av National Institute for Health Research (NIHR)(York, 2022).

3. Metode

3.1 Utvalg

Nedenfor nevnes nøkkelord i mine inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier.

Inklusjonskriterier

Deltakere: Voksne personer over 18 år med frossen skulder/skulderkapsulitt

Intervensjon: Laserbehandling, LLLT (low level laser therapy) eller HILT (high intensity laser therapy) mot skulderleddet.

Kontrollgruppe: Placebo, Narreterapi «SHAM»,

Utfallsmål: Utfallsmål: Pasient-rapportert smerte, pasient rapportert funksjon og bevegelighet (ROM) i skulder.

Studie design: Randomiserte kontrollerte studier

Språk: studier med engelsk eller skandinavisk språk

Eksklusjonskriterier

Studier som er skrevet på andre språk enn engelsk, norsk, danske og svensk.

3.2 Søkemetoder og søkestrategi

13 mai 2022 ble det søkt systematisk første gang med hjelp av bibliotekar fra UIB. Jeg hadde laget en liste med aktuelle søkeord jeg ville bruke basert på MeSH termer som jeg fant på forskning av relevante studier med laserbehandling og med studier som gjaldt skulderkapsulitt. Jeg fikk også forslag til søkeord fra min veileder. Tabell med alle søkeord,

MeSH termer og oversikt over søkene i PubMed og Embase ligger vedlagt oppgaven (vedlegg 1, 2 og 3).

Bibliotekar viste meg hvordan søk kunne gjøres i databasene Medline via Ovid og i Ovid Embase. 30 mai fullførte jeg søkene med alle relevante søkeord.

PubMed søkestrengen:

("Capsulitis"[Title/Abstract] OR "Frozen Shoulder"[Title/Abstract] OR "Bursitis"[Title/Abstract] OR "Bursitis"[Mesh] OR "Shoulder"[Mesh] OR "Shoulder Pain"[Mesh] OR "Shoulder"[Title/Abstract] OR "Shoulder Joint"[Mesh]) AND ("Low-Level Light Therapy"[Mesh] OR LLLT[Title/Abstract] OR "low level"[Title/Abstract] OR "low power"[Title/Abstract] OR laser therap*[Title/Abstract] OR "laser acupuncture"[Title/Abstract] OR "HeNe"[Title/Abstract] OR "632 nm"[Title/Abstract] OR "Ga-Al-As"[Title/Abstract] OR "820 nm"[Title/Abstract] OR "830 nm"[Title/Abstract] OR "850 nm"[Title/Abstract] OR "GaAs"[Title/Abstract] OR "904 nm"[Title/Abstract] OR «1064 nm» [Title/Abstract] OR «HILT» [Title/Abstract] OR «high intensity laser therapy» [Title/Abstract] OR «high power laser therapy» [Title/Abstract])

Studier med engelsk eller skandinavisk språk er som nevnt ett av inklusjonskriteriene. Selv om jeg bare ønsket å inkludere RCT studier ble dette kriteriet ikke lagt inn som et filter i søkedatabasene da ikke alle studier er registret med design og man herved risikerer å gå glipp av relevante artikler. Det er heller ingen begrensning på årstall på når studiene er publisert.

Referanselistene til de inkluderte studiene ble også gjennomgått for å se om det er noen flere studier som også kunne være aktuelle for inklusjon. Referanselistene til enkelte systematiske oversikter som gjaldt LLLT og skulder ble også gått igjennom for å se om de hadde med studier som kunne være aktuelle for meg å inkludere.

3.3 Seleksjon av studier til oppgaven

Etter fullførte søk i de to databasene ble alle referansene importert til EndNote. Deretter ble duplikater fjernet. Etter dette ble det også gjennomgått manuelt bare for å være sikker og for se om det fantes flere duplikater som EndNote ikke oppdaget.

Seleksjonen av studiene ble kun utført av forfatter alene, og ble i første omgang utført manuelt ved å lese gjennom titlene og sammendrag til alle foreslåtte studier i fra søket. Gjennomlesningen var for å se om det var noen RCT studier som potensielt møtte inklusjons- eller eksklusjonskriteriene. De studiene som på bakgrunn av lesingen av tittel og abstract som ikke kunne ekskluderes ble lest i fulltekst format. Beslutningen knyttet til inklusjon og eksklusjon ble utført av forfatter alene.

I den systematiske oversikten med elektroterapi modaliteter for frossen skulder til Page et al. (2014), hadde de med ett studie som brukte laser som jeg ikke fant i søket i Embase eller PubMed. Dette var et studie utført av Taverna i 1990. Det lyktes ikke å finne full tekst artikkel på denne til tross at den ble bestilt på universitetsbiblioteket

3.4 Data ekstraksjon og meta-analyse

Dataekstraksjon

Forfatter av denne masteroppgaven utførte ekstraksjonen av data for studiekarakteristikker. Veileder ekstraherte data til meta-analysen og dette arbeidet ble sjekket for korrekthet av forfatter. Uenigheter ble løst med konsensusbaserte diskusjoner.

Meta-analyse

Meta-analysen av utfallsmål i de inkluderte studiene ble syntetisert ved bruk av «Standardized Mean Difference» (SMD) i en «random effects» meta-analyse. SMD betyr standardiserte gjennomsnittsforskjeller og brukes i meta-analyser når studiene undersøker det samme fenomen med ulike metoder/skalaer. SMD uttrykker størrelsen av punkttestimatet for effekt i forhold til den tilhørende varians (standarddeviasjon) (Cochrane, 2022b).

Ifølge Cohen (1988) betyr $SMD = 0$, at placebo og intervensjon er lik. Dersom større eller mindre enn $SMD=0$ sier noe om hvor mye bedre eller dårligere tiltaket er i forhold til placebo. En SMD på 0,2 representerer lav effekt, $\sim 0,5$ en moderat effekt, og $> 0,8$ indikerer en stor forskjell.

Utfallsmålene som er med i meta-analysen er pasient-rapportert smerte «visual analogue scale» (VAS), pasient-rapportert funksjon «the Shoulder Pain and Disability Index» (SPADI) og bevegelighet «range of motion» (ROM) i skulder form av fleksjon og utadrotasjon.

Vurdering av heterogenitet

I²-statistikk ble brukt for å vurdere den statistiske heterogenitetens påvirkning på meta-analysen. I² indikerer prosenten som skyldes reell heterogenitet. En verdi på 0% betyr ingen heterogenitet, mens en verdi på 100 % representerer en betydelig heterogenitet. Nivået på heterogenitet mellom studiene ble kategorisert som lav (25%), moderat (50%) og høy (75%) (Higgins et al., 2003).

Standarddeviasjon (SD)

For analysen ble standard deviasjoner (SD) ekstrahert eller estimert ut ifra forskjellige variansdata. De inkluderte studiene ble så gruppert etter når utfallsmålene ble evaluert, som resulterte i «rett etter endt laserterapi» og «8-9 uker etter endt laserterapi» («follow up»).

Analyseverktøy

Meta-analysen ble utført ved å bruke Excel 2016 (Microsoft) and Review Manager version 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014)

3.5 Metodisk kvalitet i de inkluderte studier

I vurderingene av den metodiske kvaliteten på de inkluderte studiene ble PEDro skala brukt. Pedro-skalaen er en valid vurderingskala som brukes til kritisk vurdere RCT studier (de Morton, 2009; Yamato et al., 2017), og har en akseptabel inter-reabilitet (Yamato et al., 2017). PEDro sin skala består av 11 punkter. Det første punktet omhandler ekstern valididitet

mens de neste omhandler intern validitet. Det er bare de de 10 siste punktene som utgjør hvilket «score» studiet får (de Morton, 2009).

Dersom et studie får ≤ 3 poeng regnes det som lav metodisk kvalitet, 4-5 regnes som moderat mens dersom et studie får mellom 6-10 poeng så regnes det som høy metodisk kvalitet utifra PEDro skalaen (Cashin & McAuley, 2020).

Da jeg som forfatter av denne oppgaven var alene til å vurdere risiko for bias, valgte jeg å sammenligne mine vurderinger med PEDro-teamets sine vurderinger.

3.6 Risiko for bias mellom studiene

En analyse av «small study bias» vil bli gjort med et funnel plot dersom minst 10 studier er tilstede i en meta-analyse. Dette er anbefalinger fra Cochranehåndboken (Cochrane, 2022a). Derfor vil antall inkluderte studier avgjøre om testing for funnel plot asymmetri skal utføres.

4. Resultater

4.1 Seleksjon av studier

Litteratursøket førte til at det ble funnet 268 publikasjoner. For å unngå at studier skulle bli oversett ble det i søket ikke begrenset til randomiserte kontrollerte studier. Dette ble avtalt med veileder på forhånd. Etter at duplikater ble sjekket gjennom EndNote, oppdaget jeg at det gjenstod 6 duplikater som EndNote ikke hadde funnet. Disse ble derfor fjernet manuelt.

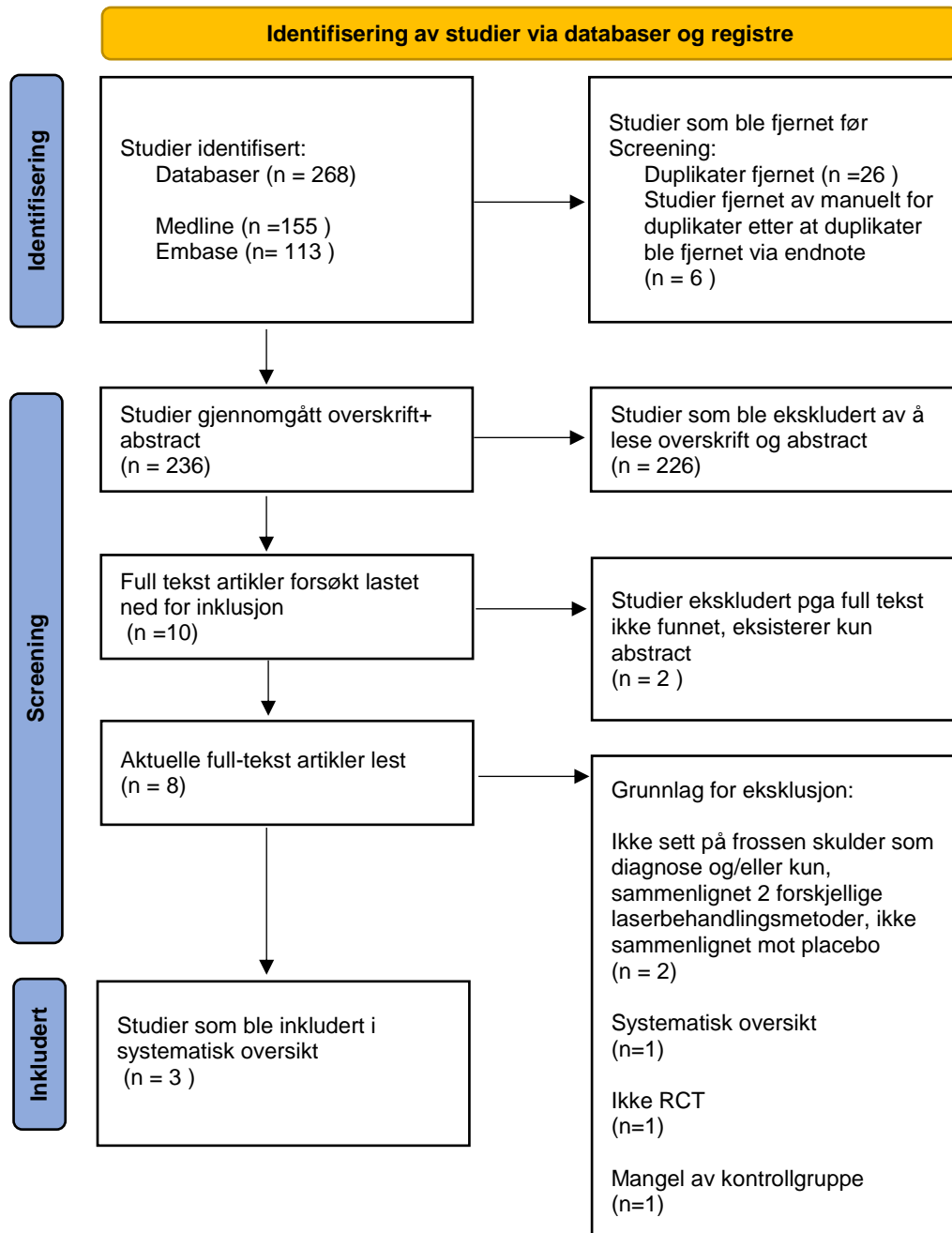
Deretter ble 236 publikasjoner screenet på tittel og sammendrag. 10 publikasjoner var aktuelle etter denne screeningen. Disse ble forsøkt lastet ned for å lese i full tekst, men to av publikasjonene (Li, 2018; Tam, 2012) var ikke mulig å oppdrive. Jeg spurte også bibliotekar om hjelp til å finne dem uten hell.

Deretter ble 8 studier lest i full tekst. Til slutt var det kun 3 studier som hadde inklusjonskriteriene, og som ble tatt med i denne systematiske oversikten.

I flytkartet, i tabell II, blir utvelgelsesprosessen presentert, og i tabell III presenteres oversikt over de ekskluderte studier.

Tabell II.

PRISMA 2020. Flytskjema



Tabell III.

Oversikt over de ekskluderte studiene som var mest aktuelle for inkludering.

FORFATTER; ÅR; STUDIDESIGN	TITTEL UTFALLSMÅL/FUNN	BEGFRUNNELSE FOR EKSKLUSJON
Xie et al 1988 Usikkert omkring studiedesign	(Usikre funn. Ingen abstract funnet)	Studier er utført uten kontrollgruppe, og der ikke en RCT.
Bingol et al, 2005 RCT	Laser behandling på kroniske skuldersmerter. Bedring på palpasjonssensitivitet og ekstensjon, men ingen signifikant endring på NRS, AROM PEDro 8/10	Utført på pasienter, med skuldersmerter, ikke på pasienter med med frossen skulder diagnosen.
Montes-Molina et al, 2012 RCT	Ingen forskjell på smerter eller funksjon med interferens laser terapi sammenlignet med konvensjonell laserterapi	Interferens laserterapi ble sammenlignet med konvensjonell laserterapi. Ikke sammenlignet mot placebo. Studiet så heller ikke på frossen skulder eller som en subgruppe.
Thornton et al. 2013 Uklarhet i hvilket studiedesign i abstract.	Studiet så på om LLLT sammen med trening hadde effekt på skuldersmerter opp mot placebo. 4 studier var inkludert. Uklart om LLLT ga tilleggseffekt, anbefaler WALT sine prinsipper om dosering da de studiene som fulgte disse hadde bedre effekt på smerter og funksjon.	Systematisk oversikt Ikke sett på frossen skulder som subgruppe
Li YQ 2018 RCT	HILT viste effekt smertelindrende effekt etter 4 uker behandling	Full text ikke funnet
Soliman et al 2014 RCT	LLLT og reflexologi gir begge effekt men laser gir bedre effekt enn reflexologi. Utfallsmål; ROM Pedro 4/10	Studiet utført uten å ha kontrollgruppe eller placebo-Studiet sammenlignet laser opp mot reflexologi. Pedro 4/10
Tam 2012 RCT	Ifølge abstract anbefales LLLT som behandling for lidelsen.	Full tekst ikke funnet

4.3 Inkluderte studier

Karakteristikk av inkluderte studier

Totalt ble 3 studier inkludert, og alle var publisert på engelsk. Det var 160 deltakere totalt i de inkluderte studiene. Fordelingen var slik at 75 deltakere fikk laserbehandling, 85 av deltakerne fikk placebo laserbehandling eller kun trenings som intervensjon.

I studiet til Atan and Bahar-Ozdemir (2021) utførte forskningen på 3 forskjellige grupper. En gruppe hadde laserbehandling og øvelser, gruppe 2 hadde placebo-laser og øvelser, og gruppe 3 hadde kun øvelser. Siden jeg kun skulle se på laserbehandling versus placebo valgte jeg ikke å ta med denne gruppen i analysen videre, og vil derfor heller ikke være med i tabell 3.

Gjennomsnittsalderen på deltakerne i de 3 inkluderte studiene er 57 år med et spenn fra 48 år til 69 år. Det er 60,4 % kvinner og 39,6% menn.

Alle inkluderte studiene brukte laserbehandling på frossen skulder. To av studien brukte HILT laserbehandling med 1064 nm bølgelengde, og utførte behandlingen i 3 faser (Atan & Bahar-Ozdemir, 2021; Kim et al., 2015). Studiet til Stergioulas (2008) hadde LLLT som behandlingsintervensjon og brukte en laser med 810 nm bølgelengde.

De to inkluderte HILT studiene presenterer at de brukte betydelig høyere watt (W) og lengre behandlingstid per behandling enn LLLT studiet. HILT studiet til Kim et al. (2015) oppgir at total mengde energi per behandling levert er 10.000 J. I studiet til Atan and Bahar-Ozdemir (2021) oppgir de total behandlingstid til 15 min, og at det ble brukt 8 W i fase 1, 12 W i fase 2 og 8 W fase 3. Det fremkommer ikke i dette studiet total dose Joule som ble avlevert per behandling eller hvor lenge de holdt på med behandling i hver fase. Men dersom en regner med at de bruker 5 min i hver fase: Så vil regnestykket bli: fase1: 8 W x 300 sek = 2.400 J, fase 2: 12 W x300 sek= 3.600 J, fase 3: 8 W x 300 sek= 2.400 J: Dette blir da 8.400 J. LLLT studiet til (Stergioulas, 2008) brukte 8 punkter og 1,8 joule som tilsvarer en total mengde på 14.4 J.

Alle inkluderte studier hadde selvrappoertert smerte i form av «visual analouge pain scale» (VAS) og bevegelighet skulder (ROM) som utfallsmål. VAS som utfallsmål er målt i (Atan &

Bahar-Ozdemir, 2021) men det kommer ikke helt frem i artikkelen hvordan dette er scoret. VAS i studiet til (Stergioulas, 2008) så på nattsmerte, aktivitetssmerte og «over all pain», mens (Kim et al., 2015) hadde VAS måling på smerte ved flektare og abdukere armen ved å strekke seg etter en gjenstand, og en VAS måling på hvor bra de hadde det/fornøydhets. Alle hadde protokoll på at det var pasienten som satt scoren sin.

Når det gjelder måling av ROM var det også noe forskjeller mellom studiene. Studiet til Kim et al. (2015) så kun på passiv ROM, mens det i studiet til Stergioulas (2008) hadde kun aktiv ROM. Ett av studiene hadde både aktiv ROM og passiv ROM som utfallsmål (Atan & Bahar-Ozdemir, 2021). Alle de inkluderte studiene brukte goniometer og hadde blindet undersøker.

To av studiene hadde i tillegg flere metoder for å måle utfall av selvrappertert funksjon, blant annet SPADI og DASH (Atan & Bahar-Ozdemir, 2021; Stergioulas, 2008).

Varigheten på studiene varierte fra 12 til 16 uker. LLLT studiet (Stergioulas, 2008) hadde 12 behandlinger i løpet av 8 uker, mens begge HILT studiene hadde behandlingsintervensjon i 3 uker, der studiet til Atan and Bahar-Ozdemir (2021) hadde 5 behandlinger i uken, mens Kim et al. (2015) hadde 3 behandlinger i uken.

Oversikt over de inkluderte studienes karakteristika sees i tabell IV og V.

Tabell IV

Karakteristikker av de inkluderte studiene

Første forfatter	Intervensjongruppe ved baseline	Kontrollgruppe ved baseline	Intervenjon versus kontroll Prosedyre	Utfallsmål, skalaer, målinger ved uke
Atan 2021	N: 11 Kvinner: 63% Alder: 56 år BMI: 28,22 VAS pain: 86,3 mm Varighet av sympt: 4,8 mnd	N: 10 Kvinner 80% Alder: 60 år BMI: 32.23 VAS pain: 84 mm Varighet av sympt: 4,4 mnd	3 uker med 5 behandlinger per uke. Totalt 15 behandlinger med HILT + øvelser(gruppe1) sammenlignet mot «sham» (placebo) + øvelser (gruppe2) + og kun øvelser (gruppe 3)	Smerte: VAS Spørreskjema: SPADI, SF-36 ROM: passiv ROM og aktiv ROM Undersøkelse (uke): 3, 12
Kim 2015	N: 33 Kvinner: 15% Alder: 57,5 år VAS pain: 62 mm Varighet av sympt: 6.0 mnd	N: 33 Kvinner: 21% Alder: 55.6 år VAS pain: 66 mm Varighet av sympt: 4,6 mnd	3 uker med 3 behandlinger per uke, totalt 9 behandlinger med HILT, NSAIDs og egentøyning sammenlignet med «sham» (placebo) laser NSAIDs og egentøyning	Smerte: VAS (aktiv ROM fleksjon/abd) + VAS (fornøydhet) Spørreskjema: 0 ROM: passiv ROM Undersøkelse (uke): 3, 8, 12
Stergioulas 2008	N: 31 Kvinner: 38,7% Alder: 55,5 år VAS pain: 70,9 mm Varighet av sympt: 6 mnd	N: 32 Kvinner: 34,4% Alder: 56,8 år VAS pain: 67 mm Varighet av sympt: 6.25 mnd	8 uker med 12 behandlinger med LLLT. De første 4 uker 2 behandlinger i uken, og de neste 4 uker 1 behandling i uken sammenlignet med «sham» (placebo) laser. Alle ble instruert i hjemmeøvelser.	Smerte: VAS (generell, natt, aktivitet) Spørreskjema: SPADI, DASH, The Croft shoulder disability questionnaire. HAQ ROM: Aktiv ROM Undersøkelse (uke): 4, 8, 16

Når det gjelder hva slags laserapparat som ble brukt og dosering og behandlingsprosedyre i de inkluderte studier vises dette i tabell V.

Tabell V.

Oversikt over laser apparatur, behandling og dosering.

Første forfatter	Laser	Behandlingsprosedyre og dosering
Atan 2021	HILT iLux Laser, Nd:YAG 1064 nm wavelength, 15 W max power output	Behandling i 3 faser per behandling: Fase 1: rask manuell scanning, E2C mode, 8 W og 100J/cm ² Fase 2: fiksert scanning, CW emission mode, 12 W i «burst mode» og 100J/cm ² . fase 3: sakte manuell scanning 8 W og 100 J/cm ² . Totalt 15 min Total Joules avlevert på skulder per behandling; ca 8.400 J
Kim 2015	HILT, Hilthera Laser, Nd:YAG 1064 nm wavelength, 15 W max power output	Behandling i 3 faser per behandling. Fase 1: rask manuell scanning 100 cm ² /30 sek, 30 HZ, 4 total energi levert: 4.000 J) Fase 2: fiksert scanning, en 350 mJ frekvens 20-25 HZ, totalt 4.000 J Fase 3; rask manuell scanning , total energi i denne fasen 2.000 J Total J avlevert på skulder per behandling = 10.000 J
Stergioulas 2008	LLLT. Ga-Al-As Laser 810 nm bølgelengde Kontinuerlig mode 60 mW power	60 mW power, punkt størrelse 0,5 cm ² , 3,6 J/cm ² 1,8 J per pkt på 8 punkter. Total Joule avlevert på skulder per behandling = 14,4 Joule

4.4 Risiko for systematiske feil i de inkluderte studiene

Det ble benyttet PEDro sitt verktøy for å evaluere de inkluderte studiene og for å se om de inneholdt systematiske feil. Alle de inkluderte studiene fikk en score på 8/10 på PEDro skalaen. Analysen og scoringene viser at alle studiene manglet blinding av terapeut og «intention to treat» -analyse.

Oversikten over scoringene sees i tabell VI.

Tabell VI.

PEDro score av inkluderte studier.

Forfatter År	Pedro sjekkliste											Total score
	Ekstern validitet= 1					Intern validitet= 2-11						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Atan 2020 min score	JA	JA	JA	JA	JA	NEI	JA	JA	NEI	JA	JA	8/10
PEDro sin score	JA	JA	JA	JA	JA	NEI	JA	JA	NEI	JA	JA	8/10
Kim et al 2015 min score	JA	JA	JA	JA	JA	NEI	JA	JA	NEI	JA	JA	8/10
PEDro sin score												ikke bedømt av PEDro
Stergioulas 2009 min score	JA	JA	JA	JA	JA	NEI	JA	JA	NEI	JA	JA	8/10
PEDro sin score	JA	JA	JA	JA	JA	NEI	JA	JA	NEI	JA	JA	8/10

1. Kriteriene for å kunne delta i studien er presisert? 2. Tilfeldig tildeling av gruppe for deltakerne? 3. Tildelingen av gruppe er skjult for deltaker? 4. Gruppene har like karakteristika i starten på studien? 5. Deltakerne er blindet 6. Terapeut er blindet 7. Forsker er blindet 8. Målinger av et sentralt utfallsmål er oppnådd for 85% av deltakerne? 9. Data fra alle deltakerne ble betraktet som om de var i sin tildelte gruppe, selv om de forlot studien underveis? 10. Sammenligning av minst ett utfallsmål mellom deltaker gruppene 11. analyse for minst ett utfallsmål ble gjennomført.

4.5 Sammenfatning av resultater

Meta-analyse

Siden alle de inkluderte studiene har omtrent samme utfallsmål blir sammenfatningen utført som en meta-analyse og vises som et «forest plot».

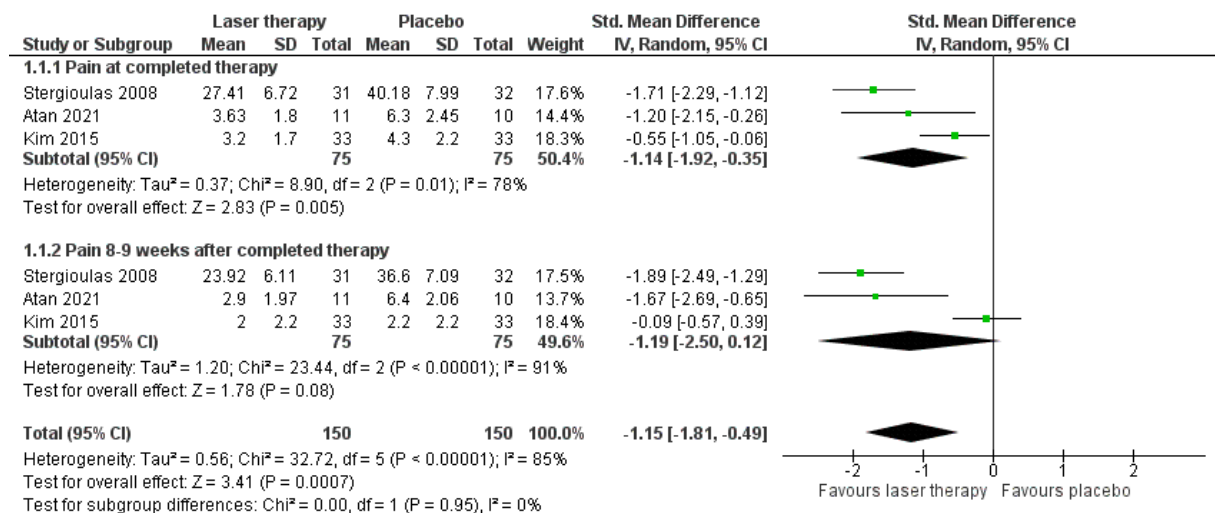
I meta-analysen inngår selv-rapportert smerte (VAS), selv-rapportert funksjon (SPADI) og bevegelighet (ROM).

Smerter

Datamateriale var tilgjengelig for dette utfallsmålet i alle inkluderte studier. En endring fra baseline til postintervensjon og ved 8-9 uker etter intervensjon sees i figur 1. Endringene oppgis i centimeter på VAS skala fra 0-10.

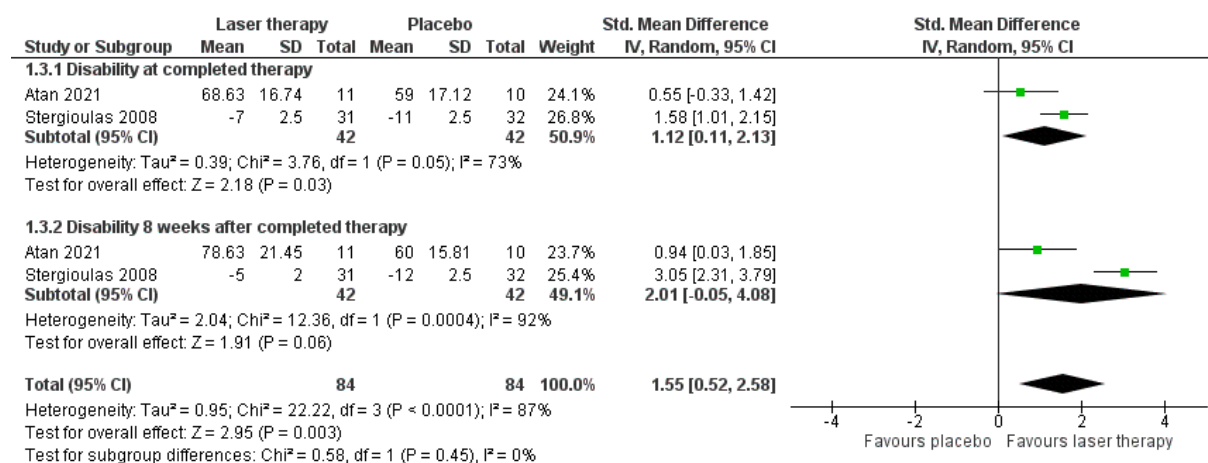
Ut ifra figur 1 viser det totale resultatet fra disse studiene en signifikant fordel laserterapi ved avsluttet behandling fremfor placebo (SMD = -1,14 [95% CI: -1,92 til -0,35]; I² = 78%; n = 150) p = 0.005. Smerteresultatene for oppfølgingsperioden 8-9 uker etter avsluttet behandling viste også favør laser sammenlignet med placebo, men ikke signifikant (SMD = -1,19 [95% CI: -2,5 til 0,12]; I² = 91%; n = 150).

De to subgruppeanalyser av måletidspunkter viste sammenlagt en signifikant smertereduksjon av laser ved oppfølging 8-9 uker etter endt behandling (SMD = -1,15 [95% CI: -1,81 til -0,49]; I² = 85%; n = 300) p = 0,0007.



Figur 3. Forest plot for meta-analyse på pasient-rapportert smerte «visual analogue scale» (VAS) ved avsluttet behandling og 8-9 uker etter avsluttet behandling.

Pasient-rapportert funksjon (SPADI)



Figur 4. Forest plot for meta-analyse for selv-rapportert funksjon «the Shoulder Pain and Disability Index» (SPADI).. Målingene er gjort ved avsluttet behandling og etter 8-9 uker etter avsluttet behandling.

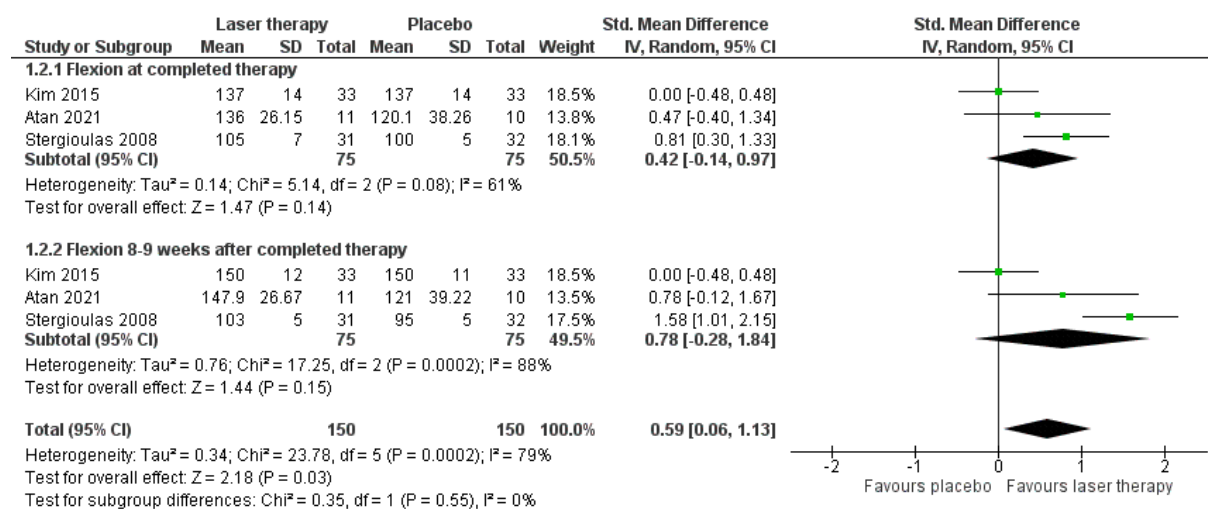
Meta-analysen ble kun gjort med Atan (2021) og Stergioulas (2008) sine studier da det var kun disse som brukte SPADI som utfallsmål.

Fysisk funksjon var signifikant forbedret av laser sammenlignet med placebo rett etter avsluttet behandling (SMD = 1,12 [95% CI: 0,11 til 2,13]; I² = 73%; n = 84). Resultatene for fysisk funksjon i oppfølgingsperioden 8 uker etter avsluttet behandling var også i favør av laser sammenlignet med placebo, men ikke signifikant (SMD = 2,01 [95% CI: -0,05 til 4,08]; I² = 92%; n = 84). De to subgruppeanalyser av måletidspunkter viste sammenlagt en signifikant økt fysisk funksjonsevne av laser (SMD = 1,55 [95% CI: 0,52 til 2,58]; I² = 87%; n = 164).

Bevegelighet (ROM)

Alle studiene hadde ROM som sekundært utfallsmål. Studiet til Kim (2015) målte kun passiv ROM, mens Stergioulas (2008) hadde aktiv ROM og Atan (2021) målte både passiv og aktiv ROM. I meta-analysen ble det derfor tatt med kun aktiv ROM fra studiet til Atan (2021).

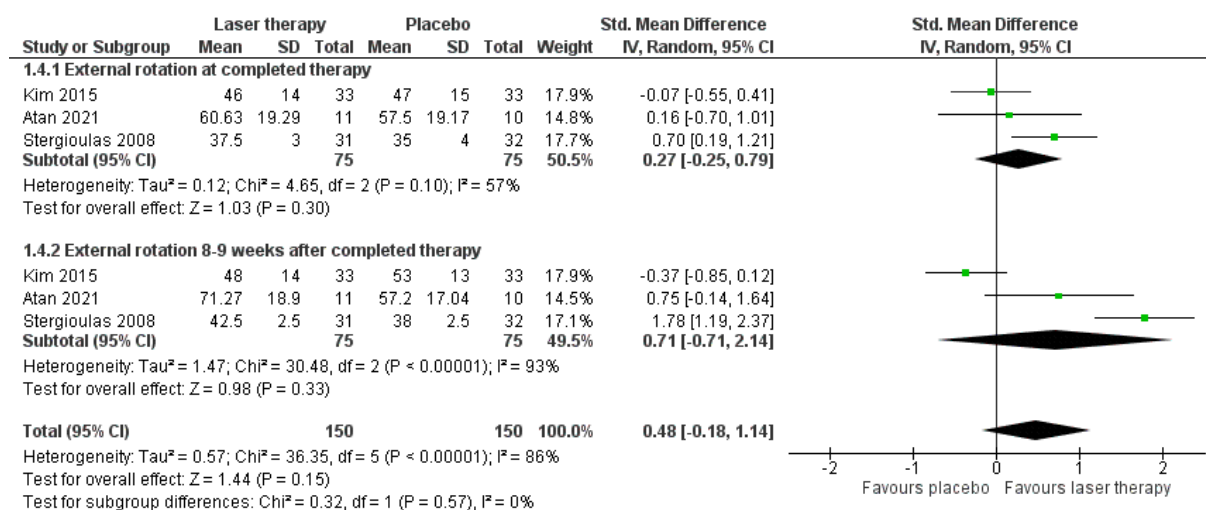
Fleksjon skulder



Figur 5. Forest plot for meta-analyse på bevegelighet «range of motion» ROM aktiv/passive fleksjon skulder. Goniometer ble brukt ved målingene ved avsluttet behandling og etter 8-9 uker etter avsluttet behandling.

Meta-analysen av skulderfleksjon viste en ikke-signifikant trend i favør av laser over placebo både rett etter avsluttet behandling (SMD = 0,42 [95% CI: -0,14 til 0,97]; I² = 61%; n = 150) og i oppfølgingsperioden 8-9 uker etter avsluttet behandling (SMD = 0,78 [95% CI: -0,28 til 1,84]; I² = 88%; n = 150). De to subgruppeanalyser av måletidspunkter viste sammenlagt en signifikant økt skulderfleksjon av laser (SMD = 0,59 [95% CI: 0,06 til 1,13]; I² = 79%; n = 300).

Utadrotasjon i skulder



Figur 6. Forest plot for meta-analyse på ROM aktiv/passive utadrotasjon i skulder. Goniometer ble brukt ved målingene ved avsluttet behandling og etter 8-9 uker etter avsluttet behandling.

Meta-analysen av utadrotasjon i skulder viste en ikke-signifikant trend i favør av laser over placebo både rett etter avsluttet behandling (SMD = 0,27 [95% CI: -0,25 til 0,79]; I² = 57%; n = 150) og i oppfølgingsperioden 8-9 uker etter avsluttet behandling (SMD = 0,71 [95% CI: -0,71 til 2,14]; I² = 93%; n = 150). De to subgruppeanalyser av måletidspunkter viste sammenlagt en ikke-signifikant trend av økt utadrotasjon skulder i favør av laser (SMD = 0,48 [95% CI: -0,18 til 1,14]; I² = 93%; n = 300).

4.6 Risiko for systematisk feil mellom studiene

I denne studien var det kun 3 inkluderte studier og derfor ble det ikke utarbeidet funnel plot for å se på risiko for publikasjonsbias. Grunnen er at det var mindre 10 studier tilgjengelige på hver meta-analyse.

5. Diskusjon

I denne delen vil funn i resultat analyse, metode og risiko for systematiske feil drøftes. Det vil også fremkomme diskusjon om forskjeller i behandlingsintervensjon, styrke og svakheter ved dette studiet.

5.1 Sammendrag av evidensen

I resultatdelen kommer det frem at av 236 studier identifisert var det kun 3 studier som ble inkludert. To av studiene brukte HILT og ett studie brukte LLLT på frossen skulder. Disse ble sammenlignet mot placebolaser på diagnosen frossen skulder. Alle studiene oppnådde 8/10 på PEDro score. Meta-analysen viste at laserbehandling er signifikant bedre enn placebo ved pasient-rapportert smerte (VAS), pasient-rapportert funksjon (SPADI) og skulderbevegelighet form av fleksjon (ROM). Ut ifra forest plot viser LLLT studiet til Stergioulas (2008) best effekt på alle utfallsmål.

5.2 Utfallsmål

Pasient-rapportert smerte

Meta-analysen viste signifikant fordel laserterapi fremfor placebo ved selvopplevd smerter med SMD= -1,15 [95% CI; -1.81 til -0.49] og en p-verdi på 0,0007. Ifølge Cohen (1988) er en SMD på 0,8 som høy effekt av det som måles og derfor regnes en SMD på 1,15 som et godt resultat. Ved testing 8-9 uker etter endt behandling viste meta-analysen en fordel laserterapi men ikke signifikant endring på pasient-rapportert smerte. Andre studier med LLLT har vist endring av smerter også i flere uker etter endt behandling (Stausholm et al., 2019). Hadde det vært utført flere studier, ville det det kanskje vært en signifikant endring også etter 8-9 uker.

Størst forskjeller i VAS var i LLLT studiet til Stergioulas (2008) med SMD= -1,77 mens det var lavest i i studiet til Kim et al. (2015) med en SMD på -0,55. Dette kan bety at LLLT er bedre enn HILT som intervensjon, men også være et tegn på metodisk lav kvalitet.

VAS ble brukt for selv-rapportert smerter i alle de inkluderte studiene. VAS er reliabel og egnet å bruke for selvrapportert smerte (Karcioğlu et al., 2018). VAS skala er derfor en egnet skala for pasient-rapportert smerte.

Pasient-rapportert funksjon

Det var kun to studier som brukte SPADI for å måle pasient-rapportert funksjon, hvor det ble gjennomført meta-analyse på. Begge studiene viste signifikant bedre effekt sammenlignet mot placebo, og hadde en total SMD = 1.55 favør laserbehandling. Som tidligere nevnt regnes en SMD over 0.8 som et godt resultat (Cohen, 1988). Siden det bare er to studier med i meta-analysen ved dette utfallsmål så skal jeg som forfatter være forsiktig med å konkludere.

Bevegelighet

Ifølge meta-analysen økte i bevegeligheten (ROM) i fleksjon i lasergruppen sammenlignet mot placebo SMD= 0.59 og i ROM utadrotasjon med SMD = 0.48. En SMD rundt 0,5 regnes som et moderat resultat (Cohen, 1988). Studiet til Kim har lavest SMD= 0 og ved utadrotasjon er SMD faktisk litt lavere en 0. Forskningen til Atan and Bahar-Ozdemir (2021) og Stergioulas (2008), viser samme begge moderat effekt sett i forhold placebo-gruppen.

5.3 Begrensninger ved de inkluderte studiene

Pasient-rapportert smerte

Alle studiene brukte «visual analogue scale» (VAS) som et mål på smerte. Det fremkommer hvordan VAS ble målt ved to av studiene, men i studiet til Atan and Bahar-Ozdemir (2021) fremkommer ikke hvordan dette ble gjort. Dette er en klar svakhet i studiet. Dersom det i

tillegg er scoret slik at behandler spør og pasient muntlig avgir sin score kan dette påvirke resultat enda mer.

Selv om VAS skalaen ble brukt i alle studiene kan det være stor forskjell i hvilken form for smerte som er målt. Er smerte angitt ved aktivitet, ved hvile eller nattsmerter. Er det bedømt over en periode i løpet av en uke eller siste døgn? VAS måling ble brukt til å bedømme nattsmerter, aktivitetssmerte og «over all pain» i LLLT studiet til Stergioulas (2008). I studiet til Kim et al. (2015) målte kun VAS når pasienten flekterte og abduisert den affiserte armen ved å strekke seg etter en gjenstand. Siden forfatter ikke vet hvordan de målte VAS i ett studie og de to andre studiene målte forskjellig, så er ikke disse målingene helt heterogene. Dette kan medføre forskjellige resultater på VAS slik at noen studier vil oppleve bedre eller dårligere score enn andre og er derfor en svakhet. Ved frossen skulder så er det å bevege affisert arm i ytterstilling ekstra smertefullt og dersom målingen gjøres da så kan det tenkes at VAS scoren i studiet til Kim et al. (2015) blir høyere, og mindre forskjeller mellom gruppene. VAS scorene vil derfor kunne sprike, og gi eventuelt bedre eller dårligere resultat. Derfor må man tolke resultater med tanke på VAS mellom studiene med forsiktighet. Til gjengjeld gjorde alle studiene den samme målingen på VAS intervensjonsgruppene og i placebogruppene, så man kan derfor måle en eventuell forskjell mellom disse gruppene. Det er dette som ligger til grunn i meta-analysen.

Bevegelighet

Ved måling av bevegelse går det ikke helt klart for seg hvordan målingen er eksakt utført, og det er forskjeller mellom studiene på hvordan dette måles. Ved måling av bevegelse «range of motion» (ROM) var det også forskjeller mellom studiene. Studiet til Kim et al. (2015) så kun på passiv ROM, mens det i studiet til Stergioulas (2008) hadde kun aktiv ROM. Ett av studiene hadde både aktiv ROM og passiv ROM som utfallsmål (Atan & Bahar-Ozdemir, 2021). Heterogeniteten mellom studiene på dette punktet er altså ikke helt lik, men alle de inkluderte studiene brukte goniometer og hadde blindet undersøker. Spørsmålet er hvordan de måler ROM, når det sannsynlig er smerter involvert som begrenser bevegelsen. Hvor smertefullt skal det være under måling? Skal det være måling av ROM rett før smerter inntreffer, eller skal det for eksempel være 6 på VAS under alle målinger og måletidspunkter? Dette bør i så fall være likt målt på alle måletidspunktene. Her kan det altså

være feilkilder, og hvordan akkurat dette ble målt står det ikke noe om i artiklene. Derfor kan resultatene på ROM variere mellom måletidspunktene i studiene. Ut ifra «forest plot» så kan det se ut som om noen studier har bedre effekt ROM, og Stergioulas (2008) kommer best ut. Man skal forsiktig med å konkludere at LLLT gir bedre enn HILT effekt på ROM på grunn forskjeller hvordan ROM er målt.

Tidspunkter ved måling/varighet av symptomer

Det er forskjeller i studiene på hvor mange uker intervensjonen foregikk. Stergioulas (2008) sin forskning hadde en intervensjon som strakk seg over 8 uker, mens HILT studiene (Atan & Bahar-Ozdemir, 2021; Kim et al., 2015) hadde en intervensjon på 3 uker. Heterogeniteten er derfor ikke lik på dette punktet. Siden LLLT studiet foregikk over så mange uker, så kan det tenkes at flere deltakere vil spontantilhele som følge av tid. Som nevnt i teorikapittelet spontantilheler frossen skulder ofte i fra 1-2 år etter debut. Dette kan være en liten feilkilde og forklare hvorfor dette studiet viste gode resultater.

Gjennomsnitt varighet av symptomer var 4 mnd i sydidiet til Atan and Bahar-Ozdemir (2021), men de to andre hadde gjennomsnitt på 6 mnd. Dette kan bety at det i dette studiet var flere deltakere som var i «smertefasen» av frossen skulder enn de andre, og at deltakerne hadde lenger tid frem til der spontantilhelingen vil oppstå. Dette i seg selv kan påvirke resultatene. Ideelt sett burde deltakerne i de tre inkluderte studiene hatt omtrent samme varighet av symptomer.

Dose og virkningsmekanismer LLLT og HILT

I studiene til Kim et al. (2015) og Atan and Bahar-Ozdemir (2021) ble avlevert en total mengde energi i vevet på fra 8.000 til 10.000 Joules(J), mens total avlevert Joules i LLLT studie til Stergioulas (2008) var på kun 14,4 J. På dette punktet er det stor forskjell mellom HILT og LLLT. Alle laser studier som viser til photobiomodulering viser til studier utført med lav energimengde avlevert og lav bølgelengde. Kan så mye energi og denne bølgelengde ved HILT gi den samme effekten? Kan en så stor mengde energi være hensiktsmessig for biomodulering? Det har ikke lyktes forfatter å finne HILT studier som ser på biologiske

virkningsmekanismene ved behandling på hverken dyr eller mennesker. I de systematiske oversiktene til Ezzati et al. (2020) og Ahmad et al. (2022) som omhandler HILT har i sine introduksjoner skrevet om de biologiske virkningsmekanismene ved laserbehandling. Alle virkningsmekanismene de oppgir er basert på LLLT studier (Bjordal et al., 2003; Farivar et al., 2014; Makolinets et al., 2019; Santuzzi et al., 2011). Det finnes altså mange studier som har sett på de biologiske virkningsmekanismer med LLLT, men ikke ved HILT. Det kan derfor virke som om HILT baserer sine forklaringer på virkningsmekanismene på LLLT studier. Kan en så stor energi mengde avlevert med HILT gi like god biomodulering? Kan det kanskje være for kraftig dose, slik at effekten blir lavere enn det som ønskes? Disse spørsmålene har forfatter prøvd etter beste evne å lete i eksisterende studier men dessverre har det ikke lyktes å finne gode svar.

LLLT sin penetrasjonsdybde er mindre enn HILT. LLLT har en maksimal penetrasjonsdybde på 4 cm (Rp & K, 2020). Esnouf et al. (2007) viser til at mesteparten av laser strålene ved LLLT med 850 nm blir absorbert i huden. Det er derfor et spørsmål om laserstrålene kan nå så langt som til leddkapselen. Dersom LLLT ikke når ned til leddkapsel så vil det medføre at photobiomuleringen først og fremst virker på muskulatur og senere fremfor ledd og leddkapsel? Dette kan kanskje bety at behandler en muskler å sene med laser ved kapsulitt så gir det også smertelette og bedre funksjon. Kan grunnen til at det bare finns kun ett LLLT studie på frossen skulder, være at forskere ikke tror at photonene ved LLLT når ned til leddkapsel, og derfor ikke gi så god effekt? HILT når disse dybdene. HILT sin penetrasjonsdybde er opp til 8 cm (Rp & K, 2020). Ezzati et al. (2020) sin systematiske oversikt finner god effekt på smerter og funksjon ved HILT på en rekke muskel og skjelettlidelser som krever dyp penetrasjonsevne som lumbal disc protrusjoner, lave korsryggsmerter og plantar fascitt.

WALT anbefalinger

LLLT studier som bruker WALT sine anbefalinger, viser bedre og gode resultater (Lopes-Martins et al., 2018; Stausholm et al., 2019). Studiet til Stergioulas (2008) kom i 2008, 2 år før anbefalingene til WALT (2010) ble utgitt. Stergioulas brukte lavere dosering og behandlet mindre hyppig enn WALT sine anbefalinger. Han brukte 1,8 J per punkt/cm² mens WALT anbefaler 8 Joule per punkt/cm² for skulderledd. Stergioulas behandlet sine pasienter 2 ganger

i uken i 4 uker, og en gang i uken 4 uker, mens WALT anbefaler 3-5 ganger i uken i 3 uker. Hvordan ville studiet til Stergioulas vært om det ble brukt WALT sine anbefalinger? Dersom doseringen og antall behandlinger i uken hadde fulgt WALT (2010) så hadde kanskje studiet gitt enda bedre resultater. Det finnes per nå ingen studier som har gjort studie med LLLT med WALT sine anbefalinger på frossen skulder.

Treningsøvelser

Atan and Bahar-Ozdemir (2021) var det eneste av de inkluderte studiene som utførte laserforskningen sammen med treningsøvelser. Dette kan påvirke resultatene i dette studiet. Challoumas et al. (2020) mener at øvelsesbehandling og lette tøyninger for denne lidelsen er gir effekt på smerte og funksjon.

5.4 Metodisk kvalitet og systematiske feil i de inkluderte studiene

Alle studiene scoret 8/10 på PEDro skalaen noe som betyr av de var av god kvalitet. Men etter ha lest artiklene nærmere er det flere svakheter som ble oppdaget.

I studiet til Kim et al. (2015) fikk alle deltakerne betaling for deltakelse og det var kanskje derfor det var ingen «drop outs». Penger kan også føre til at de blir mer positive til studiet. De fleste studier har «drop outs» på grunn av sykdom som inntreffer deltakeren eller andre hendelser som inntreffer som gjør at det blir vanskelig å følge opp deltagelsen. Det at deltakerne også kunne innta NSAIDs og få injeksjoner er også en stor svakhet ved dette studiet. Noen injeksjoner kan ha gitt svært god effekt og derfor kunne det medføre bedre resultater i gruppene. Bruken av NSAIDs og kortisoninjeksjoner kan derfor ha påvirket resultatet med tanke på pasient-rapportert smerte, pasient-rapportert funksjon og bevegelighet. Dette studiet hadde vært bedre utført om deltakerne ikke fikk lov å ta NSAIDs og at de som fikk injeksjonsbehandling ble ekskludert fra studie. Studiet til Kim et al. (2015) har ut ifra dette flere begrensinger.

I det ene inkluderte studier var det 10 deltakere i intervensjonsgruppen og 11 i placebogruppen (Atan & Bahar-Ozdemir, 2021), mens det i to andre var omtrent 30 deltakere

i hver. All type bias har større potensiell mulighet å påvirke små studier, enn større studier. Ved små studier med få deltakere, må det større behandlingseffekt til for at svarene skal tolkes som signifikante (Sterne et al., 2001). Derfor er det mulig større sjans for bias i studiet til Atan and Bahar-Ozdemir (2021)

Kjønn

I studiene til både Stergioulas (2008) og Atan and Bahar-Ozdemir (2021) var det flere menn enn kvinner med. Epidemilogien ved frossen skulder forteller at frossen skulder rammer 4 ganger oftere kvinner enn menn (Kingston et al., 2018). Hvorfor deltagelsen i disse to studiene ikke representerer epidemilogien er noe betenkelig og en kan undre seg hva dette skyldes. Dette er heller ikke diskutert eller gjort rede for dette i disse to studiene. Dette kan derfor svekke troverdigheten til studiene.

Placebolaser

Varmeutvekslingen som oppstår på hudoverflaten ved HILT kan være kilde for systematisk feil i begge de to inkluderte HILT studiene. Dersom en utfører HILT behandling vil det oppstå en termisk effekt på huden. Det vil da oppstå et problem med at deltakerne ikke lenger er blindet for intervensjonen. Deltakere som opplever denne termiske effekten på huden vil med en gang forstå at de er med i intervensjonsgruppen. I begge de inkluderte HILT studiene (Atan & Bahar-Ozdemir, 2021; Kim et al., 2015) er det ikke gjort rede for om de brukte placebolaser som gjorde at deltakerne opplevde varme på huden. Derfor vil sannsynlig deltakeren forstå at han/hun får den aktive HILT behandling og ikke placebo, og kan derfor være en stor feilkilde.

5.5 Styrke og svakheter ved denne systematiske oversikten

PRISMA, protokoll og registrering

En systematisk oversikt med meta-analyse er på øverst nivå på evidenshierarkiet (Wallace et al., 2022). En god systematisk oversikt krever at den er utført på en god måte slik at den er reproduserbar, og kan gi ny nyttig informasjon. Styrken ved denne systematiske oversikten er det er jobbet etter PRISMA sin sjekkliste (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2009). Dette for å kvalitetssikre oppgaven slik at alle relevante opplysninger er rapportert. Denne kan sees i vedlegg 3.

En svakhet er at det ikke er protokoll registrert i PROSPERO. På websiden der systematiske oversikter registreres (York, 2022) oppgis det at PROSPERO registeret ikke har ressurser til å ta imot søknader fra studenter som har små systematiske oversikter eller skal bruke registreringen i treningsøyemed. Derfor ble ikke denne oversikten registrert i PROSPERO registeret.

Randomiserte kontrollerte studier

Inklusjonskriteriet var at det skulle være randomiserte kontrollerte studier (RCT) som sammenlignet mot placebobehandling. Noe som betyr at alle deltakerne er randomisert og alle har fått «samme behandling» men deltakerne har ikke visst om de fikk laserbehandlingen eller ikke. Det at denne systematiske oversikten har kun inkludert randomiserte kontrollerte studier, vil i så måte ha sterkere troverdighet enn ved inklusjon av eksempelvis case studier, som ligger lavere i kvalitetshierarkiet. Ifølge Harris et al. (2014) vil systematisk oversikt av RCT ha sterkere troverdighet enn ved inklusjon av case studier som er lavere i kvalitetshierarkiet.

Klinisk heterogenitet

Utgangspunktet for problemstilling var å se på laserbehandling med LLLT på frossen skulder. Forfatter oppdaget at det kun fantes kun ett LLLT studie som var aktuell for inklusjon etter å ha gjort systematiske søk i oppstartfasen med denne oppgaven. Før å kunne skrive en systematisk oversikt bør det være flere studier inkludert. Derfor måtte inklusjonskriteriet

utvides til også å gjelde laserbehandling med HILT. Laserbehandling kan gjøres med enten LLLT eller HILT. Disse to intervensjonene har en del ulikheter med tanke på selve intervensjon. Det er forskjellig utstyr, dosering av bølgelengde, kontinuerlig/pulset, watt og behandlingstid. Dette er en svakhet der jeg kan risikere å sammenligne «epler» og «pærer», og med to inkluderte HILT studier (Atan & Bahar-Ozdemir, 2021; Kim et al., 2015) og ett LLLT studie (Stergioulas, 2008) så er forfatter klar over at det skal ytes forsiktighet med bastante konklusjoner. Dette ble diskutert med veileder, og det ble besluttet at det kunne utføres en meta-analyse selv med denne kliniske heterogeniteten. Begrunnelsen er at både HILT og LLLT er behandlende laserformer som behandler symptomer og plager i muskel og skjellet apparatet.

Metode

Forfatter valgte å systematisk finne litteratur som så på effekten av laserterapi på frossen skulder. Søkeordene ble funnet sammen med bibliotekar ved UIB, og det ble utarbeidet søkeordtabell. Aktuelle søkeord ble også funnet ved å se på andre lignende studier sine MeSH termer. Forfatter føyet til flere søkeord uten at bibliotekar eller veileder var med på utvelgelsen av søkeord. Siste søket som ble utført ble foretatt av forfatter alene. I denne prosessen kan jeg ha gjort noe feil, men så lenge jeg har dokumentert søkeord, søkestreng i vedlegg 2 så bør dette i seg selv ikke være en begrensning. Som tidligere nevnt burde det vært to forskere som gjorde dette.

Det at jeg som forsker var alene om utvelgelsen av studier for inkludering er en svakhet ved dette studiet. Jo flere personer som ville vært med i selve utvelgelsesprosessen, jo mindre sjans ville det vært å overse studier som burde vært inkludert. Det er ideelt dersom det var to eller flere som utførte søk og foretok utvelgelse (Tawfik et al., 2019). Forfatter var alene om å ekstrahere data, men ifølge Tawfik et al. (2019) bør det være to eller flere uavhengige forskere også til å ekstrahere data. Dersom man gjør alt dette alene så kan det medføre feilaktig inklusjon eller eksklusjon av studier og feilaktig ekstrahering. En annen svakhet er at to studier ikke var å oppdrive i full tekst. Dersom disse hadde vært tilgjengelig for eventuell inklusjon kunne dette påvirket resultatet.

Systematiske feil

Bedømmingen av risiko for systematiske feil gjorde jeg alene. Dette er en svakhet da jeg kan ha lest og bedømt feil. Tawfik et al. (2019) anbefaler forskere som utarbeider systematiske oversikter å være to eller tre til å se etter systematiske feil. To av de inkluderte studiene var i PEDro databasen og derfor tok jeg med disse scoringene som en forsker nr 2. Studiet til Kim et al. (2015) fantes ikke i PEDro og derfor foretok bedømmingen av alene. Her burde jeg hatt en uavhengig forsker som bedømte dette studiet etter PEDro skalaen.

Interessekonflikt

Det kan medføre en potensiell interessekonflikt da forfatter er fysioterapeut og har en interesse for å favorisere laserbehandling. Forfatter har ingen erfaring eller spesiell kunnskap om denne behandlingsformen før utarbeidelsen av denne systematiske oversikt men det kan likevel påvirke utvelgelsen, analysen og tolkningen av resultatene.

5. Konklusjon

5.1 Implikasjoner for klinisk praksis

Meta-analysen av tre inkluderte studier viste en signifikant og stor positiv effekt av laserterapi på pasient-rapportert smerte og funksjon samt en signifikant og moderat positiv effekt på skulderfleksjon. Analysen viste en ikke-signifikant moderat positiv effekt av laserterapi på utadrotasjon i skulder. Disse resultatene viser at laserbehandling kan anbefales for pasienter med frossen skulder.

5.2 Implikasjoner for videre forskning

Det trengs flere studier på området for å snevre inn konfidensintervallene og identifisere årsaken til den statistiske heterogeniteten som var moderat til høy. Stor variasjon i laserdosering kan muligvis være reflektert i den statistiske heterogeniteten.

Videre forskning burde inneha større grupper pasienter og ha en homogenitet med hensyn til intervensjon og dosering for å kunne konkludere effekt med større sikkerhet. Flere HILT og LLLT studier med best mulig design burde gjøres på denne lidelsen sammen med treningsøvelser sammenlignet mot placebo og øvelser. Ved HILT studier bør placebogrupper ha placebolaser som utvikler termisk effekt på huden. Det burde også gjøres studier med LLLT der man bruker WALT sine anbefalinger på diagnosen frossen skulder. Det oppfordres til å ha 3 uker intervensjon, med målinger baseline, etter endt behandling og 8-9 uker etter intervensjon. Det burde også sørge for ha med flere kvinner enn menn i studiene slik at en følger epidemiologien.

5.3 Interessekonflikter

Ingen

5.4 Forfatter bidrag

Min veileder har støttet opp om ideen til denne systematiske oversikten, og har bidratt med nyttige råd i skriveprosessen og hjulpet spesielt med meta-analysen.

5.5 Finansiering

Universitetet i Bergen.

LITTERATURLISTE

- Abu El Kasem, S. T., Aly, S. M., Kamel, E. M., & Hussein, H. M. (2020). Normal active range of motion of lower extremity joints of the healthy young adults in Cairo, Egypt. *Bulletin of Faculty of Physical Therapy*, 25(1), 2.
<https://doi.org/10.1186/s43161-020-00005-9>
- Ahmad, M. A., MS, A. H., & Yusof, A. (2022). Effects of low-level and high-intensity laser therapy as adjunctive to rehabilitation exercise on pain, stiffness and function in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 114, 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.03.011>
- Angst, F., Schwyzer, H. K., Aeschlimann, A., Simmen, B. R., & Goldhahn, J. (2011). Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S174-188.
<https://doi.org/10.1002/acr.20630>
- Atan, T., & Bahar-Ozdemir, Y. (2021). Efficacy of high-intensity laser therapy in patients with adhesive capsulitis: a sham-controlled randomized controlled trial [Randomized Controlled Trial]. *Lasers in Medical Science*, 36(1), 207-217.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s10103-020-03121-z>
- Bjordal, J. M., Couppé, C., Chow, R. T., Tunér, J., & Ljunggren, E. A. (2003). A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother*, 49(2), 107-116.
[https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(14\)60127-6](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(14)60127-6)
- Cashin, A. G., & McAuley, J. H. (2020). Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J Physiother*, 66(1), 59.
<https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.08.005>
- Challoumas, D., Biddle, M., McLean, M., & Millar, N. L. (2020). Comparison of Treatments for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 3(12), e2029581.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29581>
- Cho, C. H., Song, K. S., Kim, B. S., Kim, D. H., & Lho, Y. M. (2018). Biological Aspect of Pathophysiology for Frozen Shoulder. *Biomed Res Int*, 2018, 7274517.
<https://doi.org/10.1155/2018/7274517>
- Chow, R., Armati, P., Laakso, E. L., Bjordal, J. M., & Baxter, G. D. (2011). Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. *Photomed Laser Surg*, 29(6), 365-381.
<https://doi.org/10.1089/pho.2010.2928>

- Chung, H., Dai, T., Sharma, S. K., Huang, Y. Y., Carroll, J. D., & Hamblin, M. R. (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*, 40(2), 516-533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
- Clijisen, R., Brunner, A., Barbero, M., Clarys, P., & Taeymans, J. (2017). Effects of low-level laser therapy on pain in patients with musculoskeletal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*, 53(4), 603-610. <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.17.04432-x>
- Cochrane. (2022a). <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
- Cochrane. (2022b). 9.2.3.2 *The standardized mean difference*. https://handbook-5-1.cochrane.org/v5.0.0/chapter_9/9_2_3_2_the_standardized_mean_difference.htm
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. L. Erlbaum Associates.
- Cotler, H. B., Chow, R. T., Hamblin, M. R., & Carroll, J. (2015). The Use of Low Level Laser Therapy (LLLT) For Musculoskeletal Pain. *MOJ Orthop Rheumatol*, 2(5). <https://doi.org/10.15406/mojor.2015.02.00068>
- Cucchi, D., Marmotti, A., De Giorgi, S., Costa, A., D'Apolito, R., Conca, M., Russo, A., Saccomanno, M. F., & de Girolamo, L. (2017). Risk Factors for Shoulder Stiffness: Current Concepts. *Joints*, 5(4), 217-223. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608951>
- de Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother*, 55(2), 129-133. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(09\)70043-1](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(09)70043-1)
- Dias, R., Cutts, S., & Massoud, S. (2005). Frozen shoulder. *Bmj*, 331(7530), 1453-1456. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7530.1453>
- DSA. (2020, 28.07.2020). *Direktoratet for strålevern og sikkerhet(DSA)*. <https://dsa.no/laser-og-lys/laserklasser>
- Edgerton, M. T., & McKnelly, L. O. (1969). Coherent light (laser) in biomedical research. *Plast Reconstr Surg*, 43(3), 269-276. <https://doi.org/10.1097/00006534-196903000-00008>
- Elvir-Lazo, O. L., Yumul, R., & White, P. F. (2020). Cold Laser Therapy for Acute and Chronic Pain Management. *Topics in Pain Management*, 36(2), 1-10. <https://doi.org/10.1097/01.TPM.0000696768.75244.e0>
- Esnouf, A., Wright, P. A., Moore, J. C., & Ahmed, S. (2007). Depth of penetration of an 850nm wavelength low level laser in human skin. *Acupunct Electrother Res*, 32(1-2), 81-86. <https://doi.org/10.3727/036012907815844165>
- Ezzati, K., Fekrazad, R., & Raoufi, Z. (2019). The Effects of Photobiomodulation Therapy on Post-Surgical Pain. *J Lasers Med Sci*, 10(2), 79-85. <https://doi.org/10.15171/jlms.2019.13>
- Ezzati, K., Laakso, E. L., Salari, A., Hasannejad, A., Fekrazad, R., & Aris, A. (2020). The Beneficial Effects of High-Intensity Laser Therapy and Co-Interventions on Musculoskeletal Pain Management: A Systematic Review. *J Lasers Med Sci*, 11(1), 81-90. <https://doi.org/10.15171/jlms.2020.14>

- Farivar, S., Malekshahabi, T., & Shiari, R. (2014). Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci*, 5(2), 58-62.
- Gál, P., Stausholm, M. B., Kováč, I., Dosedla, E., Luczy, J., Sabol, F., & Bjordal, J. M. (2018). Should open excisions and sutured incisions be treated differently? A review and meta-analysis of animal wound models following low-level laser therapy. *Lasers Med Sci*, 33(6), 1351-1362. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2496-7>
- Griggs, S. M., Ahn, A., & Green, A. (2000). Idiopathic adhesive capsulitis. A prospective functional outcome study of nonoperative treatment. *J Bone Joint Surg Am*, 82(10), 1398-1407.
- Hamblin, M. R. (2017). Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*, 4(3), 337-361. <https://doi.org/10.3934/biophys.2017.3.337>
- Hanchard, N. C., Goodchild, L., Thompson, J., O'Brien, T., Davison, D., & Richardson, C. (2012). Evidence-based clinical guidelines for the diagnosis, assessment and physiotherapy management of contracted (frozen) shoulder: quick reference summary. *Physiotherapy*, 98(2), 117-120. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2012.01.001>
- Hand, C., Clipsham, K., Rees, J. L., & Carr, A. J. (2008). Long-term outcome of frozen shoulder. *J Shoulder Elbow Surg*, 17(2), 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2007.05.009>
- Hand, G. C., Athanasou, N. A., Matthews, T., & Carr, A. J. (2007). The pathology of frozen shoulder. *J Bone Joint Surg Br*, 89(7), 928-932. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.89b7.19097>
- Harris, J. D., Quatman, C. E., Manring, M. M., Siston, R. A., & Flanigan, D. C. (2014). How to write a systematic review. *Am J Sports Med*, 42(11), 2761-2768. <https://doi.org/10.1177/0363546513497567>
- Haslerud, S., Magnussen, L. H., Joensen, J., Lopes-Martins, R. A., & Bjordal, J. M. (2015). The efficacy of low-level laser therapy for shoulder tendinopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Physiother Res Int*, 20(2), 108-125. <https://doi.org/10.1002/pri.1606>
- Helsebiblioteket. (2016, 03.06.2016). *Systematisk oversikt*. Retrieved 1. oktober from <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>
- Helsebiblioteket. (2017, 14.11). *Frossen skulder – fysioterapi*. Helsebiblioteket. Retrieved 23. september from <https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/frossen-skulder-fysioterapi>
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*, 327(7414), 557-560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Holanda, V. M., Chavantes, M. C., Wu, X., & Anders, J. J. (2017). The mechanistic basis for photobiomodulation therapy of neuropathic pain by near infrared laser

light. *Lasers in Surgery & Medicine*, 49(5), 516-524.

<https://doi.org/10.1002/lsm.22628>

IEC. (2004). *International Electrotechnical Commission*

Glossary.

<https://std.iec.ch/terms/terms.nsf/3385f156e728849bc1256e8c00278ad2/6b68106def89337dc1256e460026cc65>

Joensen, J., Ovsthus, K., Reed, R. K., Hummelsund, S., Iversen, V. V., Lopes-Martins, R., & Bjordal, J. M. (2012). Skin penetration time-profiles for continuous 810 nm and Superpulsed 904 nm lasers in a rat model. *Photomed Laser Surg*, 30(12), 688-694. <https://doi.org/10.1089/pho.2012.3306>

Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O., & Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*, 36(4), 707-714. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>

Karu, T. (2010). Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg*, 28(2), 159-160. <https://doi.org/10.1089/pho.2010.2789>

Kelley, M. J., Shaffer, M. A., Kuhn, J. E., Michener, L. A., Seitz, A. L., Uhl, T. L., Godges, J. J., & McClure, P. W. (2013). Shoulder pain and mobility deficits: adhesive capsulitis. *J Orthop Sports Phys Ther*, 43(5), A1-31. <https://doi.org/10.2519/jospt.2013.0302>

Kheshie, A. R., Alayat, M. S., & Ali, M. M. (2014). High-intensity versus low-level laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*, 29(4), 1371-1376. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1529-0>

Kim, S. H., Kim, Y. H., Lee, H. R., & Choi, Y. E. (2015). Short-term effects of high-intensity laser therapy on frozen shoulder: A prospective randomized control study [Comparative Study

Randomized Controlled Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Manual Therapy*, 20(6), 751-757.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.math.2015.02.009>

Kingston, K., Curry, E. J., Galvin, J. W., & Li, X. (2018). Shoulder adhesive capsulitis: epidemiology and predictors of surgery. *J Shoulder Elbow Surg*, 27(8), 1437-1443. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.04.004>

Li, Y. Q. (2018). The clinical effect of high-energy laser on scapulohumeral periarthritis [Conference Abstract]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(4-5), 436. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1177/1545968318765498>

Liebert, A., Waddington, G., Bicknell, B., Chow, R., & Adams, R. (2012). *Quantification of the absorption of low-level 904 nm super pulsed laser light as a function of skin colour.*

Lopes-Martins, R. A. B., Marcos, R. L., Leal-Junior, E. C. P., & Bjordal, J. M. (2018). Low-Level Laser Therapy and World Association for Laser Therapy Dosage

- Recommendations in Musculoskeletal Disorders and Injuries. *Photomed Laser Surg*, 36(9), 457-459. <https://doi.org/10.1089/pho.2018.4493>
- Makolinet, K. V., Makolinet, V. I., Morozenko, D. V., Glielova, K. V., & Danylchenko, S. I. (2019). Biochemical markers of connective tissue metabolism in rats' blood serum with experimental knee osteoarthritis and their dynamics during conservative treatment. *Wiad Lek*, 72(2), 193-197.
- Maud, E., Craig, D., Suekarran, S., Neilson, A., Wright, K., Brealey, S., Dennis, L., Goodchild, L., Hanchard, N., Rangan, A., Richardson, G., Robertson, J., & McDaid, C. (2012). Management of frozen shoulder: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*, 16(11), 1-264. <https://doi.org/10.3310/hta16110>
- Millar, N. L., Meakins, A., Struyf, F., Willmore, E., Campbell, A. L., Kirwan, P. D., Akbar, M., Moore, L., Ronquillo, J. C., Murrell, G. A. C., & Rodeo, S. A. (2022). Frozen shoulder. *Nat Rev Dis Primers*, 8(1), 59. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00386-2>
- Naterstad, I. F., Joensen, J., Bjordal, J. M., Couppé, C., Lopes-Martins, R. A. B., & Stausholm, M. B. (2022). Efficacy of low-level laser therapy in patients with lower extremity tendinopathy or plantar fasciitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 12(9), e059479. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059479>
- Navratil, L., & Kyplova, J. (2003). Contraindications in Noninvasive Laser Therapy: Truth and Fiction. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, 20, 341-343. <https://doi.org/10.1089/104454702320901134>
- NEL. (2021, 5. feb. 2021). *Kapsulitt, skulder*. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Retrieved 1 oktober from <https://legehandboka.no/pva.uib.no/handboken/kliniske-kapitler/fysmed-og-rehab/tilstander-og-sykdommer/skulder-og-overarm/kapsulitt-skulder>
- Ombregt, L. (2013). *A system of orthopaedic medicine, 3rd Edition*. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-49498-4>
- Ordahan, B., Karahan, A. Y., & Kaydok, E. (2018). The effect of high-intensity versus low-level laser therapy in the management of plantar fasciitis: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*, 33(6), 1363-1369. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2497-6>
- Page, M. J., Green, S., Kramer, S., Johnston, R. V., McBain, B., & Buchbinder, R. (2014). Electrotherapy modalities for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev*(10), Cd011324. <https://doi.org/10.1002/14651858.Cd011324>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Pallotta, R. C., Bjordal, J. M., Frigo, L., Leal Junior, E. C., Teixeira, S., Marcos, R. L., Ramos, L., Messias Fde, M., & Lopes-Martins, R. A. (2012). Infrared (810-nm) low-level laser therapy on rat experimental knee inflammation. *Lasers Med Sci*, 27(1), 71-78. <https://doi.org/10.1007/s10103-011-0906-1>
- Patil, U. A., & Dhimi, L. D. (2008). Overview of lasers. *Indian J Plast Surg*, 41(Suppl), S101-113.
- Penberthy, W. T., & Vorwaller, C. E. (2021). Utilization of the 1064 nm Wavelength in Photobiomodulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Lasers Med Sci*, 12, e86. <https://doi.org/10.34172/jlms.2021.86>
- Prestgaard, T. (2018, 2018). *Frozen Shoulder (Adhesive Capsulitis)*. Retrieved 23 september from <https://www.uptodate.com/contents/frozen-shoulder-adhesive-capsulitis>
- PRISMA. (2021). *Registration*. <https://prisma-statement.org/Protocols/Registration>
- Rosenberg, J. A., K. Burcharth, J. (2016). *Systematisk oversikt og meta-analyse* (2 ed.). Forskerkurser.dk.
- Rp, M., & K, V. (2020). Spectral Dependence of Laser Light on Light tissue Interactions and its Influence on Laser Therapy: An Experimental Study. *Insights in Biomedicine*, 5. <https://doi.org/10.36648/2572-5610.4.4.66>
- Santuzzi, C. H., Buss, H. F., Pedrosa, D. F., Freire, M. O., Nogueira, B. V., & Gonçalves, W. L. (2011). Combined use of low level laser therapy and cyclooxygenase-2 selective inhibition on skin incisional wound reepithelialization in mice: a preclinical study. *An Bras Dermatol*, 86(2), 278-283. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000200011>
- Sayed-Hassan, R., & Alourfi, Z. (2014). Shoulder adhesive capsulitis prevalence among patients with type 2 diabetes mellitus in Damascus, Syrian Arab Republic: a case-control study. *East Mediterr Health J*, 19 Suppl 3, S19-24.
- Song, H. J., Seo, H. J., Lee, Y., & Kim, S. K. (2018). Effectiveness of high-intensity laser therapy in the treatment of musculoskeletal disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 97(51), e13126. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013126>
- Stausholm, M. B., Naterstad, I. F., Joensen, J., Lopes-Martins RÁ, B., Sæbø, H., Lund, H., Fersum, K. V., & Bjordal, J. M. (2019). Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*, 9(10), e031142. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031142>
- Steenkiste, V. (2017). *High power laser therapy in the treatment of musculoskeletal disorders*. DJO Publications.
- Stergioulas, A. (2008). Low-power laser treatment in patients with frozen shoulder: preliminary results [Randomized Controlled Trial]. *Photomedicine and Laser Surgery*, 26(2), 99-105. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1089/pho.2007.2138>
- Sterne, J. A. C., Egger, M., & Smith, G. D. (2001). Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. 323(7304), 101-105. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7304.101> %J BMJ

- Tam, G. (2012). Effects of LLLT on the periarthrititis of the shoulder: A clinical study on different treatments with low level laser therapy, corticosteroid injections or a wait-and-see policy [Conference Abstract]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 1), S33.
<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=70933220>
- Tawfik, G. M., Dila, K. A. S., Mohamed, M. Y. F., Tam, D. N. H., Kien, N. D., Ahmed, A. M., & Huy, N. T. (2019). A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. *Trop Med Health*, 47, 46.
<https://doi.org/10.1186/s41182-019-0165-6>
- Tomazoni, S. S., Leal-Junior, E. C., Pallotta, R. C., Teixeira, S., de Almeida, P., & Lopes-Martins, R. (2017). Effects of photobiomodulation therapy, pharmacological therapy, and physical exercise as single and/or combined treatment on the inflammatory response induced by experimental osteoarthritis. *Lasers Med Sci*, 32(1), 101-108. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2091-8>
- Tunér, J. a. L. H. (2010). *The new laser therapy handbook: A guide for research scientists, doctors, dentists, veterinarians and other interested parties within the medical field*. Prima Books.
- Usumez, A., Cengiz, B., Oztuzcu, S., Demir, T., Aras, M. H., & Gutknecht, N. (2014). Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing. *Lasers Med Sci*, 29(6), 1807-1813. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1336-z>
- Wallace, S. S., Barak, G., Truong, G., & Parker, M. W. (2022). Hierarchy of Evidence Within the Medical Literature. *Hosp Pediatr*, 12(8), 745-750.
<https://doi.org/10.1542/hpeds.2022-006690>
- WALT. (2010). *Dosage recommendations*. World Association of Photobiomodulation Therapy (WALT). <https://waltpbm.org/documentation-links/recommendations/>
- Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*, 14(7), 798-804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x>
- Wong, C. K., Levine, W. N., Deo, K., Kesting, R. S., Mercer, E. A., Schram, G. A., & Strang, B. L. (2017). Natural history of frozen shoulder: fact or fiction? A systematic review. *Physiotherapy*, 103(1), 40-47.
<https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.05.009>
- Yamato, T. P., Maher, C., Koes, B., & Moseley, A. (2017). The PEDro scale had acceptably high convergent validity, construct validity, and interrater reliability in evaluating methodological quality of pharmaceutical trials. *J Clin Epidemiol*, 86, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.03.002>
- York, U. o. (2022). *Prospero. International prospective register of systematic reviews*.
<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

VEDLEGG

Vedlegg 1. Søkeordtabell

Vedlegg 2. Søkestreng fra databaser

Vedlegg 3. PRISMA utfylt sjekklister

Vedlegg 1

TABELL FOR SØKEORD

Forslag søkeord	Pubmed søkestreng
Capsulitis Frozen Shoulder Bursitis Bursitis Shoulder Shoulder Pain Shoulder Shoulder Joint Low-Level Light Therapy LLLT low level low power laser therap* laser acupuncture HeNe 632 nm Ga-Al-As 820 nm 830 nm 850 nm GaAs 904 nm 1064 Nm High power laser therapy High intensity laser therapy HILT	("Capsulitis"[Title/Abstract] OR "Frozen Shoulder"[Title/Abstract] OR "Bursitis"[Title/Abstract] OR "Bursitis"[Mesh] OR "Shoulder"[Mesh] OR "Shoulder Pain"[Mesh] OR "Shoulder"[Title/Abstract] OR "Shoulder Joint"[Mesh]) AND ("Low-Level Light Therapy"[Mesh] OR LLLT[Title/Abstract] OR "low level"[Title/Abstract] OR "low power"[Title/Abstract] OR laser therap*[Title/Abstract] OR "laser acupuncture"[Title/Abstract] OR "HeNe"[Title/Abstract] OR "632 nm"[Title/Abstract] OR "Ga-Al-As"[Title/Abstract] OR "820 nm"[Title/Abstract] OR "830 nm"[Title/Abstract] OR "850 nm"[Title/Abstract] OR "GaAs"[Title/Abstract] OR "904 nm"[Title/Abstract] OR «1064 nm» [Title/Abstract] OR «HILT» [Title/Abstract] OR «high intensity laser therapy» [Title/Abstract] OR «high power laser therapy» [Title/Abstract]) »

	ELEMENT 1	ELEMENT2	ELEMENT 3
	Frozen shoulder	Laser treatment	PAIN/FUNCTION
Fritekst title/abstract	Bursitides Frozen Shoulder Frozen Shoulders Shoulder, Frozen Adhesive Capsulitis of the Shoulder Shoulder Adhesive Capsulitis Adhesive Capsulitides, Shoulder Adhesive Capsulitis, Shoulder Capsulitides, Shoulder Adhesive	Light Therapies, Low-Level Light Therapy, Low-Level Low Level Light Therapy Low-Level Light Therapies Therapies, Low-Level Light Therapy, Low-Level Light Photobiomodulation Therapy Photobiomodulation Therapies Therapies, Photobiomodulation Therapy, Photobiomodulation LLLT Laser Therapy, Low-Level	Pain, Shoulder Pains, Shoulder Shoulder Pains Measurement, Pain Pain Measurements Pain Assessment Analogue Pain Scale Analogue Pain Scales Pain Scale, Analogue Scale, Analogue Pain

	<p>Capsulitis, Shoulder Adhesive Shoulder Adhesive Capsulitides Capsulitis Capsulitides</p> <p>Joint, Shoulder</p> <p>Joints, Shoulder</p> <p>Shoulder Joints</p> <p>Glenohumeral Joint Glenohumeral Joints Joint, Glenohumeral Joints, Glenohumeral</p>	<p>Laser Therapies, Low-Level Laser Therapy, Low Level Low-Level Laser Therapies</p> <p>Laser Irradiation, Low-Power Irradiation, Low-Power Laser</p> <p>Laser Irradiation, Low Power Low-Power Laser Therapy Low Power Laser Therapy Laser Therapy, Low-Power Laser Therapies, Low-Power Laser Therapy, Low Power Low-Power Laser Therapies Low-Level Laser Therapy Low Level Laser Therapy Low-Power Laser Irradiation Low Power Laser Irradiation Laser Biostimulation Biostimulation, Laser Laser Phototherapy Phototherapy, Laser</p> <p>Laser Therapies</p> <p>Therapies, Laser</p> <p>Therapy, Laser 1064 Nm High power laser therapy High intensity laser therapy HILT</p>	<p>Analog Pain Scale Analog Pain Scales Pain Scale, Analog Scale, Analog Pain</p> <p>Visual Analog Pain Scale Visual analogue Pain Scale</p> <p>Efficacy, Clinical</p> <p>Clinical Effectiveness Effectiveness</p> <p>Clinical Treatment Effectiveness</p> <p>Treatment Rehabilitation Outcome</p> <p>Outcome Rehabilitation Treatment Efficacy Treatment Clinical Efficacy Clinical Joint Range of Motion</p> <p>Joint Flexibility</p> <p>Flexibility</p> <p>Joint Range of Motion Passive Range of Motion</p> <p>Flexibility, Joint</p> <p>Range of Motion</p>
MeSH	<p>Bursitis Shoulder Joint</p>	<p>Low level light therapy Laser therapy</p>	<p>Pain Measurement Shoulder pain Treatment outcome Range of motion, articular</p>

Vedlegg 2

Søk 30 mai.

<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=N&PAGE=main&SHAREDSEARCHID=2MLn8v4LDMg7ge2jvRRcr0kGDdBrCpog5ri87QHxXWdcRcww5ahpls3700r8Btdnb>

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to May 27, 2022>

- 1 exp Bursitis/ 5083
- 2 exp Shoulder Joint/ 20726
- 3 (Bursitides or Frozen Shoulder or Frozen Shoulders or Shoulder Frozen or Adhesive Capsulitis of the Shoulder or Shoulder Adhesive Capsulitis or Adhesive Capsulitides or Adhesive Capsulitis or Shoulder or Capsulitides or Shoulder Adhesive or Capsulitis or Shoulder Adhesive Shoulder or Adhesive Capsulitides or Capsulitis or Capsulitides or shoulder joint*).ti,ab,kf. 77552
- 4 1 or 2 or 3 84302
- 5 exp Low-Level Light Therapy/ 6810
- 6 laser therapy/ or low-level light therapy/ 46361
- 7 (high intensity laser therapy or high-power laser therapy or 1064 nm or Low-Level Light Therap* or Low Level Light Therap* or LLLT or Low-Level Laser Therap* or Low Level Laser Therap* or Low-Power Laser Therap* or Low Power Laser Therap* or Low-Power Laser Irradiation or Low Power Laser Irradiation or Helium Neon Gas Lasers or HeNe Lasers or GaAs Laser* or GaAlAs Laser* or Ga-As Laser* or Ga-Al-As Laser* or 632nm or 820nm or 830nm or 850nm or 904nm).ti,ab,kf. 7178
- 8 5 or 6 or 7 50459
- 9 exp Shoulder Pain/ 5538
- 10 exp Pain Measurement/ 93124
- 11 range of motion, articular.mp. or exp "Range of Motion, Articular"/ 58148
- 12 (Shoulder Pains or Shoulder Pain or Shoulder).ti,ab,kf. 77255
- 13 (Pain Measurements or Pain Assessment or Analogue Pain Scale or Analogue Pain Scalor Pain Scale, Analogue Scale, or Analogue Pain Analog or Pain Scale or Analog Pain Scales or Pain Scale or Analog Scale, or Analog Pain Visual Analog Pain Scale or Visual analogue Pain Scale Outcome or Treatment Patient-Relevant Outcome or Patient-Relevant Outcomes or Patient-Relevant Patient Relevant Outcome or Patient-Relevant Outcomes or Clinical Effectiveness or Effectiveness or Clinical Treatment Effectiveness or Treatment Rehabilitation Outcome or Outcome or Rehabilitation Treatment Efficacy or Treatment Clinical Efficacy or Clinical Joint Range of Motion or Joint Flexibility or Flexibility or Joint Range of Motion Passive Range of Motion).ti,ab,kf. 1746667
- 14 9 or 10 or 11 or 12 or 13 1903037
- 15 4 and 8 and 14 **155**

Embase <1974 to 2022 May 27>

- 1 exp bursitis/ 5299
- 2 exp shoulder/ 76384
- 3 (Bursitides or Frozen Shoulder* or "Adhesive Capsulitis of the Shoulder" or Shoulder Adhesive Capsulitis or Shoulder Adhesive Capsulitides or Capsulitis or Capsulitides or Shoulder Joint*).ti,ab,kf. 8723
- 4 1 or 2 or 3 85013
- 5 exp low level laser therapy/ 26401
- 6 laser therapy/ or low-level light therapy/ 20167
- 7 (high intensity laser therapy or high-power laser therapy or 1064 nm or Low-Level Light Therap* or Low Level Light Therap* or LLLT or Low-Level Laser Therap* or Low Level Laser Therap* or Low-Power Laser Therap* or Low Power Laser Therap* or Low-Power Laser Irradiation or Low Power Laser Irradiation or Helium Neon Gas Lasers or HeNe Lasers or GaAs Laser* or GaAlAs Laser* or Ga-As Laser* or Ga-Al-As Laser* or 632nm or 820nm or 830nm or 850nm or 904nm).ti,ab,kf.7791
- 8 5 or 6 or 7 31478
- 9 exp Shoulder Pain/ 19354
- 10 exp Pain Measurement/ 24334
- 11 range of motion, articular.mp. or exp "Range of Motion, Articular"/ 102456
- 12 (Shoulder Pains or Shoulder Pain or Shoulder).ti,ab,kf. 95275
- 13 (Pain Measurements or Pain Assessment or Analogue Pain Scale or Analogue Pain Scalor Pain Scale, Analogue Scale, or Analogue Pain Analog or Pain Scale or Analog Pain Scales or Pain Scale or Analog Scale, or Analog Pain Visual Analog Pain Scale or Visual analogue Pain Scale Outcome or Treatment Patient-Relevant Outcome or Patient-Relevant Outcomes or Patient-Relevant Patient Relevant Outcome or Patient-Relevant Outcomes or Clinical Effectiveness or Effectiveness or Clinical Treatment Effectiveness or Treatment Rehabilitation Outcome or Outcome or Rehabilitation Treatment Efficacy or Treatment Clinical Efficacy or Clinical Joint Range of Motion or Joint Flexibility or Flexibility or Joint Range of Motion Passive Range of Motion).ti,ab,kf. 2481556
- 14 9 or 10 or 11 or 12 or 13 2651904
- 15 4 and 8 and 14 **113**

Vedlegg 3 PRISMA rapporterings skjema (utfyllt)

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Forside
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	V og VI
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	9
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	9,10
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	24 +49 (ikke registrert)
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	26
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	26,27
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	27
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	27,28
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	28
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	24
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	29, 30
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	28,29
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	29

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	30
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	31,32
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	36,37
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	37,38
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	38-42
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	38,-42
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	43,44
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	44-52
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	53
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	54