

مروری بر تکنیک نوردرمانی در ترمیم

خلاصه

در کنار درمان‌های معمول، از تکنیک‌های مختلفی همچون امواج صوت، میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی، تخت‌های کاهش فشار و ... برای ترمیم و بهبود زخم استفاده می‌شوند. این روش‌ها معمولاً برای جلوگیری و بهبود زخم‌های فشاری استفاده می‌شوند. ترمیم زخم یک روند هم‌پوشانی‌کننده و ماتریس پیچیده است. به‌منظور تسریع روند بهبود و به حداقل رساندن عفونت باکتریایی از روش درمانی مبتنی بر نور برای تحریک زیست‌نوری استفاده می‌شود. یکی از این انواع روش‌های مورد استفاده در بهبود زخم نیز لیزر (نور تقویت‌شده توسط تابش تحریکی) درمانی است که پتانسیل زیادی برای درمان زخم دارد. پارامترهای مختلف می‌توانند بر بازده لیزردرمانی تأثیر بگذارند. در این مقاله سعی داریم تا تکنیک‌های لیزر در درمان و ترمیم و بهبود زخم، سابقه استفاده از لیزردرمانی تأثیرات بیولوژیکی و همچنین پارامترهای بهینه نور مانند طول موج و دوز برای بهبود زخم را مرور نماییم.

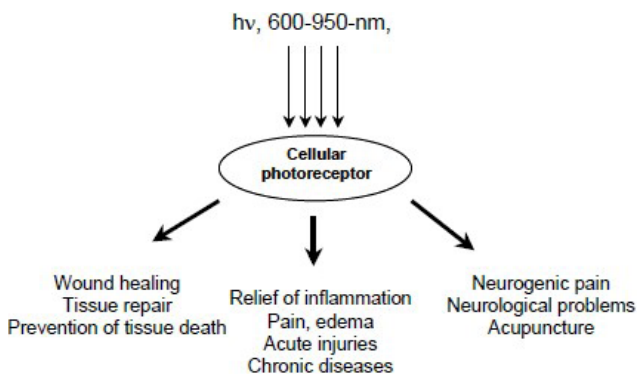
واژه‌های کلیدی: پوست، ترمیم زخم، گیاهان دارویی

افشان شیرکوند^۱ مریم اخوان توکلی^۲

۱. دکتری تخصصی بیوفوتونیک- فیزیک پزشکی، پژوهشگر گروه لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر پزشکی جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

۲. دکتری تخصصی علوم تشریح، گروه تشریح، دانشگاه علوم پزشکی ایران

نویسنده مسئول: افشان شیرکوند، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۴۸۶۲
پست الکترونیک: a_shirkavand@sbu.ac.ir



شکل ۱: شماتیک بیان گر زمینه‌های مهم کاربرد لیزرهای کم توان [۱۴]

قدرت، انرژی، تکرار پالس و مدت زمان پالس) متنوع و شرایط تابشی در پروتکل‌های درمانی (زمان قرارگرفتن در معرض، فرکانس و مدت زمان درمان) دارند که طیف گسترده‌ای را شامل می‌شوند [۱۳، ۱۹-۱۵].

پارامترهای متداول نور لیزر شامل توان در محدوده طول موج و همچنین در حالت پیوسته در فرکانس، پالس، تابش کل، شدت و دوز گزارش شده است که لیزر درمانی می‌تواند زخم‌ها یا سلول‌هایی که رشد کمتری دارند را تحت تأثیر قرار دهد، درحالی‌که تأثیری روی سلول‌های عادی ندارد [۲۰].

در این مقاله سعی می‌شود بررسی جامعی در ارتباط با تکنیک‌های لیزر برای بهبود زخم و اصول اساسی آن‌ها برهمکنش لیزر-بافت و پارامترهای بهینه نور مانند طول موج و دوز در بهبود زخم ارائه و مورد بحث قرار گیرد.

فوتون نوری لیزر

نور لیزر در مقایسه با سایر نورها دارای ویژگی‌های تابشی منحصر به فرد است. این ویژگی‌ها عبارت‌اند از تک‌رنگ (دارای یک طول موج خاص)، همدوسی (انتشار در یک جهت) و عدم واگرایی در مسیرهای انتشاری که سبب نفوذ غیرتجاهمی این نور به درون بافت بیولوژیکی می‌شود [۲۱-۲۳]. قابل توجه‌ترین اثرات بیولوژیکی با دوز بیشتر از 5 J/cm^2 گزارش شده است [۱۱ و ۱۵]. در دوزهای بسیار کم دوز اثرات بیولوژیکی مشاهده نمی‌شود این در حالی‌است که در دوزهای بالاتر عملکرد سلول مهار می‌شوند [۱۱، ۱۹ و ۲۰].

توان خروجی نوری پرتوی لیزر

توان پرتوی لیزر یا توان خروجی نوری پرتوی لیزر یک ویژگی اساسی برای هر پرتوی لیزر است. به‌طور معمول برای یک لیزر دیود که در شرایط جریان تزریق رو به جلو منتشر می‌شود، برای لیزرهای مد پیوسته مورد استفاده در LLLT ممکن است شدت جریان تا ۱۰۰ میلی‌آمپر متغیر باشد. همچنین شدت جریان آستانه I_{th} که پارامتر مهم شدت نوری است که در یک LED (دیود نورگسیل) توان خروجی کمتر از آستانه و در لیزر دیود نور با توان خروجی بالاتر تولید می‌شود (شکل ۳). از شکل ۳ نتیجه

مقدمه

زخم عبارت از آسیب فیزیکی است که توسط اختلال در ساختار طبیعی بدن ایجاد می‌شود. در زخم برخی از پوسته‌های سطحی و ساختارهای پوست می‌تواند به شکل اساسی آسیب ببیند [۲۱ و ۲]. برای مدیریت پیشگیری از زخم اقدامات مداوم آموزشی مانند بهداشت حرفه‌ای، مشاوره خانواده و دستورالعمل‌ها باید در اختیار مردم قرار گیرد. روش‌های درمانی متفاوت مانند داروهای معمولی، تخت و بالش‌تک راحت و نیز گیاهان دارویی برای درمان زخم‌ها توسعه یافته‌اند. روش‌های درمانی مانند استفاده از امواج اولتراسوند و امواج الکترومغناطیسی به‌عنوان درمان جایگزین یا کمکی در بهبود زخم معرفی شده است [۵-۳]. اگرچه این روش‌ها برخی مزیت‌ها دارند اما، نتایج آن‌ها همیشه امیدوارکننده نیست.

اخیراً، کاربردهای لیزر به‌عنوان تکنیک غیرجراحی در سرعت بخشیدن به روند ترمیم و بهبود زخم مورد توجه زیادی قرار گرفته است. با این وجود، اثرات لیزر در کاهش درد و ترمیم بافت کاملاً درک نشده است [۷۶]. گزارش شده است که استفاده از لیزر می‌تواند ترمیم بیولوژیکی آسیب‌دیده بافت را تسهیل کند [۸] و یکی از روش‌های عالی برای درمان ضایعه زخم‌ها استفاده از نور کم‌توان است که توسط سیستم‌ها و منابع نوری مانند لیزر (نور تقویت‌شده توسط تابش تحریک^۱) تولید می‌شود. تاریخچه استفاده از لیزر در بهبود زخم‌ها به دهه ۱۹۶۰ میلادی برمی‌گردد. با این وجود، به دلیل عدم استانداردسازی در آزمایشات، نتایج بسیار متناقض است. اثربخشی درمان با لیزر به‌طور گسترده‌ای به انتخاب مناسب پارامترهای تابشی لیزر یا نور بستگی دارد [۹].

از زمان معرفی تحریک زیست‌نوری در مراقبت‌های بهداشتی، مطالعات متفاوتی امکان‌سنجی و اثربخشی منابع نور برای رفتار زخم‌های پوستی را مطالعه نموده‌اند. با این حال، مکانیسم‌های بیولوژیکی برهمکنش نور با توان کم در بافت به‌طور دقیق هنوز توضیح داده نشده است [۱۰]. در همین راستا، برخی تحقیقات نشان داده‌اند که استفاده از نور می‌تواند سبب افزایش تکثیر سلولی چندین نوع سلول از قبیل فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و کراتینوسیت‌ها شود [۱۱ و ۱۲].

پارامترهای مختلف تأثیرگذار بر برهمکنش نور و بافت بیولوژیکی تأثیر وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از طول موج و دوزتابی نور به‌علاوه خصوصیات نوری بافت. با لحاظ کردن این ویژگی‌های سیستم‌های نوری و لیزری، لیزر منبع نوری از انواع مختلفی از مواد فعال از جمله مایع، جامد یا گازی تشکیل می‌شود و نور حاصل از آن‌ها دارای مشخصات تابشی خاصی خواهد بود [۱۳].

سیستم‌های لیزری مختلفی از قبیل InGaAlP, AlGaAs, He-Ne و ... وجود دارند، لیزرهای مختلفی پارامترهای تابشی نوری (طول موج،

1. LASER

در مصارف درمانی استفاده می‌شود سبب انتقال حرارت ناچیز می‌باشد. بدین ترتیب، انرژی فوتون مستقیماً به سیتوکروم سی اکسیداز سلول‌های هدف بدون ایجاد آسیب حرارتی تحویل داده می‌شود [۱۹]. به‌منظور بررسی اثرات بیولوژیکی نور تک‌رنگ لیزر در محدوده طول موجی ۶۰۰ تا ۹۰۰ نانومتر که در درمان استفاده می‌شود، می‌توان آن را به سه دسته تقسیم کرد: اثرات اولیه (ناشی از نور)، اثرات ثانویه (در پاسخ به اثرات اولیه رخ داده است) و اثرات دیگر شناخته‌شده به‌عنوان اثرات سیستیمیک [۲۵ و ۲۶].

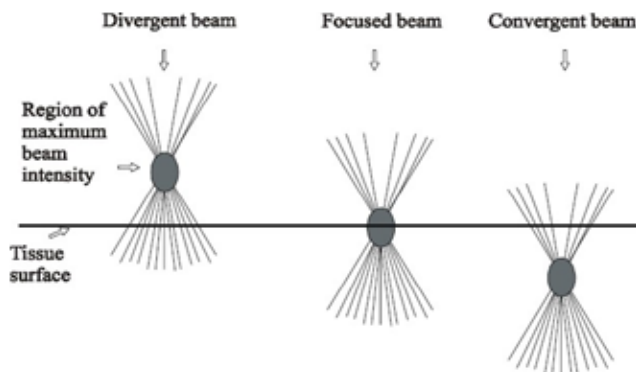
تأثیرات اولیه فوتوتراپی

اثرات سلولی اولیه به‌طور کلی مربوط به برهمکنش فوتون‌ها و مولکول‌های درون سلولی و سیتوکروم‌ها است که آن‌ها را جذب می‌کنند. نور مرئی و تابش الکترومغناطیسی مادون قرمز توسط سیتوکروم‌هایی جذب می‌شود که بسیاری از آن‌ها در میتوکندری واقع شده‌اند [۲۷]. این همچنین فرض شده است که نور می‌تواند به‌عنوان کاتالیزور عمل کند و مولکول‌ها، اندامک‌ها و سلول‌های بدون جذب را تحت تأثیر قرار دهد. اگرچه این به‌طور کامل تضعیف نور به محض اینکه به بافت نفوذ می‌کند را توضیح نمی‌دهد. اینکه آیا تأثیرات اولیه نور باعث ایجاد آبشار تأثیرات ثانویه و ثالثه می‌شود یا خیر و اینکه آیا این احتمالات به دانسیته فوتونی بستگی دارد یا خیر. زیرا آستانه اثر بخشی فوتون‌های نوری به تفاوت سلول‌ها در محیط داخلی و خارجی بستگی دارد [۲۸].

واکنش‌های اولیه با جذب فوتون‌ها همراه است. به‌معنای دیگر، به‌عنوان برهمکنش بین فوتون‌های جذب شده در مواد جاذب نوری در نظر گرفته می‌شوند که در عرض چند ثانیه یا چند دقیقه پس از تابش نور ایجاد می‌شوند [۲۹ و ۳۰]. این واکنش‌های اصلی نور هستند هنوز به‌روشنی مشخص نشده است با این وجود فرضیه‌هایی بر درک سازوکار اصلی عمل لیزر که منجر به تولید اثرات بیولوژیکی در بافت جذب انرژی می‌شود، وجود دارد. به‌طور گسترده جذب به نوع لیزر بستگی دارد. طول موج نقش مهمی در جذب دارد. نور لیزر علاوه بر طول موج، بر بافت کروموفورها (هموگلوبین و ملانین) می‌تواند تأثیر بگذارد [۱۸ و ۳۱].

تأثیرات ثانویه فوتوتراپی

اثرات ثانویه فوتوتراپی در پاسخ به رسپتورهای نوری رخ می‌دهد. به‌شرطی که فوتون‌های کافی با انرژی بالاتر از آستانه سلول جذب می‌شوند [۲۶]، دریافت نور سپس با تبدیل به سیگنال و تقویت آن دنبال می‌شود. افزایش ATP و تغییرات در نفوذپذیری غشای سلولی به سدیم، K و Ca²⁺ در همه سلول‌های پاسخ‌دهنده رخ می‌دهد. آنچه اتفاق می‌افتد به نوع سلول و حساسیت آن‌ها به تغییرات محیطی بستگی دارد. به‌عنوان مثال، ماکروفاژها فاکتورهای رشد را ترشح می‌کنند و فیبروبلاست‌ها همانند سلول‌های اندوتلیال و کراتینوسیت‌ها تکثیر می‌شوند. سایر اثرات ثانویه شامل افزایش ATP-ase و فعال‌سازی cAMP و آنزیم‌ها



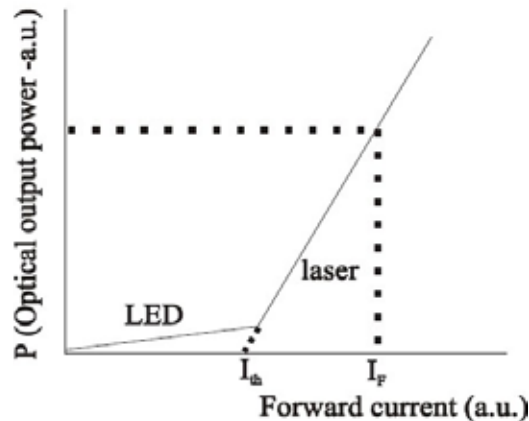
شکل ۲: ارتباط فوکوس نور بر سطح و نفوذ در بافت [۲۳]

گرفته می‌شود که قدرت نوری خروجی به شدت به مقادیر جریان تزریق بالای آستانه، بسیار قوی‌تر از توان خروجی نوری بستگی دارد وابستگی در مورد LED. [۲۳]

برهمکنش نور - بافت و سلول

قانون اول فوتوبیولوژی تصریح می‌کند برای اینکه نور مرئی کم‌قدرت بر سیستم بیولوژیکی زنده تأثیر بگذارد، فوتون‌ها باید توسط باندهای الکترونیکی متعلق به برخی کروموفورهای مولکولی گیرنده جذب شوند. یک رویکرد برای یافتن هویت این رنگدانه‌ها یافتن طیف‌های فعال این مولکول‌ها است. این طیف یک نمودار نمایانگر ذات اختصاصی بافت یا سلول زیستی است که به‌عنوان تابعی از طول موج، تعداد موج، فرکانس یا انرژی فوتون می‌باشد و باید شبیه طیف جذب مولکول گیرنده نوری باشد. این واقعیت که طیف می‌تواند توصیف ساختار کوانتومی ماده باشد، فرضیه وجود سلول‌های گیرنده سلولی و سیگنالینگ را در مسیرهای تحریک شده توسط نور پشتیبانی می‌کند [۱۴ و ۲۴].

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سیتوکروم سی اکسیداز می‌تواند طول موج طیف قرمز تا نزدیک مادون قرمز را جذب کند [۱]. لیزری که



شکل ۳: مقایسه توان نوری خروجی ال‌ای‌دی و لیزر

تأثیر بگذارد. این پارامترها می‌توانند روش درمانی مناسب برای درمان زخم‌های سطحی یا صدمات اسکلتی عضلانی درمان مؤثر را تعیین کنند:

نحوه برهمکنش نور با بافت‌های زیستی به ویژگی‌ها و پارامترهای تابشی نور شامل نوع منبع، طول موج و دوز و همچنین ویژگی‌های نوری بافت بستگی دارد [۱۵].

لیزر

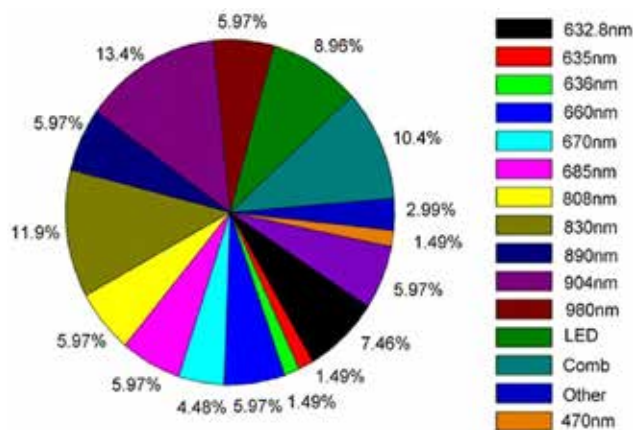
مطالعات مختلفی اثر درمانی هر لیزر را مورد بررسی قرار داده است و گزارش شده است که طول موج نور که در لیزر He-Ne نسبت به لیزر دیود بلندتر است، اثرات بیولوژیکی نور که از ۶۶۳ نانومتر از لیزر دیود ساطع می‌شود در مقایسه با نور یک He-Ne کمتر است. بدیهی است که هنگام لیزر دیود با قدرت بالاتر (۵۰-۵۰ مگاوات) و دوز بالاتر اثر آن بالیزر He-Ne، مشابه است [۳۳ و ۱۸].

طول موج

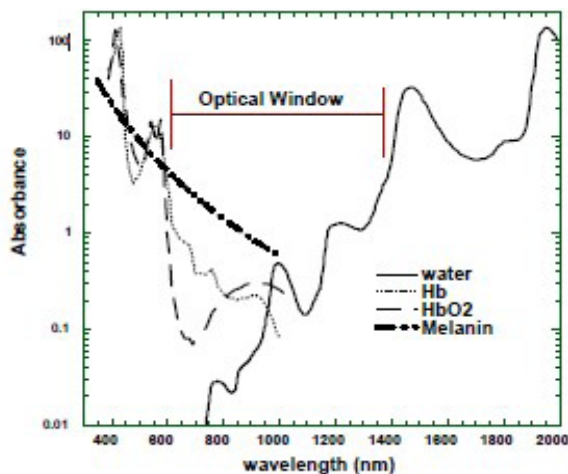
نشان داده شد که طول موج نور می‌تواند به‌طور گسترده‌ای روی بهره‌وری فوتوتراپی تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال استفاده از لیزر در طول موج ۶۳۰ مگاهر باکتری را ایجاد می‌کند [۳۴ و ۳۵]. گزارشی از اثرات تحریکی طول موج ۶۶۰ نانومتر نور لیزر در فیبروبلاست به‌طور تصور قابل توضیح است [۳۶ و ۳۷]. برخی محققان بر اهمیت طول موج مختلف برای نتایج مطلوب تأکید دارند. بین تأثیرات نور لیزر و نور LED در طول موج‌های مشابه در فرآیندهای بهبود زخم تفاوت معنی‌داری گزارش نشده است [۳۸ و ۳۹].

دانسیته انرژی

گزارش شده است که دوزهای مؤثر نور مادون قرمز نزدیک ممکن است به‌ویژه در آسیب‌های عمیق سبب ایجاد دوزهای بسیار بالاتر از 10 J/cm^2 باشد. دوزهای بسیار پایین نیز ممکن است سبب اثرات ناچیز باشد. از طرف دیگر، تجویز دوز بالاتر از بالاترین مقدار مناسب منجر به تولید اثر منفی می‌شود. همچنین حتی بیشتر دوز می‌تواند باعث القای اثر



شکل ۵: توزیع درصدی انواع طول موج‌های نور مورد استفاده در فرآیند ترمیم زخم [۴۰]



شکل ۴: پنجره اپتیکی فوتوتراپی

می‌باشد. تشکیل اسید نیتریک یک اثر ثانویه پرتودرمانی مادون قرمز است [۳۲]. مهم‌ترین مزیت مطالعه سلول‌های آزمایشگاهی مکانیسم‌ها است و پارامترهای درمانی را می‌توان به روشی کنترل شده و دوسویه بررسی کرد. جمعیت‌های بزرگ با روشی مناسب و مقرون به صرفه. طول موج و پارامترهای دیگری که سلول‌ها به آن‌ها پاسخ می‌دهند قابل تعیین و بهینه‌سازی هستند. در این مرحله، اثرات متابولیکی مختلفی اتفاق می‌افتد که منجر به تولید انواع مختلف تغییرات فیزیولوژیکی در سطح سلولی یعنی تغییر در نفوذپذیری غشای سلولی می‌شود [۱].

اثرات ثالثه فوتوتراپی

اثر سوم نیز به‌عنوان یک اثر سیستمیک شناخته شده است که کم‌کم می‌کند تا توضیح دهد که چرا درمان یک ضایعه می‌تواند باعث تحریک و بهبود آن ضایعه مستقیم درمان شده و سایر ضایعاتی که ممکن است بیمار داشته باشد، شود [۲۶]. ضایعه‌ای که مورد فوتوتراپی واقع می‌شود، آسیب نمی‌بیند و از تحریک موضعی و سیستمیک نوری بهره برده می‌شود. این از نظر بالینی به‌منظور تأثیر دارای اهمیت است. فوتون‌ها به‌طور مستقیم با سلول‌ها در برهمکنش نیستند. اثرات ثالثه در ترمیم و تسکین درد توسط فوتوتراپی این حالت اتفاق می‌افتد و از اهمیت ویژه‌ای در تحریک بافت برخوردار هستند. به‌دلیل تعدد متغیرهای محیط‌های داخلی و خارجی یک بیمار، اثرات ثالثه اثرات اولیه یا ثانویه کمتر قابل پیش‌بینی است. مکانیسم ممکن دیگر تغییر در متابولیسم میتوکندری و همچنین فعال‌سازی زنجیره تنفسی توسط فوتون این است. این منجر به تقویت تولید آنیون‌های سوپراکسید O_2 می‌شود. همچنین گزارش شده است که تابش لیزر مهار سیتوکروم C اکسیداز را معکوس می‌نماید و در نتیجه میزان تنفس افزایش و لذا سنتز ATP را افزایش می‌دهد [۱، ۱۱ و ۱۴].

پارامترهای مؤثر تابش نور در فرآیند فوتوتراپی

همان‌طور که گفته شد، چندین پارامتر می‌تواند بر کارایی فوتوتراپی

به بسته شدن زودرس زخم می‌شود. برای مراحل بعدی بهبود زخم پس از "ضد عفونی شدن" زخم، برنامه‌ریزی شده است که از نور قرمز استفاده شود تا رشد سلولی تسریع شده در سلول‌های غیرفعال در لایه‌های عمیق‌تر پوست مانند فیبروبلاست یا سلول‌های بنیادی قرار داشته باشد [۴۸ و ۴۹].

نور و لیزر مرئی از طریق افزایش تکثیر سلول‌ها و کاهش التهاب می‌تواند ترمیم زخم را تسریع کند. درمان زخم با استفاده از منابع نوری مختلف از جمله ۴۴۲، ۴۸۸، ۶۳۲، ۷۸۰ و ۸۳۰ نانومتر با دانسیته انرژی معین مورد نیاز در هر طول موج در مطالعات مختلفی بررسی شده‌اند [۵۰ و ۵۱].

بر اساس اطلاعات در دسترس تکنیک درمان‌های ترکیبی به منظور تسریع روند بهبود ممکن است همزمان از نور دارای اثرات ضدباکتریایی و نور القاء‌کننده مسیر ضدالتهابی مفیدتر باشد [۵۲].

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، لیزر درمانی سطح پایین در دوزی مناسب پارامترهای تابشی نور در درمان‌های مبتنی بر نور و لیزر در ترمیم زخم می‌تواند به‌طور سریع‌تری موجب ترمیم زخم شود. اثرات تحریک زیستی نوری در فرآیند درمان نوری به انتخاب پارامترهای بهینه فیزیکی نور وابسته است که باید از متخصص نوری بهره برد.

مهاری یا ساپرس‌کنندگی زیستی شود [۴۱ و ۴۲].

توان

دانسیته توان به‌عنوان یک پارامتر تابشی لیزر، شدت نور در سطح بافت در نظر گرفته می‌شود و با دیمانسیون mW/cm^2 بیان شده است. در واقع، آن توان جذب‌شده نور در واحد سطح ناحیه بافت هدف را بیان می‌کند. استفاده از توان قوی‌تر نور لیزر منجر به کاهش زمان درمان می‌شود [۱، ۱۱ و ۴۲].

موج نوری پالسی و پیوسته

موج پیوسته به‌عنوان یک منبع نور در نظر گرفته می‌شود که شدت ثابت تولید می‌کند در حالی که نور پالسی منبع نوری است که نور را در شدت‌های مختلف تابش می‌کند. نور پالسی معمولاً با قطع نور پیوسته با اپتومکانیکی مانند چاپر آ تولید می‌شود. اگر نور پالسی استفاده شود، توان نور تابشی منبع دیگر ثابت نخواهد بود [۴۳]. بنابراین، برای تعیین دوز نور تابشی، متوسط توان در نظر گرفته می‌شود و این در حالی است که لیزرهای موج پیوسته از توان خروجی استفاده می‌کنند [۱].

تماسی و غیر تماسی

یک لیزر در دو حالت مختلف با تماس و غیر تماسی قابل استفاده است. برای ایجاد نفوذ زیاد به پوست پروب لیزر باید در تماس مستقیم با پوست باشد و همچنین در زاویه ۹۰ درجه قرار داده شود. این امر منجر به حداقل رساندن موارد بازتاب از سطح پوست و نفوذ بیشتر به داخل بافت می‌شود [۱۴ و ۲۳].

کاربردهای درمانی نور و لیزر

برخی از محققان هر دو اثر مهاری و تحریکی لیزر و نور را بر روی روندهای درمانی نوری و ترمیم زخم گزارش کردند [۴۴]. همچنین مشخص شد که استفاده از لیزر می‌تواند اثر مفیدی در درمان زخم ایجاد کند. با توجه به آگاهی‌های نسبی از پارامترهای بهینه درمانی، دوزی متری لیزر مکانیسم عمل آن هنوز به‌طور کامل درک نشده است [۴۵].

مطالعات اثبات می‌کنند که درمان با نور و لیزر کم‌توان، برای درمان زخم کاربرد دارد، زیرا علاوه بر ایجاد تکثیر سلول‌های اپی-تلیال، استئوبلاست‌ها و فیبروبلاست در کاهش ادم در روند التهابی نیز مؤثر است. همچنین به دلیل سنتز کلاژن به دنبال تابش نور با پارامترهای بهینه طول موج و چگالی انرژی تسریع روند ترمیم بافت تغییر یافته نیز در مطالعات مختلف گزارش شده است [۴۶].

نور آبی به دلیل اثرات ضد میکروبی، ضد تکثیری و ضد التهابی بدون آسیب رساندن به بافت در مقایسه با نور UV خطرناک و همچنین عمق نفوذ کم آن شناخته شده است [۴۷]. بنابراین در مراحل اول فرآیند ترمیم زخم، تابش نور آبی استفاده می‌شود، از تشکیل یک کلونی باکتریایی از یک طرف و جلوگیری از اپیدرمیزه شدن بیش از حد با رشد کراتینوسیت‌ها منجر

References:

1. Samaneh R, Ali Y, Mostafa J, Mahmud NA, Zohre R. Laser therapy for wound healing: A review of current techniques and mechanisms of action. *Biosci. Biotechnol. Res. Asia*, 2015; 12: 217–23.
2. Rodrigo SM, Cunha A, Pozza DH, Blaya DS. Analysis of the Systemic Effect of Red and Infrared Laser Therapy on Wound Repair. *Photomed. Laser Surg*, 2009; 27(6): 929–35.
3. Poltawski L. Transmission of Therapeutic Ultrasound by Wound Dressings. *wounds*, 2007; 19 (1): 1–12.
4. Taradaj J, Franek A, Cierpka L, Dolibog P. The use of therapeutic ultrasound in venous leg ulcers : a randomized , controlled clinical trial. *Phlebology*, 2008; 178–83.
5. Conner-kerr T, Oesterle ME. Current perspectives on therapeutic ultrasound in the management of chronic wounds: a review of evidence. *Chronic Wound Care Management and Research*, 2017; 89–98.
6. Woodruff LD. The efficacy of laser therapy in wound repair: A meta-analysis of the literature. *Photomed. Laser Surg*, 2004; 22(3): 241–7.
7. Do S F, Andrade da SD, de O Clark RM, Ferreira ML. Effects of low-level laser therapy on wound healing. *Rev. Col. Bras Cir*, 2014; 41(2),129–33.
8. Kazemikhoo N. Evaluation of the effects of low level laser therapy on the healing process after skin graft surgery in burned patients (a randomized clinical trial). *J. Lasers Med. Sci*, 2018; 9(2): 139–43.
9. Ma H, Li YX, Chen HL, Kang ML, Liu TCY. Effects of low-intensity laser irradiation on wound healing in diabetic rats. *Int. J. Photoenergy*, 2012; 7139.
10. Tuchin V. Tissue Optics and Photonics: Light-Tissue Interaction II,” *J. Biomed. Photonics Eng*, 2016; 2(3): 030201.
11. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J. Lasers Med. Sci*, 2014; 5(2): 58–62.
12. Houeild N, Abrahamse H. In vitro exposure of wounded diabetic fibroblast cells to a helium-neon laser at 5 and 16 J/cm². *Photomed. Laser Surg*, 2007; 25(2): 78–84.
13. Basu C, Meinhardt-Wollweber M, Roth B. Lighting with laser diodes. *Adv. Opt. Technol*, 2013; 2(4): 313–21.
14. Hamblin MR, Demidova TN. Mechanisms of low level light therapy, *Mech. Low-Light Ther*, 2006 ; 6140: 614001.
15. Chaves ME. de A, Piancastelli ACC, Araújo A. R. de, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *An. Bras. Dermatol*, 2014; 89(4): 616–23.
16. Hawkins H, Abrahamse D. Phototherapy — a treatment modality for wound healing and pain relief. *African J. Biomed. Res* 2010; 10(2): 99–109.
17. Hawkins D, Abrahamse H. Influence of broad-spectrum and infrared light in combination with laser irradiation on the proliferation of wounded skin fibroblasts. *Photomed. Laser Surg*, 2007; 2(3): 159–69.
18. Rezende SB, Ribeiro MS, Núñez SC, Garcia VG, Maldonado EP. Effects of a single near-infrared laser treatment on cutaneous wound healing: Biometrical and histological study in rats J. *Photochem. Photobiol. B Biol*, 2007; 87(3):145–53.
19. Sommer AP, Pinheiro ALB, Mester AR, Franke RP, Whelan HT. Biostimulatory windows in low-intensity laser activation: Lasers, scanners, and NASA’s light-emitting diode array system. *J. Clin. Laser Med. Surg*, 2001; 19(1): 29–33.
20. Diane E, Handy JL, Rita Castro. Effect of Pulsing in Low-Level Light Therapy. *Bone*, 2011; 23(1): 1–7.
21. Bahaa-e-Saleh, *Fundamentals of photonics*, 2nd ed. Wiley-interscience, 2007.
22. Svelto O, Svelto O. *Properties of Laser Beams. Princ. Lasers*, 1976; 249–76.
23. Pascu ML. *Laser Physics Elements to Consider for low Level Laser Therapy. Laser Ther.* 2000; 13(1): 114–25.
24. Sutherland JC. *Biological Effects of Polychromatic Light. Photochem. Photobiol*, 2002; 76(2): 164.
25. Dalgleish T, Williams JMG, Golden A-MJ, Perkins N, Barrett LF, Barnard PJ. *Laser- tissue interactions. Journal of Experimental Psychology: General.* 2007; 136: 23-42.
26. Dyson M. Primary, secondary, and tertiary effects of phototherapy: a review. *Mech. Low-Light Ther*, 2006; 6140(2006): 614005.
27. Lanzafame RJ. *Low Level Laser Therapy: Clinical Practice and Scientific Background,” J. Clin. Laser Med. Surg*, 1999; 17(4): 179–179.
28. Tunner J, Hode L. *Laser Therapy: Clinical Practice and Scientific Background. Prima Books, AB, Tallinn*, 2002.
29. Huang M. H, Y.Y, H. Chen A.C. *Low-level laser therapy: an emerging clinical paradigm. SPIE Newsroom*, 2009; 9: 1–3.
30. Karu T. *Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. Lasers Life Sci*, 1988; 2(1): 53-74.
31. Karu T. *Comparison of the effects of visible femtosecond laser pulses and continuous wave laser radiation of low average intensity on the clonogenicity of Escherichia coli.,” J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 1991; 10(4): 339–44.

45. Coombe YL, Ho CT, Darendeliler MA, Hunter N, Philips JR, Chapple CC. The effects of low level laser irradiation on osteoblastic cells. *Clin Orthod Res.*, 2001; 4(1): 3–14.
46. Alencar Fonseca Santos J. De, Campelo MBDi, De Oliveira RA, Nicolau RA, A. Rezende VE, Arisawa EÁL. Effects of low-power light therapy on the tissue repair process of chronic wounds in diabetic feet. *Photomed. Laser Surg.*, 2018; 36(6): 298–304.
47. Dai T. Blue light for infectious diseases: Propionibacterium acnes, Helicobacter pylori, and beyond? . *Drug Resist Updat*2012; 15(4): 223–36.
48. Avci P. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*, 2013; 32(1): 41–52.
49. Teuschl A. Phototherapy with LED light modulates healing processes in an in vitro scratch-wound model using 3 different cell types. *Dermatol Surg*, 2015; 41(2): 261–8.
50. Farouk AH Al-Watban XYZ. COMPARISON OF THE EFFECTS OF LASER THERAPY ON WOUND HEALING USING DIFFERENT LASER WAVELENGTHS. *Laser Ther*, 1996; 8(2).
51. FAROUK AH, AL-WATBAN, ZHANG XY. Comparison of Wound Healing Process Using Argon and Krypton Lasers. *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 2009; 15(5).
52. Nussbaum EL, Biemann I, Mustard B. Comparison of Ultrasound/Ultraviolet-C and Laser for Treatment of Pressure Ulcers in Patients With Spinal Cord Injury. *Phys. Ther*, 1994; 74(9): 812–23.
53. Stadler WM, Lanzafame RJ, Oskoui P, Zhang RY, Coleman J, Alteration of skin temperature during low-level laser irradiation at 830 nm in a mouse model. *Photomed Laser Surg*, 2004; 22(3): 227–31.
54. King PR. Low level laser therapy: A review. *Lasers Med. Sci*,19894; 3: 141–50.
55. Nussbaum EL, Lilge L, Mazzulli T. Effects of 630-, 660-, 810-, and 905-nm laser irradiation delivering radiant exposure of 1-50 J/cm2 on three species of bacteria in vitro. *J. Clin. Laser Med. Surg*. 2002; 20(6): 325–33.
56. Dadras S, Mohajerani E, Eftekhar F, Hosseini M. Different photoresponses of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa to 514, 532, and 633 nm low level lasers in vitro. *Curr. Microbiol*, 2006; 53(4): 282–6.
57. Wunsch A, Matuschka K. A controlled trial to determine the efficacy of red and near-infrared light treatment in patient satisfaction, reduction of fine lines, wrinkles, skin roughness, and intradermal collagen density increase. *Photomed. Laser Surg*, 2014; 32(2): 93–100.
58. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq HA. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med. Sci*, 2003; 18: 95–9.
59. R. L. R. Russell B.A., Kellett N. A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation. *J. Cosmet.Laser Ther.*, 2005; 1(7): 196–200.
60. Lee SY, Park KH, Choi JW. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and splitface clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: Clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different trea. *J. Photochem. Photobiol*, 2007; 88: 51–67.
61. Suan LP, Bidin N, Cherng CJ, Hamid A. Light-based therapy on wound healing : A review. *Laser Phys*, 2014; 24(8).
62. power helium L, Kipshidze N. Neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor and promotes growth of endothelial cells in vitro. *Lasers Surg. Med*. 2001; 28(4): 355–64.
63. Pereira PR, De Paula JB, Cielinski J, Pilonetto M, Von Bahten LC. Effects of low intensity laser in in vitro bacterial culture and in vivo infected wounds. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2014; 41(1): 49–55.
64. Michael R, HANDBOOK OFPHOTOMEDICINE. Taylor and Francis, 2013.
65. Hopkins JT, McLoda TA, Seegmiller JG, Baxter GD. Low-level laser therapy facilitates superficial wound healing in humans: A triple-blind, sham-controlled study. *J. Athl. Train*, 2004; 39(3): 223–9.