

## مروری بر امکان استفاده از Photobiomodulation Therapy در درمان COVID-19

نسرین زند<sup>۱</sup>  
لیلا عطایی فشمی<sup>۲</sup>  
افشان شیرکوند<sup>۳</sup>

کرونا ویروس‌ها به خانواده کرونا ویریده تعلق دارد و سه ویروس بیماری‌زای SARS-CoV، MERS-CoV و SARS-CoV-2 جزء این خانواده محسوب می‌شوند و هر سه ویروس می‌توانند باعث بیماری حاد تنفسی Acute Respiratory Syndrome (ARS) گردند. جهان در سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ شیوع بیماری سارس Severe acute respiratory syndrome (SARS) و در سال ۲۰۱۱ شیوع بیماری مرس Middle East respiratory syndrome (MERS) را تجربه کرد. در پایان سال ۲۰۱۹ کروناویروس دیگر (SARS-CoV-2) که باعث بیماری حاد تنفسی می‌شد در ووهان چین گزارش گردید و انتقال سریع این بیماری در جهان سبب شد سازمان بهداشت جهانی در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ اعلام وضعیت پاندمی (همه‌گیری) نماید. اعلام همه‌گیری تنها یک‌ماه بعد از اعلام اولین مورد بیماری در ۳۱ دسامبر ۲۰۱۹ نشانه انتقال بسیار سریع این بیماری بود که رسماً COVID-19 یا Coronavirus disease-19 نامیده شد. این همه‌گیری همچنان به شدت در حال گسترش است [۱-۵].

این بیماری باتوجه به مرگ و میر بالا و عوارض روانی، اجتماعی، اقتصادی...، تهدید بزرگی برای بهداشت و ایمنی جهان محسوب می‌شود و باید به سرعت از شیوع و گسترش آن جلوگیری کرد. در این زمینه به‌کارگیری همه‌توان بشری و تمامی امکانات بالقوه بالینی ضروری است. از آنجایی که هنوز درمان قطعی برای عفونت ناشی از COVID-19 وجود ندارد، استفاده از هر نوع روش درمانی که بتواند التهاب بافتی را کاهش دهد و به حفظ ساختمان و عملکرد بافت ریه و سایر ارگان‌ها کمک نماید و درعین حال با حداقل عوارض جانبی و تداخل دارویی همراه باشد مدنظر گرفته شود.

پنومونی مهم‌ترین عارضه این بیماری است که می‌تواند در موارد شدید بیماری منجر به سندرم دیسترس حاد تنفسی Acute Respiratory Syndrome شود. Angiotensin converting Enzyme 2 (ACE2) نقطه اصلی ورود ویروس به داخل سلول است. پروتئین Spike ویروس شامل دو بخش S1، S2 است. S1 محل چسبیدن و S2 سبب infusion است. ACE2 بیش از همه در مخاط بینی، برونش، ریه، قلب، مری، کلیه، معده، مثانه و ایلئوم بیان می‌شود. یعنی همان ارگان‌هایی که بیش

۱. متخصص پوست، استادیار پژوهشی گروه لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر پزشکی. سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران
۲. متخصص پوست، استادیار پژوهشی، گروه پزشکی بازساختی، پژوهشکده سلول‌های بنیادی، پژوهشگاه رویان
۳. دکترای تخصصی بیوفوتونیک، گروه لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر پزشکی. سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

نویسنده مسئول: نسرین زند، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۰۲۰۲۰  
پست الکترونیک: zand\_nas@yahoo.com

Li و همکاران توصیه می‌کنند که در مراحل اولیه شروع بیماری، بیشتر باید بر جنبه‌های پیشگیری از ورود ویروس به داخل سلول میزبان و پیشگیری از تکثیر ویروس و نیز تقویت سیستم ایمنی میزبان تأکید کرد و در مراحل پیشرفته بیماری باید اولویت را به مهار واکنش‌های التهابی بافت ریه و توفان سیتوکینی داد که عامل اصلی تخریب بافت ریه و کاهش اکسیژناسیون خون و هیپوکسمی سایر بافت‌ها از جمله قلب، مغز، کلیه‌ها و سایر ارگان‌ها، شوک و مرگ می‌باشد [۱۱].

استفاده از داروهای ایمونوساپرسور می‌تواند سبب کاهش پاسخ التهابی بافتی و کاهش شدت توفان سیتوکینی شود ولی در عین حال این داروها می‌توانند به‌عنوان یک شمشیر دولبه کلیرانس و دفع ویروس را به تأخیر بیندازند [۱۴-۱۲].

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک شایع‌ترین عوامل ضد التهابی هستند که جهت کنترل واکنش‌های التهابی شدید و توفان سیتوکینی COVID-19 استفاده می‌شوند. کاهش سیستم ایمنی و اختلال در کلیرانس و دفع ویروس از عوارض اصلی این گروه از داروها به‌شمار می‌آیند.

طیف وسیعی از عوارض جانبی دیگر نیز استفاده از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک را زیر سؤال می‌برند. هیپرگلیسمی، هیپرتانسیون، احتمال عفونت ثانویه، تأخیر در روند ترمیم بافتی، زخم‌های گوارشی، میوپاتی، پولی-نوروپاتی و در نهایت اوستئوپروز و نکروز آسپتیک سر استخوان فمور (در موارد بستری طولانی مدت در ICU) از عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای سیستمیک به‌شمار می‌آیند. به‌علاوه کورتیکواستروئیدهای سیستمیک ممکن است با سایر داروهای مورد استفاده در درمان COVID-19 نیز تداخل پیدا کنند. احتمال بروز این عوارض به‌خصوص در بیماران مسن‌تر و افرادی با بیماری زمینه‌ای مثل دیابت، هیپرتانسیون، بیماری‌های قلبی عروقی و ریه و نیز بیماران دچار نقص ایمنی زمینه‌ای بیشتر است. نتایج یک مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز در سال ۲۰۱۹ نشان داد که تجویز کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در پنومونی ناشی از ویروس آنفلوآنزا، احتمال مرگ و میر، عفونت ثانویه و نیز مدت بستری بودن در بیمارستان را افزایش می‌دهد [۱۴-۱۲].

از آنجایی که هنوز درمان قطعی برای عفونت ناشی از COVID-19 وجود ندارد، استفاده از هر نوع روش درمانی که بالقوه بتواند التهاب بافتی را کاهش دهد و به حفظ ساختمان و عملکرد بافت ریه و سایر ارگان‌ها کمک نماید و در عین حال با حداقل عوارض جانبی و تداخل دارویی همراه باشد باید مدنظر گرفته شود. یکی از این روش‌های درمانی بالقوه استفاده از فوتوبیومدولاسیون Photobiomodulation Therapy (PBMT, PBM) می‌باشد.

PBMT به‌عنوان یک تکنولوژی ایمن و غیر تهاجمی در واقع نوعی «فوتون درمانی» است که اثرات ضد التهابی و ضد درد و اثرات مفید آن

از همه در عفونت Covid 19 حساسند. مهم‌ترین عارضه بیماری ARDS (Acute Respiratory distress Syndrome) (سندرم دیسترس تنفسی حاد) می‌باشد. ARDS یک وضعیت خطرناک ریوی است که مانع از رسیدن اکسیژن کافی به ریه‌ها و جریان خون می‌شد که عامل اصلی مرگ و میر بیماران است.

شدت و سیر علائم بالینی در این بیماری به تعامل بین ویروس و سیستم ایمنی فرد بستگی دارد. بسیاری از عوامل دخیل اعم از فاکتورهای مربوط به ویروس و نیز فاکتورهای پاسخ ایمنی فردی ناشناخته‌اند. در واقع، در مورد این بیماری دانسته‌های بشری در برابر نادانسته‌ها داستان تکراری iceberg است. از فاکتورهای شناخته‌شده مربوط به ویروس، نوع ویروس، جهش‌های حاصله و میزان بار ویروسی را می‌توان نام برد. از فاکتورهای فراوان مربوط به سیستم ایمنی فرد نیز می‌توان به‌طور خلاصه از ژنتیک، سن، وضعیت تغذیه‌ای، وضعیت سلامتی عمومی فرد، چاقی، وضعیت کلی روحی و روانی فرد، میزان هموستاز و هماهنگی بین سیستم ایمنی، سیستم عصبی و غدد درون‌ریز، مصرف داروها... را نام برد. در این بین وضعیت سلامت عمومی بیمار و وجود بیماری‌های زمینه‌ای نقش مهمی را در تعیین پیش‌آگهی بیماری دارا هستند [۵-۱].

در موارد آسمپتوماتیک و نیز سمپتوماتیک خفیف بیماری سیستم ایمنی میزبان به‌خوبی ویروس و عوارض بافتی آن را مهار می‌کند و از بین می‌برد. در حالی که در موارد شدید بیماری ریلیز سیتوکین‌ها (Cytokine release) و شدت گرفتن واکنش‌های التهابی منجر به توفان سیتوکینی Cytokine storm و سندرم دیسترس تنفسی حاد (زجر تنفسی حاد) Acute respiratory distress syndrome می‌شود. ARDS یک وضعیت خطرناک ریوی است که مانع از رسیدن اکسیژن کافی به بافت ریه و تخریب بیشتر آل‌ول‌های ریوی و در نتیجه کاهش اکسیژناسیون جریان خون و هیپوکسمی سایر بافت‌ها از جمله قلب، مغز و سیستم اعصاب مرکزی، کلیه‌ها و ارگان‌های دیگر و در نهایت multi organ failure، شوک و مرگ می‌شود. در واقع، یک عامل اصلی وخامت حال بیماران و مرگ و میر آن‌ها همین واکنش‌های التهابی شدید ریوی و توفان سیتوکینی است که از نقطه‌نظر بالینی منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد ARDS می‌شود [۹-۶].

پروتکل‌های درمانی با چهار مکانیسم می‌توانند در روند درمان COVID-19 مؤثر باشند [۱۰].

۱) پیشگیری از روندهای مربوط به فیوژن، اتصال و ورود ویروس به داخل سلول میزبان

۲) پیشگیری از تکثیر RNA ویروس در داخل سلول میزبان

۳) تقویت سیستم ایمنی میزبان

۴) مهار واکنش‌های التهابی شدید و مهار توفان سیتوکینی

تسریع ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده مورد مطالعه قرار داده‌اند و از سوی دیگر اثرات غیر مستقیم PBM را در تنظیم سیستم ایمنی و افزایش میزان خون‌رسانی و اکسیژناسیون بافتی مورد مطالعه قرار داده‌اند [۳۷].

در این مطالعه مروری سیستماتیک، ۱۷ مقاله که همگی آن‌ها براساس مدل حیوانی بودند، وارد شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که PBM می‌تواند به‌طور قابل توجهی سبب کاهش ادم ریوی، Influx نوتروفیلی و نیز کاهش قابل توجه تولید سیتوکین‌های پروانفلاماتوار (پیش‌التهابی) به‌خصوص Tumor (TNF  $\alpha$ )، Necrosis Factor- $\alpha$ ؛ اینترلوکین 1 بتا 1 Interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ )، IL-6، IL-8، ICAM (Intra cellular)، adhesion mdecule Reactive Oxygen Species (ROS)، Isoform of nitric oxide synthase (INOS) و Macrophage Inflammatory Protein 2 (MIP-2) گردد [۳۷-۳۹].

از نقطه نظر تئوریک استفاده از PBMT به‌عنوان روشی ادجوان در کنار سایر روش‌های درمانی حمایتی و دارویی ممکن است بتواند با توجه به اثرات ضدالتهابی، سبب پیشگیری و یا کاهش شدت توفان سیتوکینی و کاهش ARDS شود. از سوی دیگر PBMT با تأثیر مثبت بر روی حفظ ساختمان آلونل‌های ریه و نیز بهبود روند‌های ترمیمی، سبب بهبود روند درمانی بیمار گردد [۴۴-۴۷،۴۰].

### مکانیسم‌های اثر احتمالی PBM

۱. فعال‌سازی انتروفون‌ها IFNs ها نقش اصلی در دفاع برعلیه ویروس‌ها و تنظیم سیستم ایمنی دارند. IFN- $\gamma$  نقش ضدویروسی و ضدتومور دارد و نیز سبب افزایش فعالیت لنفوسیت‌های T و Natural Killer Cell ها می‌شود [۳۷،۴۳].

۲. فعال‌سازی فاگوسیت‌ها که میکروارگانیسم از جمله باکتری‌ها و ویروس‌ها و نیز سلول‌های آپوپتوتیک را احاطه کرده، دربر می‌گیرند و از بین می‌برند [۳۷].

۳. آپوپتوز سلول‌های التهابی و مهار همزمان آپوپتوز سلول‌های بافت‌ریه [۴۱]

۴. افزایش میکرو و ماکروسیر کولاسیون که یکی از مزایای مهم PBMT می‌باشد [۳۷].

۵. افزایش اکسیژناسیون بافتی که خود سبب بهبود متابولیسم سلولی و کاهش تخریب سلول‌های آلونلر و حفظ آناتومی و عملکرد بافت ریه می‌شود. از سوی دیگر افزایش اکسیژناسیون خون، سبب کاهش تخریب سایر بافت‌ها به‌خصوص بافت‌های حساس تر به هیپوکسمی مثل مغز، سیستم اعصاب مرکزی، قلب و کلیه‌ها می‌شود و افزایش ظرفیت پرولیفراتیو و ترمیمی بافت‌های آسیب دیده می‌شود [۳۷].

در تسریع و بهبود روند ترمیم چندین دهه است که مورد استفاده قرار گرفته است. این روش در گذشته به نام‌هایی مثل لیزرهای کم توان Low level laser therapy (LLLT)، low intensity laser therapy (LILT) و نیز Cold laser therapy نامیده می‌شد. واژه اخیر تأکید بر ماهیت غیرحرارتی این روش درمانی است. در PBM از منبع نوری مثل لیزر، LED و نور Broad Band در طیف نور مرئی و (Near infrared) NIR استفاده می‌شود. در PBMT برخلاف لیزرهای جراحی و زیبایی متداول، مکانیسم‌های دخیل، جنبه حرارتی، تخریبی و ablative ندارند. بلکه واکنش‌ها در سطح ساب‌سلولر و به‌خصوص در میتوکندری‌ها اتفاق می‌افتند [۲۴-۱۵].

در PBMT نور حاصل از منابع نوری که روی بافت تابانده می‌شود به‌وسیله فوتوسپتورهای داخل سلولی مثل پورفیرین‌ها، سیتوکروم C اکسیداز و کانال‌های یونی حساس به نور Light sensitive ion channels جذب می‌شود. فوتوسپتورهای اصلی به‌خصوص سیتوکروم C اکسیداز موجود در زنجیره تنفسی میتوکندریایی، نور قرمز و NIR را جذب می‌کنند که منجر به فعال شدن آبخاری از واکنش‌های فیزیکی و شیمیایی و در نهایت منجر به افزایش ATP سلولی و بهبود عملکرد سلولی می‌شود که نتایج حاصله به‌صورت اثرات ضد التهابی، اثرات ضد درد، و کمک به بهبود روند‌های ترمیم بافتی می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد. از مزایای PBM آن است که ایمن و یا با حداقل عوارض جانبی همراه است [۲۴-۱۵].

امروزه، بالغ بر ۷۰۰۰ مقاله در مورد اثرات LLLT (PBM) در pubmed قابل جستجو است. اثرات مفید PBM در جنبه‌های تسکین درد، کاهش التهاب و تسریع و بهبود روند‌های ترمیمی در رشته‌های مختلف پزشکی، دندانپزشکی و دامپزشکی استفاده می‌شود [۲۵-۱۵]. امروزه، تحقیقات در مورد استفاده از اثرات مفید PBM بسیار وسعت یافته است و به مواردی مثل به حداقل رساندن آسیب حاصل از ترومای مغزی، سکته مغزی و نیز کمک به درمان بیماری‌هایی مثل پارکینسون، آلزایمر و ... نیز گسترش یافته است [۲۵،۱۵].

اثرات مفید PBM در جنبه‌های تسکین درد [۲۶]، کاهش التهاب [۲۷] و تسریع و بهبود روند‌های ترمیمی [۲۸] طی متاآنالیزهای متعدد بررسی شده است. در سال ۲۰۱۰ یک متاآنالیز شواهد قوی دال بر اثرات ضد التهابی PBM را ارائه داد [۲۷]. از سال ۱۹۷۸ تا به حال از PBMT به‌صورت تجربی در درمان بیماری‌های دستگاه تنفسی استفاده شده است [۲۹]. بیش از ۹۰ مقاله در مورد اثرات PBMT بر روی آسیب حاد ریوی [۳۱] التهاب ریوی [۳۲] و [۳۳] ARDs و استرس اکسیداتیو ریه [۳۴] و آسم [۳۵،۳۶] که بسیاری در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانات کوچک انجام شده، چاپ شده است [۳۰].

در مطالعه مروری سیستماتیک که اخیراً چاپ شده است، اثرات مستقیم PBM را بر روی التهاب حاد ریه و ARDS و نیز میزان تأثیر آن را بر روی

استفاده از لیزرهای داخل عروقی و یا لیزرهای ترانس کوتانوس برای هدف قرار دادن جریان خون به منظور استفاده از اثرات سیستمیک PBMT

با استفاده از لیزرهای داخل عروقی (Intravenous lasers) IV یا (Intravascular Laser Irradiation of blood) ILIB ممکن است بتوان از اثرات سیستمیک PBMT به صورت مستقیم استفاده نمود. استفاده از لیزرهای داخل عروقی جهت PBM پدیده جدیدی نیست. از این تکنیک اولین بار در سال ۱۹۷۰ در روسیه استفاده شد. برای این کار فیبر نوری توسط یک کاتتر در داخل رگ قرار می‌گیرد. تابش لیزر IV با تأثیر بر روی سلول‌های خونی و سیستم ایمنی می‌تواند اثرات سیستمیک از جمله اثرات ضد التهابی، تعدیل سیستم ایمنی و تسریع ترمیم زخم را دارا باشد. به علاوه حتی ممکن است این روش تابش لیزری به واسطه اثرات آنتی‌اکسیداتیو و آنژیوپروتیک، اثرات تنظیمی بر روی عملکرد سلول‌های اندوتلیال نیز داشته باشد (البته در این موارد تحلیل‌های متفاوتی وجود دارد). از سوی دیگر بنا بر اطلاعات موجود، لیزرهای با طول موج متفاوت می‌توانند اثرات مختلفی را اعمال نمایند. مثلاً می‌توان از نور سبز برای بهبود اکسیژناسیون، از نور آبی برای از بین بردن ویروس‌ها و افزایش NO و از نور قرمز برای افزایش ATP استفاده نمود. این روش همچنین می‌تواند بیومارکرهای خونی را بهبود بخشد، اکسیژناسیون گلبول‌های قرمز را افزایش دهد و حتی بر روی ایمنی سلولی و هومورال اثرات مفیدی داشته باشد [۳۷، ۴۰، ۴۱].

اگرچه LLLT یا همان PBMT به عنوان یک تکنولوژی کاملاً غیر تهاجمی شناخته شده است، ولی در مورد لیزرهای داخل عروقی با قرار دادن فیبر اپتیک به داخل رگ عملاً این "غیر تهاجمی بودن" زیر سؤال می‌رود و در واقع تکنولوژی با حداقل تهاجم minimally invasive محسوب می‌شود [۵۵]. در حال حاضر می‌توان به جای تابش از طریق IV، نور لیزر را از سطح پوست به شرایط سطحی پوست مثل شریان رادیال تاباند. در این تکنولوژی که Szymczyszyn آن را LLLT Transdermal نامید و Modified ILIB و Transcutaneous (TC) PBMT نیز نامیده می‌شود، تابش لیزر بر روی عروق سطحی مثل مچ دست، مخاط بینی، پشت زانو و حتی بافت‌های زیر زبانی انجام می‌شود. در این حالت با توجه به سطحی بودن عروق مربوطه می‌توان خون را تحت تابش نور لیزر قرارداد و از آثار سیستمیک PBMT استفاده نمود [۳۷، ۴۰، ۵۵، ۵۶]. مثلاً حتی می‌توان از مچ‌بند خاص استفاده نمود که tip لیزری را دقیقاً در محل شریان رادیال قرار می‌دهند.

روش‌های دیگری نیز برای تأثیر سیستمیک PBMT در نظر گرفته شده است.

مثلاً ممکن است بتوان با تابش لیزر بر روی استخوان تیپا عملاً از تابش بر روی مغز استخوان و تحریک Stem Cell های این ناحیه استفاده کرد و در نتیجه بتوان بر روی سیستم ایمنی اثرات تحریکی و تنظیمی اعمال

۶) تأثیر بر روی سیتوکین‌های مختلف از مهم‌ترین مکانیسم‌های کاهش التهاب بافتی است. از جمله این موارد عبارت‌انداز: کاهش TFN- $\alpha$ ، کاهش Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ )، کاهش IL-6، کاهش IL-8 و IL-18، کاهش ICAM-1 Intercellular Adhesion Molecule-1، کاهش Macrophage inflammatory protein 2 MPI-2، کاهش تنظیم و کاهش iNOS و ROS و نیز افزایش IL-10. در مقالات بعدی اثرات PBM بر روی این تغییرات و تنظیمات سیتوکینی و اثرات ضد التهابی مربوطه به تفصیل مورد بحث قرار خواهد گرفت [۳۴، ۵۱-۳۷].

۷) PBMT سبب تسهیل و بهبود روندهای ترمیمی می‌شود. از سویی PBMT با افزایش ATP سلولی، سلول را در وضعیت انرژی بالاتر حفظ می‌کند و روند تکثیر سلولی را بهبود می‌بخشد. از سوی دیگر بهبود میکروسیرکولاسیون و افزایش اکسیژناسیون بافتی نیز به این روند ترمیمی کمک می‌نماید [۲۳، ۲۱، ۱۹، ۱۸].

همان‌طور که ملاحظه می‌شود، علی‌رغم آنکه هنوز مدرک مستدلی دال بر تأثیر PBM در درمان COVID-19 (اعم از شواهد تجربی قطعی و یا نتیجه کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه کافی) وجود ندارد، ولی از نقطه نظر تئوریک استفاده از PBMT به عنوان روشی کمکی در کنار سایر روش‌های درمانی حمایتی و دارویی ممکن است بتواند با القای اثرات ضد التهابی سبب کاهش التهاب و ادم ریه و توفان سیتوکینی و کاهش شدت ARDS شود و در عین حال با تأثیر مثبت بر روی حفظ ساختمان آلونل‌های ریه و نیز بهبود روندهای ترمیمی سبب بهبود روند درمانی بیمار گردد [۳۷، ۴۵-۴۰].

## روش‌های تابش

از PBMT به چند طریق می‌توان استفاده نمود:

تابش مستقیم بر روی بافت هدف (مثل ریه) Transthoracic PBMT

در PBMT مستقیم بافت ریه، تابش بافت ریه از طریق ناحیه قفسه سینه از طریق فضاهای بین دنده‌ای به صورت کاملاً غیر تهاجمی انجام می‌شود. از آنجایی که طول موج IR در مسیر بافتی تا رسیدن به بافت هدف (ریه) کمتر در بافت‌های مسیر جذب می‌شود و نفوذ عمقی بیشتری دارد، طول موج IR به طول موج قرمز ترجیح داده می‌شود. در این روش یعنی تابش بافت ریه از طریق ناحیه قفسه سینه از طریق فضاهای بین دنده‌ای که Trans Thoracic PBMT نامیده می‌شود، معمولاً از لیزرهای NIR مثل ۸۱۰ نانومتر و یا ۹۷۰-۹۴۰ نانومتر استفاده می‌شود. این روش نه تنها ممکن است چشم‌انداز مثبتی را در درمان ARDS ایجاد نماید، بلکه ممکن است در درمان بیماری‌هایی مثل پنومونی و آنفلوآنزا نیز افق‌های مثبت درمانی را ایجاد نماید [۳۷، ۴۰، ۴۱].

نمود. تابش در نقاطی مثل المان‌های لنفاتیک از جمله لوزه‌ها نیز به صورت ترانس کوتانوس (T.C) ممکن است با آثار مشابهی همراه باشد (۴۰، ۴۱). از سوی دیگر گروهی از محققان لیزر توصیه به استفاده از مجموعه‌ای از روش‌های مختلف موضعی و سیستمیک PBM در یک بیمار می‌نمایند. به‌عنوان مثال Moskvin در درمان یک بیمار مبتلا به آسم توصیه به استفاده از مجموعه‌ای از چند روش لیزری شامل تابش لیزر خارجی External illumination (شامل تابش پاراورتبرال دستگاه تنفسی فوقانی، تیموس و کورتکس آدرنال)، تابش لیزر داخل عروقی، طب سوزنی لیزری laser acupuncture و لیزر داخل بینی Endonasal laser می‌نماید و در مواردی که آسم با بیماری‌ها و مشکلات دیگری نیز همراه باشد در مورد استفاده از چندین سیستم لیزری تأکید می‌کند (۵۷).

در حال حاضر دو گزارش موردی در زمینه آثار مفید درمانی استفاده از PBMT در درمان دو بیمار مبتلا به COVID-19 چاپ شده است. یکی از نویسندگان هر دو مقاله خانم دکتر سهیلا مکملی هستند (۶۰-۵۹).

در یک گزارش موردی، یک مرد سیاه پوست ۵۷ ساله با سابقه دیابت و هیپرتانسیون مبتلا به COVID-19 با تابلوی تنگی نفس، دهیدراتاسیون شدید، نارسایی حاد کلیه و اسهال کلستریوم مثبت در ICU بستری شد. این بیمار روزانه یک‌بار به مدت ۴ روز تحت PBMT (pulsed 808nm, pulsed 905nm) به مدت ۲۸ دقیقه (هر ریه ۱۴ دقیقه) قرار می‌گرفت. تابش هر دو طول‌موج به‌صورت همزمان و سین کروئوس انجام می‌شد. تابش از فاصله ۲۰ سانتی‌متر از سطح پوست با استفاده از لیزر اسکنر صورت می‌گرفت. بیمار در وضعیت prone دراز کشیده به شکم قرار می‌گرفت و کتف‌ها را تا حداکثر امکان به جلو می‌کشید و دست‌ها را زیر سر قرار می‌داد. تابش نور لیزر از خلف قفسه سینه صورت می‌گرفت و هر ریه از قله تا قاعده به مدت ۱۴ دقیقه اسکن می‌شد. ارزیابی‌های قبل و بعد از لیزر بیمار شامل radiological assessment of lung edema (RALE) براساس یافته‌های تصویربرداری ریه pulmonary severity scores (CXR)، تست‌های خونی، میزان نیاز به اکسیژن و پرسشنامه بیمار انجام می‌شد. نتایج حاصله مبین پاسخ‌دهی خوب بیمار به PBMT بود. Oxygen saturation (SpO2) از ۹۳-۹۴ درصد به ۹۷-۱۰۰ درصد رسید، میزان نیاز بیمار به اکسیژن از 2-4 lit/min به 1 lit/min رسید. RALE score از ۸ به ۵ و Pneumonia Severity Index از کلاس V به II کاهش یافت. اندکس‌های ریوی (Brescia-COVID and SMART-COP) از ۴ به صفر کاهش یافت. CRP از ۱۵ به سطح نرمال یعنی ۱/۲۳ کاهش یافت و بیمار به ونتیلاتور احتیاج پیدا نکرد. (لازم به ذکر است که دوره آنتی‌بیوتیک‌درمانی بیمار قبل از انجام لیزر پایان یافته بود و بیمار هیچ نوع داوری خاص و یا داروی آنتی‌ویرال دریافت نمی‌کرد) (۵۹).

در گزارش موردی دیگر خانم ۳۲ ساله آسیایی با چاقی مفرط در حال حاضر دو گزارش موردی در زمینه آثار مفید درمانی استفاده از PBMT در درمان دو بیمار مبتلا به COVID-19 چاپ شده است. یکی از نویسندگان هر دو مقاله خانم دکتر سهیلا مکملی هستند (۶۰-۵۹).

در یک گزارش موردی، یک مرد سیاه پوست ۵۷ ساله با سابقه دیابت و هیپرتانسیون مبتلا به COVID-19 با تابلوی تنگی نفس، دهیدراتاسیون شدید، نارسایی حاد کلیه و اسهال کلستریوم مثبت در ICU بستری شد. این بیمار روزانه یک‌بار به مدت ۴ روز تحت PBMT (pulsed 808nm, pulsed 905nm) به مدت ۲۸ دقیقه (هر ریه ۱۴ دقیقه) قرار می‌گرفت. تابش هر دو طول‌موج به‌صورت همزمان و سین کروئوس انجام می‌شد. تابش از فاصله ۲۰ سانتی‌متر از سطح پوست با استفاده از لیزر اسکنر صورت می‌گرفت. بیمار در وضعیت prone دراز کشیده به شکم قرار می‌گرفت و کتف‌ها را تا حداکثر امکان به جلو می‌کشید و دست‌ها را زیر سر قرار می‌داد. تابش نور لیزر از خلف قفسه سینه صورت می‌گرفت و هر ریه از قله تا قاعده به مدت ۱۴ دقیقه اسکن می‌شد. ارزیابی‌های قبل و بعد از لیزر بیمار شامل radiological assessment of lung edema (RALE) براساس یافته‌های تصویربرداری ریه pulmonary severity scores (CXR)، تست‌های خونی، میزان نیاز به اکسیژن و پرسشنامه بیمار انجام می‌شد. نتایج حاصله مبین پاسخ‌دهی خوب بیمار به PBMT بود. Oxygen saturation (SpO2) از ۹۳-۹۴ درصد به ۹۷-۱۰۰ درصد رسید، میزان نیاز بیمار به اکسیژن از 2-4 lit/min به 1 lit/min رسید. RALE score از ۸ به ۵ و Pneumonia Severity Index از کلاس V به II کاهش یافت. اندکس‌های ریوی (Brescia-COVID and SMART-COP) از ۴ به صفر کاهش یافت. CRP از ۱۵ به سطح نرمال یعنی ۱/۲۳ کاهش یافت و بیمار به ونتیلاتور احتیاج پیدا نکرد. (لازم به ذکر است که دوره آنتی‌بیوتیک‌درمانی بیمار قبل از انجام لیزر پایان یافته بود و بیمار هیچ نوع داوری خاص و یا داروی آنتی‌ویرال دریافت نمی‌کرد) (۵۹).

البته باید توجه داشت که اگرچه PBMT به‌عنوان یک تکنولوژی ایمن

اگرچه این دو گزارش موردی مدارک اولیه خوبی را در جهت استفاده از PBMT در درمان COVID-19، مطمئناً لازم است کارآزمایی‌های بالینی با طرح‌ریزی دقیق و حجم نمونه مناسب تأثیر این روش درمانی را به‌عنوان روشی کمکی در درمان COVID-19 ارزیابی کنند.

علی‌رغم آنکه هنوز مدرک مستدلی دال بر تأثیر PBM در درمان COVID-19 طی کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه کافی وجود ندارد، ولی از نقطه‌نظر تئوریک استفاده از PBMT به‌عنوان روشی کمکی در کنار سایر روش‌های درمانی حمایتی و دارویی ممکن است بتواند با القای اثرات ضد التهابی سبب کاهش التهاب و ادم ریه و توفان سیتوکینی و کاهش شدت ARDS شود و درعین حال با تأثیر مثبت بر روی حفظ ساختمان آلوئل‌های ریه و نیز بهبود روندهای ترمیمی سبب بهبود روند درمانی بیمار گردد.

از مزایای PBMT ایمن بودن و یا با حداقل عوارض جانبی درمانی همراه بودن آن است. به‌علاوه این روش می‌تواند کمترین تداخل دارویی را با درمان‌های فارماکولوژیک داشته باشد. درواقع، می‌توان از PBMT در کنار سایر روش‌های درمانی دارویی با حداقل تداخل دارویی استفاده نمود. فقدان توکسیسیته درازمدت، عدم ایجاد موتاسیون ژنی و عدم آسیب به سایر ارگان‌ها از مزایای قابل توجه این روش می‌باشند. به‌علاوه عدم ایجاد باکتری می‌به‌خصوص در بیماران با نقص ایمنی زمینه‌ای را نیز می‌توان از مزایای دیگر PBMT دانست.

در مسیر سختی که در راه مبارزه جهانی با COVID-19 در پیش داریم، به کارگیری همه توان بشری و تمامی امکانات بالقوه بالینی ضروری است. در زمینه استفاده از PBMT به عنوان یک تکنولوژی مؤثر بالقوه، طراحی علمی و دقیق کارآزمایی‌های بالینی با پارامترهای فیزیکی مناسب می‌تواند میزان تأثیر و یا عدم تأثیر PBM را به عنوان رویکرد درمانی کمکی در کنار سایر درمان‌های حمایتی و دارویی نشان دهد. امیدواریم شناخت هرچه بهتر و عمیق‌تر مبانی بیولوژیک و ایمونولوژیک این بیماری و به خصوص همکاری‌های بین‌رشته‌ای، همکاری‌های بین دانشمندان رشته‌های مختلف علوم پایه و پزشکان بتواند در این مسیر راه‌گشا باشد.

و غیرتهاجمی شناخته شده است ولی موارد منع مصرف نیز دارد.

## موارد منع استفاده از PBMT

- تابش در محل ضایعات کانسری

- تابش در محل تومورهای خوش‌خیمی که احتمال بدخیم شدن دارند

- حاملگی: بعضی از مکاتب، حاملگی را از موارد منع مصرف PBMT محسوب می‌کنند، درحالی‌که گروه دیگری از محققان ۳ ماه اول حاملگی را از موارد منع استفاده PBMT محسوب می‌کنند ولی در سه ماهه دوم و سوم، تنها PBMT را در روی شکم و نواحی اسپینال ممنوع می‌دانند.

## موارد احتیاط

- صفحات اپی‌فیزیال در کودکان

- تابش بر روی غدد داخلی از جمله تخمدان‌ها و بیضه‌ها

- در موارد آسیب‌های شدید ارگان‌های حیاتی به خصوص قلب، کلیه، کبد و ریه

- تشنج: در حین PBMT احتمال دیس‌چارج عصبی بیشتر می‌شود به خصوص در مورد پروتکل‌های low- frequency

## عوارض جانبی

اگرچه LLLT یا همان PBMT در صورت کاربرد صحیح به عنوان یک تکنولوژی ایمن شناخته شده است ولی در صورت عدم کاربرد صحیح می‌تواند با عوارضی همراه باشد:

- عوارض چشمی: به منظور جلوگیری از عوارض چشمی لازم است هم پزشک و هم بیمار در حین PBMT از عینک‌های حفاظتی متناسب با طول موج اختصاصی دستگاه استفاده نمایند.

- اثر ضددرد PBMT سریع‌تر از اثرات ترمیمی آن ظاهر می‌شود. بنابراین ممکن است درحالی‌که هنوز ترمیم بافتی به‌طور کامل ایجاد نشده است، بیمار به‌علت عدم احساس درد از عضو مبتلا بیشتر استفاده کند و دامنه آسیب بافتی را فراتر ببرد.

- خستگی: شایع‌ترین سمپتوم ناشی از PBMT می‌باشد که احتمالاً ناشی از تغییرات هورمونی و تغییرات متابولیت‌های بدن است.

- کاهش فشار خون و احساس گیجی موقت: در مواردی که محل تابش به عروق خونی بزرگ خیلی نزدیک است، بیمار ممکن است به‌علت وازودیلاتاسیون و افزایش موقتی سیرکولاسیون خون اندام‌ها دچار کاهش فشار خون و احساس گیجی موقت شود. برای پیشگیری از این عارضه لازم است پیش از PBMT مایعات کافی بنوشد و قبل از بلند شدن از وضعیت دراز کشیده حین PBMT چند دقیقه صبر کند و سریع بلند نشود.

## References:

- World Health Organization Press Conference. The World Health Organization (WHO) has officially Named the Disease Caused by the Novel Coronavirus as COVID-19. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (Last accessed February 11, 2020).
- Sohrabi Z, Alsafi N, O'Neill. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int. J. Surg.* 2020; 76: 71–6.
- Zhu N, Zhang D, Wang W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727–33.
- Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Med. Int. Health.* 2020; 25(3): 278–80.
- F. Zhou T, Yu R, Du. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395 (10229): 1054–62.
- Yong E. Why the coronavirus has been so successful? *Science* 2020. Available at: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2020/03/biography-new-coronavirus /608338/>
- D Ragab, Salah Eldin H, Taemah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm, What We Know So Far, 2020; 11(1446).
- Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): P1033–4.
- Wang C, Xie J, Zhao L. Alveolar macrophage activation and cyto-kine storm in the pathogenesis of severe COVID-19. Preprint from Research Square; 2020.
- Soheilifar S, Fathi H, Naghdi N. Photobiomodulation therapy as a high potential treatment modality for COVID-19. *Lasers Med Sci.* 2020: 1–4.
- Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(6): e00483-20.
- Chan ED, Chan MM, Chan MM, Marik PEJ.P. Therapeutics. Use of glucocorticoids in the critical care setting: Science and clinical evidence. *Pharmacol. Ther.* 2020; 206: 107428.
- Cain DW, Cidlowski JA. Immune reulation by glucocorticoids. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17(4): 233–47.
- Ni Y-N, Chen G, Sun J. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019; 23: 99.
- Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017; 4(3): 337–61.
- Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg.* 2015; 33(4): 183-4.
- Fekrazad R, Arany P. Photobiomodulation therapy in clinical dentistry. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019; 37: 737–8.
- Hamblin MR. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. *Photochem Photobiol* 2018; 94: 199–212.
- L.F. de Freitas, M.R. Hamblin: Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016; 22(3).
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR ra-diation on cells. *J. Photochem. Photobiol.* 1999; B 49 (1): 1–17.
- Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann. Biomed.* 2012; 40(2): 516–33.
- Tuchin V. Tissue Optics and Photonics: Light-Tissue Interaction II,” *J. Biomed. Photonics Eng.* 2016; 2(3): 030201.
- Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J. Lasers Med. Sci.* 2014; 5(2): 58–62.
- de Freitas LF, Hamblin MR, Joštique Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* 2016; 22(3): 348–64.
- Santos Cardoso, F. dos, Lopes Martins, R. Álvaro B., & Gomes da Silva, S. (2020). Therapeutic Potential of Photobiomodulation In Alzheimer's Disease: A Systematic Review: Photobiomodulation in Alzheimer's Disease. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 11(Suppl.1), S16-S22.
- Jang H, Lee H. Meta-analysis of pain relief effects by laser irradiation on joint areas. *Photomed Laser Surg* 2012; 30(8): 405–17.
- Bjordan JM, Lopes-Martins RAB, Iversen VV. The anti-inflammatory mechanism of low.level laser therapy and its relevance for clinical use in physiotherapy. *Medicine* 2010; 15: 286–93.
- Woodruff LD, Bounkeo JM, Brannon WM. The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. *Photomed Laser Surg* 2004; 22(3): 241.
- Derbenev VA, Mikhailov VA, Denisov IN. Use of low-level laser therapy (LLLT) in the treatment of some pulmonary diseases: ten-year experience. *Proc SPIE* 2000; 4166: 323–5.
- Sabino CP, Ball AR, Baptista MS, Dai T, Hamblin MR, Ribeiro MS, Santos AL, Sellera FP, Tegos GP, Wainwright

M. Light-based technologies for management of COVID-19 pandemic crisis. *J Photochem Photobiol B*. 2020; 212: 111999.

31. Cury V, de Lima TM, Prado CM. Low-level laser therapy reduces acute lung inflammation without impairing lung function. *J Biophotonics*, 2016; 9(11–12): 1199–207.

32. de Brito AA, da Silveira EC, Rigonato-Oliveira NC. Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: Relevance to cytokines secretion from lung structural cells, *J. Photochem. Photobiol. B* 2020; 203.

33. Oliveira MC, Greiffo FR, Rigonato-Oliveira NC. Low level laser therapy reduces acute lung inflammation in a model of pulmonary and extrapulmonary LPS-induced ARDS, *J. Photochem. Photobiol. B* 2014; 134: 57–63.

34. Costa Carvalho JL, de Brito AA, de Oliveira AP. The chemokines secretion and the oxidative stress are targets of low-level laser therapy in allergic lung inflammation, *J. Biophotonics* 2016; 9 (11–12): 1208–21.

35. Rigonato-Oliveira NC, de Brito AA, Vitoretti LB. Effect of Low-Level Laser Therapy (LLLT) in Pulmonary Inflammation in Asthma Induced by House Dust Mite (HDM): Dosimetry Study, *Int J Inflam* 2019 (2019) 3945496.

36. X.Y. Wang, W.J. Ma, C.S. Liu, Y.X. Li, Effect of low-level laser therapy on allergic asthma in rats, *Lasers Med. Sci.* 2014; 29 (3): 1043–50.

37. Nejatifard M, Asefi S, Jamali R, Hamblin MR, Fekrazad R. Probable positive effects of the photobiomodulation as an adjunctive treatment in COVID-19: A systematic review. *Cytokine*. 2021; 137: 155312.

38. Aimbire F, Albertini R, Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Leonardo P, Iversen VV. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF $\alpha$  levels in acute inflammation. *Photomed. Laser Surg.* 2006; 24(1): 33–7.

39. Aimbire F, De Oliveira AL, Albertini R, Correa J, De Campos CL, Lyon J. Low level laser therapy (LLLT) decreases pulmonary microvascular leakage, neutrophil influx and IL-1 $\beta$  levels in airway and lung from rat subjected to LPS-induced inflammation. *Inflammation*. 2008; 31(3): 189.

40. Fekrazad R. Photobiomodulation and antiviral photodynamic therapy as a possible novel approach in COVID-19 management. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2020; 38(5): 255–7.

41. Mokmeli S, Vetrici M. Low-level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. *Can J Respir Ther*, 2020; 56: 1–7.

42. Soheilifar S, Fathi H, Naghdi N. Photobiomodulation therapy as a high potential treatment modality for COVID-19. *Lasers Med Sci*. 2020; 25: 1–4.

43. Sabino PS, Ball Anthony R Baptista. Mauricio S., Tianhong Daie,f, Michael R. Hamblin MR. Light-based technologies for management of COVID-19 pandemic crisis. *J Photochem Photobiol B*, 2020; 212: 111999.

44. Enwemeka CS, Bumah VV, Masson-Meyers DS: Light as a potential treatment for pandemic coronavirus infections: A perspective. *J Photochem Photobiol B*, 2020; 207: 111891.

45. Funk JO, Kruse A, Kirchner H. Cytokine production after helium-neon laser irradiation in cultures of human peripheral blood mononuclear cells, *J. Photochem. Photobiol. B*. 1992; 16(3–4): 347–55.

46. Mafra de Lima F, Costa M, Albertini R. Low level laser therapy (LLLT): Attenuation of cholinergic hyperreactivity,  $\beta$ 2-adrenergic hyporesponsiveness and TNF- $\alpha$  mRNA expression in rat bronchi segments in E. coli lipopolysaccharide-induced airway inflammation by a NF- $\kappa$ B dependent mechanism, *Lasers Surg. Med.* 2009; 41(1): 68–74.

47. Safavi SM, Kazemi B, Esmaceli M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva, *Lasers Med. Sci.* 2008; 23(3): 331–5.

48. de Lima FM, Villaverde A, Albertini R, Correa J, Carvalho R, Munin E. Dual Effect of low-level laser therapy (LLLT) on the acute lung inflammation induced by intestinal ischemia and reperfusion: Action on anti-and pro-inflammatory cytokines, *Lasers Surg. Med.* 2011; 43(5): 410–20.

49. Fujimaki Y, Shimoyama T, Liu Q. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils, *J. Clin. Laser Med. Surg.* 2003; 21(3): 165–70.

50. de Lima FM, Villaverde AB, Albertini R, de Oliveira AL. Low-level laser therapy associated to N-acetylcysteine lowers macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) mRNA expression and generation of intracellular reactive oxygen species in alveolar macrophages, *Photomed. Laser Surg.* 2010; 28(6): 763–71.

51. Fujimaki Y, Shimoyama T, Liu Q, Umeda T, Nakaji S, Sugawara KJJoclm. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils, *J. Clin. Laser Med. Surg.* 2003; 21(3): 165–70.

52. Hu WP, Wang JJ, Yu CL, Lan CCE, Chen GS, Yu H-SJJoid, Helium–neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria, *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(8): 2048–57.

53. Amjadi A, Mirmiranpor H, Khandani S, Sobhani SO, Shafae Y. Intravenous laser wavelength irradiation effect on interleukins: IL-1a, IL-1b, IL6 in diabetic rats. *Laser Ther* 2019; 28: 267–73.



54. Mikhaylov VA. The use of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILBI) at 630–640 nm to prevent vascular diseases and to increase life expectancy. *Laser Ther* 2015; 24: 15–26.
55. Domínguez A, Velásquez SA, David MA. Can Transdermal Photobiomodulation Help Us at the Time of COVID-19? *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020; 38(5): 258-9. doi: 10.1089/photob.2020.4870. Epub 2020 Apr 24.
56. Szymczyszyn A, Doroszko A, Szahidewicz-Krupska E, Rola P, Gutherc R, Jasiczek J, Mazur G, Derkacz A. Effect of the transdermal low-level laser therapy on endothelial function. *Lasers Med Sci*. 2016; 31(7): 1301-7.
57. Thais-Meneguzzo D, Soares-Ferreira L, Machado de Carvalho E, Fukuda-Nakashima C. Intravascular laser irradiation of blood. In: *Low-Level Light Therapy: Photobiomodulation*. Bellingham, Washington: SPIE Press, 2018: 319–30.
58. Moskvina SV, Agubechirovich Khadartsev A. Methods of effective low-level laser therapy in the treatment of patients with bronchial asthma. 2020; 10(1-20).
59. Sigman SA, Mokmeli S, Monici M, Vetrici MA. A 57-Year-Old African American Man with Severe COVID-19 Pneumonia Who Responded to Supportive Photobiomodulation Therapy (PBMT): First Use of PBMT in COVID-19. *Am J Case Rep*. 2020; 15; 21.
60. Sigman SA, Mokmeli S, Vetrici MA. Adjunct low level laser therapy (LLLT) in a morbidly obese patient with severe COVID-19 pneumonia: A case report. *Can J Respir Ther*. 2020; 56: 52-6.
61. Tuner J, Hode L. Medical indications. *The new laser therapy handbook*, Prima Books: 2010:149-372.