

اثرات ضدالتهابی لیزر درمانی کم توان: مکانیسم‌ها و کاربردهای درمانی

چکیده

استفاده از لیزر در علوم پزشکی، هم در تحقیقات و هم در زمینه کاربردهای بالینی با سرعت زیادی در حال رشد است. طی چند دهه گذشته، روش‌های درمانی کارآمدی مبتنی بر لیزر کم توان ایجاد شده است. لیزر درمانی کم توان^۱ (LLLT) یک روش درمانی غیرتهاجمی و غیرحرارتی است که در بسیاری از اهداف پزشکی مانند ترمیم بافت و کاهش ادم، التهاب و درد و... کاربرد دارد. هدف از این مطالعه بررسی مکانیسم اثر و کاربردهای درمانی لیزر کم توان با پارامترهای مختلف، بر کاهش التهاب در بیماری‌های گوناگون، از طریق کاهش بیان ژن‌های التهابی، تغییر فنوتیپ ماکروفاژها و کاهش استرس اکسیداتیو می‌باشد.

در این مطالعه با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی گوناگون مانند PubMed، Scopus، MEDLINE، EMBASE، Science Direct و Google Scholar، جستجوی جامعی در مقالات مرتبط منتشر شده از ۱۹۹۵ تا ۲۰۲۱ انجام داده و مقالاتی که کاربرد لیزرهای کم توان با پارامترهای مختلف را بر انواع سلول‌های درگیر در بیماری‌های التهابی گزارش کردند، مورد بررسی قرار دادیم.

لیزر درمانی کم توان با توان و طول موج‌های مختلف اثرات مختلفی بر بیان ژن و فرآیندهای سلولی دارد که منجر به اثرات درمانی متفاوتی می‌شود. در اغلب موارد لیزرهای قرمز و مادون قرمز اثرات مطلوب‌تری در کاهش التهاب و بهبود زخم دارند، در حالی که لیزرهای آبی و سبز اثرات بازدارندگی بیشتری بر تکثیر سلولی دارند.

ریحانه تیمیمی^۱

پردیس یوسفی^۲

مریم تیمیمی^۳

سهیلا زمانلوی بنیسی^{۱*}

محمد جواد ترکمنی^۴

- ۱- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و سلول درمانی، پژوهشکده مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران.
- ۲- دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، کدپستی ۱۳۱۸۵/۷۶۸، تهران، ایران.
- ۳- مرکز تحقیقات مهندسی بافت سخت، پژوهشکده مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران.
- ۴- مرکز ملی علوم و فناوری لیزر ایران، تهران، ایران.

نویسنده مسئول: سهیلا زمانلوی بنیسی

پست الکترونیک:

zamanlui.te@gmail.com

۰۹۱۲۸۹۲۰۳۴۱

شماره تماس:

واژه‌های کلیدی: لیزر درمانی کم توان، سیتوکین‌های التهابی، استرس اکسیداتیو، فاکتورهای رونویسی.

¹ Low Level Laser Therapy

مقدمه

دارد [۴]. در چند دهه گذشته، لیزر درمانی کم توان به طور گسترده در درمان زخم، دردهای اسکلتی عضلانی و التهاب مزمن و حاد استفاده شده است [۵-۶]. مطالعات اخیر نشان داده اند که PBM از طریق تنظیم mRNA های پیش التهابی، نقش مهمی در تنظیم بیان ژن ها و تولید پروتئین های التهابی در انواع سلول ها از جمله سلول های بنیادی دارد [۷-۱۸].

التهاب یک پاسخ ایمنی فیزیولوژیکی طبیعی در مواجهه با شرایطی مانند عفونت، تروما و بیماری است. پاسخ های التهابی پیچیده با تشخیص یک محرک شروع شده و منجر به تولید واسطه های پیش التهابی، جذب و فعال سازی لکوسیت ها می شود، در این شرایط، سلول های ایمنی که به محل عفونت یا آسیب فراخوانی می شوند، فعالیت های مختلفی از جمله عروقی شدن، جذب سلول های ایمنی اضافی از طریق سیگنال دهی پیش التهابی و شروع فاگوسیتوز عفونت و پاتوژن ها را آغاز می کنند. سپس این جریان با فرآیندهای ترمیمی برای بازگرداندن هموستاز بافت و ارتقای ایمنی اکتسابی خاتمه می یابد [۱۹-۲۰].

در التهاب مزمن، برخلاف رویدادهای التهابی حاد، سلول های ایمنی به دلیل سیگنال دهی بیش از حد پیش التهابی، فعالیت خود را به فوتوتیپ رفع التهاب^۴ تغییر نمی دهند [۱۹-۱۸]. التهاب مزمن منجر به انواع بیماری های مزمن و با واسطه ایمنی، مانند دیابت نوع II، تصلب شرایین، سرطان، بیماری های عصبی، آرتریت روماتوئید (RA)، مولتیپل اسکلروزیس (MS) و ... می شود [۲۱-۲۲]. که عوارض و مرگ و میر ناشی از عدم درمان موثر تعدیل کننده ایمنی و ضد التهابی را در پی خواهد داشت [۲۳]. التهاب مزمن نقش مهمی در شروع و پیشرفت بیماری های عصبی مانند بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون و بیماری هانتینگتون دارد [۲۰]. علاوه بر این، ژن های التهابی متعددی نقش مهمی در پاتوژنز تومورهای مرتبط با التهاب دارند که در بسیاری از عملکردها و مسیرهای مرتبط با سرطان نقش دارند [۲۳]. آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت دو شکل رایج

لیزر درمانی کم توان که به عنوان فوتوبیومدولاسیون^۱ (PBM) نیز شناخته می شود، به شکل مدرن خود بلافاصله پس از اختراع لیزر یاقوت در سال ۱۹۶۰ و لیزر هلیوم - نئون (HeNe) در سال ۱۹۶۱ به وجود آمد [۱] PBM یک فوتوتراپی غیر تهاجمی و غیر سمی است که طول موج آن در محدوده طیف قرمز تا مادون قرمز نزدیک در محدوده ۶۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر است. در واقع این فرایند را می توان با فرآیند فوتوسنتز در گیاهان مقایسه کرد، که فوتون ها توسط گیرنده های نوری سلول جذب شده و باعث تغییرات شیمیایی در سلول می گردند. این روش یک درمان بدون درد و غیر تهاجمی است که توسط منابع مختلفی مانند لیزر (با نور یکپارچه یا همدوس^۲) و یا ال ای دی^۳ (دیود ساطع کننده نور، با نور غیر یکپارچه یا ناهمدوس) تابانده می شود [۲]. اثرات مفید آن در انواع بیماری ها و فرآیندهای فیزیولوژیکی از جمله بهبود زخم، آسیب هایوکسیک و بازسازی مغز مشاهده شده است. فوتومدولاسیون از نظر بیولوژیکی به جذب نور توسط گیرنده نوری داخلی زنجیره تنفسی در میتوکندری نسبت داده می شود که باعث فعال شدن میتوکندری در سلول ها و افزایش تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) می شود [۳].

PBM با تغییر در سطح بیان پروتئین های دخیل در تنظیم زنده مانی و تکثیر سلولی، خواص آنتی اکسیدانی و ضد آپوپتوزی و تنظیم ردوکس، موجب تاثیرات متمایزی در هموستاز، بهبود و بازسازی بافت ها می گردد. PBM به حفاظت از سلول هایی که در اثر ایسکمی یا آسیب در معرض خطر مرگ هستند کمک کرده و همچنین در تکثیر و تمایز سلول های بنیادی که از کنام طبیعی شان جدا شده اند موثر است. لیزر درمانی کم توان موجب کاهش التهاب و درد و افزایش جریان خون از طریق افزایش آزادسازی نیتریک اکساید (NO) می گردد. به علاوه با تحریک تخلیه لنفاوی در کاهش ادم نقش

¹ photobiomodulation

² Cohorent

³ Light Emitting Diod

⁴ pro-resolution

مطالعه با بررسی مکانیسم اثر لیزر درمانی کم توان در کاهش التهاب، مطالعات گوناگون که به کاربرد این تکنیک درمانی در بیماری‌های التهابی مختلف مانند استئوآرتریت، روماتوئید آرتریت، بیماری پارکینسون، بیماری‌های عفونی و... پرداخته‌اند را مورد مطالعه قرار می‌دهیم.

لیزر درمانی کم توان

انتخاب مناسب پارامترهای لیزر درمانی، از مهمترین عوامل موثر در اثربخشی درمان است. پارامترهای تابش عبارتند از: طول موج λ [nm]، توان [W]، چگالی توان [W/cm²]، انرژی [J]، چگالی انرژی [J/cm²] و چگالی توان [W/cm²] × زمان تابش [s] که معمولاً به عنوان "دوز تابش" نامیده می‌شود. مدت تابش که می‌تواند به صورت پیوسته و یا در پالس باشد، تعداد دفعات درمان و فاصله درمان‌ها پارامترهای دیگری هستند که باید در نظر گرفته شوند [۳۳].

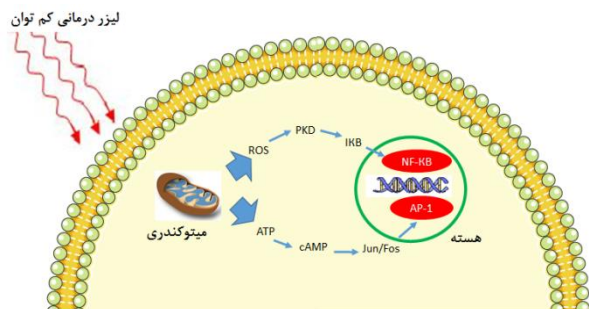
برای اینکه لیزر درمانی موثر باشد، پارامترهای تابش (طول موج، توان، چگالی توان، پارامترهای پالس، چگالی انرژی، انرژی کل و زمان) باید در محدوده خاصی باشند. بهترین طول موج‌های نفوذی در محدوده ۷۶۰ تا ۸۵۰ نانومتر و زمانی که توان پرتو ۱ وات و چگالی سطح ۵ وات بر سانتی متر مربع است می‌باشد که می‌تواند به چگالی نور ۵ میلی وات بر سانتی متر مربع در عمق ۵ سانتی متر دست یابد [۳۴]. انتخاب طول موج در درمان تا حد زیادی به عمق نفوذ طول موج‌های مختلف بستگی دارد، به طوری که طول موج‌های بلندتر عمیق‌تر به بافت نفوذ کرده و اثرات درمانی مورد نظر را اعمال می‌کنند. نشان داده شده است که طول موج قرمز مرئی (برای مثال ۶۶۰ نانومتر) و مادون قرمز طیف الکترومغناطیسی (۸۰۰ تا ۹۰۰ نانومتر) جذب بالایی در بافت‌های زنده داشته و به نظر می‌رسد بهترین نتایج را ارائه می‌دهند [۳۵].

بر اساس قانون اول فوتوبیولوژی، هنگامی که فوتون‌ها به سلول برخورد می‌کنند، توسط مولکول‌های گیرنده نور (فوتورسپتور) به نام "کروموفورها" که در میتوکندری یا در غشای سلولی قرار دارند جذب می‌شوند. انرژی فوتون باعث می‌شود که الکترون‌ها برانگیخته شده و

بیماری‌های خودایمنی و مزمن نیز با ژن‌های التهابی مرتبط هستند [۲۵]. واسطه‌های مختلف التهابی مانند سیتوکین‌ها (به عنوان مثال، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $IL-18$ ، $TNF-\alpha$ ، $IFN-\gamma$) و کموکاین‌ها (به عنوان مثال، $CCL2$ ، $CCL3$ ، $CXCL3$ ، 5، 6، 8)، در شروع پاسخ‌های ایمنی سیستمیک نقش دارند [۲۰-۱۹].

رویدادهای خاص سیگنال دهی داخل سلولی سه مرحله التهاب را هماهنگ می‌کند: شروع التهاب، رفع التهاب و مرحله پس از رفع التهاب [۲۸-۲۶]. مسیرهای سیگنال‌دهی مربوط به شروع التهاب به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۶]. حسگرها و گیرنده‌های سلولی محرک‌های مضر را تشخیص داده، آشارهای سیگنالینگ را فعال می‌کنند و پیام را از طریق فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی، مانند NF- κ B، فعال‌کننده اولیه ژن‌های التهابی، به هسته منتقل می‌کنند [۲۹-۲۶]. NF- κ B خانواده‌ای از فاکتورهای رونویسی القایی است که مجموعه‌ای از ژن‌های درگیر در فرآیندهای مختلف پاسخ‌های ایمنی و التهابی را تنظیم می‌کند. این فاکتور رونویسی یک تنظیم‌کننده اصلی برای القای ژن‌های پیش‌التهابی است که در سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی عمل می‌کند [۲۹]. این فرایند باعث تولید واسطه‌های پیش‌التهابی، پروتازها، و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود و همچنین بیان مولکول‌های چسبنده را در سطح سلول افزایش می‌دهد [۲۹-۲۶]. در نتیجه، خنثی‌سازی پاتوژن‌های بالقوه و پاکسازی بقایای آنها در حالی که پاسخ‌های ترمیم در حال ارتقا هستند، انجام می‌شود. آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) به عنوان القاکننده پاسخ‌های ضدالتهابی در مرحله رفع التهاب شناخته شده است؛ به طوری که مسیرهای وابسته به cAMP به طور گسترده‌ای از نظر دارویی برای درمان بیماری‌های التهابی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲۶]. cAMP نه تنها به عنوان تعدیل‌کننده عملکرد ایمنی عمل می‌کند، بلکه به عنوان یک تنظیم‌کننده در پاسخ به سیگنال‌دهی LLLT عمل می‌کند [۳۲-۳۱].

بر همین اساس، نقش LLLT در تعدیل سیستم ایمنی و کاهش التهاب با توجه به افزایش cAMP و کاهش NF- κ B در تعدیل ژن‌های التهابی در مطالعات گوناگون مورد مطالعه قرار گرفته است. در این



شکل ۱: مکانیسم اثر لیزر کم توان. تحریک فعالیت Cox توسط PBM در سلول‌های سالم و طبیعی، منجر به افزایش پتانسیل غشای میتوکندری (MMP) بالاتر از سطح پایه نرمال شده و متعاقب آن، تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) افزایش می‌یابد. جذب انرژی پرتو لیزر با افزایش تولید ATP و ROS سیگنالینگ سلولی را هدایت می‌کند که منجر به افزایش تکثیر سلولی می‌گردد [۲].

مکانیسم اثر لیزر کم توان بر التهاب

نقش PBM در تنظیم بیان سیتوکین‌های التهابی

سیتوکین‌های التهابی نوعی مولکول سیگنال‌دهنده است که از سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها و سلول‌های T کمکی ترشح می‌شوند. سیتوکین‌های التهابی در تنظیم مثبت واکنش‌های التهابی نقش دارند [۴۱]. اغلب روش‌های درمانی برای بیماری‌های التهابی شامل آنتی‌بادی‌های مونوکلونال است که سیتوکین‌های التهابی یا گیرنده‌های آنها را خنثی می‌کنند [۴۲].

سیتوکین‌های التهابی شامل اینترلوکین-۱، ۱۲ و ۱۸، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)، اینترفرون گاما (IFN γ) و فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF) می‌باشند [۴۳].

سیتوکین‌های التهابی در آغاز پاسخ التهابی و تنظیم دفاع میزبان در برابر پاتوژن‌های واسطه پاسخ ایمنی ذاتی نقش دارند [۴۳]. برخی از سایتوکاین‌های التهابی نقش‌های دیگری مانند فاکتورهای رشد دارند [۴۵]. سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1 β ، IL-6، TNF- α نیز باعث ایجاد درد پاتولوژیک می‌شوند [۴۱]. در حالی که IL-1 β توسط مونوسیت‌ها و ماکروفاژها آزاد می‌شود، در نوروپاتی درد DRG نیز وجود دارد. IL-6 در واکنش عصبی به آسیب نقش دارد. TNF- α یک سیتوکین پیش‌التهابی شناخته شده است که در نوروپاتی‌ها و گلیا وجود دارد. TNF- α اغلب در مسیرهای سیگنالینگ مختلف برای

از مدارهای کم‌انرژی به مدارهای پراانرژی‌تر [۳۷-۳۶-۳۴]. انرژی فوتونیک که به انرژی شیمیایی (به شکل ATP) در داخل سلول تبدیل می‌شود، می‌تواند توسط سیستم برای انجام فرایندهای مختلف سلولی استفاده شده و عملکرد و نرخ تکثیر سلولی را افزایش دهد. در واقع تغییر در عملکرد فوتورسپتورها، واکنش‌های اولیه‌ای هستند که متعاقب آن تغییر در سیگنال‌دهی سلولی و عملکردهای سلولی رخ می‌دهد [۳۸-۳۷]. این مجموعه واکنش‌های فتوشیمیایی در سلول، به‌عنوان تحریک زیستی یا فوتوبیومدولاسیون نامیده می‌شوند. چهار کمپلکس متصل به غشاء داخلی در میتوکندری شناسایی شده‌اند که هر کدام یک ساختار غشایی بسیار پیچیده را تشکیل می‌دهند. کمپلکس IV که با نام سیتوکروم سی اکسیداز (COX) نیز شناخته می‌شود، جزء زنجیره انتقال الکترون تنفسی است. COX فوتورسپتور اولیه برای محدوده طول موج قرمز-NIR در سلول‌های پستانداران است [۳۹-۳۶-۳۴].

در یک سلول تحت استرس (هیپوکسیک یا آسیب‌دیده)، اکسید نیتروژن (NO) توسط سنتاز میتوکندری تولید می‌شود و با اتصال به مرکز دو هسته‌ای آهن هم: مس (a3/CuB) موجود در COX، تنفس میتوکندری را مهار کرده و متعاقب آن موجب کاهش تولید ترکیبات ذخیره‌کننده انرژی، مانند ATP می‌شود. LLLT با تفکیک نوری^۱ NO از COX، باعث افزایش تنفس سلولی بدون مانع می‌شود [36,40]. همچنین افزایش ATP سلولی تولید شده توسط LLLT، می‌تواند هم از طریق افزایش سطح انرژی سلولی و هم با تنظیم کردن مولکول AMP حلقوی^۲، که در بسیاری از مسیرهای سیگنال‌دهی دخیل است، اثرات مثبتی بر سلول داشته باشد. از آنجایی که PBM متابولیسم اکسیژن را افزایش می‌دهد، در افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال درون سلولی (ROS) نیز موثر است. ROS در طول سنتز ATP تولید می‌شود و در مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی و رونویسی ژن نقش دارد [۳۶].

^۱ photodissociation

^۲ cAMP

[۴۹]. کاهش نشانگرهای التهابی (COX2, GCSF, PGE2 و CXCL11) در فیبروبلاست‌های لته انسانی (HGF) تیمار شده با لیپوپلی ساکاریدهای جدا شده از باکتری *Porphyromonas gingivalis* با استفاده از تابش لیزر LED ۶۳۵ نانومتری یکی دیگر از مطالعاتی است که خواص ضد التهابی لیزر درمانی کم توان را نشان می‌دهد [۵۳]. مطالعه دیگری نشان داد که PBM با طول موج ۶۳۵ نانومتر به طور مستقیم بر سیستم HGF + LPS، باعث کاهش فسفوریلاسیون IL6، IL8، p38 و افزایش فسفوریلاسیون JNK می‌گردد. نویسندگان فعال شدن JNK را با اثرات محرک رشد PBM توضیح دادند [۵۴]. همچنین HGF های تحت درمان با لیپو پلی ساکارید باکتری *Campylobacter rectus* و لیزر 830 نانومتری کاهش سطوح COX2 و PGE2 را در پی داشت [۴۹-۵۵].

۴۸

نقش PBM در استرس اکسیداتیو و ROS

در سلول‌های سالم و طبیعی با تحریک فعالیت Cox توسط PBM، افزایش پتانسیل غشای میتوکندری (MMP) به بالاتر از سطح پایه نرمال، منجر به افزایش مختصر و نسبتاً متوسطی در تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) می‌شود [۵۶]. با این حال، این انفجار مختصر ROS ناشی از لیزر ۸۱۰ نانومتری (۳ J/cm²) برای فعال کردن فاکتور رونویسی حساس به ردوکس، NF-κB در فیبروبلاست‌های جنینی کافی است [۵۷]. با افزایش دوز لیزر به ۳۰ J/cm²، MMP به زیر سطح پایه کاهش یافته و جالب توجه است که منحنی دوز - پاسخ بین دوز (J/cm²) و تولید ROS دو ماکزیمم متفاوت را نشان می‌دهد. یکی از این ماکزیمم‌ها در ۳ J/cm² که در آن MMP حداکثر افزایش خود را نشان داده است، رخ می‌دهد و ماکزیمم دوم در تولید ROS در ۳۰ J/cm² رخ داده است که در آن MMP به کمتر از سطح پایه کاهش یافته بود. در مقدار بین این دو دوز (۱۰ J/cm²) دوزی که در آن MMP تقریباً به حالت اولیه برگشته بود، تولید ROS زیادی وجود نداشت [۵۸-۵۹].

بنابراین به نظر می‌رسد که ROS زمانی که MMP به بالاتر از مقادیر نرمال افزایش می‌یابد و همچنین زمانی که به زیر مقادیر طبیعی کاهش می‌یابد، می‌تواند در داخل میتوکندری تولید شود. باید

تنظیم آپوپتوز در سلول‌ها دخالت دارد، که با بیماری‌های مختلفی مانند تصلب شرایین و سرطان مرتبط است. تعادل بین سیتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی برای حفظ سلامت ضروری است [۴۶]. اعتقاد بر این است که PBM در کاهش بیان سیتوکین‌های پیش التهابی و افزایش بیان سیتوکین‌های ضد التهابی و همچنین آزادسازی فاکتورهای تغذیه‌ای^۱ (به عنوان مثال، BDNF^۲)، در بدن نقش دارد [۱۸]. بر اساس مطالعات سیتوکین‌های پیش التهابی شامل IL-1β، IL-6، TNFα و TGFβ^۱ توسط PBM کاهش می‌یابند. این سیتوکین‌ها با دفسفوریلاسیون p38 که با PBM مشاهده می‌شود، سرکوب می‌شوند [۴۷]. به عنوان مثال، پس از درمان با لیزر مادون قرمز نزدیک، گیرنده هسته‌ای PPARγ که در تولید HSP 70 ضد التهابی نقش دارد، افزایش می‌یابد [۴۸].

تابش لیزر کم توان با طول موج ۸۱۰ نانومتر، بر سلول‌های دندرتیک اولیه مشتق از مغز استخوان موش که با GM-CSF کشت شده بودند، منجر به کاهش ترشح IL12 در این سلول‌ها شد [۴۹-۵۰]. به علاوه PBM با همین طول موج، (۵ یا ۲۵ J/cm²) بر سینوویوسیت‌های جدا شده از بیماران آرتریت روماتوئید، سطوح mRNA و پروتئین TNF-α و اینترلوکین‌های IL-1β و IL-8 را کاهش می‌دهد. لیزر کم توان با طول موج‌های ۴۰۵، ۵۳۲ و ۶۵۰ نانومتر بیان ژن IL8 را در سلول‌های فیبروزوس حلقوی انسانی که با محیط کشت به دست آمده از ماکروفازها (سلول‌های THP-1) حاوی سیتوکین‌های پیش التهابی IL1β، IL6، IL8 و TNF-α انکوبه شده بودند، کاهش داده، در حالی که لیزر ۴۰۵ نانومتر نیز IL6 را کاهش می‌دهد [۵۱]. در مطالعه‌ای دیگر تابش لیزر مادون قرمز قطبی شده منجر به کاهش بیان IL2 در مدل موشی آرتریت روماتوئید با القاء التهاب خود ایمنی در مفاصل، و همچنین در سینوویوسیت روماتوئید فیبروبلاست مانند انسان (MH7A) تحریک شده با IL1β گردید [۵۲-۵۳].

¹ trophic factors

² Brain-derived neurotrophic factor

دید که آیا این دو نوع ROS تولید شده توسط PBM یکسان هستند یا خیر. یک احتمال جالب این است که سودمند یا مضر بودن ROS تولید شده توسط PBM ممکن است به سرعت تولید آن بستگی داشته باشد. اگر سوپراکسید با سرعتی در میتوکندری تولید شود که به سوپراکسید دیسموتاز (SOD) اجازه دهد آن را به پراکسید هیدروژن سم زدایی کند، H₂O₂ بدون بار می تواند از میتوکندری پخش شود تا مسیرهای سیگنال دهی مفیدی را فعال کند، درحالی که اگر سوپراکسید با سرعت یا در سطحی تولید شود که فراتر از توانایی SOD برای مقابله با آن باشد، سوپراکسید باردار ممکن است در داخل میتوکندری تجمع کرده و به آنها آسیب برساند. با وجود توانایی PBM برای تولید انفجار ROS در سلول های طبیعی، مطالعات نشان می دهند که PBM زمانی که به عنوان یک درمان برای آسیب بافتی یا آسیب عضلانی به کار رود، می تواند نشانگرهای استرس اکسیداتیو را کاهش دهد [۶۰-۶۲]. در مطالعه ای [۶۳]. سلول های عصبی کشت شده با سه مداخله مختلف برای القای مصنوعی استرس اکسیداتیو در کشت سلولی، تحت درمان با PBM قرار گرفتند. هر سه این تیمارهای مختلف ROS میتوکندری داخل سلولی را افزایش دادند، و در همان زمان MMP را کاهش دادند. نتایج این مطالعه حاکی از این بود که افزایش MMP به سمت خط پایه، به طور همزمان تولید ROS را در سلول های تحت استرس اکسیداتیو کاهش می دهد. (درحالی که ROS را در سلول های عادی کمی افزایش داد). در سلول های کنترل (بدون استرس اکسیداتیو)، PBM موجب افزایش MMP به بالاتر از سطح پایه و همچنان افزایش متوسطی در ROS شد [۴۹].

نقش PBM بر فاکتورهای رونویسی (NF-kB و cAMP)

از آنجایی که اکثر مطالعات آزمایشگاهی PBM را به عنوان یک درمان در مدل های حیوانی مختلف بیماری یا آسیب یا بررسی کرده اند، جای تعجب نیست که اکثر محققان کاهش نشانگرهای بافتی استرس اکسیداتیو را پس از PBM اندازه گیری کرده اند [۶۴]. بر همین اساس می توان گفت که به احتمال زیاد اثرات PBM در تعدیل ROS در اثرات ضد التهابی PBM دخیل است، اما نمی توان نتیجه گیری کرد که این تنها توضیح است، زیرا سایر مسیرهای

دید که آیا این دو نوع ROS تولید شده توسط PBM یکسان هستند یا خیر. یک احتمال جالب این است که سودمند یا مضر بودن ROS تولید شده توسط PBM ممکن است به سرعت تولید آن بستگی داشته باشد. اگر سوپراکسید با سرعتی در میتوکندری تولید شود که به سوپراکسید دیسموتاز (SOD) اجازه دهد آن را به پراکسید هیدروژن سم زدایی کند، H₂O₂ بدون بار می تواند از میتوکندری پخش شود تا مسیرهای سیگنال دهی مفیدی را فعال کند، درحالی که اگر سوپراکسید با سرعت یا در سطحی تولید شود که فراتر از توانایی SOD برای مقابله با آن باشد، سوپراکسید باردار ممکن است در داخل میتوکندری تجمع کرده و به آنها آسیب برساند. با وجود توانایی PBM برای تولید انفجار ROS در سلول های طبیعی، مطالعات نشان می دهند که PBM زمانی که به عنوان یک درمان برای آسیب بافتی یا آسیب عضلانی به کار رود، می تواند نشانگرهای استرس اکسیداتیو را کاهش دهد [۶۰-۶۲]. در مطالعه ای [۶۳]. سلول های عصبی کشت شده با سه مداخله مختلف برای القای مصنوعی استرس اکسیداتیو در کشت سلولی، تحت درمان با PBM قرار گرفتند. هر سه این تیمارهای مختلف ROS میتوکندری داخل سلولی را افزایش دادند، و در همان زمان MMP را کاهش دادند. نتایج این مطالعه حاکی از این بود که افزایش MMP به سمت خط پایه، به طور همزمان تولید ROS را در سلول های تحت استرس اکسیداتیو کاهش می دهد. (درحالی که ROS را در سلول های عادی کمی افزایش داد). در سلول های کنترل (بدون استرس اکسیداتیو)، PBM موجب افزایش MMP به بالاتر از سطح پایه و همچنان افزایش متوسطی در ROS شد [۴۹].

بر اساس مطالعات NF-kB به عنوان یک فاکتور رونویسی پیش التهابی شناخته شده است، که عملکردهای ایمنی ذاتی و اکتسابی را تنظیم می کند. فعال سازی آبشار سیگنالینگ NF-kB منجر به القای بیان ژن های پیش التهابی مختلف، از جمله ژن های کدکننده سیتوکین ها و کموکاین های پیش التهابی مانند TNF- α و IL-1 β می گردد [۶۶، ۳۰]. علاوه بر این، NF-kB نقش مهمی در تنظیم بقا، فعال سازی و تمایز سلول های ایمنی ذاتی و سلول های T التهابی ایفا می کند. در نتیجه، فعال سازی غیر قابل تنظیم NF-kB به فرآیندهای بیماری زای بیماری های التهابی مختلف کمک می کند [۳۰].

مطالعات نشان می دهند که PBM در کاربردهای بالینی یا در مطالعات آزمایشگاهی حیوانی، با کاهش بیان NF-kB منجر به اثرات ضد التهابی در داخل بدن می شود [۴۹]. به عنوان مثال تابش لیزر کم توان گالیم آرسنید با طول موج ۹۰۴ نانومتر به مدت ۳۵ ثانیه، در آسیب عضلانی موش صحرایی، ناهنجاری های بافت شناسی که در اثر افزایش غلظت کلاژن و استرس اکسیداتیو پس از تروما، مشاهده شده بود را بهبود بخشیده و با جلوگیری از اثرات انتشار ROS، فعال شدن NF-kB و تنظیم مثبت بیان iNOS را متوقف کرده است [۶۵].

از آنجایی که اکثر مطالعات آزمایشگاهی PBM را به عنوان یک درمان در مدل های حیوانی مختلف بیماری یا آسیب یا بررسی کرده اند، جای تعجب نیست که اکثر محققان کاهش نشانگرهای بافتی استرس اکسیداتیو را پس از PBM اندازه گیری کرده اند [۶۴]. بر همین اساس می توان گفت که به احتمال زیاد اثرات PBM در تعدیل ROS در اثرات ضد التهابی PBM دخیل است، اما نمی توان نتیجه گیری کرد که این تنها توضیح است، زیرا سایر مسیرهای

از آنجایی که اکثر مطالعات آزمایشگاهی PBM را به عنوان یک درمان در مدل های حیوانی مختلف بیماری یا آسیب یا بررسی کرده اند، جای تعجب نیست که اکثر محققان کاهش نشانگرهای بافتی استرس اکسیداتیو را پس از PBM اندازه گیری کرده اند [۶۴]. بر همین اساس می توان گفت که به احتمال زیاد اثرات PBM در تعدیل ROS در اثرات ضد التهابی PBM دخیل است، اما نمی توان نتیجه گیری کرد که این تنها توضیح است، زیرا سایر مسیرهای

مواجه هستند که در آن باکتری‌ها یا سایر عوامل بیماری‌زا و یا سلول‌های تومور باید از بین بروند. iNOS یک ویژگی بارز فنوتیپ M1 است و ترشح اکسید نیترژن اغلب در این مرحله اندازه‌گیری می‌شود. از سوی دیگر، فنوتیپ M2 (فعالیت متناوب) برای ماکروفاژهایی اعمال می‌شود که در دفع مواد زائد سلولی یا پروتئینی و تحریک التیام توسط رگ‌زایی نقش دارند. فنوتیپ M2 آرژیناز تولید می‌کند، آنزیمی که تولید NO را مهار می‌کند و به آنها اجازه می‌دهد اورنیتین، پیش‌ساز هیدروکسی پرولین و پلی‌آمین‌ها را تولید کنند [۶۸]. نشانگرهای این دو فنوتیپ ماکروفاژ فعال دارای برخی جنبه‌های مشترک هستند، اما از بسیاری جنبه‌ها نیز متفاوت هستند [۶۹].

فرناندز و همکاران از سلول‌های ماکروفاژ مانند J774 فعال شده با اینترفرون γ و LPS برای تولید فنوتیپ MI استفاده کردند و لیزرهای ۶۶۰ و ۷۸۰ نانومتر را مقایسه کردند. آنها دریافتند که هر دو طول موج بیان TNF- α ، COX-2 و iNOS را کاهش می‌دهند [۷۰]. سیلوا و همکاران از ماکروفاژهای RAW264.7 برای آزمایش دو طول موج (۶۶۰ نانومتر و ۸۰۸ نانومتر) استفاده کردند [۷۱]. و افزایش انتشار NO با ۶۶۰ نانومتر را مشاهده کردند. فون لدن و همکاران مطالعه جالبی را به بررسی اثرات PBM بر میکروگلیا و تعامل آنها با نورون‌های قشر مغز انجام دادند [۷۲]. آنها از هر دو میکروگلیای اولیه جدا شده از مغز موش و رده سلولی میکروگلیال موش BV2 استفاده کردند و چهار چگالی انرژی 30 J/cm² و 10, 4, 2 J/cm² در ۸۰۸ نانومتر را مقایسه کردند. براساس نتایج انرژی بین 4 J/cm² تا ۳۰ J/cm² باعث بیان نشانگرهای M1 شد. در میکروگلیا نشانگرهای فنوتیپ M2، از جمله CD206 و TIMP1، در چگالی انرژی کمتر ۲-۰-۱۰ J/cm² مشاهده شد. این نشان می‌دهد که مزایای PBM بر التهاب عصبی ممکن است در دوزهای پایین‌تر آشکارتر باشد. همان گروه در ادامه نشان دادند که ماکروفاژهای فعال M1 دریافت‌کننده PBM (لیزر ۶۶۰ نانومتری) کاهش قابل توجهی در بیان CCL3، CXCL2 و TNF α 4 ساعت پس از تابش نشان دادند [۷۳]. با این حال، ۲۴ ساعت پس از تابش، ماکروفاژهای M1

آدنوزین مونوفسفات حلقوی^۱ (cAMP) به‌عنوان یک پیام‌رسان ثانویه مهم در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی سلول، مانند تمایز سلولی، تکثیر، آپوپتوز و التهاب نقش دارد [۱۹]. cAMP با فعال شدن آدنیلیل سیکلاز و از آدنوزین تری فسفات تشکیل می‌شود [۲۰] [۶۶]. در سیستم ایمنی، نقش cAMP به‌عنوان یک تنظیم‌کننده قوی عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی به‌خوبی تثبیت شده است. راهبردهای درمانی برای قطع یا افزایش تولید یا اثرات cAMP دارای پتانسیل تنظیم ایمنی در اختلالات خودایمنی و التهابی است. cAMP فعالیت‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی را تنظیم می‌کند. در واقع روش‌های درمانی که سطوح cAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهند، تولید واسطه‌های پیش‌التهابی را کاهش و تولید عوامل ضدالتهابی را در سلول‌های ایمنی افزایش می‌دهند [۶۷]. بنابراین cAMP نه تنها به‌عنوان تعدیل‌کننده عملکرد ایمنی، بلکه به‌عنوان یک تنظیم‌کننده در پاسخ به سیگنالینگ LLLT، در فرآیندهای پیش‌التهابی نقش دارد [۶۶].

به‌عنوان مثال، LLLT با لیزر گالیوم آلومینیوم - آرسناید (۶۶۰ نانومتر) بیان سیتوکین پیش‌التهابی TNF- α ، IL-1 β ، IL-6 و IL-8 ناشی از LPS را در سلول‌های رباط پریدنتال انسان (hPDLC) مهار کرده و سطوح داخل سلولی cAMP را افزایش می‌دهد. این اثر مهار LLLT با کاهش فعالیت رونویسی NF-kB و افزایش سطوح داخل سلولی cAMP مرتبط است. بنابراین LLLT می‌تواند التهاب ناشی از LPS را در hPDLC ها از طریق تنظیم cAMP/NF-kB مهار کند [۶۶].

نقش PBM بر فنوتیپ ماکروفاژها

یکی دیگر از ویژگی‌های بسیار جالب PBM توانایی آن در تغییر فنوتیپ سلول‌های فعال شده از دودمان مونوسیت یا ماکروفاژ است. این سلول‌ها بسته به وضعیت پاتولوژیکی که سلول‌ها با آن مواجه هستند می‌وانند دو فنوتیپ بسیار متفاوت را نشان دهند. فنوتیپ M1 (فنوتیپ فعال) برای ماکروفاژهایی اعمال می‌شود که با موقعیتی

¹ cyclic adenosine monophosphate

نیترژن فعال (ROS و RNS) می‌شود. این اکسیدان‌ها علاوه بر تنظیم فاکتور رونویسی NF- κ B، در بیان سیتوکین‌ها و کموکین‌ها که واکنش التهابی را کنترل می‌کنند نقش دارند. بنابراین شرایط نامتعادل اکسیداتیو می‌تواند باعث آسیب بیشتر و پاسخ التهابی و در نتیجه گسترش ناحیه آسیب‌دیده شود [۷۴].

لیزر درمانی کم توان و استئوآرتریت

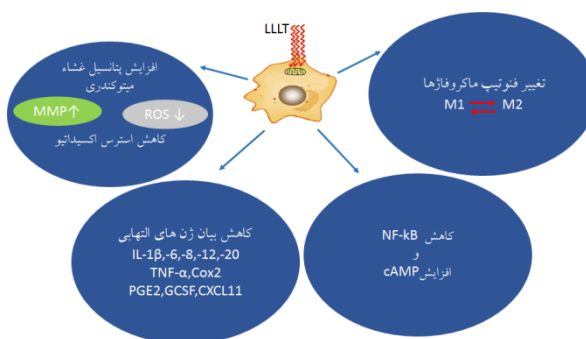
استئوآرتریت (OA) یکی از شایع‌ترین اختلالات مزمن اسکلتی عضلانی، به‌ویژه در جوامع غربی و در سنین میان‌سالی تا پیری است. OA معمولاً منجر به درد و ازدست‌دادن عملکرد مفصل آسیب‌دیده می‌شود و در نتیجه کیفیت زندگی و / یا توانایی کار بیماران را کاهش می‌دهد [۷۸]. امروزه تغییرات در سبک زندگی و کاهش فعالیت بدنی افراد را در برابر OA آسیب‌پذیرتر می‌کند. بنابراین، با توجه به شیوع روزافزون این بیماری در بسیاری از جوامع و هزینه‌های تحمیل‌شده بر مردم آسیب‌دیده و دولت‌های آنها، تحقیقات ارتوپدی و کارآزمایی‌های بالینی برای ارائه رویکردهای درمانی با هدف صرفه‌جویی در زمان و هزینه حائز اهمیت است. به همین منظور لیزر درمانی کم‌توان به‌عنوان یکی از این استراتژی‌های درمانی در مدیریت OA در مطالعات کوناگون مورد بررسی قرار گرفته است [۷۹].

تاثیر LLLT با طول موج ۸۳۰ نانومتر در موش‌های مبتلا به OA زانو توسط تومازونی و همکاران مورد بررسی قرار گرفت و براساس نتایج مشاهده شد که سطوح سلول‌های التهابی و متالوپروتئینازهای MMP-3 و MMP-13 و همچنین بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1 β و IL-6 و TNF- α ، میلوپراکسیداز و پروستاگلاندین E2 به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته است [۸۰-۸۲].

در مطالعه دیگری LLLT بر روی خرگوش‌های مبتلا به OA زانو سه بار در هفته به‌مدت ۸ هفته در یک آزمایش کنترل‌شده با دارونما توسط وانگ و همکارانش اعمال شد. براساس نتایج به‌دست آمده، در پایان هفته ۶ درمان، LLLT به‌طور قابل‌توجهی درد و سینوویت و تولید IL-1 β ، iNOS، MP-1,3,13 را کاهش داد [۸۳].

پالوتا و همکاران مطالعه‌ای بر روی LLLT در موش‌های مبتلا به التهاب حاد زانو انجام دادند، که نشان داد حتی اگر (LLLT810 نانومتر)

بیان ژن‌های CXCL2 و TNF α را افزایش دادند. ماکروفاژهای فعال M1 تابش‌شده با ۷۸۰ نانومتر. کاهش قابل‌توجهی در بیان ژن CCL3 4 ساعت پس از تابش نشان دادند. براساس این داده‌ها LLLT می‌تواند اثرات ضدالتهابی خود در ترمیم زخم و کاهش التهاب را توضیح دهد [۴۹].



شکل ۲: مکانیسم اثر لیزر در کاهش التهاب.

کاربردهای درمانی لیزر درمانی کم‌توان در کاهش التهاب

مطالعات زیادی اثر درمانی LLLT بر مراحل ترمیم عضلات اسکلتی پس از جراحی، تغییرات ضدالتهابی در آسیب‌های مغزی، ریه و نخاع، آسیب ناشی از سوختگی حرارتی، تغییر فعالیت بیولوژیکی بیماران مبتلا به کوید ۱۹، استئوآرتریت، التهاب در طول عفونت باکتریایی و تنظیم فرآیند التهابی در ناحیه نقص استخوان را نشان می‌دهند [۷۴-۷۷].

در فاز التهاب حاد، LLLT با تاثیر بر میتوکندری، باعث افزایش انتقال الکترون در طول زنجیره انتقال الکترون و پروتون در غشای داخلی میتوکندری و افزایش در تولید ATP می‌شود که در نهایت منجر به فعال‌شدن مجدد DNA، RNA، سنتز پروتئین‌ها و افزایش تکثیر سلولی می‌گردد (۱). فراخوانی سلول‌های ایمنی، که توسط واسطه‌های التهابی ایجاد می‌شود، یک پاسخ ضروری برای فاگوسیتوز بقایای سلولی است. با این حال، تعداد بیشتر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در ناحیه آسیب‌دیده منجر به غلظت بیشتر واکنش گونه‌های اکسیژن و

1 reactivation

واقع در قسمت بیرونی AF به سمت داخل NP رشد می‌کند [۹۸]. با پارگی بافت AF، یک واکنش التهابی با واسطه ماکروفاژ و افزایش تشکیل بافت گرانوله بوجود می‌آید [۹۷]. ماکروفاژها از طریق بیان فاکتورهای رشد مختلف و سیتوکین‌ها، سلول‌های آسیب‌دیده مرتبط با آسیب حلقوی را از بین می‌برند [۹۶]. بیان بیش از حد این سیتوکین‌ها می‌تواند باعث رشد عصبی و نتوواسکولاریزاسیون شده و در ایجاد تخریب علامتی دیسک نقش داشته باشد [۹۸].

در طی چند دهه اخیر، گروه‌های زیادی کاربرد LLLT در درمان زخم، التهاب مزمن و درد را مورد مطالعه قرار داده‌اند. یافته‌های تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که فتوتراپی، در دوز و طول موج بهینه، می‌تواند به‌عنوان یک ابزار درمانی مفید در درمان تخریب دیسک بین‌مهره‌ای مورد استفاده قرار گیرد. تابش لیزر کم توان منجر به کاهش نفوذ نوتروفیل‌ها و بیان ژن پیش‌التهابی IL-1 β می‌گردد [۱۰۷-۹۹].

لیزردرمانی با طول موج ۶۳۰، ۵۲۵ و ۴۶۵ نانومتر (۱۶J/cm²، ۳۲، ۶۴) بر روی سلول‌های ملتهب NP انسانی، ناشی از عوامل محلول مشتق شده از ماکروفاژها، با تعدیل بیان ژن پروتئین IL-8 و IL-6 اثرات ضد التهابی این درمان را نشان می‌دهد [۱۰۸]. هوانگ و همکاران گزارش دادند PBM (طول موج ۶۳۵، ۵۲۵، و ۴۷۰ نانومتر؛ چگالی انرژی ۱۶J/cm²، ۳۲، و ۶۴) تولید آنزیم‌های اصلاح‌کننده ECM مانند TIMP-1، TIMP-2، MMP-3 و MMP-1 را تعدیل می‌کند. سلول‌های AF تحت شرایط دژنراتیو ناشی از محیط ماکروفاژی شرطی شده^۴ (MCM)، (که حاوی سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α و IL- β) است که توسط ماکروفاژها در طول توسعه التهاب دیسک بین‌مهره‌ای ترشح می‌شود). این آنزیم‌ها را تولید می‌کنند. این نتایج نشان می‌دهد که تولید آنزیم‌های MMP و TIMP توسط سلول‌های AF تحریک شده با MCM را می‌توان توسط PBM تعدیل کرد. به‌ویژه، تابش در ۱۶J/cm² و ۳۲ با طول موج ۶۳۵ نانومتر و تمام دوزهای مورد استفاده در این مطالعه در ۴۷۰ نانومتر می‌تواند شرایط موثری را برای درمان IVD ایجاد کند [109]. در مطالعه دیگری، این محققین اثر

بیان سیکلوکسیژناز (COX-1 و COX-2) را به‌طور قابل توجهی افزایش داده است، منجر به کاهش قابل توجه چندین عامل التهابی دیگر (IL-1 و IL-6 و به‌خصوص PGE2) شده است. پالوتا و همکاران فرض کردند که افزایش سطح COX توسط LLLT در تولید واسطه‌های التهابی مرتبط با حل فرآیند التهابی نقش دارد [۸۴].

در مطالعه‌ای توسط pyo و همکاران، اثرات درمانی لیزردرمانی کم توان در مدل آزمایشی استئوآرتریت مورد بررسی قرار گرفت. از آنجایی که IL-1 β و TNF- α تولید شده توسط سینوویوسیت‌ها، کندروسیت‌ها و لکوسیت‌های نفوذی باعث ایجاد آبشار تخریب و آسیب مفاصل می‌شود، نتایج LLLT (808 nm, 4 J) شواهدی از کاهش IL-1 β ، IL-6 و TNF- α و توانایی درمان با مهار تکثیر سلول‌های التهابی ارائه می‌دهد که آن را به یک درمان مناسب برای التهاب همراه با مراحل اولیه استئوآرتریت تبدیل می‌کند [۸۵]. همچنین نتایج نشان می‌دهد که PBM (808 nm, 4 J) با کاهش بیان ژن‌های MMP-3 و MMP-13، تغییرات مورفولوژیکی و آنزیم‌هایی را که در تخریب مفصل نقش دارند، کاهش می‌دهد [۸۶]. استفاده از دیود لیزر با طول موج ۸۳۰ نانومتر، در مدل تجربی استئوآرتریت زانو با تزریق پاپائین، نشان داد که PBM با کاهش بیان ژن‌های MMP-3 و MMP-13، تغییرات مورفولوژیکی و آنزیم‌هایی را که در زوال مفصل نقش دارند را کاهش می‌دهد [۸۷].

لیزردرمانی کم توان و تخریب دیسک بین‌مهره‌ای

تخریب دیسک بین‌مهره‌ای^۱ (IVD) یکی از دلایل اصلی کمردرد مزمن (LBP) است. مطالعات مختلف گزارش کرده‌اند که پارگی حلقه فیبروزوس^۲ (AF) واقع در قسمت بیرونی IVD و انحطاط هسته پالپوزوس^۳ (NP) واقع در قسمت داخلی علل اصلی LBP هستند [۹۷-۸۸]. بافت‌های طبیعی دیسک بدون عروق و بدون اعصاب هستند. با این حال، به دنبال پارگی در AF، انتهای عصب آزاد

¹ intervertebral disc degeneration

^۲ annulus fibrosus بخش دایره‌ای سخت دیسک بین‌مهره‌ای است که هسته نرم داخلی (NP) را احاطه کرده است.

^۳ Nucleus pulposus هسته داخلی نرم دیسک بین‌مهره‌ای است.

⁴ macrophage-conditioned medium

اعصاب، تاندون‌ها، ماهیچه‌ها، رباط‌ها و حتی استخوان‌ها می‌تواند منجر به مزایایی مانند افزایش میکروسیرکولاسیون، فعال شدن رگ‌زایی، اتساع عروق، افزایش متابولیسم بافت و اثرات ضد درد برای رفع نواحی دردناک و آسیب‌دیده شود [۱۲۵-۱۲۲]. بنابراین، استفاده از لیزر درمانی کم‌توان یک روش فیزیوتراپی است که اغلب برای درمان زخم‌های سوختگی استفاده می‌شود [۱۲۷-۱۲۶].

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از لیزر کم‌توان (850 nm) در مدل زخم ناشی از سوختگی در موش، می‌تواند تولید سیتوکین‌های التهابی (TNF- α و IL-6) را سرکوب کرده و در نتیجه موجب کاهش نکرور زخم سوختگی از طریق کاهش سیتوکین‌های التهابی شود [۱۱۱]. شواهد نشان می‌دهد که لیزر هلیوم-نون^۱ با طول موج ۶۳۲/۸ نانومتر و لیزر آلومینیوم گالیم ایندیوم فسفر^۲ با طول موج ۶۶۰ نانومتر با انرژی‌ها و توان مختلف، بیشترین تاثیرات مثبت را در درمان زخم‌های درجه دو و سه ناشی از سوختگی به همراه داشته‌اند [۱۲۸].

LLLT با استفاده از نور مادون قرمز نزدیک می‌تواند به عمق بافت آسیب‌دیده نفوذ کرده و به‌عنوان یک درمان غیردارویی برای بهبود زخم‌های مزمن به‌کار رود. برهمن اساس لیزر گالیم آرسناید^۳ (904 نانومتر) با افزایش محتوای DNA، پروتئین کل، هیدروکسی پرولین و هگزوزامین در مقایسه با گروه شاهد، بهبود زخم‌های سوختگی در موش‌ها را نشان می‌دهد. همچنین LLLT کاهش سطح TNF- α و NF-kB، و تنظیم افزایشی سطح پروتئین‌های VEGF، FGFR-1، HSP-60، HSP-90، HIF-1 α و متالوپروتئینازهای ماتریکس-۲ و ۹ را نسبت به گروه کنترل نشان داد. در نتیجه، LLLT با استفاده از لیزر ۹۰۴ نانومتری پاسخ التهابی را کاهش داده و می‌تواند تکثیر سلولی، رسوب کلاژن و انقباض زخم را در روند ترمیم زخم‌های سوختگی افزایش دهد [۱۲۹].

ضدالتهابی LLLT را در طیفی از طول موج‌ها (۴۰۵، ۵۳۲ و ۶۵۰ نانومتر) بر روی سلول‌های AF تیمار شده با محیط شرطی شده توسط سلول‌های ماکروفاژ مانند THP-1 بررسی کردند. سلول‌های AF در معرض محیط فوق، غلظت‌های بالایی از IL-6، IL-8، IL-1 β و TNF- α ترشح می‌کنند. نتایج نشان داد که LLLT به‌طور قابل توجهی ترشح IL-6 را در طول موج ۴۰۵ نانومتر به روشی وابسته به زمان مهار کرده و سطح IL-8 در تمام طول موج‌ها به‌صورت وابسته به زمان کاهش یافته است [۱۱۰].

لیزر درمانی کم‌توان و سوختگی حرارتی

آسیب ناشی از سوختگی حرارتی با میزان مرگ و میر بالا و پیامدهای ناخوشایند ناشی از آن به‌عنوان یکی از شدیدترین انواع آسیب‌های جسمانی در نظر گرفته می‌شود که دارای اثرات موضعی و سیستمیک است [۱۱۱]. سوختگی در اثر طیف وسیعی از علل مانند آتش‌سوزی، سوختگی الکتریکی، سوختگی با اشعه و سوختگی شیمیایی ایجاد می‌شود [۱۱۲]. فرآیند بهبود زخم سوختگی باعث التهاب بافت آسیب‌دیده، ادم، هیپرتروفی و تشکیل اسکار می‌شود [۱۱۳]. مدیریت بیمار مستلزم دوره قابل توجهی از بستری شدن در بیمارستان، چندین روش درمانی، توانبخشی طولانی مدت و داروهای گران‌قیمت است. بنابراین، مراقبت از سوختگی برای کوتاه‌کردن مدت درمان بیماران سوختگی و کمک به بازسازی بافت‌ها مهم است [۱۱۵-۱۱۴].

صدمات ناشی از سوختگی حرارتی پوست ممکن است با التهاب، مکانیسم‌های حفاظت سلولی، سرکوب سیستم ایمنی و اختلال عملکرد هیپرمتابولیک همراه شود [۱۱۷-۱۱۶]. درد ناشی از سوختگی می‌تواند به دلیل التهاب پوست، همراه با ترشحات و تولید سیتوکین‌هایی مانند TNF- α و اینترلوکین‌هایی (IL) مانند IL-6، IL-8، IL-10 باشد [118,119]. به‌طور خاص TNF- α و IL-6 با شروع پاسخ‌های التهابی، نقش ضدالتهابی پیچیده‌ای در پاتوژنز زخم سوختگی دارند [۱۲۱-۱۲۰].

لیزر درمانی کم‌توان با مزایایی مانند افزایش میکروسیرکولاسیون، فعال شدن رگ‌زایی، اتساع عروق، افزایش متابولیسم بافت و اثرات ضد درد نفوذ عمیق فوتون‌های لیزری کم‌توان به بدن از طریق پوست،

¹ HeNe

² ALGaInP

³ Ga-As

لیزردرمانی کم توان و موکوزیت دهان

موکوزیت دهان^۱ (OM) یک بیماری شایع در بیمارانی است که تحت شیمی‌درمانی و پرتودرمانی برای سرطان‌های سر و گردن قرار گرفته‌اند. OM یک بیماری التهابی مخاط است که با اریتم^۲، زخم، خونریزی، ادم و درد ظاهر می‌شود. این بیماری که یکی از عوارض اصلی بیماران تحت درمان سرطان است، منجر به محدودیت‌های تغذیه‌ای متعدد و ایجاد عفونت‌های ثانویه و تب می‌گردد [۱۳۱-۱۳۰]. درمان‌های ضدنئوپلاستیک اغلب به دلیل عوارض آن، باید تغییر یا تعلیق شود، که در کنترل تومور و بقای بیمار اختلال ایجاد می‌کند [۱۳۲]. بروز OM با توجه به نوع سرطان و همچنین نوع درمان سرطان متفاوت است. با استفاده از داروهای شیمی‌درمانی، موکوزیت در ۵ تا ۱۵ درصد موارد مشاهده می‌شود، اما این بروز ممکن است با برخی از داروها مانند دانوروبیسین و اتوپوزید (بروز ۲۶ درصد)، سیتارابین (میزان بروز ۳۷/۵ درصد) و سیکلوفسفامید بسیار بیشتر باشد. [130,133,135]. به نظر می‌رسد که رژیم‌های شیمی‌درمانی به طور کلی باعث ایجاد ضایعات مخاطی دهان در یک دوره کوتاه و حاد، معمولاً ۴ تا ۷ روز پس از شروع درمان با حداکثر بروز در ۲ هفته، می‌شود [۱۳۵]. کنترل عفونت موضعی و حفظ یکپارچگی مخاط دهان فاکتورهای اساسی برای درمان با کیفیت، با درد کمتر و ایجاد مجدد تغذیه در بیماران بالقوه ناتوان شده توسط بیماری زمینه‌ای هستند [۱۳۶-۱۳۷]. براساس مطالعات لیزرهای ۸۳۰ و ۹۷۰ نانومتر اثباتی مثبتی بر بهبود موکوزیت دهان و کاهش درد ناشی از در بیماران داشته‌اند [۱۳۰]. همچنین LLLT با طول موج 660 نانومتر، با کاهش التهاب و ترمیم با کاهش سطوح IL-10، TGF- β ، MMP2/TIMP2، MMP9/TIMP2، IL-1 β و TNF- α در کاهش شدت OM ناشی از شیمی‌درمانی مؤثر است. همچنین غلظت EGF و VEGF در بزاق در هفتمین جلسه پرتودرمانی IL-6 و FGF در جلسه ۳۵ پرتودرمانی به طور قابل توجهی کاهش یافته

است. در مطالعه دیگری پس از لیزردرمانی با لیزر گالیم آرسناید، با طول موج ۹۰۴ نانومتر، کاهش معنی‌داری در مقادیر میانگین درجه موکوزیت مشاهده شد. همچنین کاهش قابل توجهی در سطح TNF- α بعد از LLLT در بین بیماران مبتلا به سرطان پستان مشاهده شد، اما در بیماران سرطان سر و گردن و لنفوم چنین کاهشی مشهود نبود. همچنین کاهش قابل توجهی در سطح IL-6 پس از درمان در بیماران سرطان سر، گردن و پستان مشاهده شد. بنابراین می‌توان گفت استفاده از LLLT در درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های مختلف به خوبی توسط بیماران قابل تحمل بوده و منجر به بهبود موکوزیت می‌شود [۱۳۸].

مطالعات نشان می‌دهند که، دیود لیزر ایندیوم گالیم آلومینیوم فسفر^۳ با طول موج ۶۶۰ نانومتر در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن که تحت شیمی - پرتودرمانی قرار گرفته بودند منجر به بهبود موکوزیت درجه ۳-۴ به درجه ۲ و یا ۱-۰ می‌شود [۱۳۹]. در مطالعه دیگری از لیزردرمانی کم توان با طول موج ۶۶۰ نانومتر در بیماران دریافت‌کننده پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز^۴، استفاده شد و براساس نتایج شدت OM توسط شیمی‌درمانی در این بیماران با استفاده از LLLT کاهش یافت [۱۳۹].

لیزردرمانی کم توان و کوید ۱۹

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19)، یک بیماری همه‌گیر جهانی ناشی از SARS-CoV-2، به چالشی برای همه بشریت تبدیل شده است در انسان، این عفونت ویروسی می‌تواند باعث بیماری‌های مختلف از جمله سندرم حاد تنفسی شود [۱۴۰]. غیراختصاصی بودن ظاهری ضایعات مشاهده شده در اندام‌ها و سیستم‌های مختلف، یکی از ویژگی‌های COVID-19 است. به طور همزمان، ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال را می‌توان به عنوان یک عامل اساسی که با اختلالات مختلف مرتبط است، در نظر گرفت. بسیاری از کارشناسان متقاعد شده‌اند که اندوتلیوم عروقی سنگ بنای اختلال عملکرد اندام در عفونت شدید SARS-CoV-2 است [141]. در بیمارانی که

^۱ oral mucositis^۲ Erythema: قرمزی سطحی پوست، معمولاً به صورت تکه‌ای، در نتیجه آسیب یا تحریک که باعث گشاد شدن مویرگ‌های خونی می‌شود.^۳ InGaAlP diode laser^۴ hematopoietic stem cell transplantation

اکسیژن‌رسانی در بافت و نور آبی به عنوان درمان فوتودینامیک (PDT) می‌شود. درمان این سلول‌ها با PDT همچنین می‌تواند بار ویروسی را کاهش دهد و NO را افزایش دهد. اخیراً دو گزارش مورد در بیماران SARS-COV-2 در رابطه با کاربرد PBMT در عفونت COVID 19 منتشر شده است. اولی مردی ۵۷ ساله و دومی زنی ۳۲ ساله بود که هر دو چاق و مبتلا به عفونت شدید COVID-19 با ذات‌الریه بودند. اشعه ایکس قفسه سینه و مشاهدات بالینی درگیری ریه‌ها را نشان می‌داد. هر دو بیمار چهار جلسه یک بار در روز LLLT با پرتوهای لیزر ۸۰۸ و ۹۰۵ نانومتر دریافت کردند و با موفقیت درمان شدند. اگرچه تاکنون مطالعات اندکی وجود داشته است که اثرات رضایت‌بخشی PBM بر روی بیماران مبتلا به عفونت SARS-COV2 گزارش کرده است، هنوز مطالعات و آزمایشات بالینی بیشتری برای بررسی اثر لیزر درمانی مورد نیاز است [۱۴۶-۱۴۷].

لیزر درمانی کم توان و بیماری پارکینسون

التهاب عصبی به‌عنوان یک ویژگی غالب بیماری پارکینسون توسط چندین مطالعه پس‌از مرگ و بررسی بیومارکرها شناسایی شده است [۱۴۸]. فعال‌شدن میکروگلیا و افزایش ترشح سیتوکین‌های التهابی مانند TNF- α ، IL-10، IL-2، IL-6، CCL5 و آنزیم‌های التهابی مانند COX-2، نقش مهمی در انحطاط نورون‌های دوپامینرژیک و التهاب عصبی بازی می‌کنند [۱۴۹-۱۵۰]. افزایش ترشح این سیتوکین‌ها در بیماران PD که به‌دلیل تغییر در فعال‌شدن مونوسیت‌ها و نه تغییر در تعداد مونوسیت‌هاست، در واقع با تغییر در فعالیت فاگوسیتی سلول‌های مونوسیت محیطی در بیماران PD همراه است [۱۵۰]. شواهد به‌دست‌آمده از مدل‌های بالینی و تجربی PD نشان می‌دهد که یک چرخه خود تشدیدکننده تجمع پروتئینی α -سینوکلئین و التهاب عصبی وجود دارد، بنابراین فولدینگ و تجمع نادرست α -سینوکلئین می‌تواند ایمنی ذاتی و اکتسابی را در بیماری پارکینسون القاء کرده و التهاب عصبی را نیز افزایش دهد [۱۴۸].

PBM شرایط پیش‌التهابی را تعدیل کرده و پروتئین‌های Rac1 را فعال می‌کند. فعال‌سازی Rac1 می‌تواند فاگوسیتوز میکروگلیالی پلاک‌های آمیلوئید را بهبود بخشد. Rac1 برای رشد و بقای آکسون‌ها

به‌دلیل نارسایی تنفسی مرتبط با COVID-19 جان خود را از دست دادند، آسیب آلوئولی با نفوذ سلول‌های T اطراف عروقی در ریه‌ها مشاهده شده بود. ریه‌های این بیماران ویژگی‌های عروقی متمایزی از جمله آسیب شدید اندوتلیال همراه با حضور ویروس داخل سلولی و غشای سلولی تخریب‌شده را نشان دادند. لیزر درمانی کم‌توان یک روش درمانی موثر است که به بازسازی بافت ریه کمک می‌کند و عواقب بیماری را کاهش می‌دهد. نتایج به‌دست‌آمده تأیید می‌کند که LLLT می‌تواند برای پیشگیری و درمان مؤثر بیماران COVID-19 استفاده شود [140,141].

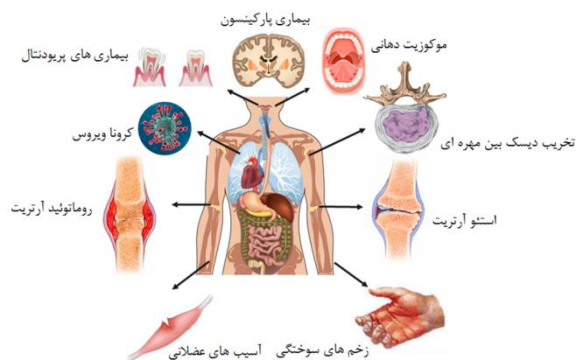
همچنین، مطالعه‌ای که از LLLT بر روی بیماران کوید ۱۹ با چاقی مفرط استفاده کرده بود، نشان داد که استفاده از لیزر کم‌توان در این بیماران موجب بهبود شاخص‌های تنفسی و نشانگرهای التهابی، طی چند روز می‌گردد. این گزارش نشان می‌دهد که LLLT را می‌توان با درمان‌های معمول در بیماران چاق مبتلا به COVID-19 شدید ترکیب کرد. LLLT التهاب را در سطوح مختلف کاهش می‌دهد و ممکن است یک استراتژی موثر برای کنترل طوفان سیتوکین‌ها باشد [۱۴۲].

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که نور آبی تک‌رنگ (۴۰۰ تا ۴۷۰ نانومتر) اثر ضد میکروبی بر بسیاری از عفونت‌های باکتریایی و ویروسی دارد و بنابراین، این طول موج لیزر می‌تواند در کاهش عفونت ویروسی تنفسی مانند SARS-COV2 و کاهش بار ویروس در بیماران مؤثر باشد [143,144]. در یک مطالعه توسط شهاتو و همکاران، نشان داده شد که *S. aureus*، *P. aeruginosa*، *K.* پنومونیه و *A. baumannii* به‌عنوان چهار عفونت مهم باکتریایی بیمارستانی به‌شدت به نور آبی تک‌رنگ حساس هستند. نور آبی در باکتری‌ها می‌تواند بیان ژن مرتبط با تکثیر DNA و تقسیم سلولی و ایجاد رادیکال‌های آزاد مانند ROS سیتوتوکسیک و جهش DNA را مسدود کند. درحالی‌که دوزهای بازدارنده باکتری تأثیر قابل توجهی بر زنده‌ماندن، عملکرد و تکثیر سلول‌های پستانداران ندارند [۱۴۵].

چندین مطالعه نشان داده‌اند که PBM در برابر عفونت‌های ویروسی مؤثر است. به‌عنوان مثال، لیزرهای نور سبز باعث افزایش

۳۶ بیمار، لیزر درمانی از یک دستگاه داخل بینی منجر به بهبود بیشتر علائم پارکینسون (۹۰٪) پس از درمان به مدت ۳۰ دقیقه در روز به مدت ۱۰ روز شد [۱۵۶]. همچنین یک یافته تصادفی در یک بیمار که از لیزردرمانی با دستگاه لیزر ۶۶۰ نانومتری برای یک مشکل دندانی استفاده کرده بود، کاهش علائم بالینی پارکینسون را نشان داد [۱۵۷].

مشاهدات دلگرم‌کننده‌ای از چهار بیمار، یکی مبتلا به فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده و سه بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون، وجود دارد. این بیماران با استفاده از کلاه نوری که با نوارهای LED با طول موج‌های مختلف نور قرمز تا مادون قرمز نزدیک (۶۷۰ نانومتر، ۸۱۰ نانومتر، ۸۵۰ نانومتر، ۹۴۰ نانومتر)، پوشانده شده بود، مورد تابش لیزر قرار گرفتند. در ۷۵٪ از این بیماران، بهبود در علائم و نشانه‌های اولیه، از جمله لرزش، آکینزی، راه‌رفتن، مشکل در بلع و تکلم، مهارت‌های حرکتی ظریف، بویایی و اعتماد به نفس اجتماعی دیده شد، در حالی که در ۲۵٪ از بیماران این علائم ثابت ماندند [۱۵۸-۱۵۹].



شکل ۳: کاربردهای درمانی لیزر درمانی کم‌توان برای کاهش التهاب در بیماری‌های گوناگون

ضروری است و همچنین با افزایش پلیمریزاسیون اکتین در فاگوسیتوز نقش دارد. علاوه بر این، PBM تجمع و پلیمریزاسیون F-اکتین را در حمایت از توانایی فاگوسیتی میکروگلیا بهبود می‌بخشد. گزارش شده است که PBM دارای اثرات محافظت‌کننده عصبی و ضدالتهابی است و سمیت سلولی سلول‌های SH-SY5Y را که با میکروگلیاهای فعال شده با LPS کشت می‌شوند، به دلیل فعال شدن Src/Syk در مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt کاهش می‌دهد. PBM در سرکوب افزایش فسفوریلاسیون p38 موثر است. P38 همچنین به عنوان فعال‌کننده مسیر NF-kB پیش التهابی شناخته شده است. از این رو، دفسفوریلاسیون p38 در تخریب عصبی مفید است [۱۵۱].

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که لیزردرمانی کم‌توان با استفاده از نور قرمز تا مادون قرمز ($\lambda = 600-1070$ نانومتر) بر روی بافت‌های بدن، اثرات مفیدی در بسیاری از مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون دارد [۱۵۳-۱۵۲]. این مزایا عبارتند از، بازسازی فعالیت عصبی غیرطبیعی در گانگلیون‌های پایه، بهبود رفتار حرکتی و کاهش علائم بالینی، و همچنین افزایش بقای نورون‌های آسیب‌دیده در مدل‌های جهش ژنتیکی بیماری که فرآیند کلیدی در بیماری پارکینسون است و در حال حاضر توسط درمان‌های دارویی و جراحی مورد توجه قرار نمی‌گیرد [۱۵۴-۱۵۳]. نشانه‌های اولیه وجود دارد که نشان می‌دهد فوتوبیومدولاسیون اثرات مفیدی بر بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون دارد. چندین گزارش مورد بالینی از یک رویکرد ترانس جمجمه‌ای که از لیزر دستی یا دستگاه ساطع‌کننده نور (LED) یا کلاه ایمنی پوشانده شده با نوارهای LED استفاده کرده‌اند، وجود دارد. برای مثال در یک کارآزمایی بنیاد Quietmind، در یک بیمار مبتلا به پارکینسون پس از اعمال لیزر ۱۰۷۲ نانومتر در سر، حرکات بهبودیافته و لرزش نیز کاهش یافته بود. همچنین گزارش بالینی دیگری وجود دارد که نشان می‌دهد استفاده از دستگاه لیزر دستی حاکی از بهبود گفتار، شناخت، و راه‌رفتن در هشت بیمار پارکینسونی پس از استفاده دو هفته‌ای از فوتوبیومدولاسیون در سراسر سر از دستگاه لیزر است [۱۵۵]. علاوه بر این، در مطالعه‌ای بر روی

۱۱. نتیجه‌گیری

نشانه‌های استرس اکسیداتیو و سیتوکین‌های التهابی به خوبی ثابت شده است. با این حال به نظر می‌رسد یک اثر سیستمیک نیز وجود دارد که به موجب آن نوری که به بدن می‌رسد، می‌تواند به طور مثبتی برای بافت‌ها و اندام‌های دور مفید باشد. مزایای جالب PBM در برخی از بیماری‌های خودایمنی، نشان می‌دهد که این حوزه پتانسیل تحقیقات وسیع‌تر در آینده را داراست. با توجه به اینکه یکی از مزایای اصلی درمان با سلول‌های بنیادی آگزوزن اثر ضدالتهابی آنها است، ممکن است بین توانایی PBM برای فعال کردن و بسیج سلول‌های بنیادی و سلول‌های پیش‌ساز با اثر ضدالتهابی آن هم‌پوشانی وجود داشته باشد. با این حال کاربرد PBM در کاهش التهاب عصبی بر مغز و سیستم عصبی مرکزی و همچنین التهاب سیستمیک در بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع II، چاقی، بیماری آلزایمر، پارکینسون و بیماری‌های قلبی عروقی، نیازمند تحقیقات بیشتری است.

کاربردهای بالینی PBM در سال‌های اخیر به سرعت در حال افزایش است. درک مکانیسم اثر PBM در سطح مولکولی و سلولی، یک منطق علمی برای استفاده از آن برای بیماری‌های مختلف فراهم کرده است. بسیاری از بیماران از رویکردهای دارویی سنتی در مورد طیف وسیعی از بیماری‌های مزمن که با عوارض جانبی ناراحت‌کننده همراه هستند، سرخورده شده‌اند و برای درمان‌های طبیعی‌تر به داروهای مکمل و جایگزین روی آورده‌اند. فقدان اثرات نامطلوب گزارش شده در مورد PBM مشروط بر انتخاب مناسب پارامترهای لیزر درمانی، این استراتژی درمانی را بیش از پیش توسعه داده است. با این حال یکی از مهمترین مزایای PBM که اخیراً ظهور کرده است، اثرات ضدالتهابی بارز آن است. در حالی که مسیرهای پیام‌رسانی سلولی دقیقی که مسئول این عملکرد ضدالتهابی هستند، هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما مشخص شده است که مکانیسم‌های موضعی و سیستمیک در حال کار هستند. کاهش موضعی ادم و کاهش

References:

- Hoon C, Tianhong D, Sulbha K. S., Huang H., James D, Hamblin M. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*, 2012:516-33.
- Tamimi R, Khodadad M, Hesami T, Shojaei S, Eskandarian M, zamanlui S. Low power laser therapy: A new window in tissue engineering and reconstructive medicine. *Laser in medicine*, 1400:38-60.
- Ahrabi B, Rezaei Tavirani M, Sadat Khoramgah M, Noroozian M, Darabi S, Khoshsirat S, Abbaszadeh A. The Effect of Photobiomodulation Therapy on the Differentiation, Proliferation, and Migration of the Mesenchymal Stem Cell: A Review. *J Lasers Med Sci*, 2019:S96–S103.
- Hamblin R. Photobiomodulation for Traumatic Brain Injury and Stroke. *J Neurosci Res*, 2018:731–743.
- Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers* 2014:58–62.
- Arany P. Craniofacial wound healing with photobiomodulation therapy: new insights and current challenges. *J Dent Res*, 2016:977–984.
- Bortone F, Santos H, Albertini R, Pesquero JB, Costa S, Silva JA. Low level laser therapy modulates kinin receptors mRNA expression in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation. *Int Immunopharmacol*, 2008:206–210.
- Yu W, Naim J, Lanzafame R. Effects of photostimulation on wound healing in diabetic mice. *Lasers Surg Med*, 1997:56–63.
- Dadpay M, Sharifian Z, Bayat M, Bayat M, Dabbagh A. Effects of pulsed infra-red low level-laser irradiation on open skin wound healing of healthy and streptozotocin-induced diabetic rats by biomechanical evaluation. *J Photochem Photobiol B*, 2012:1–8.
- Woodruff LD, Bounkeo J, Brannon W, Dawes K, Barham C. The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. *Photomed Laser Surg*, 2004:241–247.
- Min H, Hyeong S, Jae W, Chang M, Jae H, Hyo G, Hyuk C. Phototherapy suppresses inflammation in human nucleus pulposus cells for intervertebral disc degeneration. *Lasers in Medical Science*, 2018:1055-1064.
- Jung E, Young J, Ki M, Sohn K, Jeong H. Wnt/b-Catenin and ERK Pathway Activation: A Possible Mechanism of Photobiomodulation Therapy With Light-Emitting Diodes that Regulate the Proliferation of Human Outer Root Sheath Cells. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2017: 940-947.
- Chen C, Wang C, Wang Y, Liao W, Hung C. Effects of Low-Level Laser Therapy on M1-Related Cytokine Expression in Monocytes via Histone Modification. *Mediators of Inflammation*, 2014:625048.
- Kan Y, Rongjia Z, Shihua W, Robert C. Low level laser (LLL) attenuate LPS-induced inflammatory responses in mesenchymal stem cells via the suppression of NF- κ B signaling pathway in vitro. *PLOS ONE*, 2017 .
- Nicolette N, Sandra M, Ayuk H. Expression of genes in normal fibroblast cells (WS1) in response to irradiation at 660 nm. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2014:146–152.
- Seung Y, Park K, Choi J, Kwon J, Park M, A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: Clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2007:51–67.
- Stheace K, Rodrigo F, Deise A, Regina C. The effect of low-level laser therapy (660 nm) on the gene expression involved in tissue repair. *Lasers Med Sci*, 2018:315–321.
- Yamaura M, Min Y, Irene E. Low level light effects on inflammatory cytokine production by rheumatoid arthritis synoviocytes. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2009: 282-290.
- Fullerton J, Gilroy D. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov*, 2016:551–67.
- Estella A, Judith C, Mallone L, Nicholas V, Rodrigo M. Inflammation: the link between

- comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 2018:276.
21. Nataliia P, Oleksandr S. Mesenchymal Stem Cells Anti-Inflammatory Activity in Rats: Proinflammatory Cytokines. *Journal of Inflammation Research*, 2020:293–301.
 22. Qinjun Z, Hongying R, Zhongchao H. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *Journal of Cellular Immunotherapy*, 2016:3-20.
 23. Elizabeth S, Jennifer G. The Potential of Mesenchymal Stem Cells to Treat Systemic Inflammation in Horses. *Frontiers in Veterinary Science*, 2020:507.
 24. Hao J, Li D, Yuping G, Henghun Z, Zhiguo S. Inflammatory Genes are Novel Prognostic Biomarkers for Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018:368-380.
 25. Naiqiang Z, Jingyi H, Yuanhao W, Geng L, Jinxin L, GuiYun M, Bin C, Youxin S. Identification of key genes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis based on bioinformatics analysis. *Medicine*, 2018:22.
 26. Tavares L, Negreiros-Lima G, Lima K, R e Silva P, Pinho V, Teixeira M, de Sousa L. Blame the signaling: role of cAMP for the resolution of inflammation. *Pharmacological Research*, 202:105030.
 27. Ruslan M. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *cell*, 2010:771-776.
 28. Justine N, Derek W. Resolution of acute inflammation bridges the gap between innate and adaptive immunity. *blood*, 2014:1748-1764.
 29. Ruslan M. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008:428–435.
 30. Ting L, Lingyun Z, Donghyun J, Shao-Cong S. NF-κB signaling in inflammation. 2017: 17023.
 31. Lee J, Chiang M, Chen P, Wang Y. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy on human periodontal ligament cells: in vitro study. *Lasers in Medical Science*, 2017:469-477.
 32. de Lima F, Moreira L, Villaverde A, Albertini R, Aimbire F. Low-level laser therapy (LLLT) acts as cAMP-elevating agent in acute respiratory distress syndrome. *Lasers Med Sci*, 2011:389–400.
 33. Klaczynski Anna S. Influence of photobiomodulation with blue light on the metabolism, proliferation and gene expression of human fibroblasts. *heiDOK*, 2019.
 34. Cotler H. The Use of Low Level Laser Therapy (LLLT) For Musculoskeletal Pain. *MOJ Orthop Rheumatol*, 2015:00068.
 35. Houeld N. Proceedings of the 2016 International Conference on Biomedical and Biological Engineering. *Advances in Biological Sciences Research*, 2016:2468-5747
 36. Hashmi J, Hamblin M.R. Role of Low-Level Laser Therapy in Neurorehabilitation. *PM R*, 2010:S292–S305.
 37. Khalid M, Ashok K, Noura A. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. *Lasers Med Sci*, 2012:237-49.
 38. Xiaoyang X, Xiufeng Z, Timon C, Hongying P. Low-Intensity Laser Irradiation Improves the Mitochondrial Dysfunction of C2C12 Induced by Electrical Stimulation. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2008:3.
 39. Margaret T, Whelan H. Photobiomodulation Directly Benefits Primary Neurons Functionally Inactivated by Toxins: ROLE OF CYTOCHROME c OXIDASE. *Biological Chemistry*, 2005:4761-4771.
 40. Nicolette H. Healing Effects of Photobiomodulation on Diabetic Wounds. *Appl. Sci*, 2019:5114.
 41. Zhang J, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 2007:27–37.
 42. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. *World Journal of Nephrology*, 2016:66–75.
 43. Cavaillon J. Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*, 2001:695–702.

44. Chen L, Deng H, Cui H. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 2017:7204-7218.
45. Fitzgerald K, O'Neill L, Gearing A, Callard R. *The Cytokine Factsbook* (2nd ed.). San Diego: Academic Press, 2001:2.
46. Sallam N, Laher I. Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016:7239639.
47. Foo A, Soong T, Yeo T, Lim K. Mitochondrial Dysfunction and Parkinson's Disease—Near-Infrared Photobiomodulation as a Potential Therapeutic Strategy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2020.
48. Bathini M, Raghushaker C, Mahato K. The Molecular Mechanisms of Action of Photobiomodulation Against Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2020:955–971.
49. Michael R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*, 2017:337-361.
50. Chen A, Huang Y, Sharma S. Effects of 810-nm laser on murine bone-marrow-derived dendritic cells. *Photomed Laser Surg*, 2011:383–389.
51. Hwang M, Shin J, Kim K.S. Low level light therapy modulates inflammatory mediators secreted by human annulus fibrosus cells during intervertebral disc degeneration in vitro. *Photochem Photobiol*, 2015:403–410.
52. Imaoka A, Zhang L, Kuboyama N. Reduction of IL-20 expression in rheumatoid arthritis by linear polarized infrared light irradiation. *Laser Ther*, 2014: 109–114.
53. Lim W, Choi H, Kim J. Anti-inflammatory effect of 635 nm irradiations on in vitro direct/indirect irradiation model. *J Oral Pathol Med*, 2015:94–102.
54. Choi H, Lim W, Kim I. Inflammatory cytokines are suppressed by light-emitting diode irradiation of *P. gingivalis* LPS-treated human gingival fibroblasts: inflammatory cytokine changes by LED irradiation. *Lasers Med Sci*, 2012: 459–467.
55. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci*, 2000:29–34.
56. Chen A, Huang Y, Arany P. Role of reactive oxygen species in low level light therapy. *Proc SPIE*, 2009:716502–716511.
57. Chen A, Arany P, Huang Y. Low-level laser therapy activates NF- κ B via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One*, 2011:e22453.
58. Huang Y, Chen A, Carroll J. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response*, 2009:358–383.
59. Huang Y, Sharma S, Carroll J. Biphasic dose response in low level light therapy—an update. *Dose Response*, 2011:602–618.
60. Tatmatsu-Rocha J, Ferraresi C, Hamblin M. Low-level laser therapy (904 nm) can increase collagen and reduce oxidative and nitrosative stress in diabetic wounded mouse skin. *J Photochem Photobiol B*, 2016:96–102.
61. De Marchi T, Leal Junior E, Bortoli C. Low-level laser therapy (LLLT) in human progressive-intensity running: effects on exercise performance, skeletal muscle status, and oxidative stress. *Lasers Med Sci*, 2012:231–236.
62. Fillipin L, Mauriz J, Vedovelli K. Low-level laser therapy (LLLT) prevents oxidative stress and reduces fibrosis in rat traumatized Achilles tendon. *Lasers Surg Med*, 2005:293–300.
63. Huang Y, Nagata K, Tedford C. Low-level laser therapy (LLLT) reduces oxidative stress in primary cortical neurons in vitro. *J Biophotonics*, 2013:829–838.
64. Martins D, Turnes B, Cidral-Filho F. Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: Role of interleukin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience*, 2016:485–495.
65. Rizzi C, Mauriz J, Freitas Corrêa D, Moreira A, Zettler C, Filippin L, González-Gallego, J.

- Effects of low-level laser therapy (LLLT) on the nuclear factor (NF)- κ B signaling pathway in traumatized muscle. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2006:704–713.
66. Le J, Chiang M, Chen P, Ho M, Lee H, Wang Y. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy on human periodontal ligament cells: in vitro study. *Lasers in Medical Science*, 2017:469–477.
 67. Raker V, Becker C, Steinbrink K. The cAMP Pathway as Therapeutic Target in Autoimmune and Inflammatory Diseases,” *Frontiers in Immunology*, 2016.
 68. Briken V, Mosser D. switching on arginase in M2 macrophages. *J Leukoc Biol*, 2011:839–841.
 69. Whyte C, Bishop E, Ruckerl D. Suppressor of cytokine signaling (SOCS)1 is a key determinant of differential macrophage activation and function. *J Leukoc Biol*, 2011:845–854.
 70. Fernandes K, Souza N, Mesquita-Ferrari R. Photobiomodulation with 660-nm and 780-nm laser on activated J774 macrophage-like cells: Effect on M1 inflammatory markers. *J Photochem Photobiol B*, 2015:344–351.
 71. Silva I, de Andrade S, de Faria A. Increase in the nitric oxide release without changes in cell viability of macrophages after laser therapy with 660 and 808 nm lasers. *Lasers Med Sci*, 2016:1855–1862.
 72. von Leden R, Cooney S, Ferrara T. 808 nm wavelength light induces a dose-dependent alteration in microglial polarization and resultant microglial induced neurite growth. *Lasers Surg Med*, 2013:253–263.
 73. Sousa K, de Santana A, Pedroso N. Photobiomodulation effects on gene and protein expression of proinflammatory chemokines and cytokines by J774 macrophages polarized to M1 phenotype. *Lasers Surg Med*, 2017:36.
 74. Matías M, João P, António M. Low-level laser therapy on skeletal muscle inflammation: evaluation of irradiation parameters. *J Biomed Opt*, 2014:98002.
 75. Shing Y, Victor C, Shanmugasundaram R, Shara W. Review on the Cellular Mechanisms of Low-Level Laser Therapy Use in Oncology. *Frontiers in Oncology*, 2020:255.
 76. Shing Y, Shara W. Anti-inflammatory effects of low-level laser in burn wound models in rats. *Front Oncol*, 2020:1255.
 77. Pinar A, Michael R. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*, 2013:41–52.
 78. Baltzer A, Ostapczuk M, Stosch D. Positive effects of low level laser therapy (LLLT) on Bouchard’s and Heberden’s osteoarthritis. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2016:498–504.
 79. Ganjeh S, Rezaeian Z, Mostamand J. Low Level Laser Therapy in Knee Osteoarthritis: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 2020:3433-3449.
 80. Stausholm M, Naterstad I, Joensen J, Lopes-Martins R Á, Bjordal J. 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*, 2019:e031142.
 81. Tomazoni S, Leal-Junior E, Pallotta R. 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*, 2017:101–8.
 82. Tomazoni S, Leal-Junior E, Frigo L. Isolated and combined effects of photobiomodulation therapy, topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and physical activity in the treatment of osteoarthritis induced by papain. *J Biomed Opt*, 2016:108001.
 83. Wang P, Liu C, Yang X. Effects of low-level laser therapy on joint pain, synovitis, anabolic, and catabolic factors in a progressive osteoarthritis rabbit model. *Lasers Med Sci*, 2014:1875–85.
 84. Pallotta R, Bjordal J, Frigo L. Infrared (810-nm) low-level laser therapy on rat experimental knee inflammation. *Lasers Med Sci*, 2012:71–8.
 85. Ana C. Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and

- on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. *Arthritis Res Ther*, 2013;R116.
86. Pyo S, Song W, Kim I, Park B, Kim C, Shin S, Chung I, Kim Y. Low-level laser therapy induces the expression of BMP-2, osteocalcin, and TGF-1 in hypoxic-cultured human osteoblasts. *Lasers Med. Sci*, 2013:543–550.
 87. Shaiane S. Isolated and combined effects of photobiomodulation therapy, topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and physical activity in the treatment of osteoarthritis induced by papain. *spie*, 2016:7.
 88. Macedo R. Kakehasi AM. de Andrade MVM (2016) Ação da IL33 na artrite reumatoide: contribuição para a fisiopatologia. *Rev Bras Reumatol*, 2016:451–457.
 89. Alves, A.C.A. and Carvalho, P.T.C., (2013), “Low-level laser therapy in different stages of rheumatoid arthritis : a histological study,” *Lasers Med Sci*, 28, 529–536.
 90. Salmeron J, Rahimi S, Navali A, Sadeghpour A. Medical diagnosis of rheumatoid arthritis using data driven PSO– FCM with scarce datasets. *Neurocomputing*, 2017:104–112.
 91. Clavel G, Valvason C, Yamaoka K. Relationship between angiogenesis and inflammation in experimental arthritis. *Eur Cytokine Netw*, 2006:202–210.
 92. Gazeau P, Alegria G, Devauchelle-pensec V. Memory B cells and response to abatacept in rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017: 166–176.
 93. Neves M, Retameiro A, Tavares A, Reginato A, Menolli R, Leal T, Bertolini G. Physical exercise and low-level laser therapy on the nociception and leukocyte migration of Wistar rats submitted to a model of rheumatoid arthritis. *Lasers in Medical Scienc*, 2019:1277-1287.
 94. Hwang M, Shin J, Kim K, Yoo C, Kim J, Choi H. Low Level Light Therapy Modulates Inflammatory Mediators Secreted by Human Annulus Fibrosus Cells during Intervertebral Disc Degeneration *In Vitro*. *Photochemistry and Photobiology*, 2015:403–410.
 95. Mirza S, Deyo R. Systematic review of randomized trials comparing lumbar fusion surgery to nonoperative care for treatment of chronic back pain,” *Spine*, 2007:816–823.
 96. Peng B, Yang Y. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine* 2006:560–566.
 97. Kapural L, Goldner J. Interventional pain management: when/what therapies are best for low back pain,” *Curr. Opin. Anaesthesiol*, 2005:569–575.
 98. Freemont A, Jayson M. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet*, 1997:178–181.
 99. dos Santos S, de Carvalho P. Comparative analysis of two low-level laser doses on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. *Lasers Med. Sci*, 2014:1051–1058.
 100. Basso F, de Souza Costa C. In vitro wound healing improvement by low-level laser therapy application in cultured gingival fibroblasts. *Int. J. Dent*, 2012:719452.
 101. Rochkind S, Drory M, Alon M. Laser phototherapy (780 nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: a randomized doubleblind placebo-controlled study. *Photomed. Laser Surg*, 2007:436–442.
 102. Byrnes K, Waynant I, Barna K, Smith R, Heckert H. Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury. *Lasers Surg. Med*, 2005:171–185.
 103. Frigo L, Lopes-Martins R. Low-level laser irradiation (InGaAlP-660 nm) increases fibroblast cell proliferation and reduces cell death in a dosedependent manner. *Photomed. Laser Surg*, 2010:S-151–S-156.
 104. Chen A, Blackwell T. Low-level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS ONE*, 2011:e22453.
 105. Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J. Biomed. Sci*, 2009:1– 16.
 106. Mohammed I, Kaka L. Promotion of regenerative processes in injured peripheral nerve induced by low-level laser therapy. *Photomed. Laser Surg*, 2007:107–111.

107. Kwag J, Kang O, Ryu H, Kim K, Jung B, Kim C. Effect of low-energy laser irradiation on the proliferation and gene expression of myoblast cells. *The Korean Society of Medical & Biological Engineering*, 2010:81–86.
108. Hwang M, Hyuk C. Phototherapy suppresses inflammation in human nucleus pulposus cells for intervertebral disc degeneration. *Lasers in Medical Science*, 2018:1055–1064.
109. Hwang, Hyuk C. Photobiomodulation on human annulus fibrosus cells during the intervertebral disk degeneration: extracellular matrix-modifying enzymes. *Lasers Med Sci*, 2016:767-77.
110. Hwang, Hyuk, C. Low level light therapy modulates inflammatory mediators secreted by human annulus fibrosus cells during intervertebral disc degeneration in vitro. *Photochem Photobiol*, 2015:403-10.
111. Lazarus G, Cooper D, Knighton D, Percoraro R, Rodeheaver G, Robson M. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen*, 1994:165-70.
112. Mock C, Haberal M. Confronting the global burden of burns: a WHO plan and a challenge,” *Burns*, 2009:615-7.
113. Kumar V. *Cotran pathologic basis of disease*. 8th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders, 2010.
114. Gore M, Akolekar D. Evaluation of banana leaf dressing for partial thickness burn wounds. *Burns*, 2003:487-92.
115. Khorasani G, Hosseinimehr S, Zamani P, Ghasemi M, Ahmadi A. The effect of saffron (*Crocus sativus*) extract for healing of second-degree burn wounds in rats. *Keio J Med*, 2008:190-5.
116. Dasu M, Cobb J, Laramie J, Barrow R. Gene expression profiles of livers from thermally injured rats. *Gene*, 2004:51-60.
117. Izamis M, Berthiaume F. Development of metabolic indicators of burn injury: Very Low Density Lipoprotein (VLDL) and acetoacetate are highly correlated to severity of burn injury in rats. *Metabolites*, 2012:458-78.
118. Noronha S, Noronha S, Klepp A, Gragnani A. Keratinocyte growth factor, interleukins (1 beta, 6, 8, 10, 12), and tumor necrosis factor alpha in culture medium of dermal fibroblast of burned patients. *Acta Cir Bras*, 2014:62-8.
119. Babcock G, Dugan A. The burn wound inflammatory response is influenced by midazolam. *Inflammation*, 2012:259-70.
120. Kubo H, Hayashi T, Ago K, Ogata, M. Temporal expression of wound healing-related genes in skin burn injury. *Leg Med (Tokyo)*, 2014:8-13.
121. Zhukov O, Mehed' F. N-stearoylethanolamine effect on the level of 11-hydroxycorticosteroids, cytokines IL-1, IL-6 and TNFalpha in rats with nonspecific inflammation caused by thermal burn of skin. *Ukr Biochem J*, 2014:88-97.
122. Martins F, Rennó A, Quintana H. Low-level laser therapy modulates musculoskeletal loss in a skin burn model in rats. *Acta Cir Bras* 2015:94-9.
123. Pallotta R, Marcos R. Infrared (810-nm) low-level laser therapy on rat experimental knee inflammation. *Lasers Med Sci*, 2012:71-8.
124. Corazza A, Jorge J, Kurachi C, Bagnato V. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. *Photomed Laser Surg*, 2007:102-6.
125. Valchinov E, Pallikarakis N. Design and testing of low intensity laser biostimulator. *Biomed Eng Online*, 2005:5.
126. Chiarotto G, Neves L, Mendonça F. Effects of laser irradiation (670-nm InGaP and 830-nm GaAlAs) on burn of second-degree in rats. *Lasers Med Sci*, 2014:1685-93.
127. de Moraes J, Vinaud M. Anti-inflammatory effect of low-intensity laser on the healing of third-degree burn wounds in rats. *Lasers Med Sci*, 2013:1169-76.
128. Brassolatti P, de Andrade A, Bossini P, Otterço, Parizotto N. Evaluation of the low-level laser therapy application parameters for skin burn treatment in experimental model: a systematic review. *Lasers in Medical Science*, 2018:1159–1169.
129. Gupta A, Keshri G, Yadav A, Gola S, Chauhan S, Salhan A, Bala Singh S. Superpulsed (Ga-As, 904 nm) low-level laser

- therapy (LLLT) attenuates inflammatory response and enhances healing of burn wounds. *Journal of Biophotonics*, 2014:489–501.
130. Anschau F, Webster J, Capra M, Stein A. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*, 2019:1053-1062.
 131. Ribeiro I, Limeira R. Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Environ Res Public Health*, 2017:1468–1475
 132. Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs*, 2011:e1–e16
 133. Curra M, Alberto L. Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite buccal. *Rev Integr*, 2018:1–9
 134. Genot-Klastersky M, wada. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and / or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients : results from two prospective studies. *Support Care Cancer*, 2008:1381–1387
 135. Otmani N, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent*, 2011:210–216.
 136. Bjordal J, LopesMartins R. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. *Supportive Care in Cancer* , 2011:1069–1077
 137. Rezk Allah S, Elshafi H, Alsirafy S. Effect of Low-Level Laser Therapy in Treatment of Chemotherapy Induced Oral Mucositis. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2019:125-130.
 138. Antunes H, Cabral E. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol*, 2013:297-302.
 139. Silva L, Silva G. The impact of low-level laser therapy on oral mucositis and quality of life in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation questionnaires. *Photomed Laser Surg*, 2015:357-63.
 140. Wu Y, Chen C, Chan Y. The outbreak of COVID-19: an overview. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2020:217–220.
 141. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*, 2020:353, 2020.
 142. Scott A, Mokmeli S, Mariana A. Adjunct low level laser therapy (LLLT) in a morbidly obese patient with severe COVID-19 pneumonia: A case report. *Can J Respir Ther*, 2020:52-56.
 143. Dai T, Gupta A, Huang Y, Yin R, Murray C, Vrahas M. Blue light rescues mice from potentially fatal *Pseudomonas aeruginosa* burn infection: efficacy, safety, and mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013:1238-1245.
 144. Bachmann B, Knuver-Hopf J, Lambrecht B, Mohr H. Target structures for HIV-1 inactivation by methylene blue and light. *J Med Virol*, 1995:172-178.
 145. Dai T, Gupta A, Murray C, Vrahas M, Tegos G, Hamblin M. Blue light for infectious diseases: Propionibacterium acnes, Helicobacter pylori, and beyond?. *Drug Resist Updat*, 2012:223-36.
 146. Sigman S, Mokmeli S, Monici M, Vetrici M. 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:e926779.
 147. Sigman S, Mokmeli S, Vetrici M. Adjunct low level laser therapy (LLLT) in a morbidly obese patient with severe COVID-19 pneumonia: A case report. *Can J Respir Ther*, 2020:52-56.
 148. Poewe W, Seppi K, Tanner C, Halliday G, Brundin P, Volkman J, Lang A. Parkinson disease,” *Nature Reviews Disease Primers*, 2017:17013.
 149. Maiti P, Manna J, Dunbar G. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson’s disease: targets for potential

- treatments. *Translational Neurodegeneration*, 2017:28.
150. Nissen S, Shrivastava K, Schulte C, Otzen D, Goldeck D, Berg D, Romero-Ramos M. Alterations in Blood Monocyte Functions in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2019:1711-1721.
151. Bathini M, Raghushaker C, Mahato K. The Molecular Mechanisms of Action of Photobiomodulation Against Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2020:955-971
- 152 Hamblin M. Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders. *BBA Clin*, 2016:113-124.
153. Mitrofanis J. Why and how does light therapy offer neuroprotection in Parkinson's disease?. *Neural Regen Res*, 2017:574-575.
154. Johnstone D, Moro C, Stone J, Benabid A, Mitrofanis J. Turning on lights to stop neurodegeneration: the potential of near infrared light therapy in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front Neurosci*, 2016:500.
155. Maloney R, Shanks S, Maloney J. The application of low-level laser therapy for the symptomatic care of late stage Parkinson's disease: a non-controlled, non-randomized study. In: *Am Soc Laser Med Surg Abs 30th ASLMS Conference*. Phoenix, USA, 2010.
156. Zhao G, Guo K, Dan J. 36 case analysis of Parkinson's disease treated by endonasal low energy He-Ne laser. *Qingdao Daxue Xuebao Yixue Ban*, 2003:398.
157. Burchman, M. Using photobiomodulation on a severe Parkinson's patient to enable extractions, root canal treatment, and partial denture fabrication. *J Laser Dent*, 2011:297-300.
158. Hamilton C, Hamilton D, Nicklason F, Mitrofanis J. Transcranial photobiomodulation therapy: observations from four movement disorder patients. In: *Photobiomodulation in the Brain*. San Diego, USA: Elsevier Academic Press, 2018.
159. Catherine H, David H, Frank N, Nabil E, Mitrofanis J. Exploring the use of transcranial photobiomodulation in Parkinson's disease patients. *Neural Regen Res*, 2018:1738-1740.