لیزر در پزشکی ۱۴۰۱/ دوره ۱۹ / شماره (۴) / صفحات ۸-۱.

مقاله پژوهشی

بررسی اثربخشی Photobiomodulation therapy بر تکثیر، مهاجرت و کلونی زایی سلول‌های فیبروبلاست در شرایط نرمال و دیابتی

درناز اله‌یاری[۱]
هدا کشمیری نقاب[۲]
نکیسا رضاخانی[۱*]

۱ گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده علوم و فناوری نوین ، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران،ایران

۲ گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاددانشگاهی علوم پزشکی تهران

نویسندهٔ‌مسئول: نکیسا رضاخانی

پست الکترونیکی:
Nakisarezakhani@ yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: یکی از شایع‌ترین عوارض مزمن دیابت، زخم پای دیابتی است. تاثیرات مهم زخم بر روی سلامت جسمی و روانی، محققان را برای یافتن درمان‌های کارآمد هدایت می‌کند. یکی از روش‌های درمان که در سال‌های اخیر توسعه یافته است لیزر کم‌توان است.

لیزر درمانی کم‌توان (LLLT) یک روش پزشکی است که برای درمان درد و سرعت‌بخشیدن به بهبود زخم استفاده می‌شود. لیزر کم‌توان باعث تغییر در روند بهبود در سطح سلولی می‌شود و آزادسازی فاکتورهای رشد از فیبروبلاست‌ها را افزایش می‌دهد، در نتیجه سبب تکثیر سلولی می‌شود. در این پژوهش اثر تابش لیزر کم‌توان بر روی روند تکثیر، مهاجرت و کلونی‌زایی سلول‌های نرمال و دیابتی فیبروبلاست انسان رده L929 مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات نشان می‌دهد استفاده از لیزر کم‌توان در دوز و مدت زمان مناسب می‌تواند نرخ اپیتلیال زایی را افزایش دهد و درنتیجه راه کار درمانی برای زخم‌های دیابتی باشد.

روش و بررسی: مطالعه آزمایشگاهی مداخله‌ای و در محیط In vitro آزمایشگاه کشت سلولی سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ انجام شد. ابتدا کشت سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان L929 در محیط کشت DMEM انجام شد.گروهی از سلول‌های کشت داده‌شده با قرارگرفتن در غلظت ۱۷ میلی مولار گلوکز به مدت ۲۴ ساعت دیابتی شدند. بعد از تیمار سلول‌های طبیعی و دیابتی با لیزر کم‌توان با دوز ۳ j/cm2 به صورت سه روز متوالی و هر روز یک بار به مدت سه دقیقه، میزان زنده‌مانی، تکثیر و مهاجرت سلولی را با روش تست MTT ، میکروسکوپ نوری اینورت و آزمون کلونی‌زایی بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج درمان زخم‌های ایجادشده در سلول‌های طبیعی و دیابتی با لیزر کم‌توان با دوز ۳ j/cm2 نشان داد که زنده‌مانی و تعداد کلنی‌های ایجادشده در سلول‌های مورد تابش قرارگرفته بیشتر بوده است و سلول‌هایی که تحت تابش قرار نگرفتند کمترین زنده‌مانی، مهاجرت در بهبود زخم را داشته‌اند.

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی می‌توان گفت که تابش لیزر کم‌توان باعث تغییرات در روند تکثیر سلولی می‌شود و استفاده از لیزر کم‌توان در دوز و مدت زمان مناسب می‌تواند در درمان زخم‌های دیابتی موثر باشد.

واژه‌های‌کلیدی: لیزر کم‌توان، بهبود زخم دیابتی، زنده‌مانی سلول، مهاجرت سلولی

مقـــدمه

دیابت شیرین نوعی بیماری متابولیکی است که در آن به دلیل نقص در تولید و کارایی هورمون انسولین، بدن قادر به تنظیم سطح گلوکز خون نیست، بنابراین دیابت باعث ایجاد عوارض در بدن می‌شود (۱). در سراسر جهان بیش از نیم‌میلیارد نفر درحال زندگی با دیابت هستند. طبق گزارشات فدراسیون جهانی دیابت (IDF) در سال ۲۰۱۹ شیوع جهانی دیابت ۹% یعنی ۴۶۳ میلیون بزرگسال و در سال۲۰۲۱ شیوع آن در افراد بین ۲۰-۷۹ سال ۱۰٫۵% یعنی ۵۳۶٫۶ میلیون نفر بوده است.گفته شده است که انتظار می‌رود تا سال ۲۰۴۵ این مقدار به ۱۲٫۲% یعنی ۷۸۳٫۲ میلیون نفر افزایش پیدا کند (۲). همچنین سازمان جهانی بهداشت (WHO) دیابت را هفتمین دلیل اولیه مرگ‌ومیر تا سال ۲۰۳۰ تخمین زده است (۳). دیابت دارای عوارض متعددی است و یکی از عوارض مهم و بلند مدت آن که به‌صورت مستقیم بر کیفیت زندگی بیماران دیابتی تاثیرگذار است، زخم‌های التیام ناپذیرهستند (۴). التیام زخم یک پروسه دقیق بیولوژیکی و مولکولی است که شامل مراحل مهاجرت سلولی، تکثیر سلولی و ماتریکس خارج سلولی (ECM) است. در افراد دیابتی پروسه بهبود زخم به دلایل استرس، کاهش اکسیژن رسانی، عفونت، کاهش گردش خون و اختلال در تکثیر و مهاجرت سلولی و همچنین اختلال در تولید فاکتورهای رشد نسبت به سلول‌های سالم دیرتر انجام می‌شود (۵). ناتوانی در بهبود زخم منجربه ایجاد زخم‌هایی می‌شود که مزمن و التیام‌ناپذیرهستند و درنهایت این عارضه باعث ایجاد بیماری زخم پای دیابتی (DFU) می‌شود. این نوع زخم یکی از عوارض جدی در افراد دیابتی است و تقریباً ۱/۴ بیماران دیابتی را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۶). این بیماری اگر به موقع تشخیص داده و درمان نشود، بیمار دچار عفونت‌شده و منجربه قطع عضو خواهد شد. معمولا درمان‌هایی که برای DFU انجام می‌شود به تنهایی موثر نبوده و درمان‌های مکمل مورد نیاز خواهد بود (۷). درمان‌های مکمل باید بدون درد، غیرتهاجمی و سریع باشند (۸). درمان‌هایی که اخیرا برای زخم‌های دیابتی انجام می‌شود، درمان‌هایی نظیر، اکسیژن‌تراپی، هیدروژل‌تراپی و لیزرتراپی هستند (۷). برای درمان فیزیکی سیستم‌های متنوعی وجود دارد که یکی از آنها سیستم LASER (Light amplification by stimulated emission of radiation)است. لیزردرمانی یک تکنیک درمانی مکمل است و در صورتی که از پارامترهای مناسب یعنی دوز تابش و مدت زمان تابش لیزر در آن به درستی استفاده شود می‌تواند به‌صورت بی‌خطر برای بیماران مورد استفاده قرارگیرد (۹). لیزردرمانی، یک تکنیک درمانی نسبتاً جدید بوده و لیزر سبب تحریک و تغییر فرآیند سلولی می‌شود و با تاثیر برروی تکثیر سلولی، تولید کلاژن و آزادسازی فاکتورهای رشد، باعث سرعت‌بخشیدن به روند التیام زخم دیابتی می‌شود (۱۰). به‌منظور تحریک سلول‌ها به کمک لیزر باید از طول موجی در بازه ۵۰۰-۱۲۰۰ نانومتر با انرژی 3 J/cm2 استفاده کرد (۱۱). در سال‌های اخیر درمان زخم‌ها توسط لیزر توجه بسیاری از محققان را جلب کرده است اما هنوز تحقیقات در این زمینه محدود هستند. ازاین‌رو در این تحقیق به بررسی اثر لیزر با طول موج ۶۶۰ نانومتر بر روی سلول‌های فیبروبلاست انسانی در محیط کشت با غلظت طبیعی گلوکز و در محیط کشت با غلظت بالای گلوکز پرداخته شد و سپس میزان مانایی، تکثیر و مهاجرت و کلونی‌زایی آنها مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

کشت سلولی

سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان (L929) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. به منظور کشت سلول‌ها از محیط کشت RPMI_1640(Gibco) حاوی ۱۰درصد سرم جنین گاوی و پن‌استرپ (Gibco)، استفاده شد. پس از قرارگیری سلول‌ها در پلیت‌های کشت، سلول‌ها در داخل انکوباتور با دمای ۳۷ درجه و رطوبت ۹۵ درصد قرار داده شدند. درصورت تغییر PH محیط کشت و یا زمانی که تراکم سلولی در هر پاساژ حدود ۸۰ درصد می‌گردید، سلول‌ها با Trypsin/EDTA ۲۵درصد در بافر فسفات نمکی (PBS) پاساژ داده می‌شدند. زمانی که سلول‌ها به رشد مناسب رسیدند، درصد حیات آنها با استفاده رنگ تریپان بلو و با کمک لام نئوبار

بررسی گردید. لازم به ذکر است که برای دیابتی‌نمودن سلول‌های فیبروبلاست، سلول‌ها در محیط کشت با غلظت ۱۷ میلی مولار گلوکز قرار داده شدند، بعد از ۲۴ ساعت و تا اتمام کار سلول‌ها در محلول غنی از گلوکز قرار گرفتند.

نحوه تابش لیزر

تابش لیزر با طول موج ۶۶۰ نانومتر و انرژی J/cm2 ۳ صورت گرفت. سلول‌های فیبروبلاست که در محیط کشت با غلظت طبیعی گلوکز کشت داده شده بودند، نیمی از این سلول‌ها لیزر دریافت کردند.و گروه دیگر، سلول‌های فیبروبلاست که در محیط کشت با غلظت بالای گلوکز کشت داده شده بودند (دیابتی) که نیمی از آنها تحت تابش لیزر قرار گرفتند.تابش لیزر به صورت۳ روز متوالی، هرروز یک بار در مدت ۳ دقیقه انجام گرفت.

تستMTT

تست MTT به منظور بررسی درصد زنده‌مانی (Viability) سلول‌ها تحت تابش لیزر و بدون تابش لیزر انجام گرفت. در این روش، آنزیم‌های دهیدروژناز در سلول‌های زنده با فعالیت آنزیمی منجربه تبدیل‌شدن نمک تترازولیوم به بلورهای فورمازان می‌شوند. میزان فورمازان تولیدشده متناسب با تعداد سلول‌های زنده خواهد بود. این تست در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انجام شد. در این تست، ابتدا محیط کشت سلول‌ها را خارج شد، سپس ۱۰۰ ماکرولیتر محلول MTT (Sigma USA) به چاهک‌ها اضافه شد و سلول‌ها به مدت دو ساعت انکوبه گردید. بعد از گذشت ۲ ساعت، محلول MTT از چاهک‌ها خارج شد و برای حل‌شدن بلورهای فورمازان تشکیل‌شده از ۱۰۰ ماکرولیتر حلال DMSO (Merck Germany) استفاده شد. درنهایت جذب محلول هر چاهک توسط دستگاه الایزاریدر در طول موج ۵۷۰ نانومتر مربوط به جذب رنگ MTT و ۶۳۰ نانومتر (مربوط به جذب زمینه) سنجیده شد.

بررسی مهاجرت سلول‌ها

به‌منظور بررسی میزان مهاجرت سلول‌ها در حضور تابش لیزر و بدون تابش لیزر، ابتدا در کف هر چاهک یک خراش ایجاد گردید، پس از تابش و انکوبه‌کردن سلول‌ها در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، میزان مهاجرت سلولی با محاسبه فاصله بین دولبه خراش و مقایسه گروه کنترل و تیمار صورت گرفت (۱۲) .

آزمون کلونی‌زایی(Colony assay)

این آزمون به منظور توانایی کلونی‌زایی سلول‌های فیبروبلاست مورد بررسی گردید. پس از اینکه سلول‌ها در فاز لگاریتمی قرار گرفتند، تعداد ۵۰۰،۷۰۰،۱۰۰۰،۱۵۰۰سلول کشت داده شدند. این تست در دو گروه انجام شد.

الف) سلول‌های فیبروبلاست در محیط کشت با غلظت طبیعی گلوکز تحت تابش لیزر و بدون تابش لیزر

ب) سلول‌های فیبروبلاست در محیط کشت با غلظت بالای گلوکز تحت تابش لیزر و بدون تابش لیزر

پرتودهی با طول موج ۶۶۰ نانومتر و با انرژی 3J/cm2 انجام شد. به منظور رویت کلنی‌ها با کمک میکروسکوپ نوری، کلونی‌ها توسط محلول فرمالدئید ۲ درصد (Merck Germany) به مدت ۱۵ دقیقه تثبیت شدند و پس از ۱۵ دقیقه رنگ‌آمیزی توسط رنگ با کریستال ویوله (Merck Germany) انجام شد. بعد از گذشت مدت زمان لازم برای تشکیل کلونی (۷ روز) راندمان کشت سلولی محاسبه گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی متغیرها از نرم‌افزارهای Excel و MATLAB و SPSS نسخه ۱۷ و از روش Test-T استفاده گردید و برای بررسی سنجش معنی داری از روش ANOVA استفاده شد.

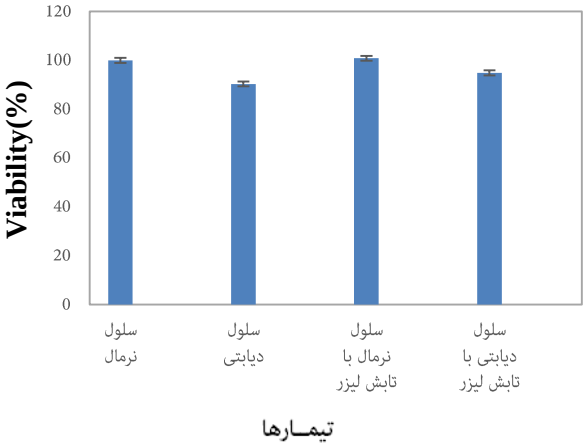
مواد و روش‌ها

بررسی بقای سلول‌ها با کمک تستMTT

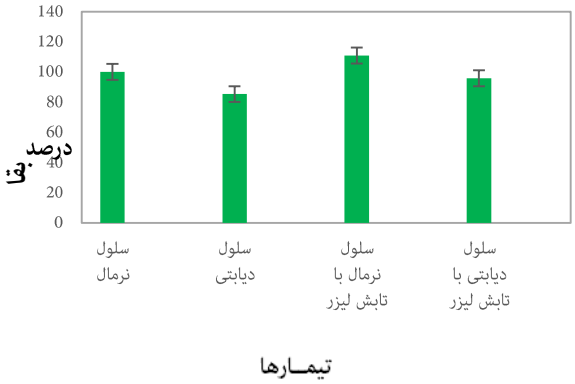
جهت بررسی اثر لیزر با طول موج ۶۶۰ نانومتر و انرژی J/cm2 ۳ بر روی میزان زنده‌مانی سلول‌های فیبروبلاست کشت داده شده در دو محیط کشت با غلظت طبیعی و با غلظت بالای گلوکز در سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت تست MTT انجام داده شد. اعداد به‌دست‌آمده توسط دستگاه الایزاریدر در ۳ روز متوالی، میزان زنده‌بودن هر گروه از سلول‌ها را نشان می‌دهد. همان‌طورکه در نمودارها مشخص است سلول‌های فیبروبلاست که در غلظت بالای

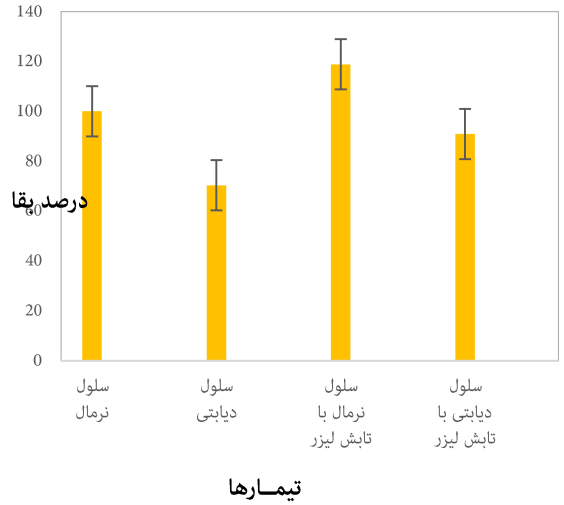
گلوکز کشت داده شدند، هنگامی که مورد تابش لیزر با طول موج ۶۶۰ نانومتر و انرژی J/cm2 ۳ قرار گرفتند، میزان زنده‌مانی (Viability) آنها به‌خصوص در روز های دوم و سوم بیشتر از گروه سلول‌هایی بوده است که در معرض تابش لیزر قرار نگرفته‌اند.

الف)



ب)

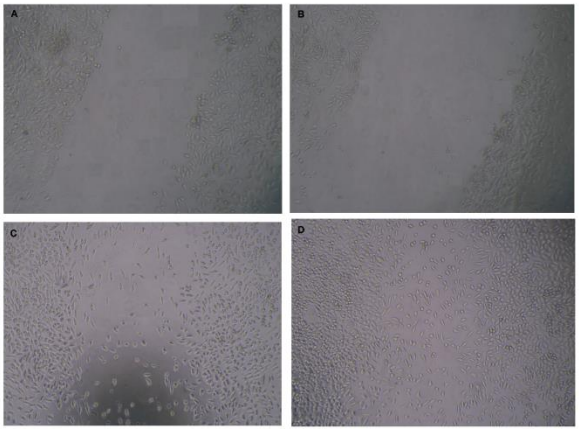




شکل ۱: نمودار ستونی مربوط به درصد بقای سلول‌های L929 در تیمارهای الف) ۲٤، ب) ٤٨ و ج) ۷۲ ساعت نشان داده شده است.

بررسی مهاجرت سلول‌ها

سلول‌های فیبروبلاست در محیط کشت با غلظت طبیعی گلوکز و با غلظت بالای گلوکز تحت تابش لیزر با طول موج ۶۶۰ نانومتر و انرژی ۳J/cm2 قرار گرفتند. برای بررسی میزان مهاجرت سلول‌ها و همچنین ترمیم زخم، فاصله خراش‌یافته مورد اندازه گیری قرار گرفت. تصاویر گرفته‌شده با میکروسکوپ اینورت در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل۲: A سلول‌های فیبروبلاست انسان که در حالت نرمال قرار دارند. B سلول‌های فیبروبلاست کشت داده شده در غلظت بالای گلوکز. C سلول‌های فیبروبلاست انسان که سه مرتبه تحت تابش لیزر قرار گرفتند.D سلول‌های فیبروبلاست کشت داده شده در غلظت بالای گلوکز که تحت تابش لیزر قرار گرفتند.

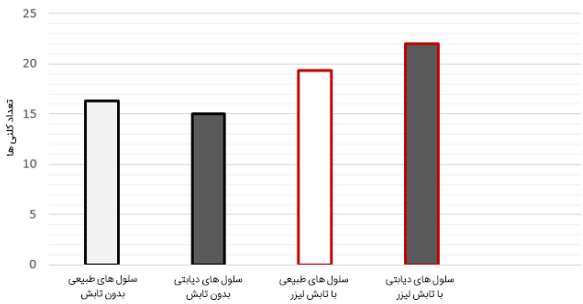
در مقایسه سلول‌های فیبروبلاستی که تحت تابش لیزر قرار گرفتند با گروهی از سلول‌های فیبروبلاست که تحت تابش لیزر قرار نگرفتند، مشاهده شد که مهاجرت سلول‌هایی که در معرض تابش لیزر قرار گرفته‌اند، بیشتر بوده است. در نمونه‌های که تحت تابش لیزر قرار گرفته بودند، میزان مهاجرت سلولی پیشرفت بیشتری نسبت به سلول‌هایی که در معرض پرتو لیزر قرار نگرفته‌اند، داشته است.

آزمون کلونی‌زایی

برای ارزیابی توانایی سلول‌های فیبروبلاست برای تشکیل کلنی‌های سلولی در حضور تابش لیزر و بدون تابش لیزر در دو غلظت طبیعی و بالای گلوکز از تست Colony assay استفاده کردیم. تعداد کلنی‌های تشکیل‌شده در هر گروه را در بازه‌های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت شمارش شد و بعد از انجام محاسبات اعداد به‌دست‌آمده را به صورت شکل ۳ رسم گردید. طبق نمودارهای به‌دست‌آمده سلول‌های فیبروبلاستی که سه مرتبه مورد تابش لیزر قرار گرفتند تعداد کلنی‌های بیشتری را نسبت به سلول‌هایی که در معرض تابش لیزر قرار نگرفتند، ایجاد کردند.

تعداد کلنی ها

	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۷۲ ساعت	میانگین
سلول های طبیعی بدون تابش	۱۵	۱۵	۱۹	۱۶/۳
سلول های دیابتی بدون تابش	۱۲	۱۴	۱۹	۱۵
سلول های طبیعی با تابش لیزر	۱۶	۱۷	۲۵	۱۹/۳
سلول های دیابتی با تابش لیزر	۱۸	۲۱	۲۷	۲۲



شکل ۳: سنجش توانایی کلونی‌زایی سلول‌هایL929 در حضور تابش لیزر و بدون تابش لیزر در دو غلظت طبیعی و بالای گلوکز

بحث

لیزرها دستگاه هایی هستند که تشعشات الکترومغناطیس تولید می‌کنند. لیزر کم‌توان یا (Low_Level_Laser (LLL ، نوع خاصی از لیزرها است که بر روی سیستم‌های بیولوژیکی تاثیر می‌گذارد (۱۳). از لیزر کم‌توان برای کاهش درد، التهاب و ادم، بهبود زخم، بهبود و جلوگیری از آسیب بافتی استفاده می‌شود و تقریباً ۴۰ سال از زمان اختراع لیزر شناخته شده است (۱۴). برطبق گزارشی که در سال ۲۰۲۱ با هدف ارزیابی میزان تاثیر لیزر کم‌توان بر زخم پای دیابتی (DFUs)انجام شد، ۴۱۳ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند و مشاهده شد که در بیمارانی که برای درمان آنها از لیزر استفاده‌شده میزان نرخ بهبودی زخم و مدت زمان بهبود زخم کاسته‌شده و درنتیجه لیزر کم‌توان توانسته است یک درمان کمکی موثر در تسریع بهبودی این بیماران در این پژوهش باشد(۱۵).درمقاله‌ای که در سال ۲۰۲۲ به چاپ رسید، آورده شده است که لیزر کم‌توان تاثیرات گسترده‌ای در درمان و پیشگیری بیماری‌ها دارد و یکی از این تاثیرات آن سرعت بخشیدن به روند بهبود زخم است (۱۶). برای بررسی نقش لیزر در زنده‌مانی، تکثیر و یکپارچگی غشای فیبروبلاست پوست زخمی انسان از لیزر هلیوم – نئون با طول موج ۶۳۲/۸ و با دوزهای ۰/۵، ۲/۵، ۱۰ و ۱۶ ژول بر سانتی‌متر مکعب در دو روز متوالی بر روی سلول‌های فیبروبلاست انسان انجام شد، نتایج به‌دست آمده در این پژوهش به این صورت بود که تابش لیزر با دوز j/cm2 ۵ فعالیت میتوکندریایی را تحریک می‌کند که منجربه روند طبیعی فعالیت‌های سلول می‌شود و نهایتاً تکثیر و مهاجرت سلولی را تحریک‌کرده و باعث سرعت‌بخشیدن به روند بهبود زخم می‌شود (۱۷). مشابه اطلاعاتی که ما در این مقاله کسب کردیم، در پژوهشی دیگر موش‌ها را با تزریق استرپتروزوتوسین به مدت ۳۰ روز دیابتی کرده بودند و بعد نمونه‌هایی از سلول‌های فیبروبلاست موش‌ها را در شرایط آزمایشگاهی (in vitro)تکثیر دادند و مجموعه دیگری را به‌عنوان کشت اندام، کشت دادند .سپس لیزر هلیوم _ نئون با انرژی j/cm2 ۴ _۰/۹ برروی نمونه‌ها اعمال کردند و در نهایت با بررسی اطلاعات به‌دست آمده از میکروسکوپ نوری و الکترونی و ارزیابی MTT ، به‌دست آمد که

لیزر کم‌توان به‌طور موثری باعث افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها در محیط آزمایشگاهی می‌شود (۱۸).میرزایی و همکارانش بر روی فیبروبلاست های پوست انسان پژوهش هایی انجام دادند، سلول‌های پوستی که در غلظت بالای گلوکز کشت داده شده بودند در ۳ روز متوالی مورد تابش لیزر با چگالی انرژیj/cm2 ۰/۵ ، ۱ و ۲ قرار دادند، سپس مشاهده کردند سلول‌های کشت داده‌شده در گلوکز با غلظت بالا رشد بیشتری نسبت به گروه شاهد داشتند (۱۹). در پژوهشی که در سال ۲۰۱۱ انجام شد مشخص شد که تابش لیزر با شدت کم بر رفتار سلول‌های مختلف تاثیر گذار است و لیزر با طول موج ۶۳۶نانومتر و انرژیj/cm2 ۵ باعث افزایش زنده‌مانی و تکثیر سلول‌ها می‌شود (۲۰). در پژوهشی جهت بررسی اثر لیزر کم‌توان در طول موج و دوزهای متفاوت بر استرس اکسیداتیو و پارامترهای فیبروژنز از موش به عنوان مدل استفاده گردید.در این پژوهش موش‌ها به پنج گروه تقسیم شدند.گروه کنترل (موش‌هایی با زخم بدون درمان سیستماتیک و موضعی)، گروهی از موش‌ها که زخمی به‌صورت دایره با قطر ۸ میلی‌متر به‌صورت جراحی در پشت آنها ایجاد کردند و آنها را برای درمان تحت تابش چهار لیزر متفاوت (لیزر HeNe با دوزهای ۱ و۳ ژول بر سانتی‌متر مربع، لیزر GaAs با دوزهای ۱ و۳ ژول بر سانتی‌متر مربع قرار دادند. موش‌ها ۲، ۱۲، ۲۴، ۴۸، ۷۲، ۹۶، ۱۲۰ ساعت بعد از ایجاد زخم پوستی تحت تابش لیزر قرار می‌گرفتند.درنهایت نتایج به‌دست آمده نشان داد که موش‌هایی که تحت تابش لیزر قرار گرفته بودند نتایج بهتری در کاهش اندازه زخم و افزایش تولید کلاژن داشته‌اند و همچنین لیزر کم‌توان احتمالاً ازطریق کاهش فاز التهابی و تحریک سنتز کلاژن در سرعت بخشیدن به روند التیام‌زخم موثر است(۲۱).Cotomacio و همکاران به‌منظور بررسی اثر لیزرتراپی بر موکوزیت‌دهانی القاءشده توسط (5_FU)5_Fluorouracil از سه لیزر با دوزهای ۰/۲۴، ۱ و ۱/۲ ژول و با طول موج ۶۶۰ نانومتر استفاده کردند. در این تحقیق از ۶۰ همستر به عنوان مدل استفاده شد. همسترها بعد از انجام آزمایش و قرار گرفتن درمعرض لیزر در روز ۷ و ۱۰ آزمایش کشته شدند و موکوزیت دهانی آنها برای آنالیز بافت‌شناسی (با میکروسکوپ نوری و رنگ‌آمیزی کلاژن)، ایمونوهیستوشیمی و مارکرهای بیوشیمیایی برداشته شد. نتایج به این صورت بود که در مقایسه پروتکل‌های درمانی موکوزیت دهانی القاءشده توسط 5_FU، گروهی که تحت درمان با انرژی کم(۰/۲۴ ژول) بودند، برطبق کاهش بیومارکرهای التهابی و ترمیم بافت رضایت‌بخش‌ترین نتایج را داده‌اند (۲۲). طبق پژوهش‌های گذشته و تحقیقات پیش‌رو مشخص گردید که استفاده از لیزر کم‌توان در دوز و مدت زمان مناسب، اپیتلیال‌زایی که شامل تکثیر و مهاجرت سلول‌های فیبروبلاست به جایگاه زخم می‌باشد را بهبود بخشد و لذا در درمان زخم‌های دیابتی موثر واقع شود.

References

1. Qteat, Haneen, and Mohammed Awad. "Using Hybrid Model of Particle Swarm Optimization and Multi-Layer Perceptron Neural Networks for Classification of Diabete." International Journal of Intelligent Engineering and Systems 14.3 (2021): 11-22.
2. Sun, Hong, et al. "IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045." Diabetes research and clinical practice (2021): 109119.
3. Alam, Saruar, et al. "Diabetes Mellitus: insights from epidemiology, biochemistry, risk factors, diagnosis, complications and comprehensive management." Diabetology 2.2 (2021): 36-50.
4. Peppa, Melpomeni, Panagiotis Stavroulakis, and Sotirios A. Raptis. "Advanced glycoxidation products and impaired diabetic wound healing." Wound Repair and Regeneration 17.4 (2009): 461-472.
5. Santos, Cristiana Maria dos, et al. "A systematic review and meta-analysis of the effects of low-level laser therapy in the treatment of diabetic foot ulcers." The international journal of lower extremity wounds 20.3 (2021): 198-207.
6. Dalirsani, Zohreh, et al. "Effects of diode low-level laser therapy on healing of tooth extraction sockets: a histopathological study in diabetic rats." Lasers in Medical Science (2021): 1-8.
7. Glover, Katie, et al. "3D bioprinted scaffolds for diabetic wound-healing applications." Drug Delivery and Translational Research (2022): 1-14.
8. Oyebode, Olajumoke, Nicolette Nadene Houreld, and Heidi Abrahamse. "Photobiomodulation in diabetic wound healing: A review of red and near-infrared wavelength applications." Cell Biochemistry and Function 39.5 (2021): 596-612.
9. Kamani, Ehsan. "End of amputation in diabetic healing wounds with the help of LLLT (low level laser therapy)." Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 1.3 (2021): 14.
10. Wan, Rou, et al. "Diabetic wound healing: The impact of diabetes on myofibroblast activity and its potential therapeutic treatments." Wound Repair and Regeneration 29.4 (2021): 573-581.
11. Pawar, Kuldeep B., et al. "Wound with diabetes: present scenario and future." Current Diabetes Reviews 17.2 (2021): 136-142..
12. Neghab, Hoda Keshmiri, Mohammad Hasan Soheilifar, and Gholamreza Esmaeeli Djavid. "An in vitro model for investigation of vitamin A effects on wound healing." (2021).
13. Maiman, Theodore H. "Stimulated optical radiation in ruby." (1960): 493-494.
14. Farivar, Shirin, Talieh Malekshahabi, and Reza Shiari. "Biological effects of low level laser therapy." Journal of lasers in medical sciences 5.2 (2014): 58.
15. Huang, Jing, et al. "The effect of low- level laser therapy on diabetic foot ulcers: A meta-analysis of randomised controlled trials." International wound journal 18.6 (2021): 763-776.
16. Sharipova, G. I. "LIGHT AND LASER RADIATION IN MEDICINE." EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE 2.1 (2022): 36-41.
17. Hawkins, Denise H., and Heidi Abrahamse. "The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation." Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery 38.1 (2006): 74-83.
18. Mirzaei, Mansoreh, et al. "Effect of low-level laser therapy on skin fibroblasts of streptozotocin-diabetic rats." Photomedicine and Laser Surgery 25.6 (2007): 519-525.

19. Esmaeelinejad M, Bayat M, Darbandi H, Bayat M, Mosaffa N. The effects of low-level laser irradiation on cellular viability and proliferation of human skin fibroblasts cultured in high glucose mediums. Lasers Med Sci. 2014 Jan;29(1):121-9. doi: 10.1007/s10103-013-1289-2. Epub 2013 Mar 2. PMID: 23455657.
20. de Villiers, Jennifer Anne, Nicolette Nadene Houreld, and Heidi Abrahamse. "Influence of low intensity laser irradiation on isolated human adipose derived stem cells over 72 hours and their differentiation potential into smooth muscle cells using retinoic acid." Stem Cell Reviews and Reports 7.4 (2011): 869-882.
21. Silveira, Paulo Cesar Lock, et al. "Effects of low-power laser irradiation (LPLI) at different wavelengths and doses on oxidative stress and fibrogenesis parameters in an animal model of wound healing." Lasers in medical science 26.1 (2011): 125-131.
22. Cotomacio, Claudia C., et al. "Wound healing process with different photobiomodulation therapy protocols to treat 5-FU-induced oral mucositis in hamsters." Archives of Oral Biology 131 (2021): 105250.