لیزرپزشکی؛ ۱۳۹۰، دورهٔ ۸، شمارهٔ ۳، صفحات:۴۱-۳۴.

نامه به سردبیر

مروری بر مکانیسم‌های اثرگذاری لیزر کم‌توان بر ترمیم زخم پوستی

مه‌سا حسینی صنعتی[۱]
گیتی ترکمان[۲]

[۱]دانشجوی دکترای فیزیوتراپی، گروه فیزیوتراپی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۲]دانشیار گروه فیزیوتراپی، گروه فیزیوتراپی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

نویسنده* مسئول: گیتی ترکمان ، تلفن ۰۲۱-۸۸۰۰۶۵۴۴
پست الکترونیک:torkamg@modares.ac.ir

مقدمه

استفاده از لیزر کم‌توان به‌عنوان یک درمان فوتونی جهت تحریک یا تسریع ترمیم زخم از دههٔ ۱۹۷۰ با مقالهٔ Mester و همکاران آغاز و پس از آن مطالعات زیادی در رابطه با آثار آن در ترمیم زخم انجام شده است. در سال‌های ابتدایی استفاده از لیزر در ترمیم زخم، لیزرهای نور قرمز He_Ne [۳-۱] و آرگون [۲،۴ و ۵] در مطالعات مورد توجه بوده و طول موج (He_Ne)۶۳۲/۸ نانومتر به‌عنوان مؤثرترین طول موج در ترمیم زخم پوستی معرفی و در بیشتر مطالعات به‌کار گرفته شده است [۳-۱و۶].

امروزه، با ورود لیزرهای با طول موج‌های بالاتر و near infrared، محدودهٔ ۱۰۰۰-۶۰۰ نانومتر و با توان ۵-۵۰۰mW و شدت j/cm^2 ۱-۴ دارای اثر درمانی مناسب ذکر می‌شود [۱،۷ و ۸] . لیزرهای کم‌توان با شدت کم، تغییرات دمایی ناچیزی، کمتر از ۰/۷۵- ۰/۵ سانتی‌گراد، در سطح بافت ایجاد می‌کنند. این تغییر اندک دما نمی‌تواند مبین تعامل لیزر و بافت در پروسه‌های درمانی باشد [۸].

بررسی تعامل لیزر و بافت از مباحث بسیار پراهمیت در حیطهٔ درمان است و بسیاری از مطالعات In vitro [۶و۱۳-۹] سعی در شناخت این تعامل داشته‌اند تا دلایل اثرگذاری لیزر در ترمیم زخم را توجیه نمایند. مهم‌ترین مکانیسم‌های مطرح‌شده در این حیطه شامل اثر لیزر کم‌توان بر کوتاه‌کردن مرحلهٔ التهاب بافت و تسریع در شروع مرحلهٔ تکثیر سلولی[۲،۳،۷و۱۶-۱۴]، اثر ضد باکتریال[۱۸-۱۵]، اثر بر عملکرد میتوکندری سلول[۱۲-۹و ۲۱-۱۹]، افزایش خونرسانی بافت[۳،۹،۲۲-۱۳و۲۴] و روند تغییرات پتانسیل غشاء سلول[۲۱، ۲۵و۲۶] است که نهایتاً می‌تواند سبب تسریع در بسته‌شدن زخم پوستی[۳۳-۲۵] باشد.

در این مطالعه سعی شده‌است مهم‌ترین مکانیسم‌های احتمالی مطرح‌شده در رابطه با تعامل بافت و لیزر کم‌توان با استناد به مطالعات انجام‌شده بررسی گردد. بدیهی است که دیدگاه مقالهٔ حاضر مرور مطالعات انجام‌شده در حیطهٔ ترمیم زخم نیست بلکه هدف بیان مکانیسم‌های تأثیر لیزر کم‌توان در تسریع پدیدهٔ ترمیم با تمرکز بر ترمیم زخم پوستی است که بیشتر در مقالات مورد توجه بوده است. شناخت تعامل لیزر و بافت به کاربرد هدفمند و دقیق این مدالیتی پرارزش در حیطهٔ تحقیقات پایه و بالینی کمک خواهدکرد.

مکانیسم‌های اثر لیزر کم‌توان بر ترمیم زخم پوستی

۱. اثر لیزر کم‌توان بر التهاب

مرحلهٔ التهابی[۱] از تجمع سلول‌های التهابی مختلف (ازجمله PNL[۲]، ماکروفاژ، لنفوسیت) و مواد شیمیایی ترشح‌شده از آن‌ها شکل می‌گیرد، این مرحله در پاسخ به نیاز برای ازبین‌بردن بافت‌های نکروز و عفونت‌ها تشدید می‌شود[۹]. نقطهٔ آغازین ترمیم، مرحلهٔ التهابی است که با هجوم سلول‌های التهابی و انواع سیتوکینین‌ها به بافت آسیب‌دیده آغاز می‌شود[۳۴]. در بسیاری از مطالعات که اثر لیزر بر کاهش پدیدهٔ التهاب همواره مورد توجه آن‌ها بوده، کاهش سلول‌های التهابی و به‌دنبال آن کاهش طول

[1] Inflammatory phase
[2] Polymorphonuclear leukocytes

زمان مرحلهٔ التهاب در آن‌ها نسبت به گروه کنترل گزارش شده است[۲،۳،۷،۱۴و۱۵]. Demir تأثیر لیزردرمانی را در فاز حاد زخم پوستی با استفاده از روش‌های بافت‌شناسی مطالعه کرد و نشان داد که لیزر منجر به کاهش تعداد ماکروفاژ گردید[۱۵]. بیات و همکاران نیز نتیجه گرفتند که لیزر درمانی با لیزر گالیوم- آلومینیوم- آرسنایدمنجر به کاهش تعداد مونوسیت‌ها و به‌دنبال آن کاهش التهاب در مراحل ابتدایی ترمیم می‌شود[۱۶].

گزارش‌های درمانی در رابطه با اثر لیزر در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به‌عنوان یک نوع از بیماری‌های التهابی بیان می‌کند که لیزر منجر به تسکین درد و کاهش التهاب در بیماران می‌گردد به‌طوری‌که تابش لیزر بر سلول‌های ساینوویال بیماران RA منجر به کاهش معنادار در اینترلوکین 1β به‌دنبال لیزر درمانی شد[۱۰].

همان‌طورکه قبلاً اشاره شد، مرحلهٔ التهابی جزء جدانشدنی پدیدهٔ ترمیم است و حضور سلول‌ها و سیتوکینین‌های کاتابولیک مانند اینترلوکین‌ها و سیتوکینین‌های آنابولیک مثل فاکتورهای رشد، زاییدهٔ این مرحله از ترمیم هستند که تضعیف یا مهار نقش آن‌ها نه‌تنها به نفع تسریع ترمیم نیست بلکه روند ترمیم را نیز به مخاطره خواهد انداخت. اگر بر نقش لیزر در کاهش دورهٔ التهاب اشاره شده بر شروع سریع‌تر مرحلهٔ متعاقب آن تأکید شده است[۳۴] زیرا در این صورت است که بستر زخم برای ساخت سلول‌ها و فیبرهای کلاژن آماده می‌شود و پدیده‌های انقباض زخم و رگ‌زایی و نهایتاً ترمیم رخ می‌دهد. البته باید توجه داشت که در کنار مطالعات تأییدکنندهٔ این مکانیسم احتمالی، برخی گزارش‌ها نیز بی‌تأثیربودن لیزر بر مرحلهٔ التهاب زخم را مطرح کرده‌اند و به این مکانیسم با تردید نگریسته اند[۳۷-۳۵].

هرچند تفاوت در روش مطالعه، in vivo و in vitro بودن و ویژگی‌های توان، فرکانس، دانسیتهٔ انرژی و زمان تابش می‌تواند از عوامل مهم در پراکندگی نتایج باشد اما به‌هرحال کوتاه‌کردن پروسهٔ التهاب و تسریع در آغاز مرحلهٔ تکثیر سلولی از مهم‌ترین مکانیسم‌های اثر لیزر کم‌توان در ترمیم زخم پوستی است.

۲. اثر ضد باکتریال لیزر کم توان

این اثر لیزر یکی دیگر از مکانیسم‌های درمانی اشاره‌شده‌است که با اثر ضد التهابی آن هم‌خوانی دارد به‌گونه‌ای که ممکن است لیزر با ازبین‌بردن باکتری‌ها طول مدت التهاب بافت را کوتاه نماید و به‌دنبال آن التهاب در ناحیهٔ درمانی کاهش یابد[۱۵و۲۶]. گزارش شده‌است که لیزر کم‌توان با مهار تکثیر باکتری‌ها و تحریک فعالیت فاگوسیتوزی لوکوسیت‌ها در شرایط in vitro منجر به مهار شرایط عفونی بافت و کاهش التهاب می‌شود[۱۷]. Demir نیز در مطالعهٔ خود نتیجه گرفت که لیزر منجر به افزایش تعداد گلبول‌های سفید چندهسته‌ای(که جهت پاک‌سازی بافت ترشح می‌شود)می‌گردد[۱۵]. بیات و همکاران نیز در مطالعهٔ خود نتیجه گرفتند که لیزر کم‌توان هلیوم- نئون دارای اثر ضدباکتریال در زخم سوختگی درجه‌سه می‌باشد[۲۲].

Ferreira نیز در مطالعهٔ خود اثر لیزر کم‌توان He-Ne با شدت $3J/cm^2$ را بر زخم عفونی‌شده Paracoccidioidomycotic بررسی کرد. در این مطالعه لیزر درمانی در روزهای ۷، ۸ و۹ بعد از عفونی‌شدن انجام گرفت و از زخم‌ها در روز دهم نمونه‌برداری شد. نتایج نشان داد که در گروه درمانی علاوه بر کاهش سطح زخم، میزان ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود[۱۸].

۳. اثر لیزر کم توان بر تکثیر سلولی و افزایش سنتز کلاژن

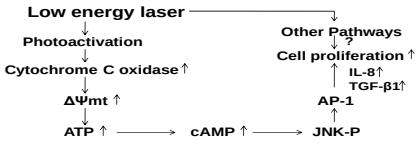
در بسیاری از مطالعات به افزایش تکثیر سلول‌های مختلف بافت پس از لیزردرمانی به عنوان مکانیسم اثر لیزر بر بافت اشاره شده است[۳،۲۷،۳۸و۳۹]. برای بررسی میزان تکثیر سلولی ناشی از درمان، تعداد سلول‌ها با استفاده از روش شمارش سلولی بررسی می‌شوند[۲۵]. پروتئین کلاژن که به‌طور عمده از سلول‌های فیبروبلاست ساخته می‌شود، منجر به استحکام و قدرت کششی بافت می‌گردد تولید کلاژن در مرحلهٔ تکثیر سلولی[3] صورت می‌گیرد. باید اشاره کرد که استحکام و قدرت کششی بافت نه‌تنها به میزان فیبرهای کلاژن، بلکه بیشتر به پیوستگی و سازمان‌بندی فیبرهای کلاژن و تشکیل اتصالات زنجیره‌ای عرضی بین فیلامان‌ها بستگی دارد. این وقایع طی مراحلی به نام‌های شکل‌گیری مجدد[4] و بلوغ[5] رخ می‌دهد. در مطالعات جهت بررسی میزان شکل‌گیری و بلوغ بافت، معمولاً از روش تنسیومتری استفاده می‌شود[۳،۲۵،۲۸و۴۱].

دررابطه با اثر لیزر بر میزان تکثیر سلول‌های فیبروبلاست، میزان کلاژن آزادشده در بافت و سازمان‌بندی فیبرهای کلاژن مطالعات زیادی صورت‌گرفته‌است. Pereira و همکاران در سال ۲۰۰۲ در برزیل، تغییرات سنتز پروکلاژن‌ها را در سلول‌های بالغ فیبروبلاست به‌دنبال تابش لیزر کم‌توان با طول موج ۹۰۴ نانومتر با دانسیتهٔ انرژی J/cm^2 ۵-۳ در دورهٔ ۶-۱ روزه بررسی کردند و نتیجه گرفتند که تابش لیـزر با شـــدت J/cm^2 ۴ و ۳ تعداد

[3]Proliferation phase
[4]Remodeling Phase
[5]Maturation

سلول‌ها را ۳ تا ۶ برابر گروه کنترل افزایش داد ولی در سنتز پروکلاژن‌ها تأثیری نداشت[۶].

Hu و همکاران در مطالعهٔ خود اثر لیزر کم‌توان He-Ne بر تعداد سلول‌های ملانومای متاستاتیک Line A2058 را نیز بررسی نمودند و طبق شکل ۱ نتیجه‌گیری نمودند که تکثیر سلولی یکی از اهداف اصلی در ترمیم زخم است و ممکن است به‌ترتیب از طریق افزایش سیتوکروم c اکسیداز[۶]، افزایش اختلاف پتانسیل غشای میتوکندری، ATP[۷] ، cAMP[۸] و مسیر JNK[۹]، افزایش یابـد[۹] .



شکل۱: یکی از مکانیسم‌های افزایش پرولیفراسیون در سلول‌های ملانومای A2058 پس از لیزردرمانی با لیزر He-Ne [۹]

Damir و همکاران در مطالعات جداگانه‌ای به افزایش تعـــداد فیبروبلاست‌ها در فاز تکثیر سلولی نسبت به گروه کنترل پس از لیزر درمانی اشاره نمودند [۱۵]. بیات و همکاران نیز به افزایش تعـــداد فیبروبلاست‌ها و بهبود حداکثر تنشن بافت[۱۰] پس از لیزردرمانی با لیزر کم‌توان ۷۸۰ نانومتر اشاره کردند[۴۰].

Reddy در سال ۲۰۰۳ اثر دو لیزر کم‌توان He-Ne و Ga-As را با شدت $1 J/cm^2$ و ۵ روز در هفته، به مدت سه هفته، بر زخم جراحی دیابتی Rat بررسی کرد. او نتیجه گرفت که هر دو نوع لیزر منجر به بهبود ویژگی‌های بیومکانیکال و میزان کلاژن تولیدشده می‌گردند. Reddy در این مطالعه نتیجه گرفت که اثر لیزر هلیوم-نئون بر پارامترهای بیومکانیکال به‌طور مشخص بیشتر از لیزر گالیوم-آرسناید است[۳۹]. Stadler و همکاران نیز در مطالعه‌ای افزایش قدرت کششی بافت را پس از لیزردرمانی با لیزر با طول موج ۸۳۰ نانومتر در موش‌های مادهٔ دیابتی گزارش نمودند[۴۱].

Abergel و همکـــاران اثر لیزر He-Ne و Ga-As با شدت‌های مختلف برروی کشت فیبروبلاست‌ها بررسی کردند. آن‌ها افزایش میزان تولید کلاژن توسط فیبروبلاست‌ها را در هر دو گروه لیزردرمانی نسبت به گروه کنترل گزارش کردند[۴۲].

در سال ۲۰۰۷، Akio Yasukava و همکاران نیز اثر لیزر He-Ne را بر زخم جراحی Rat بررسی کردند و افزایش معنی‌دار در قدرت کششی بافت و تشکیل فیبر کلاژن و پیوستگی بافت در گروه لیزر با توان ۱۷ mW را نسبت به گروه کنترل گزارش کردند[۳]. حسینی و همکاران نیز در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که دو نوع لیزرHe-Ne و Ga-As منجر به بهبود ویژگی‌های بیومکانیکال به‌دنبال یک‌دوره درمان ده‌روزه به‌صورت یک‌روز درمیان می‌شود و نتیجه‌گیری نمودند که این رویداد احتمالاً به دلیل اثر لیزر بر افزایش تولید کلاژن‌ها است[۲۸].

Carvalho و همکاران نیز در مطالعه‌ای اثر لیزر He-Ne را بر زخم ناشی از جراحی موش صحرایی بررسی کردند و افزایش میزان کلاژن در زخم دیابتی و غیر دیابتی را در نمونه‌های تحت درمان با لیزر نسبت به زخم سمت مقابل به‌عنوان گروه کنترل به‌دست آوردند. آن‌ها گزارش نمودند که این اختلاف می‌تواند نشان شروع زودتر مرحلهٔ بلوغ در گروه لیزردرمانی باشد[۴۳].

Ikeuchi نیز در مطالعهٔ خود که اثر لیزر را برروی زخم ناشی از جراحی بررسی کرد، نتیجه گرفت که در روز ۱۴ بعد از ایجاد زخم، بافت اسکار در گروه درمان نسبت به گروه کنترل بالغ‌تر است[۴۴].

همسو با نتیجهٔ مطالعهٔ Najashima و همکاران در رابطه با مکانیسم لیزردرمانی به‌نظر می‌رسد که با دلایل ذکرشده (تسریع در مرحلهٔ التهابی و آغاز تکثیر سلولی و تحریک فیبروبلاست‌ها) لیزر کمتوان می‌تواند با ملایم کردن واکنش‌های التهابی، منجر به شروع زودتر فاز پرولیفراسیون و درنتیجه افزایش فیبرهای کلاژن شود[۳]. در بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی و بالینی که بر تسریع ترمیم تأکید کرده‌اند، دلیل اثرگذاری لیزر را نقش آن در مرحلهٔ تکثیر سلولی دانسته‌اند که یا مستقیماً یا به‌صورت مطالعات بافت‌شناسی حضور سلول‌های فیبروبلاست و فیبرهای کلاژن به‌صورت کمّی یا کیفی بررسی[۶،۱۵،۳۹،۴۲و۴۳] و یا به‌صورت عملکردی قدرت مکانیکی زخم یا اندازه‌گیری مقاومت کششی بافت بررسی شده است[۳۹،۲۸،۳و۴۱]، اما به‌هرحال درمورد نقش لیزرهای کم‌توان در پدیدهٔ سنتز، اتفاق نظر بیشتری وجود دارد. حضور فیبروبلاست‌ها نه‌تنها در پدیدهٔ ساخت کلاژن و قدرت مکانیکی زخم مؤثر است، بلکه با شکل‌گیری میوفیبروبلاست‌ها می‌تواند سبب انقباض سطح زخم و تسریع در بسته‌شدن آن شود.

---

[۶] یکی از آنزیم‌های مهم آخرین مرحلهٔ زنجیرهٔ تنفسی در میتوکندری

[7] Adenosine Three Phosphate

[۸] مولکول اقتباس‌شده از ATP است که در بسیاری از پروسه‌های بیولوژیک نقش مهمی دارد و در سنتز DNA و RNA به‌کار می‌رود[۹].

[۹] Jun N-terminal kinase: پروتئینی است که باعث افزایش بیان ژن جهت پرولیفراسیون و آنژیوژنز می‌شود و دراین مسیر TGF-β1 و IL-8 افزایش می‌یابد که به‌دنبال آن پرولیفراسیون بیشتر می‌شود[۹].

[10] Maximum stress

هرچند برخی محققان بسته‌شدن سطح زخم را معیار مناسبی جهت بررسی ترمیم نمی‌دانند[۲۵و۲۸]، اما در مطالعات زیادی تأثیر درمان لیزر بر اندازهٔ سطح زخم مورد بررسی قرار گرفته است[۲۵،۲۷و۳۰] .

Bernes و همکاران نیز در نتایج مطالعهٔ خود تسریع بسته‌شدن سطح زخم در مدل حیوانی پس از ۴ روز متوالی لیـــزردرمانی با لیـــزر He-Ne را ذکر کردند[۳۰]. Hopkins و همکاران [۲۷]، Simunovic و همکاران[۳۱]، Al Watban و همکاران[۳۲]و Bisht [۳۳] در مطالعات جداگانه‌ای که برروی نمونه‌های انسانی انجام دادند، تسریع بسته‌شدن سطح زخم را پس از لیزردرمانی با هلیوم-نئون گزارش کردند. حسینی و همکاران[۲۸] نیز در مطالعهٔ خود نتیجه گرفتند که دو لیزر He-Ne و Ga-As منجر به تسریع در بسته‌شدن سطح زخم در زخم تمام ضخامت موش صحرایی می‌شود.

در مطالعات مختلفی که اثر لیزر بر ترمیم زخم را بررسی کرده‌اند، کاهش طول زمان فاز التهاب پس از لیزردرمانی نسبت به گروه کنترل گزارش شده است[۲،۳،۷،۱۴و۱۵]. این کاهش در زمان فاز التهابی می‌تواند منجر به تسریع در ورود به فازهای تکثیر سلولی و بلوغ شود که یکی از نتایج آن می‌تواند بسته‌شدن سریع‌تر سطح زخم باشد.

Pourreau-Schneider و همکاران تغییر فیبروبلاست به میوفیبروبلاست را پس از تابش لیزر He-Ne گزارش کردند. میو فیبروبلاست علاوه بر ترشح کلاژن و فاکتورهای رشد به‌طور مستقیم دارای اثر انقباضی است که منجر به انقباض زخم و بسته شدن آن می‌گردد[۴۵]. البته Moulin و همکاران اثر پروسهٔ انقباضی در بسته‌شدن زخم را در پوست انسان کمتر از سایر پستانداران ذکر کردند[۴۶].

توجه به این نکته ضروری است که کاهش سطح زخم نمی‌تواند یک مکانیسم مستقل در تسریع پدیدهٔ ترمیم محسوب شود زیرا تغییر سطح زخم معلول حوادث مرحلهٔ التهابی و بخصوص مرحلهٔ تکثیر سلولی است. احتمالاً کوتاه شدن مرحلهٔ التهابی پس از کاربرد لیزر[۲،۳، ۷، ۱۴و۱۵] است که منجر به تسریع در ورود فاز تکثیر سلولی و بلوغ می‌شود و بسته‌شدن سطح زخم می‌تواند نتیجهٔ این وقایع باشد. البته اندازه‌گیری سطح زخم به روش‌های ساده مانند اندازه‌گیری قطر زخم یا سطح‌سنجی آن و تصویربرداری دیجیتال و محاسبهٔ نرم‌افزاری سطح زخم، محقق را در ارزیابی اثر درمانی یاری می‌رساند بخصوص اینکه بسته‌شدن رویهٔ زخم، محیط در حال ترمیم را از تهاجم عوامل عفونت‌زا حفظ خواهد کرد.

۴. **اثر لیزر کم‌توان بر عملکرد میتوکندری سلول**

Karu در سال ۱۹۸۹، جذب نور تک‌رنگ قابل دید و NIR[11] به‌وسیلهٔ ترکیبات زنجیرهٔ تنفسی میتوکندری را مطرح کرد [۴۷]. دیواره داخلی غشاء میتوکندری از ۵ کمپلکس پروتئین سرتاسری تشکیل شده است:

NADH dehydrogenase (Complex1)، Succinatedehydrogenase (Complex2)، Cytochrome c reductase (Complex 3) (complex، Cytochrome c oxidase 4) ATP synthase (Complex5) و دو مولکـــول Ubiquinone و Cytochrome c که الکترون‌ها را از یک کمپـــلکس به کمپلکس بعدی هدایـــت می‌کنند. Oxidase Cytochromeدر سلول‌های پستانداران به‌عنوان جذب‌کنندهٔ اصلـی نور Red -NIR[11] ذکر شده است [۲].

Bakeea و همکاران در سال ۱۹۹۳، در مطالعهٔ خود مشاهده کردند که تابش لیزر He-Ne بر سلول‌های لنفوسیت خون انسان منجر به ایجاد میتوکندری‌های غول‌پیکر[12] در سلول می‌شود محققان این عامل را علت تشدید متابولیسم انرژی دانستند[۱۹]. به‌نظر می‌رسد افزایش رادیکال‌هایی مانند OH^- و $O2^-$ نشان‌دهندهٔ افزایش فعالیت زنجیرهٔ تنفسی میتوکندری است به‌طوری‌که تولید این مولکول‌ها به‌دلیل ازدست‌دادن یک الکترون از مولکول‌های O_2 و OH می‌باشد و استفاده از آن‌ها در چرخهٔ انتقال الکترونی است [۱۱]. افزایش میزان O^{2-} در سلول که به‌دنبال آن میزان H_2O_2 نیز افزایش می‌یابد، به‌طور ثانویه منجر به افزایش Ca^{+2}، افزایش PH (قلیایی شدن[13])، افزایش فعالیت پمپ Na^+/H^+، افزایش آنزیم ATPase و تغییر در عبورومرور Na^+-Ca^{2+} در سلول می‌شود[۲۱]. Pastore و همکاران و Fedoseyeva و همکاران در مطالعات جداگانه‌ای اثر لیزر He-Ne بر آنزیم Cytochrome c oxidase را بررسی کردند و نتیجه گرفتند که لیزر منجر به افزایش اکسیداسیون Cytochrome c و انتقال الکترون می‌گردد[۱۲و۲۱]. جذب فوتون در مولکول منجر به ایجاد حالت تحریکی در سلول می‌شود و بنابراین واکنش‌های انتقال الکترون را تسریع می‌کند، انتقال بیشتر الکترون باعث افزایش تولید ATP می‌شود که آن نیز فعالیت پمپ‌های پروتونی از جمله Na^+/H^+ و Ca^{2+}/Na^+ را افزایش می‌دهد[۹،۱۲و۲۱].

[11] Near Infra Red
[12] Giant Mitochondria
[13] Alkalization

Hu و همکاران در مطالعه خود اثر لیزر کم‌توان He-Ne بر سلول‌های ملانومای متاستاتیک Line A2058 را بررسی کردند و نتیجه‌گیری نمودند که لیزر منجر به افزایش آنزیم سیتوکروم c اکسیداز[۱۴]، اختلاف پتانسیل غشای میتوکندری و ATP نسبت به گروه کنترل می‌شود [۹].

Silveira و همکاران در سال ۲۰۰۷، در مطالعه‌ای که برروی۲۰ Wistar Rat انجام دادند، نتیجه گرفتند که لیزر کم‌تـــوان Ga-As باعث افزایش معنی‌دار میزان فعالیت کمپلکس ۲ و ۴ زنجیرهٔ تنفسی نسبت به گروه کنترل می‌شود، آن‌ها نتیجه گرفتند که لیزر کم‌توان Ga-As با تحریک میتوکندری، پرولیفراسیون و فعالیت‌های سلولی را افزایش می‌دهد[۴۸]. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه Karu در سال ۱۹۹۵ که نشان داد لیزر He-Ne با افزایش فعالیت کمپلکس ۲ و ۴ زنجیرهٔ تنفسی میتوکندری، منجر به افزایش تولید ATP می‌شود، مطابقت داشت[۴۹]. همان‌گونه‌که اشاره شد، مدارک و شواهد بسیاری در رابطه با تأیید اثرگذاری لیزر کم‌توان بر روندهای میتوکندریایی در مقالات وجود دارد، نقش میتوکندری به‌عنوان تأمین‌کنندهٔ اساسی انرژی سلول در شرایط زیستی از اهمیت بالایی برخوردار است و فیزیولوژی ترمیم بدون مشارکت فعال این جزء سلولی ناممکن خواهد بود. به‌همین دلیل اثر تابش لیزر بر اجزاء زنجیرهٔ تنفسی در میتوکندری در برخی مطالعات مورد توجه بوده است[۲، ۹، ۱۲، ۲۱، ۴۸و ۴۹]. هرچند هنوز در زمینهٔ مطالعات بالینی و بررسی ارتباط فعالیت سیتوکروم‌ها تغییر عملکرد پمپ‌های یونی و افزایش ATP و رادیکال‌های آزاد با پدیدهٔ ترمیم و مراحل مختلف آن سؤالات زیادی وجود دارد.

۵. اثر لیزر کم‌توان بر پدیدهٔ رگزایی

گسترش عروق[۱۵] جدید قسمت ضروری ترمیم است که با ایجاد جریان خون در محل آسیب، نکروز ایسکمیک را محدود می‌کند و اجازهٔ ترمیم می‌دهد. نئوواسکولاریزاسیون، ذخیرهٔ اکسیژن بافت، تغذیه و رشد سلول را تأمین می‌کند و با افزایش میزان متابولیسم، سنتز، تقسیم و مهاجرت سلولی را افزایش می‌دهد[۲۳]. بیات و همکاران به افزایش متوسط عروق خونی بافت ترمیم‌یافتهٔ زخم سوختگی درجهٔ سه که با لیزر هلیوم-نئون درمان شده بود، اشاره کردند[۲۲]. گسترش عروق جدید به‌دنبال افزایش فاکتورهای عروقی بخصوص FGF و VEGF پس از تابش لیزر کم‌توان اتفاق می‌افتد[۲۳ و ۵۰]. VEGF[۱۶] به‌عنوان یکی از فاکتورهای رشد که از سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست، Smooth muscle cell، پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها ترشح می‌شود و با تحریک اپی‌تلیالیزاسیون و Deposition کلاژن‌ها و نقش مهم آن در مهاجرت سلول‌های ماکروفاژ و مونوسیت به بافت مورد ترمیم، منجر به تسریع روند ترمیم می‌شود و از طرفی در شکل‌گیری بافت گرانوله از طریق رگ‌زایی در موضع زخم و افزایش نفوذپذیری در دیوارهٔ عروق محل زخم و آنژیوژنز نقش اساسی دارد[۱۳و۵۰]. فاکتورهای دیگر از جملـــه BFGF[۱۷] و TGF-β[۱۸] نیز منجر به تحریک گسترش عروق جدید می‌شود [۲۴].

نشـــان داده‌شده‌است که در زخم حیوانی، ایسکمی باعث افزایش بیان mRNA VEGF به میزان ۷-۵ برابر پوست غیر ایسکمیک می‌گردد [۲۴]. Hu و همکاران در مطالعهٔ خود اثر لیزر کم‌توان He-Ne بر سلول‌های ملانومای متاستاتیک A2058 Line را بررسی کرد. نتایج نشان داد که میزان IL-8[۱۹] و[۲۰] TGF-β1 به‌دنبال تابش لیزر افزایش می‌یابد[۹].

Kipshidze و همکاران در سال ۲۰۰۱، با بررسی لیزر کم‌توان He_Ne با شدت‌های ۰/۱-۶/۳ J/cm^2 در یک جلسه بر سلول‌های فیبروبلاست و SMC[۲۱] که از عروق کرونـــری انسان جدا شـده بود، میزان آزادشدن VEGF را بررســـی کردند و نتیجه گرفتند که میزان این افزایـــش بسته به شدت لیزر متفاوت است. آن‌ها در فیبروبلاسـت با دانسیتهٔ انرژی $2/1J/cm^2$ (۲۰ دقیقه) و در S.M.C با دانسیتهٔ انرژی $0/5J/cm^2$ (۵ دقیقه) بیشترین افزایش نسبت به گروه کنترل را گزارش کردند[۱۳].

Ferreira و همکاران در سال ۲۰۰۸، اثر لیزر He-Ne را بر زخم دچار عفونت Paracoccidomyocotic مطالعه کردند. نتایج آزمایش‌ها نشان داد که در گروه کنترل فاکتور VEGF فقط در قسمت کوچکی از مرکز زخم دیده شد درحالی‌که در گروه لیزردرمانی در اطراف عروق قسمت‌های مختلف زخم وجود داشت. آن‌ها نتیجه گرفتند که لیزردرمانی منجر به درمان این عفونت و افزایش میزان VEGF و تسریع ترمیم زخم می گردد[۱۸].

---

[۱۴] یکی از آنزیم‌های مهم آخرین مرحلهٔ زنجیرهٔ تنفسی در میتوکندری

[15] Angiogenesis factor

[16] Vascular Endothelial Growth Factor

[17] Basic Fibroblast Growth Factor

[18] Transforming Growth Factor β

[۱۹] Interleukin 8: یـــکی از فاکتورهای رشد اتوکرین در میتوکنـــدری است که اثر آن در افزایش رشد سلول‌های تومور گزارش شده است.

[20] Transforming Growth Factor β

[21] Smooth Muscle Cell

همانگونه که Kami و همکاران[۳] در مطالعهٔ خود دررابطه‌با لیزر کم‌توان درمانی به اثر کاهندگی واکنش‌های التهابی و به‌دنبال آن افزایش آنژیوژنز اشاره نموده‌اند، شاید بتوان گفت بدین طریق ممکن است لیزر کم‌توان جریان خون ناحیه را افزایش دهد و روند ترمیم تسریع شود[۳].

۶. اثر لیزر بر پتانسیل غشاء سلول

دررابطه با مکانیسم اثر لیزر بر بافت، اشاره شده‌است که جذب فوتون‌ها در سلول منجر به افزایش فعالیت زنجیرهٔ تنفسی در میتوکندری می‌گردد که نتیجهٔ آن افزایش ATP سلول است و به‌دنبال آن فعالیت پمپ‌های انتقال یونی فعال (با مصرف انرژی) از جمله Na^+/H^+، Ca^{2+}/Na^+و Na^+/K^+ افزایش می‌یابد[۲۱]. حسینی و همکاران نشان‌دادند که هر دو لیزر He-Ne و Ga-As منجر به تغییرات روند پتانسیل آسیب می‌گردد و درنهایت سبب تسریع در رسیدن پتانسیل آسیب به پتانسیل پایه می‌شود[۲۶].

چنین مطالعاتی ممکن است بتواند با این نظریه که به‌دنبال تابش لیزر، میزان آزاد شدن Ca^{2+} از میتوکندری به سیتوپلاسم افزایش می‌یابد، همسو باشد[۲۶].

تابش لیزر پرتوان مقدار Ca^{2+} سیتوپلاسم را افزایش می‌دهد به‌طوری‌که منجر به افزایش فشار اسمزی سیتوپلاسم می‌شود که در ادامه، سلول آب زیادی جذب می‌کند و منفجر می‌شود، لذا بدین طریق لیزر پرتوان منجر به تخریب سلولی می‌گردد. اشاره شده است که این روند با شدت کمتر در بافت به‌دنبال تابش لیزر کم‌توان روی می‌دهد و این افزایش میزان Ca^{2+} داخل سلولی منجر به افزایش میتوز و پرولیفراسیون سلولی می‌گردد[۲۶و۲۵] که در ادامه میزان ATP سلول افزایش می‌یابد و پمپ‌های انتقال یونی فعال، فعال می‌شوند و تغییرات در پتانسیل غشاء روی می‌دهد[۲۱]. علی‌رغم شناخت پدیدهٔ پتانسیل آسیب، مطالعات بسیار محدودی در ارتباط با اثر میدان‌های الکتریکی و الکترومغناطیسی بر این پتانسیل طبیعی انجام شده است. اندازه‌گیری پتانسیل بافت بخصوص اگر به‌صورت سطحی و غیر جراحی باشد، می‌تواند انعکاس‌دهندهٔ حوادث سلول و بافت در حال ترمیم باشد، زیرا هرگونه تغییر پتانسیل در فضای زخم، ویژگی‌های هادی حجمی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که این در سطح زخم قابل ثبت خواهد بود. بدیهی است که رسیدن پتانسیل مثبت آسیب(پس از جراحت ایجاد شده) به میزان پایهٔ بافت سالم، متغیر مناسبی برای پیش‌بینی ترمیم خواهد بود.

نتیجه گیری

هدف از این نوشتار بیان مکانیسم‌های مطرح‌شده درزمینهٔ اثربخشی لیزرهای کم‌توان در ترمیم زخم بوده است. اینکه لیزر در تسریع زخم مؤثر است، در کتب علمی با استناد به مطالعات انجام شده، آمده است. اما برای تعیین مکانیسم‌های دقیق لیزر در پدیدهٔ ترمیم که ناشی از تعامل این پرتوها با بافت است و کاربرد هدفمند این مودالیتی در حیطه بالینی، باید مطالعات دقیق آزمایشگاهی به‌صورت میان‌رشته‌ای طراحی شود تا اثر فیزیکی-شیمیایی لیزر بر عملکرد سلولی و اجزای آن در پدیدهٔ ترمیم به‌صورت همزمان بررسی گردد. بدیهی است خلأ موجود در این مطالعات است که تعریف ویژگی‌های بهینهٔ درمانی را برای متخصصان بالینی دشوار نموده است.

References

1. Sobavko JF, Alster TS. Efficiency of Low Level Laser Therapy for chronic cutaneous ulceration in human: A review & discussion. Dermatologic Surgury 2008; 34: 991-1000.
2. Gul NY, Topal A, Cangul IT, Yanik K. The effects of topical tripeptide copper complex & Helium-Neon laser on wound healing. ESVD & ACVD 2007; 19: 7-19.
3. Yasukawa A, Ohrui H, Koyama Y, Nagai M, Takakuda K. The effect of low reactive _ low level laser therapy (LLLT) with Helium _ Neon laser on operative wound healing in rat model . JVMS 2007; 69(8): 799-806.
4. Al-Watban FAH, Zhang XY. Comparison of Wound Healing Process Using Argon and Krypton Lasers. Clinical Laser Med & Surg. 1997, 15(5): 209-15.
5. Hutschenreiter KJG, Waidelich HD. Effect of Low—Power Density Laser Radiation on Healing of Open Skin Wounds in Rats. Arch Surg. 1981; 116(3): 293-6.
6. Pereira AN, Eduardo CDP, Matsone E, Marques MM. Effect of low _ power laser irradiation on cell growth & procollagen

synthesis of cultured fibroblast. Laser Surg & Med 2002; 31: 263-7.
7. Papillion P, valiulis J, Cunningham M, Simolke E, Veillon D, Mukherjee D. The effects of & 10mm diode laser irradiation on healing of full thickness skin wound in rats. WHS 2004; 16(12).
8. Jeffrey R. Low energy laser therapy: Controverses and new research finding. Laser Surg Med 1989(9); 1: 1-5.
9. Hu W, Wang J, Yu C, Lan CE, Chen G, Yu H. Helium-Neon laser irradiation Stimulates Cell Proliferation through Photostimulatory effects in mitochondria, Journal of Investigative Dermatology 2007; 127: 2048-57.
10. Ito Y. Effect of laser irradiation on PGE2 and IL-1β production in cultured Rheumatoid Synoval cell. St Marianna Med J 1990; 18: 643-5.
11. Forman HJ, Boveris A. Superoxide radicals and Hydrogen peroxide in Mitochondria. A pryor (Ed.), Free radicals in Biology, Academic press, New York 1982; 5: 65-90.
12. Pastore D, Greco M, Pssarella S. Specific helium-neon laser sensitivity of purified cytochrome c oxidase, Int J Radiat Biol 2000; 76: 863-70.
13. Kipshidz N, Nikolaychic V, Keelan MH, Shankar LR, Khanna A, Kornowski R. Low power helium-neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor & promotes growth of endothelial cells in vitro. Laser in Surgery & Medicine 2001; 28: 355-64.
14. Schindle A, Heinz G, Schindle M, Schon H, Schindle L. Systemic effects of low intensity laser irradiation on microcirculation in patients with diabetic Microangiopathy. Micro Vascular Research 2002; 64: 240-5.
15. Demir H, Balay H, Kirnap M. A comparative study of the effects of electrical stimulation & laser treatment on experimental wound healing in rats. Journal of rehabilitation Research & development 2004; 41: 147-54.
16. Bayat M,GolMohammadi MGH, Rezaei FAS. Effects of low-power gallium aluminium arsenide laser irradiation on the mast cells of skin wounds in rats. Iranian J of derma: 2006; 8(6 (34)): 475-81.
17. Cumming J, Kloth LC, McCulloch JM, Feedar J.Role of light in wound healing. Wound healing: alternative in management. Philadelphia: FA Davis Co; 1990. 278-94.
18. Ferreira MC, Gameiro J, Nagib PR, Bitro VN, Vasconcellos ED, Verinaud L. Effect of Low Intensity Helium-Neon(He-Ne) Laser Irradiation on Experimental Paracoccidioidomycotic wound healing dynamic. Photochem Photo Boil 2008.
19. Bakeeva LE, Manteifel VM, Rodichev EB, Karu TI. Formation of giant mitochondria in human lymphocytes after He-Ne laser irradiation. Molec.Biol(Moscow) 1993; 27: 608-17.
20. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells.J. Photochem.Photobiol.B:Biol 1999; 49: 1-17.
21. Hamblin MR, Deidova TN. Mechanism of Low Level Light Therapy, SPIE 2006; 6140.
22. Bayat M, Vasheghani MM, Razavi N. LLLT has antibacterial and angiogenic properties in burns. J Photochem Photobiol B. 2006.
23. Salate A, Barbosa G, Gaspar P, Koeke P, Parizotto N, Benze B. Effect of In-Ga-Al --P Diode Laser Irradiation on Angiogenesis in partial ruptures of Achilles Tendon in rats. Photomedicine and Laser Surgery 2005; 23(5): 470-5.
24. Zhang F, Lei MP, Oswald TM, Pang Y, Blain B, Cai Z.W. The effect of vascular endothelial growth factor on the healing of ischemic skin wounds. The British Association of Plastic Surgeons 2003; 56: 334-41.
25. Hawkins D, Abrahamse H. Laboratory methods for evaluating the effect of low level laser therapy(LLLT) in wound healing.African journal of biomedical research 2005; 8: 1-14.
26. Hoseini Sanati M, Torkaman G, Hedayati M, Mokhtari. Effect of Ga-As (904nm) and He-Ne (632.8 nm) laser on injury potential of skin full-thickness wound. J PHOTOCH PHOTOBIO B;103(2): 180-5.
27. Hopkins JT, Mcloda TY, Seegmiller JG, Baxter GD. Low Level Laser Therapy facilitates superficial wound healing in human: A Tripl - Blind, Sham Controlled Study. Journal of Athletic training 2004 ; 39(3): 223-9.
28. Hoseini Sanati M, Torkaman G, Hedayati M, Mokhtari M.Effect of Ga-As (904nm) and He-Ne (632.8nm) laser on the improvement of biomechanical characteristics recovery in full thickness wound. Lasers in Med 2010; 7(1).
29. Zsebik B, Symonowicz K, Saleh Y, Ziolkowski P, Bronowicz A, Vereb G. Photodynamic

therapy combined with acysteine proteinase inhibitor synergistically decrease VEGF production and promote tumor necrosis in a rat mammary carcinoma. Cell Proliferati on 2007; 40: 38-49.
30. Junior A, Vieira B, Andrade L, Aarestrup F. Effects of low-level laser therapy on progress of wound healing in human: the contribution of in vitro an in vivo experimental studies. J Vase Bras 2007; 6(3): 258-66.
31. Simunovic Z, Ivankovich AD , Depolo A. Wound healing of animal and human body sport and traffic accident injuries using low-level laser therapy treatment: a randomized clinical study of seventy-four patients with control group. journal of clinhcal laser medicine and surgery 2000; 18(2): 67-73.
32. Al-Watban F, Bernard LA. Therapeutic photons in wound healing. Global healthcare 2002: 1-10.
33. Bisht D, Gupta SC, Misra V. Effect of low intensity laser radiation on healing of open skin wounds in rats. Indian J Mec Res.1994; 100: 43-6.
34. Duraine G, Neu CP, Chan SM, Komovopoulos K, Jun RK, Redd AH. Regulation of the friction coefficient of articular cartilage by TGF-beta1 and IL-1beta. J Orthop Res. 2009; 27(2): 249-56.
35. Anneroth G, Hall G, Ryden H, Zetterqvist L. The effect of Low-energy infra-red laser radiation on wound healing in rats. Br J Oral Maxillofac Surg. 1988; 26(1): 12-7.
36. Petersen SL, Botes C, Olivier A, Guthrie AJ. The effect of low level laser therapy on wound healing in horses. Equine Vet J. 1999; 31(3): 228-31.
37. In de Braekt MM, van Alphen FA, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC. Effect of low level laser therapy on wound healing after palatal surgery in beagle dogs. Lasers Surg Med. 1991; 11(5): 462-70.
38. Reddy GK. Comparsion of the photostimulatory effects of visible He_Ne & infrared Ga_As laser on healing impaired diabetic rat wounds. Laser in Surgery & Medicine 2003; 33: 344-51.
39. Pugliese LS, Medrado AP, Reis SRA, Andrade ZA. The influence of low level laser therapy on biomodulation of collagen and elastic fibers. Pesqui Odontol Bras. 2003; 17(4): 307-13.
40. Bayat M, Azari A, Golmohammadi MG. Effects of 780-nm Low-Level Laser Therapy with a Pulsed Gallium Aluminum Arsenide Laser on the Healing of a Surgically Induced Open Skin Wound of Rat. Photomed and Laser Surg. 2010; 28(4): 465-70.
41. Stadler I, Lanzafame RJ, Evans R, Narayan V, Dailey B, Buehner N, Naim JO. 830-nm irradiation increases the wound tensile strength in a diabetic murine model. Lasers Surg Med. 2001; 28(3): 220-6.
42. Abergel RP, Lyons RF. White RA, Dwyer RM, Castel JC, Uitto J. Biostimulation of wound healing in vivo by a helium-neon laser, Ann Plast Surg 1987; 18: 47-50.
43. Carvalho PTC, De Carvalho C, Mazzer N, Dos Reis F, Belchior ACG, Silva IS. Analysis of the influence of low-power He_Ne laser on the healing of skin wounds in diabetic & non diabetic rats. Acta Cirurica Brasileira 2006; 21(3): 177-83.
44. Ilkeuchi S,Ohsaka F, Asanami A, Nomoto T. Effects of low power He-Ne laser on the healing of full-thickness skin defects. Laser Dent 1989; 2; 85-9.
45. Pourreau-Schneider N, Ahmed A, Soudry M. Helium-neon laser treatment transforms fibroblasts into myofibroblast. Am J Pathol 1990; 137: 171-8.
46. Moulin V, Auger F A, Garrel D, Germain L. Role of wound healing myofibroblasts on re-epithelialization of human skin. Burns 2000; 26: 2-12.
47. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. Health Phys 1989; 56: 691-704.
48. Silveira P, Streck E, Pinho R. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low level laser therapy. Journal of Photochemistry and Photobiology 2007; 86: 279-82.
49. Karu T. Interaction of monochromatic visible light and near infrared radiation with cells: currently discussed mechanisms. SPIE Proc ; 1995: 387-412.
50. Hoseini Sanati M, Torkaman G, Hedayati M. The effect of low level laser therapy with 632.8 nm (He-Ne) and 904 nm (Ga-As) on injury potential, releasing of vascular endothelial growth factor and tensile strength in full thickness wounded rat skin. Trabiat modares university, Thesis for the Degree of Master of Sciences in Physiotherapy. 2010.