

DOKAZI O UČINKOVITOSTI TERAPIJE Z LASERJEM

EVIDENCE ON EFFECTIVENESS OF LOW LEVEL LASER THERAPY

asist. mag. Nataša Kos, dr. med., Bogdana Sedej, dr. med.
Inštitut za medicinsko rehabilitacijo, UKC Ljubljana

Izvleček

Prve članke o uporabi nizkoenergijskih laserjev v medicini so objavili pred več kot 40 leti, in sicer na Madžarskem. Potem so naredili veliko najrazličnejših študij in vitro, študij na živalih in kliničnih preizkusov, v katerih so avtorji ugotavljali učinke terapije z laserjem z različnimi valovnimi dolžinami in z različnimi jakostmi na tkiva. Ugotovitve študij si med seboj nasprotujejo, natančen mehanizem delovanja terapije z nizkoenergijskim laserjem (LLLT – low level laser therapy) ni pojasnjen. Ne poznamo mehanizma delovanja na bolečino, tudi mehanizem biostimulativnega delovanja ni pojasnjen. Kljub temu terapijo z nizkoenergijskim laserjem v fizikalni medicini pogosto uporabljajo in marsikdaj je tovrstna terapija tudi učinkovita. Vsekakor pa bi bilo treba narediti natančne, dobro zasnovane študije, da bi ugotovili, kdaj naj LLLT uporabimo in s kakšno valovno dolžino ter odmerkom, ki bi bil najbolj primeren za zdravljenje posameznih bolezenskih stanj pri ljudeh.

Ključne besede:

terapija z nizkoenergijskim laserjem, bolečina, celjenje ran, biostimulacija

Abstract

The first publication about low level laser therapy (LLLT) appeared 40 years ago in Hungary. Since then, large numbers of studies demonstrating results of LLLT in cells in vitro, animal models and clinical reports have been published, but the results remains controversial. Some studies found positive effects, but many negative studies have also been published. Nevertheless, the use of LLLT has become widespread by physical therapists and usually the effects are positive. There is a need for further methodologically rigorous randomised controlled studies to evaluate the effects of LLLT compared to other treatments, different lengths of treatment, wavelengths and dosages.

Key words:

low level laser therapy, wound healing, pain, biostimulation

UVOD

Prvi optični laser, v katerem je kot aktivno snov uporabil kristal rubina, je leta 1960 izdelal dr. Theodore Maiman (1). Laser je seval pulzirajoče pri konstantni valovni dolžini 694 nm. Od takrat se je laserska tehnologija hitro razvijala; za izdelovanje laserske svetlobe so začeli uporabljati najrazličnejše aktivne snovi in izdelovati laserje z visoko in nizko jakostjo. Z razvojem laserjev z nizkimi jakostmi se je uporaba laserja iz kirurgije razširila še na druga področja medicine. Med laserji z nizkimi jakostmi se je sprva uporabljal plinski He-Ne laser z valovno dolžino 632,8 nm, kmalu pa so razvili polprevodne laserje, tako da danes za fizikalno terapijo najpogosteje uporabljajo Ga-Al-Ar laser in Ga-As laser.

Prispelo: 23. 12. 2010
Sprejeto: 26. 01. 2011

TERAPIJA Z NIZKOENERGIJSKIMI LASERJI

LLLT (angleška kratica za »Low Level Laser Therapy«) je novejši mednarodni izraz za biostimulacijo z nizkoenergijskimi laserji, da bi dosegli določene terapevtske učinke. Glavni indikaciji za uporabo LLLT sta zmanjševanje bolečine in pospeševanje celjenja ran. Metoda ni invazivna, zaznavnih toplotnih učinkov ni, ravno tako ni opisanih stranskih učinkov (2).

Gre za obliko fototerapije, ki uporablja nizkoenergijsko, monokromatično in koherentno svetlobo z valovno dolžino med 600 in 1100 nm. Globina prodornosti je odvisna od vrste tkiva in valovne dolžine laserske svetlobe. Laserska svetloba He-Ne laserja prodira do globine približno 2 mm, ker se večina energije pri tej valovni dolžini absorbira v melaninu (3). Pri laserjih, ki sevajo v IR delu vidnega spektra (okoli

800 nm), je prodornost večja, in sicer približno 5 mm. Večina energije teh laserjev se absorbira v hemoglobinu, manj pa v melaninu. Približno 1 % energije lahko prodira globlje, to je do globine 10 mm (3).

PROTIBOLEČINSKO DELOVANJE LLLT

Laserske žarke uporabljajo za blažitev bolečine pri bolnikih z najrazličnejšimi akutnimi ali kroničnimi mišično-skeletnimi bolezenskimi stanji oziroma stanji po poškodbah (4). Mehanizem delovanja ni povsem pojasnjen, pomembnejše kot toplotni učinki so fotokemične reakcije na celični ravni (5, 6). Po eni od domnev deluje citokrom-oksidaza kot sprejemnik fotona v območju valovnih dolžin med 600 in 900 nm (6). Stimulacija poveča tvorjenje adenozin trifosfata in pospeši celični metabolizem. Novejša študija (randomizirana s placebom kontrolirana), odkriva močno znižanje koncentracije prostoglandina E2 v peritendinozni tekočini pri bolnikih, obsevanih z nizkoenergijskimi laserji, kar potrjuje domnevo, da se bolečina zmanjša zaradi protivnetnega delovanja (7). Vsekakor pa bi bilo potrebno narediti obsežnejše študije, da bi dokončno pojasnili, zakaj se pri zdravljenju bolnikov z nizkoenergijskimi laserji zmanjša bolečina. V smernicah za predpisovanje fizikalne terapije priporočajo uporabo LLLT pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, osteoartritisom, tendinopatijami (epikondilitisi) in s sindromom zapestnega prehoda (6). Kljub pogosti uporabi LLLT, si ugotovitve študij o učinkovitosti tovrstne terapije med seboj nasprotujejo.

LLLT pri bolnikih z revmatoidnim artritisom

Za revmatoidni artritis (RA) so značilne bolečine in težave s funkcioniranjem. Študije, narejene v laboratoriju in pri živalih, kažejo na ugoden protivnetni učinek LLLT (8-10). Ugotovitve študij o uporabi LLLT pri ljudeh pa si nasprotujejo. Tako Johannsen v svoji dvojno slepi kontrolirani študiji ni ugotovil statistično značilnega zmanjšanja bolečine pri bolnikih, zdravljenih z LLLT, v primerjavi s kontrolno skupino (11). Pomanjkljivost študije je majhno število vključenih bolnikov. Palmgren je ugotovil, da se bolečina pri 35 bolnikih z RA zmanjšala, vendar študija ni bila kakovostna (12).

V metaanalizi randomiziranih študij priporočajo uporabo LLLT pri bolnikih z RA za zmanjšanje bolečine in jutranje okorelosti predvsem zaradi tega, ker je malo stranskih učinkov (13). Najpogosteje so uporabljali Ga-Al-Ar laser (13). Kljub nekaterim pozitivnim ugotovitvam, v tej metaanalizi ni podatkov o tem, kako valovna dolžina, jakost, mesto aplikacije in trajanje obsevanja vplivajo na učinkovitost LLLT.

V študiji, objavljeni leta 2010 (randomizirana, kontrolirana, dvojno slepa – raven dokazov I) so uporabili Ga-Al-Ar laser,

z valovno dolžino 785 nm in z jakostjo 3 J na kvadratni cm. Ugotovili so, da laser s to valovno dolžino ne učinkuje na zmanjšanje bolečine v rokah pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (14).

LLLT pri bolnikih z osteoartritisom

Nizkoenergijske laserje so začeli uporabljati pri zdravljenju osteoartritisa pred 25 leti, učinkovitost le-teh še vedno ni potrjena, ugotovitve študij pa si nasprotujejo (15). Različni rezultati so lahko posledica vpliva valovne dolžine, časa obsevanja in uporabljene jakosti oz. najboljšega odmerka (16). Tako je leta 2004 Tascioglu s sod. v svoji študiji (randomizirani, s placebom kontrolirani, enojno slepi) ugotovil, da laser z valovno dolžino 830 nm in z uporabljenim odmerkom 3 J ni bistveno zmanjšal bolečine pri bolnikih z osteoartritisom kolena (16). V novejši študiji (randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani) ugotavljajo, da laser z valovno dolžino 830 nm in z odmerkom 6 J na kvadratni cm zmanjša bolečino pri bolnikih s kroničnim osteoartritisom kolena in izboljša mikrocirkulacijo (17).

Gur s sod. v svoji študiji iz leta 2003 (dvojno slepi, randomizirani, kontrolirani) ugotavlja učinkovitost uporabe laserja z valovno dolžino 904 nm in z odmerkom 3 J pri zmanjševanju bolečine (18). Tudi v pregledu osmih kontroliranih kliničnih študij, objavljenem leta 2007, so ugotovili, da so rezultati o uspešnosti LLLT pri osteoartritisu različni (19). Pet študij je ugotavljajo ugoden analgetski učinek LLLT, pri ostalih učinkovitost ni bila dokazana – avtor meni, da je to najverjetneje zaradi razlik v vrsti uporabljenega laserja in o načinu aplikacije (19).

LLLT uporabljajo tudi pri osteoartritisu hrbtenice. Naredili so sistematični pregled in metaanalizo randomiziranih kontroliranih študij za oceno učinkovitosti LLLT pri bolečini v vratu (2). Pregledali so 16 randomiziranih kontroliranih študij, ki so vključevale 820 bolnikov. V študijah so uporabili laserje z različnimi valovnimi dolžinami (830 nm, 904 nm, 632,8 nm, 670 nm), različni so bili tudi odmerki (0,5 J/točko cm do 8 J/točko) in različne frekvence zdravljenja ter število ponovitev (dvakrat tedensko do šestkrat tedensko, od 5 do 15 ponovitev) (2). Vse študije so ugotovljale zmanjšanje bolečine, in sicer pri akutni bolečini takoj po terapiji, pri kronični bolečini pa je zmanjšanje bolečine trajalo tudi več tednov po končani terapiji. Ugotovili so, da je za laser z valovno dolžino 820-830 nm najboljši odmerek 5,9 J/točko, za laser z valovno dolžino 904 nm pa 2,2 J/točko (2).

Pri bolečini v križu LLLT uporabljajo kot dodatno terapijo. V nekaterih študijah (sicer randomizirane, kontrolirane, po APS raven dokazov II) ugotavljajo ugodne učinke pri kronični bolečini v križu (20-22). V novejši študiji (randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani – raven dokazov I), objavljeni leta 2010, pa ne ugotavljajo statistično značilnih razlik med zdravljenjem akutne in kronične bole-

čine v križu z laserjem in zdravljenjem s placebom (23). Avtor na koncu ugotavlja, da za uporabo LLLT ni splošnega soglasja o najučinkovitejšem odmerku, o ustrezni valovni dolžini niti o aplikacijski tehniki. Potrebno bi bilo narediti študije z večjim številom vključenih bolnikov in z daljšim spremljanjem le-teh. V pregledu randomiziranih kliničnih študij, objavljenem leta 2008, ugotavljajo, da je premalo podatkov za dokončen sklep o učinkovitosti LLLT pri bolnikih z bolečino v križu (24).

LLLT pri bolnikih s tendinopatijami

Pri bolnikih s tendinopatijo v akutnem obdobju LLLT deluje protivnetno, v kroničnem pa učinkuje na povečano regeneracijo kolagenskih vlaken (25).

V nekoliko starejšem sistematičnem pregledu randomiziranih kontroliranih študij niso ugotovili, da bi bilo zdravljenje z LLLT učinkovito pri bolnikih z epikondilitisom (26). Pri tem pregledu rezultati niso ovrednoteni glede na valovno dolžino laserja in uporabljeni odmerek. V novejši metaanalizi trinajstih dobro zasnovanih randomiziranih študij upoštevajo valovno dolžino in tudi način uporabe laserja (27). Ugotovili so, da je laser z valovno dolžino 904 nm in odmerkom 0,5 do 7,2 J, apliciran na insercijo tetive, varno in učinkovito alternativno zdravljenje namesto kortikosteroidnega z injekcijami, še boljši učinek pa dosežemo, če poleg terapije z laserjem bolniki izvajajo tudi kineziterapijo (raztezanje) (27). Laserji z drugimi valovnimi dolžinami (820 nm, 830 nm, 1064 nm) niso bili učinkoviti (27).

Objavljenih je le malo randomiziranih, kontroliranih študij, ki ocenjujejo učinek LLLT na zmanjšanje bolečine pri tendinitisu Ahilove kite (25). Učinkovitost terapije z nizkoenergijskim laserjem z valovno dolžino 904 nm in z nizkim odmerkom (1,5 J) pa tudi pri uporabi laserja z valovno dolžino 820 nm ugotavljajo pri bolnikih s kroničnimi oblikami tendinitisa Ahilove kite (25). Laser z valovno dolžino 904 nm zmanjša bolečino in vnetje tudi pri aktivnem vnetju Ahilove kite (7).

Članki, ki ugotavljajo, kakšna je učinkovitost LLLT pri bolnikih z bolečino v rami, ki je posledica tendinitisa kit rotatorne manšete, so po ravni dokazov slabi. Vecchio s sod. v svoji študiji (raven dokazov III) ni ugotovil učinkovitosti LLLT pri bolnikih s tendinitisom kit rotatorne manšete (28). Podobne ugotovitve najdemo v študiji, objavljeni 2005 (raven dokazov IV) (29).

LLLT pri brazgotinah

Med indikacije za uporabo LLLT uvrščamo tudi zdravljenje brazgotin, in sicer naj bi z LLLT brazgotine zmečkali in preprečili tvorbe hipertrofične brazgotine oziroma keloida. Brazgotine, predvsem sveže, postanejo mehkejše, bolj svetle

in manj boleče (3). Običajno uporabljajo LLLT z višjimi odmerki (3). V randomizirani, kontrolirani, enojno slepi študiji so to potrdili, saj so ugotovili, da z uporabo laserja z valovno dolžino 830 nm takoj po operaciji ingvinalne kile (odmerek 13 J na kvadratni cm) preprečimo razvoj keloida, brazgotina je 6 mesecev po operaciji na videz lepša in manj boleča (30).

BIOSTIMULATIVNO DELOVANJE LLLT

Natančen mehanizem biostimulativnega delovanja LLLT še vedno ni pojasnjen.

Že leta 1989 so pri študijah in vitro ugotavljali, da se pod vplivom LLLT poveča sinteza kolagena v fibroblastih človeške kože (31). Podobne rezultate so opisali tudi pri poskusih na živih bitjih, ko so pod vplivom obsevanja ran, ki so jih povzročili pri miših, z He-Ne laserjem ugotovili povečano vsebnost kolagena (31). Podobne so tudi ugotovitve v novejših člankih (32, 33). Pomemben dejavnik pri celjenju je rastni faktor – pod vplivom LLLT se poveča tvorjenje ravnega faktorja, ki spodbuja celično proliferacijo (34). Pod vplivom LLLT se rana spremeni – opazimo več granulacijskega tkiva, hitrejša je epitelizacija, poveča se nastanek novih žil, zaradi česar je tkivo boljše oksigenirano in s tem bolje prehranjeno, kar vse sproži hitrejše celjenje rane (35). LLLT deluje tudi na imunski sistem, ga spodbuja in s tem omogoči hitrejše čiščenje okužene rane (36). Nekaterim raziskovalcem ni uspelo dokazati učinkovitosti LLLT na celjenje ran (37-39). Kot razloge za različne rezultate in sklepe o učinkovitosti LLLT pri celjenju ran navajajo različne metode, ki so jih avtorji uporabili (40). Pri pregledu člankov, objavljenih od januarja 2003 do avgusta 2008, so našli 8 študij, v katerih so poskuse delali pri miškah, in 39 študij, v katerih so uporabili podgane (41). Ugotovili so, da so v študijah zdravili različne rane (akutne, kronične, tiste, ki se ne celijo), uporabljali različne laserje in tudi različne parametre obsevanja, tako da so rezultati med študijami težko primerljivi (41). Študij, narejenih pri ljudeh, je malo.

V dvojno slepi, kontrolirani študiji so ugotovili, da je LLLT učinkovita pri celjenju površinskih ran pri ljudeh (40).

Učinkovitost LLLT so ugotovili tudi pri otroku z distrofično bulozno epidermolizo (42). Po šestih obsevanjih so se povrhnje rane začele celiti. Šlo pa je za prikaz primera – torej raziskavo nizke kakovosti (raven dokazov V po APS).

V klinični, vendar randomizirani študiji so ugotovili, da laser z valovno dolžino 660 nm ne učinkuje na celjenje nevropatskih ulkusov, ki jih imajo bolniki z lepro (43).

V kontrolirani klinični študiji so ugotovili, da He-Ne laser z valovno dolžino 632,8 nm ne izboljša celjenja kroničnih venskih ulkusov (39). Podobno so ugotovili tudi v novejših

študijah – s placebom kontrolirana (44) ter randomizirana, s placebom kontrolirana in dvojno slepa študija (45).

Za zdravljenje ran pri bolnikih s sladkorno boleznijo LLLT uporabljajo že vrsto let. V številnih študijah, ki so jih naredili na živalih, so ugotovili, da je LLLT učinkovita (32, 33, 46, 47). Podobno opisuje Schindl s sod., da je bilo zdravljenje ran z LLLT pri bolnikih s sladkorno boleznijo učinkovito (48). Raven dokazov pri vseh teh študijah je nizka (V, IV ali III po APS).

ZAKLJUČEK

Za boljše razumevanje delovanja LLLT bi bilo v prihodnje treba narediti dobre klinične študije. V študijah, ki so jih naredili doslej, je bilo premalo dokazov o učinkovitosti terapije z nizkoenergijskimi laserji, tako za pospeševanje celjenja ran kot za protibolečinsko delovanje.

Literatura:

- Betetto M. Laser v dermatologiji. *Med Razgl* 1990; 29: 45-51.
- Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RAB, Bjordal JM. Efficacy of low level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet* 2009; 374 (9705): 1897-908.
- Low J, Reed A. *Electrotherapy explained: principles and practice*. Oxford: Butterworth Heinemann, 1990: 299-313.
- Lahmann JF, De Lateur BJ. Laser therapy. In: Kottke JF, Lehmann JF, eds. *Krusen's handbook of physical medicine and rehabilitation*. 4 th ed. Philadelphia [etc.]: Saunders, 1990: 337-40.
- Basford JR. The clinical status of low energy laser therapy in 1989. *J Laser Appl* 1990; 2(1): 57-63.
- Rand SE, Goerlich C, Marchand K, Jablecki N. The physical therapy prescription. *Am Fam Physician* 2007; 76(11): 1661-6.
- Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Iversen VV. A randomised, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendinitis with microdialysis measurement of peritendinous prostaglandin E2 concentrations. *Br J Sports Med* 2006; 40 (1): 76-80.
- Ulugöl A, Unalan H, Dökmeci I, Kokino S. Comparison of the effects of tenoxicam and mid-laser irradiation on chronic adjuvant arthritis in rats. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(1): 83-6.
- Herman JH, Khosla RC. Nd:YAG laser modulation of synovial tissue metabolism. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(5): 505-12.
- Honmura A, Yanase M, Obata J, Haruki E. Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg Med* 1992; 12(4): 441-9.
- Johannsen F, Hauschild B, Remvig L, Johnsen V, Petersen M, Bieler T. Low energy laser therapy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23(3): 145-7.
- Palmgren N, Jensen GF, Kaae K, Windelin M, Colov H. Low power laser therapy in rheumatoid arthritis. *Lasers Med Sci* 1989; 4: 193-6.
- Brosseau L, Robinson V, Wells G, Debie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD002049.
- Meireles SM, Jones A, Jennings F, Suda AL, Parizotto NA, Natour J. Assessment of the effectiveness of low-level laser therapy on the hands of patients with rheumatoid arthritis: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Rheumatol* 2010; 29(5): 501-9.
- Beckerman H, de Bie RA, Bouter LM, De Cuyper HJ, Oostendorp RA. The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials. *Phys Ther* 1992; 72(7): 483-91.
- Tascioglu F, Armagan O, Tabak Y, Corapci I, Oner C. Low power laser treatment in patients with knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2004; 134(17-18): 254-8.
- Hegedus B, Viharos L, Gervain M, Gálfi M. The effect of low-level laser in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(4): 577-84.
- Gur A, Cosut A, Sarac AJ, Cevik R, Nas K, Uyar A. Efficacy of different therapy regimes of low-power laser in painful osteoarthritis of the knee: a double-blind and randomized-controlled trial. *Lasers Surg Med* 2003; 33(5): 330-8.
- Brosseau L, Robinson V, Wells G, Debie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes III) for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD002046.
- Basford JR, Sheffield CG, Harmsen WS. Laser therapy: a randomized, controlled trial of the effects of low-

- intensity Nd:YAG laser irradiation on musculoskeletal back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(6): 647-52.
21. Djavid GE, Mehrdad R, Ghasemi M, Hasan-Zadeh H, Sotoodeh-Manesh A, Pouryaghoub G. In chronic low back pain, low level laser therapy combined with exercise is more beneficial than exercise alone in the long term: a randomised trial. *Aust J Physiother* 2007; 53(3): 155-60.
 22. Gur A, Karakoc M, Cevik R, Nas K, Sarac AJ, Karakoc M. Efficacy of low power laser therapy and exercise on pain and functions in chronic low back pain. *Lasers Surg Med* 2003; 32(3): 233-8.
 23. Ay S, Doğan SK, Evcik D. Is low-level laser therapy effective in acute or chronic low back pain? *Clin Rheumatol* 2010; 29(8): 905-10.
 24. Yousefi-Nooraie R, Schonstein E, Heidari K, Rashidian A, Pennick V, Akbari-Kamrani M, et al. Low level laser therapy for nonspecific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005107.
 25. Stergioulas A, Stergioula M, Aarskog R, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Effects of low-level laser therapy and eccentric exercises in the treatment of recreational athletes with chronic achilles tendinopathy. *Am J Sports Med* 2008; 36(5): 881-7.
 26. Smidt N, Assendelft WJ, Arola H, Malmivaara A, Greens S, Buchbinder R, et al. Effectiveness of physiotherapy for lateral epicondylitis: a systematic review. *Ann Med* 2003; 35(1): 51-62.
 27. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J, Couppe C, Ljunggren AE, Stergioulas A, et al. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 75.
 28. Vecchio P, Cave M, King V, Adebajo AO, Smith M, Hazleman BL. A double-blind study of the effectiveness of low level laser treatment of rotator cuff tendinitis. *Br J Rheumatol* 1993; 32(8): 740-2.
 29. Bingöl U, Altan L, Yurtkuran M. Low-power laser treatment for shoulder pain. *Photomed Laser Surg* 2005; 23(5): 459-64.
 30. Carvalho RL, Alcântara PS, Kamamoto F, Cressoni MD, Casarotto RA. Effects of low-level laser therapy on pain and scar formation after inguinal herniation surgery: a randomized controlled single-blind study. *Photomed Laser Surg* 2010; 28(3): 417-22.
 31. Lyons RF, Abergel RP, White RA, Dwyer RM, Castel JC, Uitto J. Biostimulation of wound healing in vivo by a helium-neon laser. *Ann Plast Surg* 1987; 18(1): 47-50.
 32. GK, Stehno-Bittel L, Enwemeka CS. Laser photostimulation accelerates wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen* 2001; 9(3): 248-55.
 33. Reddy GK. Comparison of the photostimulatory effects of visible He-Ne and infrared Ga-As lasers on healing impaired diabetic rat wounds. *Lasers Surg Med* 2003; 33(5): 344-51.
 34. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. Effects of photostimulation on wound healing in diabetic mice. *Lasers Surg Med* 1997; 20(1): 56-63.
 35. Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Aust Dent J* 1997; 42(4): 247-54.
 36. Tadakuma T. Possible application of the laser in immunobiology. *Keio J Med* 1993; 42(4): 180-2.
 37. Allendorf JD, Bessler M, Huang J, Kayton ML, Laird D, Nowygrod R, Treat MR. Helium-neon laser irradiation at fluences of 1, 2, and 4 J/cm² failed to accelerate wound healing as assessed by both wound contracture rate and tensile strength. *Lasers Surg Med* 1997; 20(3): 340-5.
 38. Hunter J, Leonard L, Wilson R, Snider G, Dixon J. Effects of low energy laser on wound healing in a porcine model. *Lasers Surg Med* 1984; 3(4): 285-90.
 39. Lundeberg T, Malm M. Low-power HeNe laser treatment of venous leg ulcers. *Ann Plast Surg* 1991; 27(6): 537-9.
 40. Hopkins JT, McLoda TA, Seegmiller JG, David Baxter G. Low-level laser therapy facilitates superficial wound healing in humans: a triple-blind, sham-controlled study. *J Athl Train* 2004; 39(3): 223-9.
 41. Peplow PV, Chung TY, Baxter GD. Laser photomodulation of wound healing: a review of experimental studies in mouse and rat animal models. *Photomed Laser Surg* 2010; 28(3): 291-325.
 42. Minicucci EM, Barraviera SR, Miot H, Almeida-Lopes L. Low-level laser therapy for the treatment of epidermolysis bullosa: a case report. *J Cosmet Laser Ther* 2010; 12(4): 203-5.
 43. Barreto JG, Salgado CG. Clinic-epidemiological evaluation of ulcers in patients with leprosy sequelae and the effect of low level laser therapy on wound healing:

- a randomized clinical trial. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 237.
44. Kopera D, Kokol R, Berger C, Haas J. Does the use of low-level laser influence wound healing in chronic venous leg ulcers? *J Wound Care* 2005; 14(8): 391-4.
45. Kokol R, Berger C, Haas J, Kopera D. [Venous leg ulcers: no improvement of wound healing with 685-nm low level laser therapy. Randomised, placebo-controlled, double-blind study]. *Hautarzt* 2005; 56(6): 570-5.
46. Maiya GA, Kumar P, Rao L. Effect of low intensity helium-neon (He-Ne) laser irradiation on diabetic wound healing dynamics. *Photomed Laser Surg* 2005; 23(2): 187-90.
47. Al-Watban FA, Zhang XY, Andres BL. Low-level laser therapy enhances wound healing in diabetic rats: a comparison of different lasers. *Photomed Laser Surg* 2007; 25(2): 72-7.
48. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, Kerschank K, Knobler R, Schindl L. Diabetic neuropathic foot ulcer: successful treatment by low-intensity laser therapy. *Dermatology* 1999; 198(3): 314-6.