

بررسی اثر لیزر کم توان بر سرعت انتقال عصبی بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی

فتانه هاشم دباغیان^۱، نوش آفرین کاظمی خو^{۲*}، محمد ابراهیم خمسه^۳، رخساره عقیلی^۳، بیژن فروغ^۴، اشرف‌الدین گوشه‌گیر^۱، مجتبی ملک^۲، مرجان لاجوردی^۵، سیدمحمد اکرمی^۲

چکیده

مقدمه: پلی نوروپاتی دو طرفه دیستال دیابتی (DSP) از مشکلات شایع و آزار دهنده در بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد و هزینه گزافی برای فرد و جامعه به همراه دارد. فرم مزمن معمولاً بسیار آزار دهنده و به انواع درمان‌ها مقاوم است. از جمله روش‌های درمانی غیر دارویی می‌توان به درمان با لیزر کم‌توان اشاره کرد که تاثیر مطلوبی در کاهش درد دارد ولی اثر آن در نوروپاتی دیابتی به قدر کافی بررسی نشده است.

روش‌ها: در این مطالعه ما ۱۰۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ را از نظر نوروپاتی توسط آزمون غربالگری میشینگان مورد بررسی قرار دادیم. در نهایت ۲۷ بیمار شرایط ورود به مطالعه را پیدا کردند. قبل از شروع درمان برای بیماران آزمون سرعت هدایت جریان عصبی (NCV) انجام شد. بیماران به مدت ۱۰ جلسه یک روز در میان تحت درمان با لیزر کم توان با طول موج ۸۰۸ و ۹۰۵ نانومتر با دوز ۱۰ ژول بر سانتی‌متر مربع قرار گرفتند. در پایان درمان NCV بیماران مجدداً اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** NCV در تمام موارد به غیر از درگیری عصب تیپال راست، افزایش قابل ملاحظه‌ای نشان داد. هیچ عارضه جانبی در بیماران گزارش نشد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان دهنده اثر قابل ملاحظه لیزر کم توان در سرعت انتقال عصبی بیماران دیابتی مبتلا به DSP می‌باشد و می‌تواند به عنوان یک روش درمانی غیردارویی و غیرتهاجمی مناسب در این بیماران مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: دیابت، پلی نوروپاتی دوطرفه دیستال، لیزر کم توان، نوروپاتی دیابتی، NCV

۱- مؤسسه مطالعات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

۳- انستیتو غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- دپارتمان طب فیزیکی و توان‌بخشی، بیمارستان فیروزگر

۵- بخش لیزر، بیمارستان میلاد

* **نشانی:** تهران، خیابان ابن سینا، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۲۲۲۷۸۹۵۰ نمابر: ۲۲۸۹۲۶۱۶

پست الکترونیک: nooshakazemi@gmail.com

مقدمه

نوروپاتی حسی حرکتی دیابتی (DSP; Diabetic symmetric poly neuropathy) از مشکلات شایع و آزار دهنده در بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد و با موربیدیت و مورتالیت بالا، هزینه گزافی برای فرد و جامعه به همراه دارد [۱]. این نوع نوروپاتی شایع‌ترین نوع نوروپاتی در جوامع پیشرفته بوده که بیشترین علت مراجعه بیماران دیابتی به بیمارستان و مسؤول ۵۰-۷۵٪ آمپوتاسیون‌های غیر تروماتیک می‌باشد [۲، ۳]. نوروپاتی خطر آمپوتاسیون را ۱/۷ برابر افزایش می‌دهد. اگر به همراه دفرمیت باشد ۱۲ برابر و اگر فرد سابقه زخم داشته باشد خطر آمپوتاسیون به ۳۶ برابر می‌رسد [۴]. تظاهرات نوروپاتی شامل علائم ساب کلینیکال و کلینیکال می‌باشد که بخش‌های مختلف سیستم عصبی از جمله اعصاب حسی و حرکتی پروگزیمال و دیستال و سیستم اعصاب اتونوم را به صورت منفرد و یا با هم درگیر می‌کند. نوروپاتی ساب کلینیکال شامل ابنورمالیت در آزمون‌های حسی کمی و الکترودیآگنوستیک، علائم کلینیکی پیچیده از جمله سندروم‌های اتونوم و حسی حرکتی دیستال و مقارن می‌باشد. تشخیص در این مرحله بر اساس آزمون‌های الکترودیآگنوستیک غیر طبیعی با کاهش دامنه یا کاهش (Nerve Conduction NCV Velocity) آزمون‌های حسی حرکتی غیر طبیعی برای ویبراسیون، حرارت و سرما (QST)، آزمون‌های کمی عملکرد اتونوم (QAFT) به صورت کاهش ضربان قلب و کاهش عملکرد ساب موتور می‌باشد [۵، ۶].

تظاهرات بالینی در بیشتر بیماران به صورت درد در اندام تحتانی است که شروع آن از انگشتان و کف پا بوده و باعث اختلال خواب، کاهش کیفیت زندگی و اختلالات روانی می‌شود [۷]. علائم به صورت سوزش شدید که بیشتر در کف پا و پاشنه رخ می‌دهد و شب‌ها شدت می‌یابد به همراه احساس ناراحتی در لمس پوست (آلودینیا)، آنالژی حرارتی و پارستزی که منجر به بی‌خوابی، کاهش وزن، اضطراب و افسردگی می‌شود، بروز می‌یابد [۸]. پیشرفت نوروپاتی دیابتی به کنترل سطح قند خون بستگی دارد [۹]. در دیابت نوع دو آهسته شدن NCV از اولین علائم است که ممکن است حتی در زمان

تشخیص اولیه دیابت نیز موجود باشد و اختلالات الکتروفیزیولوژیک در اندام تحتانی در طول ۱۰ سال از ۸٪ به ۴۲٪ می‌رسد که به صورت کاهش آمپلیتود حسی و حرکتی می‌باشد [۱۰]. روش‌های تشخیص نوروپاتی، متعدد می‌باشند ولی مطالعات بالینی انجام شده اندازه‌گیری سرعت هدایت اعصاب موتور (NCS) را به عنوان یک روش اندازه‌گیری قابل تکرار توصیه می‌کنند [۱۱، ۱۲]. درمان نوروپاتی شامل کنترل قند خون و دارو درمانی است. در این بیماران از داروهایی مانند آنالژزیک‌های نارکوتیک، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، NSAID ها و اپیوئیدها برای کنترل درد استفاده می‌شود که علاوه بر اثرات محدود و نه چندان رضایت‌بخش عوارض جانبی بسیاری نیز دارند [۱۳]. از جمله درمان‌های غیر دارویی می‌توان به لیزر کم توان اشاره کرد که اگرچه سازوکار دقیق آن مشخص نشده ولی می‌تواند در تسکین بسیاری از دردها از جمله نوروپاتی دیابتی موثر باشد. لیزرهای کم توان در طول ۳۰ سال گذشته به طور گسترده در زمینه‌های مختلف پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۴]. اگرچه سازوکار دقیق اثر لیزر کم توان شناخته نشده، ولی به دلیل تاثیر مثبت بر میکروسیرکولاسیون می‌تواند در ترمیم بافت موثر باشد و یافته‌های مطالعات قبلی حاکی از تاثیر رضایت‌بخش لیزر کم توان در رژنراسیون اعصاب بوده است [۱۵-۱۷]. در این مطالعه ما قصد داریم اثر لیزر کم توان بر NCV بیماران دیابتی نوع دو مبتلا به DSP را بررسی نماییم.

روش‌ها

۱۰۷ بیمار مراجعه کننده به کلینیک پای دیابتی انستیتو غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران توسط پزشک عمومی آموزش دیده با استفاده از آزمون غربالگری میشیگان از نظر پلی نوروپاتی قرینه دیستال بررسی شدند. بیماران با نمره نهایی بیشتر از ۲ از ۱۰ به عنوان مبتلایان به نوروپاتی انتخاب شدند. بیماران مجاز به مصرف آنالژزیک بودند ولی از آنها خواسته شد حداقل به مدت ۴ هفته قبل از شروع مطالعه تغییری در میزان مصرف و نوع دارو ندهند، در غیر این صورت از مطالعه حذف شدند. بیماران باردار، مبتلا

دوز مورد استفاده ۱۰ ژول بر سانتی متر مربع در مسیر عصب سیاتیک و ریشه اعصاب L4-S2 بود. برای تمام بیماران پس از اتمام دوره درمان NCV مجدد انجام شد.

یافته‌ها

از بین ۱۰۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، ۱۷ بیمار (۵ مرد، ۱۲ زن) که با سایر معیارهای ورود به مطالعه بودند، در مطالعه شرکت داده شدند. میانگین سنی بیماران $(9/4 \pm 61)$ سال و میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت در آنها ۱۳ سال بود. ۶۵٪ بیماران تحت رژیم دیابتی و درمان با داروهای خوراکی دیابت بودند. ۱۲٪ بیماران قبلاً سیگار مصرف می‌کردند. مشخصات جمعیت شناختی بیماران در جدول ۱ آمده است.

قبل از درمان برای بیماران NCV از اندام تحتانی انجام شد. پس از ۱۰ جلسه لیزر درمانی، NCV مجدد انجام شد. افزایش قابل ملاحظه ($P < 0/05$) در conduction اعصاب پروئثال راست و چپ، تیبیال چپ و سیاتیک راست و چپ مشاهده شد. در عصب تیبیال راست این افزایش قابل ملاحظه نبود ($P = 0/482$). NCV قبل و بعد لیزر درمانی و سایر جزئیات آماری در جدول ۲ آمده است.

به صرع و بدخیمی و دارای ایمپلنت فلزی، مبتلا به بیماری‌های تیروئید، مشکلات نورولوژیک و افراد با سابقه مصرف الکل و مواد مخدر از مطالعه حذف شدند [۱۸]. در نهایت ۱۷ بیمار داوطلب، پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه مصوب کمیته اخلاق مرکز تحقیقات طب اسلامی در مطالعه شرکت داده شدند. مشخصات جمعیت شناختی بیماران شامل جنس، سن، مدت ابتلا به دیابت، نمایه توده بدنی (BMI) و استعمال دخانیات دریافت و ثبت گردید.

قبل از شروع درمان از تمام بیماران NCV جهت بررسی اعصاب حرکتی پروئثال، تیبیال و اعصاب حسی سوراخ دو طرف توسط فرد متخصص که اطلاعی از نحوه انجام و طراحی مطالعه نداشت انجام شد. برای این کار از دستگاه simplified nerve conduction studies (NCS) (Schwarzer topas (Germany) پروتکل تمام بیماران سه بار در هفته به مدت ۱۰ جلسه تحت لیزر درمانی قرار گرفتند. برای این کار از دستگاه لیزر MLS (Multi Locked zSystem) (ASA srl, Arcugnano, Italy) استفاده شد. این دستگاه توانایی تابش همزمان دو طول موج را دارد. یکی لیزر InGaAs با طول موج 905 nm پالسی با حداکثر توان ۲۵ وات، زمان پالس ۱۰۰ نانو ثانیه و انرژی در هر پالس ۲/۵ میکروژول و دیگری لیزر InGa(Al) با طول موج ۸۰۸ نانومتر continuous با حداکثر توان ۱۰۰۰ میلی وات.

جدول ۱- مشخصات جمعیت شناختی

متغیر	تعداد
سن	$61/1 \pm 9/4$
مدت زمان ابتلا به دیابت	$12/8 \pm 7/1$
جنس	
مرد	۵ (۳۰٪)
زن	۱۲ (۷۰٪)
BMI	$27/1 \pm 3/3$
نوع درمان	
رژیم غذایی	۱ (۵/۹٪)
داروی خوراکی	۱ (۵/۹٪)
انسولین	۱ (۵/۹٪)
رژیم غذایی و داروی خوراکی	۱۱ (۶۴/۷٪)
رژیم غذایی، داروی خوراکی و انسولین	۳ (۱۷/۶٪)
مصرف دخانیات	
نداشته	۱۵ (۸۸/۲٪)
ترک کرده	۲ (۱۱/۸٪)

مقادیر به صورت درصد یا $Mean \pm SD$ ارائه شده اند.

جدول ۲- NCV قبل و بعد لیزر کم توان در اعصاب مختلف.

P value	Mean Difference (SD)	NCV after laser (Mean ±SD)	NCV before laser (Mean ±SD)	عصب
۰/۰۱۷	۱/۱ (۱/۷)	۳۲/۱ (۷/۲)	۳۰/۹ (۷/۳)	پرونال راست
۰/۰۳۲	۱/۳ (۲/۳)	۳۲/۰ (۷/۶)	۳۰/۶ (۷/۴)	پرونال چپ
۰/۴۸۲	۰/۴ (۲/۶)	۳۱/۰ (۶/۱)	۳۰/۵ (۷/۰)	تیبیال راست
۰/۰۳۷	۱/۳ (۲/۴)	۳۲/۱ (۵/۵)	۳۰/۷ (۶/۵)	تیبیال چپ
۰/۰۰۶	۲/۴ (۳/۲)	۲۹/۵ (۷/۳)	۲۷/۱ (۷/۵)	سیاتیک راست
۰/۰۲۱	۱/۲ (۱/۹)	۲۸/۲ (۷/۱)	۲۷/۰ (۷/۰)	سیاتیک چپ

بحث

گرفته‌اند. به تازگی این روش درمانی در بخش‌های مختلف به طور روزافزون افزایش یافته و لیزر کم‌توان به عنوان یک درمان مناسب برای زخم‌های باز معرفی شده است. یکی از مهم‌ترین کاربردهای لیزر درمانی، استفاده از آن بر روی سیستم‌های بیولوژیک از جمله میکرو سیرکولاسیون می‌باشد که بر پایه تاثیر لیزرهای قرمز یا مادون قرمز با طول موج ۶۰۰-۱۰۰۰ نانومتر و با شدت پایین و یا با توان متوسط ۵۰۰-۵۰۰ mW می‌باشد. مطالعه متاآنالیز انجام شده در سال ۲۰۰۹ نشان می‌دهد که لیزر درمانی یک روش بسیار موثر، مطمئن، غیر تهاجمی، بدون درد و کارآمد در ترمیم بافت می‌باشد [۲۵]. این توان خروجی بر خلاف لیزرهای پرتوان، فاقد اثرات حرارتی بوده و صرفاً از طریق تحریک بیولوژیکی اعمال اثر می‌نمایند. لیزر کم‌توان از طریق اثر بر آنژیوژنز، میکروسیرکولاسیون، پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها و تعدیل سیستم ایمنی می‌تواند تاثیر بسیار خوبی در ترمیم انواع زخم داشته باشد. به نظر می‌رسد، تابش لیزر کم‌توان باعث تسریع گردش خون در کولاترال‌ها، تقویت میکرو سیرکولاسیون و ریلکس شدن عضلات صاف جدار عروق می‌شود. لیزر کم‌توان باعث افزایش تنفس سلولی در میتوکندری و سنتز ATP، سنتز پروتئین‌های رگولاتوری چرخه سلولی به دنبال فعال شدن ژن‌های تنظیم کننده شروع چرخه سلولی و کینازهای MAP و ERK می‌شود [۲۶-۲۷]. اثرات آنالژزیک به دنبال تحریک متابولیسم نورون، افزایش آزادسازی اندورفین و افزایش آستانه درد می‌باشد [۲۸]. مطالعات نشان دهنده اثربخشی LLLT روی اعصاب محیطی می‌باشد. تابش لیزر کم‌توان از روی پوست، میزان رژنراسیون عصب فاشیال موش را پس از آسیب افزایش می‌دهد [۲۹]. در یک مطالعه دوسوکور LLLT و تحریک

این مطالعه به منظور بررسی اثر لیزر کم توان بر نوروپاتی دیستال دوطرفه دیابتی انجام شد و نتایج به روشنی نشان دهنده تاثیر مثبت لیزر کم توان بر سرعت هدایت عصبی در این بیماران می‌باشد.

درد از تظاهرات شایع نوروپاتی دیابتی است که می‌تواند بسیار آزار دهنده باشد. سازوکارهای بسیاری را در پاتوفیزیولوژی آن دخیل می‌دانند که هنوز به طور کامل شناخته شده نیستند. از جمله این علل می‌توان به عوامل متابولیک، واسکولار، اتوایمنی، استرس اکسیداتیو و کاهش عوامل رشد نوروهورمونال اشاره کرد [۲۱-۱۹]. اگر مدت زمان علائم کمتر از ۶ ماه باشد به آن نوروپاتی حاد و بیشتر از ۶ ماه مزمن گفته می‌شود. فرم مزمن معمولاً به انواع درمان‌ها مقاوم بوده و برای بیمار بسیار آزار دهنده می‌باشد. سازوکار ایجاد درد به درستی مشخص نشده ولی به نظر می‌رسد هیپرگلیسمی باعث کاهش آستانه درد می‌شود [۲۲]. برای تشخیص نوروپاتی دیابتی به یک شرح حال و معاینه دقیق نیاز است. پرسشنامه‌های بسیاری در این زمینه طراحی شده است که از آن میان می‌توان به پرسشنامه میشیگان اشاره کرد [۲۳]. روش استاندارد در تشخیص نوروپاتی NCS می‌باشد که شدت بیماری را نیز مشخص می‌کند [۲۴]. این دردها اغلب به درمان‌های دارویی مقاوم‌اند و عوارض جانبی استفاده از داروها را محدود می‌کنند. درمان‌های غیر دارویی اثرات جانبی ندارد ولی ممکن است چندان اثر بخش نباشند که از این میان می‌توان به لیزرهای سرد اشاره کرد. لیزرهای کم‌توان یا لیزرهای سرد در طول ۳۰ سال گذشته به طور گسترده در زمینه‌های مختلف پزشکی مورد استفاده قرار

اعصاب محیطی آسیب دیده را گزارش کردند [۲۹]. Peric و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهد به تاثیر بالینی قابل توجه لیزر در کاهش درد بیماران نوروپاتی دیابتی اشاره کردند ولی این شواهد را برای معرفی لیزر کم توان به عنوان یک روش درمان ضد درد در نوروپاتی دیابتی کافی نمی دانند [۲۸]. Zinman و همکاران که در یک مطالعه بالینی دوسوکور با کنترل لیزر خاموش تاثیر لیزر درمانی بر درد در نوروپاتی حسی حرکتی بیماران دیابتی را بررسی کردند. در تمام بیماران درد به طور قابل ملاحظه ای کاهش پیدا کرد ولی تفاوت قابل ملاحظه ای بین گروه لیزر و دارونما مشاهده نشد که می تواند به علت استفاده از دوز پایین لیزر باشد [۱۴].

در این مطالعه ما از NCV به عنوان روش استاندارد ارزیابی تاثیر لیزر بر DSP استفاده کردیم ولی مهمترین محدودیت آن حجم نمونه کم می باشد. با توجه به تاثیر مثبت این نوع درمان به عنوان یک درمان موثر و بدون عارضه جانبی، امیدواریم مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از موسسه تحقیقات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل که هزینه انجام این مطالعه را در اختیار ما قرار دادند، تشکر و قدردانی می نمایند.

الکتریکی عصب به طور قابل ملاحظه ای رتبه بندی درد و تاخیر حسی عصب مدین را در بیماران مبتلا به سندروم تونل کارپ کاهش داد [۳۰]. در مطالعه دیگری درمان بیماران مبتلا به درد ماکسیلو فاشیال شامل نورالژی تری ژمینال باعث کاهش درد می شد [۳۱].

سازوکار تاثیر لیزر بر کاهش درد به درستی شناخته نشده است. در مورد دردهای نوروپاتی اثر نوروپاتی لیزر ممکن است به علت ترشح موضعی نوروترانسمیترهایی از جمله سروتونین [۳۲] افزایش تولید ATP در میتوکندری [۳۳]، افزایش ترشح اندورفین [۳۴] و یا اثرات ضد التهابی [۳۵] باشد.

اثرات لیزر کم توان قبلا در مطالعه بالینی دوسوکور با کنترل دارونما روی بیماران دیابتی مبتلا به زخم یا گانگرن پا بررسی شده است. تابش لیزر کم توان باعث افزایش قابل ملاحظه میکروسیرکولاسیون پوست می شود [۳۶]. اثرات مثبت لیزر کم توان بر رژنراسیون بافت عصبی توسط محققین بسیاری گزارش شده است. Rochkind و همکاران در مطالعات متعدد به تاثیر لیزر کم توان در ترمیم اعصاب محیطی و نخاع اشاره کردند [۱۶، ۱۷، ۳۷-۳۹]. Gigo- Benato و همکاران در یک مطالعه دوسوکور بر روی موش ها، اثر تحریکی لیزر را بر ترمیم عصب مدین گزارش کردند [۱۵]. Andres و همکاران نیز تاثیر لیزر کم توان در بهبود

مأخذ

1. Dyck P. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43(4): 817.
2. Sedory Holzer S.E. et al. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clinical therapeutics* 1998; 20(1): 169-181.
3. Caputo G.M. et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *New England Journal of Medicine* 1994; 331(13): 854-860.
4. Armstrong D.G. Lavery L.A, and Harkless L.B. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 855.
5. Boulton A.J.M. et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 956.
6. Davies M. et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1518.
7. Pfeifer M. et al. A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1103.
8. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double blind, placebo controlled study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 49(6): 574-579.
9. E-TOC F.N. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
10. Partanen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-

- dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1995; 333(2): 89-94.
11. Carrington A.L, et al. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period? *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2010.
 12. Dyck P, et al. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 1995; 38: 478-481.
 13. Mason L, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *Bmj* 2004; 328(7446): 991.
 14. Zinman L.H, et al. Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27(4): 921.
 15. Gigo-Benato D, et al. Low-power laser biostimulation enhances nerve repair after end-to-side neuroorrhaphy: a double-blind randomized study in the rat median nerve model. *Lasers in medical science* 2004; 19(1): 57-65.
 16. Rochkind S. Photoengineering of neural tissue repair processes in peripheral nerves and the spinal cord: research development with clinical applications. *Photomedicine and Laser Therapy* 2006; 24(2): 151-157.
 17. Rochkind S, et al. Laser phototherapy (780 nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Photomedicine and Laser Surgery* 2007; 25(5): 436-442.
 18. Hawkins D, Houreld N, and Abrahamse H. Low level laser therapy (LLLT) as an effective therapeutic modality for delayed wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; 1056(1): 486-493.
 19. Sima A. and Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia* 1999; 42(7): 773-788.
 20. Zochodne D.W. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain pathology* 1999; 9(2): 369-391.
 21. Greene D.A, et al. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *European journal of pharmacology* 1999; 375(1-3): 217-223.
 22. Tesfaye S, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996; 39(3): 329-335.
 23. Bacarin, T.A., et al., WOUNDS Research.
 24. Schröder S, et al. Acupuncture treatment improves nerve conduction in peripheral neuropathy. *European journal of neurology* 2007; 14(3): 276-281.
 25. DYSON M. Cellular and sub-cellular aspects of low level laser therapy (LLLT). In Progress in Laser Therapy: *Selected papers from the October 1990 ILTA Congress* 1991; 221,222.
 26. Ben-Dov N. et al. Low-energy laser irradiation affects satellite cell proliferation and differentiation in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1448(9990289): 372-380.
 27. Shefer G, O.U., Irintchev A, Wernig A, Halevy O J Skeletal muscle activity by low energy laser irradiation. A role for the MAP/ERK pathway. *Cell Physiol* 2001; 187: 73-80
 28. Perić Z, and Cvetković B. Electrophysiological evaluation of low-intensity laser therapy in patients with diabetic polyneuropathy. *Facta universitatis-series: Medicine and Biology* 2006. 13(1): 11-14.
 29. Anders J.J, et al. Low power laser irradiation alters the rate of regeneration of the rat facial nerve. *Lasers in surgery and medicine* 1993; 13(1): 72-82.
 30. Naeser M.A, et al. Carpal tunnel syndrome pain treated with low-level laser and microamperes transcutaneous electric nerve stimulation: a controlled study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2002; 83(7): 978-988.
 31. Pinheiro A.L.B., et al. Low-level laser therapy in the management of disorders of the maxillofacial region. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery* 1997; 15(4): 181-183.
 32. Walker J. Relief from chronic pain by low power laser irradiation. *Neuroscience letters* 1983; 43(2-3): 339-344.
 33. Karu T, Pyatibrat L, and Kalendo G. Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. *Journal of Photochemistry and photobiology B Biology* 1995; 27(3): 219-223.
 34. Yamamoto H, et al. Antinociceptive effects of laser irradiation of Hoku point in rats. *Pain Clin* 1988; 8: 43-48.
 35. Ailioaie C, and Lupusoru-Ailioaie L. Beneficial effects of laser therapy in the early stages of rheumatoid arthritis onset. *Laser Ther* 1999; 11: 79-87.
 36. Schindl A, et al. Low-intensity laser irradiation improves skin circulation in patients with diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 580.
 37. Rochkind S, et al. Effects of laser irradiation on the spinal cord for the regeneration of crushed peripheral nerve in rats. *Lasers in surgery and medicine* 2001; 28(3): 216-219.
 38. Rochkind S. Phototherapy in peripheral nerve regeneration: From basic science to clinical study. *Neurosurgical Focus* 2009; 26(2): 8.
 39. Rochkind S. Guest Editorial: Phototherapy in Peripheral Nerve Injury for Muscle Preservation and Nerve Regeneration. *Photomedicine and Laser Surgery* 2009; 27(2): 219-220.