

اثر ترکیبی تابش لیزر و تجویز خوراکی عصاره ایرانی پروپولیس بر ترمیم زخم پوستی موش صحرایی نر

نعمت اله غیبی¹؛ محمد صوفی آبادی^{2*}؛ امیر فرزام³؛ مینا همایونی زاده⁴؛ منیره سادات افضل‌آرانی⁴

چکیده

زمینه: تاکنون تحقیقات زیادی در زمینه تأثیر داروها و روش‌های جراحی در درمان زخم‌ها صورت گرفته اما هنوز دستاورد ایده‌آلی به‌همراه نداشته است. هدف از این مطالعه بررسی اثر لیزر و پروپولیس منفرد یا توأمان بر بهبودی زخم پوستی در موش صحرایی نر بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی 40 سر موش صحرایی نر (200-250 گرم) به 4 گروه 10 تایی تقسیم و زخم پوستی استریل در همه حیوانات پس از بیهوشی با قیچی جراحی ایجاد شد. گروه کنترل بدون تیمار بود، اما گروه دوم تحت تیمار با لیزر با توان 10 میلی‌وات، گروه سوم تحت تیمار با پروپولیس خوراکی 100 میلی‌گرم/کیلو روزی سه بار و گروه چهارم تحت تیمار توأم لیزر و پروپولیس قرار گرفتند. سپس میزان بهبودی زخم بر اساس سنجش سطح زخم و میزان هیدروکسی پرولین ادرار اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میزان هیدروکسی پرولین ادرار در گروه‌های تحت تیمار با لیزر، پروپولیس و گروه ترکیبی این دو از گروه کنترل بیشتر بود (به ترتیب $P<0/01$ ، $P<0/05$ و $P<0/01$). همچنین میزان سطح زخم نیز در پایان دوره درمان در گروه لیزر، پروپولیس و گروه ترکیبی از گروه کنترل به‌طور معناداری کم‌تر بود (به ترتیب $P<0/05$ ، $P<0/05$ و $P<0/01$). تفاوت معناداری بین گروه‌های تیمار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که مصرف خوراکی پروپولیس و یا تابش لیزر کم‌توان می‌تواند سرعت بهبودی زخم را افزایش دهد. کلیدواژه‌ها: ترمیم زخم، لیزر کم‌توان، عصاره خوراکی پروپولیس

«دریافت: 1393/9/3 پذیرش: 1394/2/29»

1. مرکز رشد فناوری زیست پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

2. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

3. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

4. گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

*عهده‌دار مکاتبات: قزوین، خیابان باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی، تلفن: 09128811731

Email: mohasofi@yahoo.com

مقدمه

آسیب، سلول‌ها در زیر درم شروع به افزایش تولید کلاژن نموده و سپس به تدریج بافت اپی‌تلیال ترمیم می‌شود (1-3).

در زخم باز، مویرگ‌های خونی هم‌جهت با سلول‌های مهاجر همسایه درآمیخته و بافت گرانوله شکل می‌گیرد (5). فرایند ترمیم زخم از سه فاز التهاب، تکثیر و تجدید ساختار تشکیل می‌شود و هر ماده‌ای که بتواند زمان این

پوست اهمیت حیاتی برای انسان داشته و مانع از ازدست‌رفتن آب بدن، خونریزی و تهاجم میکروارگانیسم‌ها می‌شود و زخم به از هم‌گسیختگی این ساختار اشاره دارد. در فرایند ترمیم زخم سلول‌ها، ماده بنیادی خارج سلولی، عروق خونی، پروتئازها، سیتوکینازها و کموکینازها دخیل هستند. پس از بروز

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از 40 سر موش سفید صحرایی نر نژاد ویستار (250-200 گرم) استفاده شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی مناسب با درجه حرارت 22 ± 2 و سیکل نوری 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی و رطوبت نسبی حدود 60 درصد نگهداری شدند. به دلیل نوع کار، هر موش در قفس جداگانه‌ای نگهداری گردید. در تمام ضخامت (full thickness) پوست بالای ران موش‌ها پس از ضدعفونی و بیهوشی با اتر توسط قیچی جراحی زخمی به قطر حدود 1/96 سانتی‌متر در شرایط استریل زخم ایجاد شد، به طوری که عمق زخم شامل درم و اپی‌درم بود. روز جراحی در این مطالعه روز صفر محسوب شد. قطر زخم بر اساس سنجش با کولیس ورنیه (15) محاسبه شد. میزان هیدروکسی پرولین ادرار حیوانات $\mu\text{g/ml}$ (نشان‌دهنده درصد کلاژن‌زایی و ترمیم زخم) با استفاده از کیت مخصوص در روز 16 مورد بررسی و سنجش قرار گرفت (16). موش‌ها به طور تصادفی به 4 گروه 10 تایی تقسیم شدند. گروه کنترل بدون تیمار بود اما در گروه لیزر کم‌توان موش‌ها تحت تیمار با استفاده از دستگاه Mustang مدل 2000 روسی باتوان 10 میلی‌وات و طول موج 632 نانومتر، طی 15 جلسه متوالی (هر روز یک‌بار و هر بار به مدت 5 دقیقه) قرار گرفتند. در گروه پروپولیس، حیوانات تحت تیمار عصاره خوراکی پروپولیس قرار گرفتند (به مدت 15 روز و روزی سه بار). گروه چهارم تحت تیمار توأم لیزر 632 نانومتر و پروپولیس قرار گرفتند. 30 گرم از پروپولیس پس از تهیه هموژنیزه و عصاره‌گیری شد. سپس عصاره اتانولی توسط فیلتر واتمن 42 صاف و هر بار با رقیق کردن در سرم فیزیولوژی با غلظت 100 میلی‌گرم/کیلو گاوآز گردید (17).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 و روش آماری ANOVA یک‌طرفه و با تست تعقیبی توکی تحلیل شد. مقادیر تفاوت آماری با $P < 0/05$ به عنوان معنادار در نظر گرفته شد.

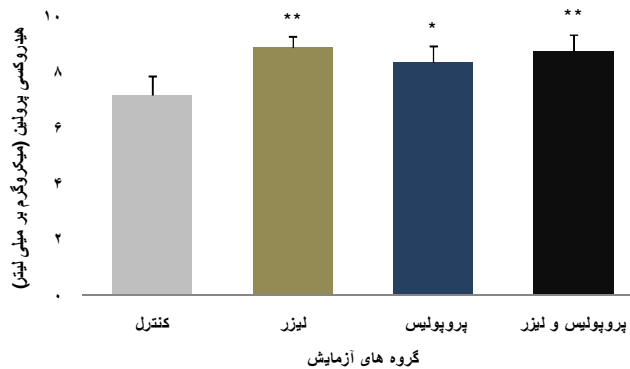
فازها را کوتاه‌تر کند، منجر به تسریع روند ترمیم می‌شود (4-6). امروزه از روش‌های مختلفی جهت تسریع در روند بهبود زخم بهره گرفته می‌شود که استفاده از لیزر از جمله آن‌هاست. لیزر کم‌توان کاربرد فراوانی در پزشکی داشته و می‌تواند در درمان آسیب‌های بافت نرم مفید باشد (7 و 8).

از زمان‌های دور پزشکان در پی درمان زخم‌ها، در کوتاه‌ترین مدت و با کم‌ترین عارضه بوده‌اند (9). در این راه از مواد مختلفی به عنوان مرهم استفاده می‌نمودند که اغلب آن‌ها را ترکیبات گیاهی و طبیعی شامل می‌شد. البته هیچ کدام از این ترکیبات تاکنون به عنوان یک داروی کامل شناخته نشده‌اند (10). پروپولیس نیز ماده مرکبی است که زنبورهای عسل کارگر، آن را در سبد گرده‌های خود جمع‌آوری و فرآوری می‌کنند. پروپولیس از ترکیبات متنوعی از جمله الکل‌ها، آلدئیدها، فلاونوئیدها، اسیدهای آمینه، کالکون‌ها، استرها، استون‌ها و اسیدهای چرب تشکیل شده است. هر کدام از این ترکیبات، ارزش کاربرد در زمینه دارویی را دارد (11). گزارش شده که ترکیب و خواص پروپولیس یک منطقه ممکن است با نقاط دیگر متفاوت باشد (12). در طب سنتی استفاده از آن برای درمان التهاب‌های دهان، گلو، جوش صورت، خراش‌ها، خارش پوست، تبخال، ضرب‌دیدگی و نیز درمان سوختگی توصیه شده است (13). از جمله خواص دیگر پروپولیس می‌توان به اثرات ضد باکتریایی آن اشاره کرد که احتمالاً نوع ایرانی آن از خاصیت ضد باکتریایی بالاتری برخوردار است (14). علی‌رغم مطالعات انجام‌شده به نظر می‌رسد که پروپولیس خواص و اثرات ناشناخته مفید دیگری هم دارد که نیاز به بررسی بیشتر را می‌طلبد. با توجه به ارزش اثرات ضدالتهابی و ضد میکروبی پروپولیس و نیز کاربرد لیزر در بهبود زخم، در این مطالعه تأثیر مقایسه‌ای این دو روش مختلف بر سرعت بهبودی زخم پوستی باز به صورت منفرد و ترکیب با هم در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

میکروگرم/میلی‌لیتر) با گروه کنترل (7/1 میکروگرم/میلی‌لیتر) افزایش معناداری داشت (به ترتیب $P < 0/01$ ، $P < 0/05$ و $P < 0/01$). این تفاوت بیانگر فعال‌تر بودن روند ترمیم در گروه‌های تحت تیمار با پروپولیس و لیزر یا گروه ترکیبی این دو نسبت به گروه کنترل است (نمودار 1).

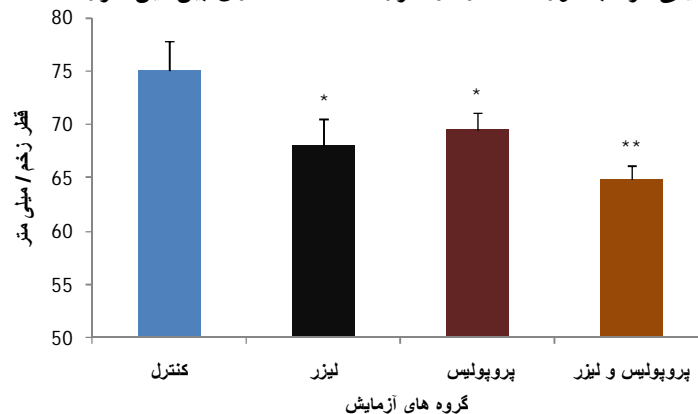
براساس نتایج، میزان هیدروکسی پرولین ادرار به‌عنوان شاخص کلاژن‌سازی در گروه‌های تحت تیمار با لیزر (8/8 میکروگرم/میلی‌لیتر)، پروپولیس (8/36 میکروگرم/میلی‌لیتر) و گروه ترکیبی این دو (8/76 میکروگرم/میلی‌لیتر) افزایش معناداری داشت (به ترتیب $P < 0/01$ ، $P < 0/05$ و $P < 0/01$).



نمودار 1- مقایسه مقادیر غلظت هیدروکسی پرولین (Mean±SD) در گروه کنترل و گروه‌های تحت تیمار با لیزر (با توان 10 میلی‌وات)، پروپولیس (100 میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه لیزر + پروپولیس. تعداد نمونه‌ها برابر با 10 سرحیوان در هر گروه بود. $P < 0/05$ * و $P < 0/01$ ** تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل

کنترل (75/7 میلی‌متر) کم‌تر بود (به ترتیب $P < 0/05$ ، $P < 0/05$ و $P < 0/01$). کاهش اندازه زخم در گروه تیمار توأم از گروه‌های تیمار منفرد بیشتر بود ولی تفاوت معناداری بین این گروه‌ها مشاهده نشد (نمودار 2).

نتایج حاصل از بررسی سطح زخم به‌دنبال 15 روز تیمار نشان داد که قطر زخم در گروه پروپولیس (68/01 میلی‌متر)، گروه‌های پروپولیس و لیزر (69/54 میلی‌متر) و در گروه لیزر (64/8 میلی‌متر) به‌طور معنادار از گروه کنترل (75/7 میلی‌متر) کمتر بود (به ترتیب $P < 0/05$ ، $P < 0/05$ و $P < 0/01$).



نمودار 2- مقایسه قطر زخم (Mean±SD) در روز شانزدهم پس از جراحی، در گروه کنترل و گروه‌های تحت تیمار با لیزر (با توان 10 میلی‌وات)، پروپولیس (100 میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه لیزر+پروپولیس. تعداد نمونه‌ها 10 سرحیوان در هر گروه بود. $P < 0/05$ * و $P < 0/01$ ** تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل

بحث

این مطالعه نشان داد که مصرف خوراکی پروپولیس و استعمال موضعی لیزر بر زخم باز پوست به تنهایی و یا به صورت توأم موجب تسریع معنادار روند بهبودی زخم (کاهش قطر یا دهانه زخم) و افزایش تولید هیدروکسی پرولین می‌شود. امروزه مطالعات زیادی در مورد پروپولیس به دلیل خواص درمانی و بیولوژیک آن در حال انجام است (18) با این همه هنوز به طور کامل مکانیسم عمل آن مشخص نیست، هرچند که تاکنون اثرات ضدباکتریایی (19)، ضدقارچی (20)، ضدویروسی (21) و ضدالتهابی (22) آن گزارش شده و نقش آن در تنظیم ایمنی (23) به اثبات رسیده است. بروز عفونت در بستر یک زخم و توسعه التهاب در بافت پیرامونی، ترمیم آن را کند می‌سازد و از طرف دیگر طبق گزارشات علمی، پروپولیس دارای فعالیت ضد میکروبی مناسبی است که به این وسیله از رشد باکتری‌ها جلوگیری می‌کند و نیز واجد اثر ضدالتهابی و مقوی سیستم ایمنی است. بنابراین می‌توان نتیجه حاصل از این مطالعه را احتمالاً ناشی از این اثرات دانست. برای مثال گزارش شده است که پروپولیس موجب کاهش تشکیل پلاک دندانی و پوسیدگی دندان و التهاب لثه می‌شود (24). از سوی دیگر پروپولیس حاوی اسیدهای آمینه و سایر مواد مغذی مختلف است که می‌توانند از یک سو انرژی لازم را برای متابولیسم ترمیم افزایش داده و از سوی دیگر صرف سنتز پروتئین‌ها و گلیکوزآمینوگلیکان‌های موجود در پوست شوند (25). فلاونوئیدهای موجود در پروپولیس هم می‌تواند خاصیت آنتی‌اکسیدان داشته باشد و از راه کاهش عوامل اکسایشی بافت‌ها سرعت بهبود زخم را افزایش دهد (26 27). البته از معایب پروپولیس، حساسیت به این ماده است که میزان شیوع آن از 0/8-0/25 گزارش می‌شود (27).

در این مطالعه از لیزر به تنهایی و به صورت ترکیب با پروپولیس استفاده شد که اثر توأم آن بر ترمیم و بهبود زخم از نظر آماری تفاوتی با مصرف منفرد آن‌ها نداشت.

از آنجایی که این مطالعه برای اولین بار فرضیه اثر تقویتی این دو روش متفاوت تیمار را مورد بررسی قرار داده است لذا به طور یقین نمی‌توان در این باره اظهار نظر نمود. توصیه می‌شود در شرایط متفاوت، موضوع مذکور مورد کاوش قرار گیرد. البته ممکن است مکانیسم اثر این دو نوع تیمار متفاوت مشترک بوده و هر یک به تنهایی بتواند آن را تا سرحد خود فعال سازد طوری که در تجویز توأم این دو کیتیک اشباع‌پذیری حادث شود. در مورد اثر لیزر بر ترمیم زخم، مطالعات متعددی انجام شده که یافته ما را در این مطالعه تأیید می‌کند (28 و 29). برای نمونه، بوسناردو و همکارانش اثرات تابشی لیزر مرئی کم‌توان را بر زخم‌های پوستی بررسی کرده و گزارش کردند که تابش لیزر حدود 30 درصد ترمیم را تسریع کرده و هنگامی که از لیزر هلیوم- نئون همگرا استفاده می‌شود جهت نسبی پلاریزاسیون لیزر نقش مهمی در پروسه ترمیم زخم داراست (30). همچنین تابش لیزرهای کم‌توان موجب تسریع فرآیند التیام زخم‌های پوستی در موش‌های سالم از طریق افزایش تعداد میوفیبروبلاست‌ها و رسوب کلاژن می‌شود (31). ترمیم زخم دارای سه مرحله است و گزارشاتی وجود دارد که لیزرهای کم‌توان می‌توانند در همه این مراحل تأثیرگذار باشند (32-34). یکی از مکانیسم‌های اثرات مفید لیزر، افزایش خون‌رسانی بافتی و تقویت فعالیت سلول‌ها در پیشبرد روند ترمیم و تکثیر است (35). در مطالعه حاضر کاربرد لیزر به شکل منفرد و یا توأم آن با پروپولیس، میزان هیدروکسی پرولین ادرار را به‌عنوان شاخص کلاژن‌سازی و سرعت ترمیم زخم افزایش داد که مشابه با پژوهش‌های دیگر است (30-38).

نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان داد که مصرف خوراکی پروپولیس در ترمیم زخم مؤثر بوده و احتمالاً استفاده توأم آن همراه با تابش لیزر کم‌توان مزیتی نخواهد داشت. توصیه می‌شود اثر این دو روش تیمار در مدل‌های انسانی زخم و سوختگی نیز مورد کارآزمایی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

است لذا صمیمانه از مسئولین محترم آن مرکز قدردانی

می‌شود.

این مطالعه با حمایت مالی مرکز رشد و فناوری

زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام گرفته

References

- Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol*. 2013; 12: 93-104.
- Johnston DE. Wound healing in skin, plastic and reconstructive surgery. *Vet Clinic North Am*. 1990; 20:1-45.
- Torkaman G. Electrical Stimulation of Wound Healing: A Review of Animal Experimental Evidence. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014; 3(2):202-18.
- Tomas K. The physiology of wound healing. *Annuals of Emergency Medicine*. 1988; 17: 1265- 88.
- Zhang Z, Nie F, Kang C, Chen B, Qin Z, Ma J, et al. Increased periostin expression affects the proliferation, collagen synthesis, migration and invasion of keloid fibroblasts under hypoxic conditions. *Int J Mol Med*. 2014; 34(1):253-61.
- Sinozić T, Kovacević J. Carboxytherapy - supportive therapy in chronic wound treatment. *Acta Med Croatica*. 2013; 67:137-41.
- Baxter GD, Bell AJ, Allen JM, Ravey J. Low level laser therapy: current clinical practice in Northern Ireland. *Physiotherapy*. 1991; 77: 171-8.
- Demir H, Balay H, Kirnap M. A comparative study of effects of electrical stimulation and laser treatment on experimental wound healing in rats. *J Rehabil Res Dev*. 2004; 41(5):147-54.
- Allahtavakoli M, Arab F, Mahmoudi M, Jafari H, Tavakolian V, Kamali M, et al. [Effect of Hydro-Alcoholic Extract of Artemisia Aucheri on Healing of Skin Wound in Rat (Persian)]. *J Mazand Univ Med Sci* 2010; 20: 70-6.
- Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2(5):215-24.
- Santos FA, Bastos EM, Uzeda M, Carvalho MA, Farias LM, Moreria ES, et al. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fraction against oral anaerobic bacteria. *J Ethnopharmacol* 2002; 80:1-7.
- Guo X, Chen B, Luo L, Zhang X, Dai X, Gong S. Chemical compositions and antioxidant activities of water extracts of Chinese propolis. *J Agric Food Chem*. 2011; 59(23):12610-6.
- Bankota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progression pharmacological research of propolis. *Phyther Res*. 2001; 15: 561-71.
- Moradi M. [Antibacterial effect of etanolic extract of honeybee propolis on the Paenibacillus larvae(Persian)]. *Veterinary Journal* . 2009; 83: 57-61.
- Rezai-Zadeh A, Khaksari M, Mardani M. [Effect of dietary ascorbic acid on wound healing in normal and diabetic rats (Persian)]. *Hormozgan Medical Journal*. 2003; 7(1):45 -53.
- Keasava GR, Chukuka SE. A simplified method for the analysis of hydroxyprolin in biological tissue. *Clin Biochem*. 1996; 29(3): 225-9.
- Sameni H, Ramhormozi P, Bandegi A, Taherian A, Safari M, Tabrizi-amjad M. [Effects of hydroalcoholic extract of Iranian Propolis on blood serum biochemical factors in streptozotocine induced diabetic rats(Persian)]. *Koomesh*. 2014; 15 (3):388-95.
- Shakespeare KH. Propolis: composition, health, medicine. *Bee Product Sci*. 2012;13: 1-29.
- Da Silva FB, De Almeida JM, De Sousa SM. Natural medicaments in endodontics- a comparative study of the anti-inflammatory action. *Braz Oral Res*. 2004; 18(2):174-9.
- Santos F, Bastos E, Uzeda M, et al. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. *J Ethnopharmacol*. 2002; 80(1):1-7.
- Silici S, Koç NA, Ayangil D, Çankaya S. Antifungal activities of propolis collected by different races of honeybees against yeasts isolated from patients with superficial mycoses. *J Pharmacol Sci*. 2005; 99(1):39-44.
- Amoros M, Sauvager F, Girre L, Cormier M. In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie*. 1992; 23(3):231-40.
- Hu F, Hepbum H, Li Y, Chen M, Radloff S, Daya S. Effects of ethanolic and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol*. 2005; 100(3):276-83.
- Orsolić N, Knezević AH, Sver L, Terzić S, Basić I. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol*. 2004; 94(2-3):307-15.
- Fereidooni M, Khosravi Samani M, Amiri A, Seyed M, Haji Ahmadi M. [Comparison of the effect of propolis and traditional toothpaste on bacterial plaque(Persian)]. *J Babol Univ Med Sci*. 2014; 16(2): 17-22.
- Anderson I. The properties of hyaluronan and its role in wound healing. *Prof Nurs*. 2001; 17: 232-5.

27. Jagetia GC, Rajanikant GK, Baliga MS, Rao KV, kumar P. Augmentation of wound healing by ascorbic acid treatment in mice exposed to gamma- radiation. *Int J Radiat Biol.* 2004; 801: 347-54.
28. Guimaraes NS, Mello JC, Paiva JS, et al. *Baccharis dracunculifolia*, the main source of green propolis, exhibits potent antioxidant activity and prevents oxidative mitochondrial damage. *Food Che Toxicol.* 2012; 50(3):1091-7.
29. Liao X, Xie GH, Liu HW, Cheng B, Li SH, Xie S, et al. Helium-neon laser irradiation promotes the proliferation and migration of human epidermal stem cells in vitro. *Photomed Laser Surg.* 2014; 32(4):219-25.
30. Melo VA, Anjos DC, Albuquerque JR, Melo DB, Carvalho FU. Effect of low level laser on sutured wound healing in rats. *Acta Cir Bras.* 2011; 26(2):129-34.
31. Busnardo VL, Biondo-Simões ML. Effects of low-level helium-neon laser on induced wound healing in rats. *Rev Bras Fisioter.* 2010; 14(1):45-51.
32. Medra AR, Pugliese LS, Reis SR, Andrade ZA. Influence of low-level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lases Surg Med.* 2003; 32: 239-40.
33. Nussbaum EL, Mazzulli T, Pritzker KP, Heras FL, Jing F, Lilge L. Effects of low intensity laser irradiation during healing of skin lesions in the rat. *Lasers Surg Med.* 2009 ;41(5):372-81.
34. Pessoa ES, Melhado RM, Theodoro LH, Garcia VG. A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals. *Photomed Laser Surg.* 2004; 22(3):199-204.
35. Núñez SC, Nogueira GE, Ribeiro MS, Garcez AS, Lage-Marques JL. He-Ne. Laser effects on blood microcirculation during wound healing: a method of in vivo study through laser Doppler flowmetry. *Lasers Surg Med.* 2004; 35 (5): 363-8.
36. Heu F, Forster C, Namer B, Dragu A, Lang W. Effect of low-level laser therapy on blood flow and oxygen-hemoglobin saturation of the foot skin in healthy subjects: a pilot study. *Laser Ther.* 2013; 22(1):21-30.
37. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Enwemeka CS. Laser photostimulation accelerates wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen.* 2001; 9(3):248-55.
38. Guerra FR, Vieira CP, Almeida MS, Oliveira LP, Aro AA, Pimentel ER. LLLT improves tendon healing through increase of MMP activity and collagen synthesis. *Lasers Med Sci.* 2013; 28(5):1281-8.