

## اثر لیزر کم توان در پیشگیری و درمان موکوزیت ناشی از شیمی درمانی و رادیوتراپی

نرگس قلیزاده<sup>۱</sup>

معصومه مهدی پور<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> استادیار بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی تبریز

نویسنده: مسئول: نرگس قلیزاده، تلفن ۳۳۵۵۶۸-۰۴۱۱-۰۴۱۱  
پست الکترونیک: n.golizadeh88@gmail.com

### مقدمه

موکوزیت دهانی شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین عارضه گزارش شده در بیماران تحت شیمی‌درمانی و رادیوتراپی است و تظاهرات کلینیکی آن شامل سوزش، خونریزی، اریتم، ادم مخاط دهان و در نهایت ایجاد زخم با یا بدون غشای کاذب است [۱]. عوارض بالقوه موکوزیت دهانی شامل درد شدید، افزایش خطر عفونت‌های موضعی و سیستمیک، اختلال در عملکرد طبیعی حفره دهان و حلق و ... می‌باشد که زندگی شخص را متأثر می‌سازد و منجر به بستری شدن فرد و افزایش هزینه مراقبت‌های پزشکی می‌شود. قریب به ۶۰ درصد بیماران دریافت‌کننده رژیم معمول رادیوتراپی سر و گردن و بالای ۹۰ درصد بیماران تحت رژیم ترکیبی (رادیوتراپی و شیمی‌درمانی) به این عارضه مبتلا می‌شوند. به‌علاوه بیش از ۴۰ درصد از بیماران تحت شیمی‌درمانی که به موکوزیت مبتلا می‌شوند غالباً رژیم‌های ۵- فلئورواوراسیل، متوترکسات و سیس‌پلاتین دریافت نموده‌اند [۱].

موکوزیت دهانی شایع‌ترین علت درد طی درمان سرطان می‌باشد. بیماران مبتلا به موکوزیت، درد شدید و ناتوان‌کننده‌ای را تجربه می‌کنند که به‌طور قابل ملاحظه‌ای پروسه درمان را متأثر می‌سازد. از یک‌طرف منجر به استفاده مکرر از مسکن‌های اپیوئیدی می‌شود که هزینه بالا و اثرهای جانبی زیادی بر بیمار تحمیل می‌نماید و از طرف دیگر به دلیل عدم توانایی در تغذیه موجب لزوم انجام تغذیه وریدی می‌گردد [۱]. در نهایت، موکوزیت

اغلب به‌عنوان یک عامل محدودکننده دوز درمانی برای شیمی‌درمانی و یک عامل قطع دوز در رادیوتراپی مطرح است [۱]. درمورد پاتوژنیز موکوزیت دهانی اعتقاد بر این است که شیمی‌درمانی و رادیوتراپی بر روی سلول‌های اپی‌تلیوم مخاط دهان اثر مستقیم دارند که منجر به نازک شدن مخاط و در نهایت کاهش اتصالات بین سلولی می‌شوند [۱]. طبق نظر Sonis و همکاران موکوزیت دهانی شامل ۴ فاز فیزیولوژیک است که به ترتیب شامل فاز التهابی یا عروقی، فاز اپی‌تلیال، فاز اولسراتیو و باکتریولوژیک و فاز ترمیم می‌باشد [۱۰].

اولین نشانه دهانی موکوزیت ممکن است ایجاد یک نمای سفیدرنگ ناشی از هیپرپلازی و ادم داخل اپی‌تلیال باشد و یا به‌صورت ایجاد یک نمای قرمز رنگ ناشی از پرخونی و نازک شدن اپی‌تلیوم باشد. تشکیل غشای کاذب همراه با زخم و آگزودای فیبری نیز در موکوزیت رخ می‌دهد که همراه با دبری‌های دهانی و عوامل میکروبی است. پرتودرمانی بیشترین تأثیر را روی اپی‌تلیوم با سرعت تکثیر بالا دارد. بنابراین مخاط غیر کراتینه‌یافته حفره دهان مثل مخاط کف دهان، زیرزبان، گونه، کام نرم و ... بیشترین نواحی هستند که دچار موکوزیت می‌شوند [۱].

مواد زیادی جهت پیشگیری و درمان موکوزیت دهانی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. مکمل‌های گلوتامین خوراکی، سوکرافات، استروئیدها، ایمنوگلوبولین‌ها، آمی‌فستین، قرص‌های مکیدی آنتی‌بیوتیکی، دهان‌شویه کلروهگزیدین و ویتامین E از این دسته مواد می‌باشند اما هیچ‌یک از آن‌ها نقش مؤثری در رهایی از علائم، کاهش شدت و طول مدت ضایعات موکوزیت نشان

شدت ضایعات مخاطی را کاهش دهد. اثربخشی لیزردرمانی در پیشگیری از ایجاد موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در بیماران تحت پیوند مغز استخوان بررسی شده است [۳].

Arunmaiya و همکاران در سال ۲۰۰۵ مطالعه‌ای بر روی ۲۵ بیمار مبتلا به موکوزیت ناشی از رادیوتراپی انجام دادند. آن‌ها در این تحقیق از لیزر He-Ne در طول موج ۶۳۲ نانومتر با خروجی ۱۰ نانومتر استفاده نمودند و در مقابل، جهت گروه کنترل داروهای بی‌حس‌کننده و ضد درد، دهان‌شویه نرمال‌سالین و پویدین‌آیو‌داین تجویز کردند. نتایج بررسی حاکی از تفاوت قابل توجه و معنی‌دار در گروه درمان با لیزر بود که شدت موکوزیت و درد ناشی از آن بسیار پایین‌تر از گروه کنترل بود ( $p < 0/001$ ). همچنین این محققان پیشنهاد نمودند که نمونه‌های بیشتری جهت یافتن مکانیسم اثر لیزر، مورد بررسی و تحقیق مجدد قرار گیرد [۴].

Eduardo و همکاران نیز در سال ۲۰۰۸ با استفاده از لیزر InGaAIP بر روی ۳۰ بیمار نشان دادند که میزان بهبود موکوزیت بعد از لیزردرمانی سریع‌تر است [۵]. Compos و همکاران نیز در همین سال استفاده از لیزر را در پیشگیری از موکوزیت دهانی به‌عنوان یک شیوه جدید مطرح نمودند که می‌تواند موجب کاهش درد و تحریک ترشح غدد بزاقی نیز گردد [۶].

Khouri و همکاران در سال ۲۰۰۹ با بررسی ۲ بیمار تحت پیوند مغز استخوان و استفاده از لیزر InGaAIP نشان دادند که میزان شدت و تعداد ضایعات در بیماران گروه کنترل در مقایسه با بیماران گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشته است. وی همچنان خاطر نشان ساخت که لیزردرمانی را می‌توان به‌عنوان یک روش استاندارد در پیشگیری و درمان موکوزیت در پیوند مغز استخوان معرفی نمود [۷].

مطالعات Zanin نیز در سال ۲۰۱۰ نشان‌دهنده مؤثر بودن لیزر کم‌توان در پیشگیری و درمان موکوزیت دهانی ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی بود که در ضمن آن کیفیت زندگی بیماران نیز بهبود یافت [۸].

همچنین Djavid و همکاران در سال ۲۰۱۱ نیز با بررسی ۵۵ بیمار تحت شیمی‌درمانی و استفاده از لیزر GaAlAs کاهش شیوع موکوزیت دهانی را در موکوزیت درجه ۳ و ۴ طبقه‌بندی WHO گزارش نمودند. وی همچنان اعلام نمود که طول مدت ابتلاء به موکوزیت در بیماران تحت درمان با لیزر کوتاه‌تر بوده است و احتمال بروز عفونت ثانویه نیز کاهش یافته که موجب برقراری تغذیه طبیعی در این بیماران شده است [۹].

نداده‌اند [۱]. Biron و همکاران در سال ۲۰۰۰ فازهای بیولوژیکی موکوزیت و انتخاب‌های درمانی را مطرح نمودند. یکی از این روش‌های درحال پیشرفت، استفاده از پرتوهای لیزر کم‌توان می‌باشد [۲].

درمان با لیزر کم‌انرژی باعث افزایش فعالیت سلولی حین ترمیم زخم می‌شود همچنین ساخت کلاژن را افزایش می‌دهد و موجب تخفیف روند درد و التهاب می‌گردد [۲]. مکانیسم‌های شناخته‌شده‌ای که اثرهای افزایش ترمیم زخم و کاهش درد توسط لیزرهای کم‌توان را توجیه می‌کنند به ترتیب شامل افزایش تقسیم سلولی، تغییر هدایت عصبی از طریق آزادسازی اندورفین و انکفالین می‌باشند [۲].

به نظر می‌رسد تأثیر لیزر طی فاز پرولیفراسیون سلولی آغاز می‌شود که با افزایش تنفس میتوکندری‌ها از طریق تحریک سیتوکروم اکسیداز می‌باشد و با افزایش تعداد فیبروبلاست‌ها و متعاقب آن تولید کلاژن و همچنین افزایش میزان تولید فاکتور رشد، لنفوسیت‌ها، ماتریکس خارج سلولی و تحریک ماکروفاژها توأم می‌شود. طول موج ایدئال جهت ترمیم بافت زخمی برای لیزر کم‌توان بین ۶۸۰ تا ۸۸۰ نانومتر می‌باشد. به‌علاوه تحقیقات پیشین نشان داده‌است که کاربرد لیزر He-Ne در افرادی که دارای پیوند مغز استخوان می‌باشند توانسته‌است موجب کاهش معنی‌داری در شدت موکوزیت و طول مدت حضور زخم گردد.

از مزایای دیگر استفاده از لیزر کم‌توان در درمان موکوزیت می‌توان به عدم گزارش عوارض جانبی و تأیید مؤسسه دارویی غذایی آمریکا مبنی بر بی‌خطر بودن لیزر کم‌توان و قابلیت استفاده در سیستم‌های بهداشتی-درمانی اشاره نمود. با توجه به موارد فوق، محققان بسیاری به انجام مطالعات وسیع در مورد بررسی نتایج لیزر کم‌توان در پیشگیری و درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی اقدام کرده‌اند. ولی این مطالعات هنوز نتوانسته‌اند میزان اثربخشی آن را نشان دهند [۱].

در این مطالعه سعی شده است با بررسی متون موجود در این زمینه در سایت‌های PubMed، Science Direct و Google Scholar به توضیح نقش لیزر در کاهش شدت و درد موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی به‌صورت گسترده‌ای پرداخته شود.

مطالعات تجربی در حیوانات و مطالعات invitro در سال ۱۹۹۰ به شواهدی دست یافتند که نشان داد لیزر کم‌توان فرآیند ترمیم زخم را تسریع می‌کند. اولین بار Ciaisi و همکاران در سال ۱۹۸۴ در یک مطالعه بالینی غیرتصادفی نشان دادند که تابش پرتوی لیزرهای کم‌توان می‌تواند

درکل، نتایج مطالعات کلینیکال در رابطه با استفاده از لیزر در کنترل موکوزیت دهانی، مثبت ارزیابی شده‌اند ولی مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل‌شده بیشتری جهت تدوین یک پروتکل مؤثر برای درمان و پیشگیری از عوارض ناتوان‌کننده موکوزیت دهانی لازم است.

در مطالعه Cawels نیز در سال ۲۰۱۱ نتایج با استفاده از لیزر کم‌توان حاکی از کاهش طول مدت ابتلاء به موکوزیت و کاهش شدت ضایعه و درد بوده است [۱۰].

کنترل موکوزیت دهانی در کیفیت زندگی بیماران سرطانی اهمیت اساسی دارد. گزارش‌های کنترل‌نشده زیادی در مورد اثرهای بالقوه لیزر کم‌انرژی وجود دارد ولی فقط چندین مطالعه چاپ شده‌اند. شواهدی وجود دارد که لیزر کم‌انرژی یک تکنیک غیر مهاجم است که به‌نظر می‌رسد فرآیند رهایی از درد و کاهش شدت موکوزیت دهانی را می‌تواند در پی داشته باشد به‌همین دلیل بیماران تمایل زیادی برای پذیرش این درمان نشان می‌دهند.

## References

1. Antunes HS, De Azevedo AM, Da Silva Bouzas LF, Adão CA, Pin-heiro CT, Mayhe R. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 2007; 109(5): 2250-5.
2. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000; 8(1): 68-71.
3. Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Scheider N, Martin P. M, Soudry M, Franquin JC, Zattara H. La lasertherapie dans la prevention et le traitement des mucosites liees a la chimiotherapie anticanceruse. *Bull. Cancer*. 1992; 79: 183- 91.
4. ArunMariya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium- neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in the head & neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006; 124: 399-402.
5. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg* 2008; 26: 1-8.
6. Campos L, Simões A, Sá HRN, Eduardo CP. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy: a case report. *Photomed Laser Surg* 2008; 1-4.
7. Khouri VY, Stracieri A, Rodrigues C, Moraes D, Pieroni F, Simoes B. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009; 20(3): 301-6.
8. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Castro PH, Pacheo MT, Zanin IC. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomed Laser Surg*. 2010; 28(2): 233-7.
9. Djavid GE, Emami A, Ataei-Fashtami L, Safaeinodahi S, Merikh-Baiat F, Fateh M. Low Level Laser Therapy in Management of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: Prophylaxis or Treatment? *J of Laser in Med Sciences* 2011; 2(1): 12-6.
10. Cawels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Dent*. 2011; 12(2): 118-23.