

## مقاله مروری

# اثرات ضددرد لیزر CO<sub>2</sub> در کاهش درد ضایعات مخاطی دردناک دهان

### چکیده

نسرین زند<sup>۱\*</sup>  
سیده سارا آزاده<sup>۲</sup>

**مقدمه:** لیزر CO<sub>2</sub> با طول موج 10600 نانومتر، یکی از اولین لیزرهایی بود که در جراحی بافت نرم مورد استفاده قرار گرفت. جذب بالای نور لیزر CO<sub>2</sub> توسط آب بافتی سبب شده که این لیزر به عنوان یک ابزار جراحی ارزشمند کاربردهای وسیعی جهت ایجاد برش بافتی، تبخیر، تخریب بافتی و کوآگولاسیون بافتی پیدا کند. گروهی از محققینی که از لیزر CO<sub>2</sub> جهت برداشتن laser evaporation ablation و تبخیر لیزری این ضایعات استفاده می‌کردند، متوجه شدند که بعضی از این بیماران بعد از جراحی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub>، در مقایسه با اعمال جراحی معمول (اسکالپل)، درد کمتری داشتند و بعد از عمل، نیاز آنها به استفاده از ترکیبات ضددرد کمتر بود. کاهش درد بعضی از ضایعات مخاطی دردناک دهان به دنبال تبخیر لیزری این ضایعات با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> گزارش شده است.

از سوی دیگر در مطالعاتی نشان داده شده که با بکارگیری تمهداتی (تابش نور لیزر CO<sub>2</sub> با بیم واگرا defocused beam از ورای یک لایه ضخیم ژل شفاف با محتوای آب بسیار بالا و اسکن سطح ضایعه با حرکات چرخشی و دورانی سریع هندرسون) می‌توان از لیزر CO<sub>2</sub> به عنوان یک سیستم فوتوبیومدولاتیو کاملاً غیرتخریبی و غیرحرارتی و ایمن جهت کاهش درد فری، قابل توجه و معنی دار بعضی ضایعات دردناک مخاط دهانی استفاده نمود (Non-Thermal CO<sub>2</sub> Laser Therapy: NTCLT). بدون اینکه هیچ نوع عوارض جانبی قابل مشاهده‌ای از جمله تخریب یا آسیب بافتی و حتی ارتیتم ایجاد شود. در این مقاله به منظور درک بهتر، اثرات ضددرد لیزر CO<sub>2</sub> بر روی ضایعات دردناک مخاط دهان را در دو دسته اصلی مورد مطالعه قرار می‌دهیم. ۱) استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> بصورت کلاسیک (جراحی با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)، ۲) اثرات ضددرد استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> به عنوان یک سیستم لیزری غیرتخریبی و فوتوبیومدولاتیو NTCLT. سپس به بحث در مورد مزایا، محدودیت‌ها و معایب هر یک از این دو گروه خواهیم پرداخت.

I. بورد تخصصی بیماری‌های پوست، استادیار گروه پژوهشی لیزر پژوهشی، مرکز تحقیقات لیزر در پژوهش، پژوهشکده بارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پژوهشی تهران، تهران، ایران

2. دانشجوی دکتر بیوفیزیک، گروه پژوهشی لیزر پژوهشی، مرکز تحقیقات لیزر در پژوهش، پژوهشکده بارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پژوهشی تهران، تهران، ایران

**کلیدواژه‌ها:** لیزر گاز کربنیک CO<sub>2</sub> Laser، کاهش درد، ضایعات مخاط دهان، تنظیم زیست نوری Non-Thermal CO<sub>2</sub> Laser therapy، low level laser therapy، photobiomodulation Therapy:NTCLT

نویسنده مسئول: نسرین زند

پست الکترونیکی: zand\_nas@yahoo.com

شماره تماس:

۰۹۱۲۰۰۵۰۰۰۷

## مقدمه

در این مقاله به منظور درک بهتر، اثرات ضددرد لیزر  $\text{CO}_2$  را در دو دسته اصلی مورد مطالعه قرار دادهایم:

- 1) استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  به صورت کلاسیک (جراحی با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)
- 2) اثرات ضددرد استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  به عنوان یک سیستم لیزری غیرتخریبی و فوتوبیومدولاتیو

### اثرات ضددرد به دنبال جراحی با استفاده از لیزر $\text{CO}_2$ (با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)

گروهی از محققینی که از لیزر  $\text{CO}_2$  جهت برداشتن ablation و تبخیر لیزری evaporation laser ضایعات استفاده می‌کردند، متوجه شدند که بعضی از این بیماران بعد از جراحی با استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$ ، در مقایسه با اعمال جراحی معمول (اسکالپل)، درد کمتری داشتند و بعد از عمل، نیاز آنها به استفاده از ترکیبات ضددرد کمتر بود. Kaplan که از سال 1972 از لیزر  $\text{CO}_2$  جهت جراحی استفاده می‌کرد و از پیشگامان زمینه استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  در جراحی بود، شدت کمتر درد ضایعات و نیز تسهیل و تسریع روند ترمیمی ضایعات به دنبال جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  را ناشی از اثرات فوتوتراپیوتیک و (LLLT) low level laser therapy (LLLT) را باید دور روی یک سکه دانست.

یعنی کاپلان برای لیزهای جراحی از جمله لیزر  $\text{CO}_2$  اثرات فوتوبیومدولاتیو ذاتی قائل بود. وی چنین اظهار داشت: "جراحی لیزری ولیزر تراپی (LLLT) را باید دور روی یک سکه دانست" (4-7).

گروه دیگری از محققین، کوتربیزاسیون و seal شدن پایانه‌های اعصاب حسی را به عنوان مکانیسم‌های احتمالی اثر ضددرد حاصل از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  در نظر گرفته‌اند (3 و 8). ازوی دیگر، نظر گروه دیگری از محققین آن است که به نظر نمی‌رسد تخریب پایانه‌های عصبی در این اثر ضددرد دخیل باشد. چون در مطالعاتی که در مورد جراحی بالیزر  $\text{CO}_2$  انجام شده، بررسی‌های میکروسکوپیک با رنگ‌آمیزی S100، تقاضات قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزرشده با لیزر  $\text{CO}_2$ ، کوتربشده و یا جراحی شده با اسکالپل نشان نمی‌دهند (9).

لیزر  $\text{CO}_2$  با طول موج 10600 نانومتر، نوعی لیزر جراحی، پرتوان، و حرارتی است که با توجه به توانایی‌های قابل توجه آن در ایجاد برش بافتی، تبخیر، تخریب بافتی و کواگولاسیون، سالها است که موارد مصرف متعدد و ارزشمندی در اتاق‌های عمل جراحی دارد. نور این لیزر به میزان زیادی توسط آب بافتی جذب شده و با تبدیل به حرارت سبب می‌شود که دمای بافت به بیش از 100 درجه سانتی‌گراد برسد و بافت تبخیر گردد و منطقه تبخیر (ablation) یا Zone of vaporization را ایجاد کند. در مجاورت این منطقه ablated (تبخیر شده)، به علت انتشار حرارت، منطقه دچار آسیب حرارتی (Zone of thermal injury) ایجاد می‌شود که نقش مهمی در ایجاد التهاب و مراحل بعدی ترمیم دارد. از آنجایی که قسمت اعظم بافت پوست و مخاط از آب تشکیل شده است، عمق نفوذ لیزر  $\text{CO}_2$  در بافت بسیار محدود می‌باشد. نور لیزر  $\text{CO}_2$  توسط آب بافتی در لایه‌های سطحی پوست و مخاط (قبل از آن که بتواند به لایه‌های عمقی بافت نفوذ کند) جذب می‌شود. در واقع بیش از 90% انرژی لیزر  $\text{CO}_2$  در عمق 20-50 میکرومتری بافت جذب می‌شود. به علت همین نفوذ بافتی محدود است که به فراوانی از این نوع لیزر به عنوان چاقوی جراحی جهت برش جراحی نیز استفاده شده است (1-5).

مزایای استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  نیست به جراحی با اسکالپل عبارتداز: کواگولاسیون عروق خونی ظریف و اثرات هموستانیک فوری و امکان جراحی در زمینه‌ای با خونریزی کمتر و دید بهتر جراح، استریلیزاسیون فوری محل جراحی، احتمال کمتر باکتریمی و ترموای کمتر بافتی. به علاوه در بعضی از جراحی‌های کاملاً مینور پوستی و مخاطی با استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$ ، جهت تبخیر evaporation و ablation ضایعه نیازی به بخیه‌زدن نیست که یکی از مزایای برداشتن حاصله کاهش مدت عمل جراحی است. علاوه بر مزایای فوق، براساس بعضی مقالات، جراحی بالیزر  $\text{CO}_2$  در مقایسه با جراحی با اسکالپل از دو مزیت مهم دیگر نیز برخوردار است که عبارتد از: درد کمتر بعد از عمل و نیز واکنش‌های التهابی و تورم بافتی کمتر در مراحل اولیه ترمیم بافتی (1-5).

نمودند(14). در سال 2019، در یک RCT نتایج حاصل از بیوبسی اکسیژنال ضایعات هیپرپلازی فیبرووس دهانی 30 بیمار با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> و اسکالپل مقایسه گردید. اگرچه مدت عمل جراحی، میزان خونریزی حین عمل و میزان تورم بافتی در گروه لیزر CO<sub>2</sub> به صورت معنی‌داری از گروه جراحی با اسکالپل کمتر بود، ولی شدت درد ضایعات بعد از عمل جراحی و میزان نیاز به داروهای ضددرد در گروه جراحی با لیزر نسبت به گروه جراحی با اسکالپل تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌داد(15).

#### جراحی ضایعات مخاطی دردناک دهان با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> و اثرات ضددرد حاصله

Colvard و Kuo از لیزر CO<sub>2</sub> جهت برداشتن ablation آفت دهانی مینور 18 بیمار مبتلا به آفت‌های دهانی راجعه Recurrent aphthous stomatitis استفاده نمودند. قبل از انجام لیزر CO<sub>2</sub>، با توجه به دردناک بودن جراحی لیزر با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> از کتوپروفون خوراکی و انفیلتراسیون ضایعه با ماده آنسنتیک استفاده شد. طی تابش لیزر CO<sub>2</sub> (توان: W<sub>4</sub>، پهنه‌ی زمانی پالس pulse duration: msec 10، mm<sup>2</sup>: focal spot) بافت نکروتیک ضایعات آفی و هاله قرمز حاشیه آن ablate می‌شد. در این مطالعه 88% بیماران به دنبال ablation و برداشتن کامل آفت دهانی و بعد از رفع اثر ضددرد داروهای بی‌حسی، هیچ نوع دردی در محل آفت‌های دهانی گزارش نشد و هیچ یک از بیماران نیازی به استفاده از داروهای مسکن نداشتند(16).

در یک گزارش موردي، Demetriades 4 ablation به منظور آفت دهانی دردناک مقاوم به درمان یک بیمار مبتلا به BD از لیزر CO<sub>2</sub> با روش جراحی کلاسیک و حرارتی (توان W<sub>2</sub>، بیم و اگرا super pulsed mode ، defocused) و تحت بی‌حسی موضعی استفاده نمود. طی پیگیری بیمار یک هفته بعد از جراحی لیزری، بیمار کاهش قابل توجه درد ضایعات را در سه ضایعه گزارش نمود ولی درد ضایعه ناحیه فارنکس بیمار، تنها پاسخ نسیبی به درمان نشان داده بود(17).

در یک مطالعه پیلوت، زخم‌های دهانی مقاوم به درمان 15 بیمار

در اینجا ابتدا به صورت گذرا به مواردی از مقالات مربوط به اثرات ضددرد جراحی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> می‌پردازیم و سپس به مروری در مقالات مربوط به اثرات ضددرد جراحی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> در گروهی از بیماری‌های مخاطی دردناک دهانی می‌پردازم. Demidov از لیزر CO<sub>2</sub> به عنوان یک لیزر جراحی جهت برش بافت پستان 120 بیمار استفاده نمود و نشان داد که این بیماران در دوره بعد از عمل درد کمتری را متحمل می‌شوند(10).

در یک RCT ، Chia 28 بیمار مبتلا به هموروئید درجه 3 و 4 را در گروه هموروئیدکتومی متداول و هموروئیدکتومی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> با استفاده از بیم و اگرا (DB) defocused beam مطالعه قرار داد. نتیجه این RTC نشان داد که نیاز به مصرف داروهای مسکن اوپیوئیدی در بیمارانی که با لیزر CO<sub>2</sub> تحت جراحی قرار گرفته بودند به صورت معنی‌داری کمتر از گروه جراحی متداول بود (p=0.05).(11).

در یک مطالعه گذشته‌نگر، Andre در عمل جراحی ناخن در گوشت فرو رفته 302 ingrowing nail بیمار از لیزر CO<sub>2</sub> (توان W<sub>15-10</sub>، CW، focus point) با استفاده از بی‌حسی موضعی استفاده نمود و نشان داد که بعد از جراحی و رفع اثر داروی بی‌حسی موضعی درد ضایعات این بیماران، نسبت به موارد استفاده از روش‌های متداول جراحی (اسکالپل) کمتر بود(12).

نتایج یک مطالعه مروری سیستماتیک که نتایج حاصل از تانسیلکتومی با استفاده از سیستم‌های لیزری را با نتایج حاصل از تانسیلکتومی با استفاده از روش‌های متداول مقایسه نمود، نشان داد که در 64% کارآزمایی‌های بالینی، به دنبال تانسیلکتومی لیزری، شدت درد بعد از جراحی post operative pain بیماران، کمتر و یا حداقل معادل موارد تانسیلکتومی با استفاده از روش‌های متداول بوده است(13).

البته بعضی از مطالعات اثرات ضددرد جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> را تایید نکرده‌اند(14 و 15). از جمله نتایج یک مطالعه مروری سیستماتیک بر روی نتایج تانسیلکتومی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> ( 8 مطالعه بالینی با 632 مورد تانسیلکتومی) تفاوت بالینی معنی‌داری را از نقطه نظر شدت درد بعد از جراحی با اسکالپل با لیزر CO<sub>2</sub> گزارش

یک سمت دهان بیمار تحت تابش لیزر  $\text{CO}_2$  قرار گرفت و ضایعات سمت دیگر به عنوان کنترل در نظر گرفته شدند که بعدها با پاسخ ضد درد بسیار خوب ضایعات درمان شده با لیزر  $\text{CO}_2$  و ترمیم کامل این ضایعات و عدم بروز عوارض جانبی خاص و عدم عود ضایعات لیزر شده، ضایعات سمت دیگر (ضایعات کنترل) نیز با استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  شدند که با پاسخ درمانی بسیار خوب مشابهی همراه بود. با توجه به وجود ضایعه کنترل در این بیمار، اثرات اثر ضد درد  $\text{CO}_2$  لیزر در این بیمار از اهمیت بیشتری برخوردار است(19).

در گزارش موردي دیگر در یک بیمار 51 ساله مبتلا به PV که ضایعات دهانی و پوستی اش با درمان های متداول سیستمیک و موضعی کنترل شده بود، یک ضایعه دهانی مقاوم به درمان و دردناک بیمار بعد از بی حسی موضعی تحت تبخیر لیزری laser evaporation با استفاده از  $\text{CO}_2$  (با توان 5-3/5W و CW) قرار گرفت. در معاینات بیمار 1 و 3 هفته بعد از جراحی لیزری، بیمار دردی را در ضایعه گزارش ننمود. ضایعه دهانی به دنبال جراحی لیزری، بدون عوارض جانبی خاصی بهبودی کامل یافت و طی 9 ماه پیگیری بعدی عود نشان نداد. نویسندها مقاله نتیجه گرفتند که در مورد ضایعات دهانی مقاوم به درمان PV می توان تبخیر لیزری با استفاده از  $\text{CO}_2$  را به عنوان یک روش درمانی کمکی ایمن و بدون عوارض جانبی دراز مدت در کنار سایر درمان های متداول سیستمیک و موضعی بیمار PV مورد استفاده قرار داد(20).

نتایج این گزارشات موردي هر چند محدود، ممکن است بتواند راه کمکی جدیدی را در کنار درمان های سیستمیک و متداول PV در درمان ضایعات دهانی مقاوم به درمان در بیماری PV باز نماید. البته مسلم است که با توجه به تعداد بسیارک گزارشات و موردي بودن این مطالعات، لازم است که مطالعات RCT با طراحی مناسب و حجم نمونه کافی صحت نتایج این گزارشات موردي را مورد بررسی قرار دهد. در عین حال لازم به تأکید است که با توجه به ماهیت خطرناک بیماری PV، لازم است بیمار درمان های سیستمیک و متداول بیماری ablation را به صورت کامل ادامه دهد و استفاده از تبخیر لیزری و ضایعات دهانی بیماری PV به هیچ عنوان نمی تواند جایگزین

مبلا به بیماری بهجت (BD) Behcet disease که زخم های دهانی آنها به درمان های متداول سیستمیک و موضعی پاسخ نمی دادند، تحت لیزر تبخیری laser evaporation با لیزر  $\text{CO}_2$  visual analogve scale (VAS) درد بیماران 50% کاهش یافت (پارامترهای لیزری مطالعه ذکر نشده اند) (18).

از بیماری های مخاطی دیگری که گزارشاتی موردي (هر چند بسیار محدود) در مورد استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  جهت برداشت و تبخیر لیزری این ضایعات استفاده شده و اثر ضد درد هم زمان آن گزارش شده، Pemphigus Vulgaris(PV) بیماری پمفیگوس ولگاریس CO<sub>2</sub> به عنوان روشنی می باشد. در این گزارشات موردي از تبخیر لیزری CO<sub>2</sub> ادجوان در کنار درمان های متداول سیستمیک و موضعی PV استفاده شده است. گزارشات موردي محدودی وجود دارد که این نکته را مطرح می کند که برداشت و تبخیر لیزری laser evaporation ضایعات دهانی بیماری PV با استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  می تواند سبب کاهش درد ضایعات و تسهیل ترمیم این ضایعات گردد. البته باید توجه داشت که با توجه به ماهیت جدی و خطرناک بیماری PV، در این مطالعات، بیماران تحت درمان های سیستمیک و موضعی متداول بیماری PV بوده اند ولی در این بیماران بعضی از ضایعاتی که مقاوم به درمان بودند، به عنوان روش کمکی احتمالی، در کنار درمان های متداول PV، تحت تبخیر لیزری با استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  قرار گرفتند. که همان طور خواهیم دید که با نتایج موقوفیت آمیزی همراه بوده است.

در یک گزارش موردي، Bhardwaj از لیزر  $\text{CO}_2$  جهت ablation ضایعات دهانی مقاوم به درمان 2 بیمار مبتلا به PV استفاده نمود. در این دو بیمار علیرغم درمان های سیستمیک و موضعی متداول بیماری، ضایعاتی همچنان مقاوم و بسیار دردناک بودند. این ضایعات دردناک با لیزر  $\text{CO}_2$  (توان: 1-1/5 W و CM و DM ، به مدت 5-10 ثانیه) ablate و برداشته شدند. در این ضایعات، بعد از تابش لیزر بهبود یافت و پیگیری این بیماران بعد از 1، 3 و 5 ماه مبنی ترمیم کامل ضایعات و عدم عود مجدد آنها بود. قابل توجه آن که در یکی از این دو بیمار، ابتدا تنها ضایعات

ضایعات لیکن پلان دهانی (بهخصوص در مورد میزان عود ضایعات، احتمال ایجاد دیسپلазی و یا squamous cell carcinoma (SCC) و با تأکید کمتر بر روی شدت درد ضایعات) تا سال 2015 انجام شده بود، درنهایت 7 مقاله وارد مطالعه شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که لیزر CO<sub>2</sub> نسبت به گروه درمان دارویی اثر بیشتری بر روی کاهش درد بیماران نشان می‌داد. بااینحال نویسندها تأکید کردند که لازم است RCT های با طراحی مناسب و حجم نمونه بالا این اثرات را مورد بررسی قرار دهند (24).

مقالاتی هم وجود دارند که بدبناج جراحی ضایعات لیکن پلان دهانی با لیزر CO<sub>2</sub>، اثر ضددرد را تایید نمی‌کنند و یا مزیت ضددرد خاصی را برای استفاده از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> نسبت به سایر روش‌های درمانی قائل نیستند و یا اثر روش‌های دیگر درمانی را برای کاهش درد این ضایعات موثرتر از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> می‌دانند (25).

در یک RCT که در قالب یک split mouth design طرح ریزی شده بود، ضایعات لیکن پلان یک سمت دهان 16 بیمار با تابش لیزر W/cm<sup>2</sup> CO<sub>2</sub> (توان: W, 3، بیم واگرا، CW، DB، چگالی توان: 1527 و تحت اثر بی‌حسی موضعی) تحت تبخیر لیزری قرار گرفتند و ضایعات سمت دیگر این بیماران با تزریق تریامسینولون داخل ضایعه تحت درمان قرار گرفتند. بیماران 4 و 9 هفته بعد از درمان پیگیری می‌شدند. در گروه لیزر CO<sub>2</sub> 4 و 9 هفته بعد از درمان، شدت درد ضایعات نسبت به قبل از لیزر معنی دار بود ( $p<0.001$ ). در گروه درمان دارویی اگرچه 4 هفته بعد از تزریق تریامسینولون داخل ضایعه، شدت درد ضایعات نسبت به قبل از درمان معنی دار نبود ولی 9 هفته بعد از تزریق، این تفاوت نسبت به قبل از درمان معنی دار بود ( $p<0.001$ ). بااینحال در پایان مطالعه یعنی هفته نهم تفاوت معنی داری بین شدت درد بیماران دو گروه وجود نداشت ( $p=0.54$ ) (25).

در یک کارآزمایی تصادفی شده دیگر، اثرات درمانی حاصل از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> با اثرات LLLT بر روی ضایعات لیکن پلان دهانی مقایسه گردید. 13 بیمار با 27 ضایعه در گروه جراحی با لیزر

درمان‌های متداول سیستمیک این بیماری گردد. این نکته مهم اخیر در مورد استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> در آفت‌های دهانی بیماری بهجت نیز که یک بیماری سیستمیک مهم است نیز صدق می‌کند.

Loh و همکاران برای نخستین بار در 10 بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی دردناک مقاوم به درمان، بعد از انجام بی‌حسی موضعی، با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> (توان: W, 5، CW) ضایعات را تحت تبخیر لیزری CO<sub>2</sub> laser evaporation قرار دادند و بافت مبتلا و حاشیه 3 mm آن را تا بافت ساب اپیتلیال برداشتند. بلافارسله بعد از تابش لیزر CO<sub>2</sub>، درد و سوزش ضایعات همه بیماران بهبود یافت. دوران ترمیم بعد از لیزر این ضایعات بدون هر نوع عوارض جانبی، و با حداقل درد و ادم بافتی به خوبی طی شد (21).

در RCT که Mozaffari و همکاران بر روی 50 بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی دردناک مقاوم به درمان انجام دادند بیماران را در دو گروه 25 نفره، 1) گروه درمان با کورتیکوستروئید موضعی، 2) گروه درمان با لیزر CO<sub>2</sub> (توان: 2W، DM) تحت بررسی قرار دادند بیماران 15 روز و سپس 1، 3 و 6 ماه بعد، ارزیابی شدند. نتیجه مطالعه نشان داد که در تمامی زمان‌های پیگیری، شدت درد ضایعات در گروه لیزر به صورت معنی داری کمتر از گروه درمان با کورتیکوستروئید موضعی بود ( $p<0.001$ ) (22).

در یک مطالعه گذشته‌نگر در بازه زمانی 1975 تا 2003، 39 ضایعه مقاوم به درمان 21 بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی تحت تبخیر لیزری laser evaporation با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> (با مارکهای مختلف و پارامترهای فیزیکی مختلف) قرار گرفتند. 74% این ضایعات دردناک و 33% ضایعات از نوع زخمی بودند. بیماران در زمان‌های 6 هفته، 3 ماه و 6 ماه بعد از جراحی لیزری و سپس سالانه یکبار ویزیت می‌شدند. در دوران پیگیری بیماران که به طور متوسط 8 سال (18-1 سال) بود، 24 ضایعه (62%) عود و درد بعدی نداشتند و 15 ضایعه (38%) عود نشان دادند. 6 بیمار بعد از ری اپیلتیلیزاسیون کامل، درد داشتند (23).

در یک مطالعه مروری سیستماتیک که مقالات چاپ شده در مورد اثرات درمانی مختلف حاصل از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> بر روی

موضعی بررسی شده است (21) ولی در اکثریت این مقالات، ارزیابی شدت درد ضایعات، از هفته و یا هفت‌ها بعد از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  آغاز می‌شود که در چنین مواردی، شدت درد گزارش شده در این زمان‌ها عملاً تابعی از دو عامل کاملاً متفاوت یعنی احتمال عود ضایعات و شدت درد ضایعات جدید می‌باشد و ناشی از اثرات ضددرد بالقوه جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  نمی‌باشد.

در یک RCT، میزان شدت درد بعد از عمل post operative pain و کیفیت زندگی بیماران در مرحله بعد از جراحی، بهدنال جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  فیراپتیک با نتایج حاصله از جراحی با الکتروکوکتر (در ضایعات پیش‌سرطانی precancerous و ضایعات سرطانی در مرماحل اولیه early stage cancers مقایسه شد. در این RCT، 62 بیمار به صورت تصادفی در دو گروه (32 بیمار در گروه لیزر و 32 بیمار در گروه الکتروکوکتر) قرار گرفتند و بیماران تا 28 روز بعد از عمل از نظر شدت درد بعد از عمل، کیفیت زندگی و توانایی برگشت به رژیم غذایی قبل از عمل جراحی مورد پیگیری قرار گرفتند. در دوران بعد از عمل جراحی، بیماران در گروه جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$ ، در مقایسه با گروه الکتروکوکتر شدت درد کمتر ( $p=0/11$ ) و کیفیت زندگی بهتر ( $p=0/17$ ) (20) و بازگشت سریع‌تر به رژیم غذایی قبل از عمل داشتند ولی این تفاوت‌ها معنی‌دار نبود. این محققین نتیجه‌گیری کردند که اگرچه ممکن است جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  نسبت به جراحی با الکتروکوکتر با درد کمتر و کیفیت زندگی بهتر و بازگشت سریع‌تر به رژیم غذایی قبل از عمل همراه باشد، ولی با توجه به معنی‌دارنی‌بودن این تفاوت، لازم است RCT‌هایی با حجم نمونه بالاتر این اثرات را مورد بررسی بیشتر قرار دهند (28).

استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  به عنوان یک لیزر فوتوبیومدولاتیو باید توجه داشت که علاوه‌بر سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو متداول از جمله لیزر He-Ne و لیزرهای نیمه‌هادی semi conductor lasers و سیستم‌های LED (light emitting diode)، پیشرفت‌های علمی دنیای لیزر، سبب ابتکارهای جالب توجه در این زمینه شده است از جمله آن‌که با بهکارگیری تمهداتی میتوان از لیزرهای جراحی نیز به عنوان سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو استفاده نمود.

$\text{CO}_2$  (توان: W: 3، بیم واگرا DM و تحت اثر بی‌حسی موضعی) و 15 بیمار با 30 ضایعه دهانی در گروه LLLT وارد شدند. در گروه LLLT، بیماران 5 جلسه (یک روز در میان) تحت تابش با دو پرتو شامل نور مادون قرمز Ga-As (0/0-3/5 J/sec، 890 nm) و نور قرمز (CW، 0/0-3/5 J/sec، 633 nm) قرار می‌گرفتند. اولین پیگیری بیماران دو هفته بعد از درمان و سپس ماهانه تا سه ماه بود. نتایج مطالعه نشان داد که اگرچه در تمام زمان‌های پیگیری، شدت درد ضایعات در هر دو گروه نسبت به قبل از درمان معنی‌دار بود ولی این کاهش شدت درد در گروه LLLT به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  بود ( $p<0.05$ ) و نتیجه گرفتند که LLLT در کاهش درد ضایعات لیکن پلان دهانی موثرتر از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  است (26).

در یک کارآزمایی بالینی دیگر، 11 ضایعه لیکن پلان دهانی مقاوم به درمان 9 بیمار، با لیزر  $\text{CO}_2$  (توان: W: 3، بیم واگرا DM، CW، تحت اثر بی‌حسی موضعی) تحت تبخیر لیزری قرار گرفتند. جهت بررسی سمت‌نومهای بیماران از جمله درد بیماران از NRS (Numerical Rating Step) استفاده نمودند. بعد از مرحله انجام لیزر، پیگیری بیماران، 7 روز، 1، 3، 6 و 12 ماه بعد از لیزر انجام شد. در پیگیری روز هفتم، تفاوت معنی‌داری بین NRS بیماران قبل از لیزر و روز هفتم وجود نداشت ( $p=0.08$ ) که آن را ناشی از درد حاصل از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  دانستند. ولی در پیگیری بیماران، 1، 3، 6 و 12 ماه بعد از لیزر، تفاوت معنی‌داری بین شدت درد بیماران در این زمان‌ها نسبت به قبل از لیزر وجود داشت (27).

در مورد مقالات مربوط به اثر جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  (تبخیر لیزری) بر روی ضایعات لیکن پلان دهانی، تاکید اصلی اکثريت مقالات بر بررسی میزان عود بعدی ضایعات و احتمال ایجاد دیسپلазی و یا squamous cell carcinoma(SCC) بوده است و بررسی میزان درد ضایعات در درجات بعدی اهمیت بوده است و درنتیجه ارزیابی و پیگیری بیماران از هفته و یا هفت‌ها بعد از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  آغاز می‌شود. بهمین‌علت، اگرچه در محدودی از این مقالات، شدت درد ضایعات بالا‌فصله بعد از رفع اثر بی‌حسی

همچنان ماهیت جراحی، حرارتی، تخریبی و تبخیری خود را حفظ می‌کند، ولی در استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> (و یا سایر لیزرهای جراحی و پرتوان و حرارتی) با دستورالعمل و تمهیدات دکتر Tuner، عملاً واگرایی بیم لیزرن آنقدر زیاد انتخاب می‌شود که چگالی توان و متوسط به حدی پایین می‌آید که چگالی توان در محدوده لیزرهای کم توان و فوتوبیومدولاتیو قرار می‌گیرد و مانع از هر نوع آسیب حرارتی می‌شود.

در اینجا ابتدا به صورت گذرا به چند مورد از مقالات مربوط به اثرات ضد درد حاصله از به کارگیری لیزر CO<sub>2</sub> به عنوان یک لیزر فوتوبیومدولاتیو می‌پردازیم و سپس به صورت تفضیلی به تکنیک Non-Thermal CO<sub>2</sub> Laser Therapy(NTCLT) تکنیک لیزر غیرحرارتی و غیرتخریبی و فوتوبیومدولاتیو در کاهش درد فوری گروهی از بیماری‌های مخاطی دردناک دهانی می‌پردازیم. در یک کارآزمایی بالینی 846 بیمار مبتلا به فیرومیوزیت تحت تابش با لیزر CO<sub>2</sub> و دیدو با توان پایین و استفاده از بیم کاملاً واگرایی beam defocused قرار گرفتند. نتایج حاصل میان اثرات مثبت استفاده از این لیزرها در کاهش درد و بهبود نتایج بالینی 2/3 بیماران در مقایسه با روش‌های درمانی متداول بود (30).

در یک کارآزمایی بالینی 5 ساله Nicola و همکاران، اثرات بالینی مثبت حاصل از استفاده از 8 تا 10 جلسه (با فواصل هفتگی) لیزر CO<sub>2</sub> با توان پایین و استفاده از بیم کاملاً واگرایی را در درمان فارئیت مزمن غیراختصاصی و کاهش درد ضایعات 85 بیمار نشان داد. نویسندهای مقاله عوارض خاص و یا سوختگی را گزارش نکردند (31).

در یک مطالعه دیگر، محققین از لیزر CO<sub>2</sub> با استفاده از بیم واگرایی beam defocused جهت کاهش درد و بهبود اپیکوندیلیت استفاده نمودند که با نتایج بالینی و کاهش درد قابل توجه ضایعات همراه بود و عوارض جانبی خاص و یا سوختگی گزارش نشد (7).

از لیزر CO<sub>2</sub> جهت ابزار طب سوزنی نیز استفاده شده است. گروهی از محققین نشان داده‌اند که استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> به صورت defocused و به عنوان یک سیستم PBMT بر روی نقاط طب

اگرچه ممکن است استفاده از لیزرهای جراحی جهت تنظیم زیست - نوری photobiomodulation (PBM) پدیده‌ای جدیدی به نظر برسد، ولی در واقع نخستین مدرک علمی مربوطه به سال 1967 بر می‌گردد و بسیاری از مقالات مربوطه از دهه 1980 منتشر شده‌اند. آزمایش بسیار جالب و مشهور Andre Mester در سال 1967 با استفاده از لیزر یاقوت ruby laser با توان پایین را می‌توان اولین نمونه استفاده از یک لیزر جراحی جهت PBM دانست. ولی در این مطالعه در موش‌هایی که موهای پشتستانرا اصلاح کرده بودند، جهت بررسی احتمال ایجاد کانسر به دنبال تابش لیزر یاقوت از این لیزر با توان پایین  $2\text{ J/cm}^2$  استفاده نمود. در این آزمایش متوجه شد که در موش‌هایی که تحت تابش لیزر یاقوت با توان پایین قرار گرفته بودند، نه تنها سرطان ایجاد نشد، بلکه سرعت رشد موهایشان افزایش یافته بود. این مطالعه را می‌توان اولین و در عین حال یکی از جالب‌ترین مطالعاتی دانست که اثرات PBM لیزرهای جراحی را نشان می‌دهند (29).

دکتر Tuner از دانشمندان به نام دنیای لیزر، در مورد امکان استفاده از لیزرهای جراحی (پرتوان، حرارتی) به عنوان یک سیستم لیزر کم توان و فوتوبیومدولاتیو این مسئله را با درایت خاص چنین بیان می‌کند:

به منظور استفاده از لیزرهای پرتوان جهت PBM می‌توان از واگرایی زیاد بیم narrow beam استفاده نمود تا مانع از سوختگی بافت شود. روش دیگر آن که استفاده از بیم معمول narrow beam سطح ضایعه را به سرعت اسکن نمود. با این تمهیدات چگالی توان و یا توان متوسط average power آنقدر پایین می‌آید که مانع از سوختگی بافتی می‌شود و چگالی توان در محدوده لیزرهای کم توان (LLLT) (LILT) low-intensity laser therapy لیزرهای با شدت پایین (6 و 7).

باید توجه داشت که اگرچه در لیزر جراحی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> نیز از لیزر بصورت واگرایی beam defocused استفاده می‌شود ولی میزان این واگرایی بسیار محدود و کم است، به طوری که لیزر

بدون اینکه هیچ نوع عوارض جانبی قابل مشاهده‌ای از جمله تخریب یا آسیب بافتی و حتی اریتم ایجاد شود. از لیزر  $\text{CO}_2$  غیرحرارتی ابتدا در مورد آفت‌های دهانی راجعه استفاده شد که نتایج حاصله ممید اثرات ضددرد بسیار قابل توجه، فوری و در عین حال این روش در کاهش درد آفت‌های دهانی راجعه بود (32-38).

در یک گزارش موردنی ضایعات آفتی مژور دو بیمار تحت تابش defocused beam با لیزر  $\text{CO}_2$  با توان 1/5W-1 با بیم واگرا beam با واسطه یک فیلم نازک "thin film" از gel Elmex گرفته بودند ژل با توجه به شفافیت کامل ژل و نیز محتوای زیاد آب آن (Elmex) انتخاب شده بود. درد بیماران بالا فاصله بعد از لیزر درمانی رفع شده بود و ضایعات طبق گفته نویسندهای مقاله طی 3 روز بهبود قابل توجه و بعد از 7 روز ترمیم کامل نشان داده بودند (32).

در یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده RCT، محققین به بررسی اثرات لیزر  $\text{CO}_2$  غیرتحریکی بر آفت‌های دهانی راجعه به عنوان یک پروتوتیپ ضایعات دردناک مخاطی پرداختند (33 و 34). در این RCT، 20 بیمار مبتلا به آفت‌های دهانی راجعه (15 بیمار مبتلا به آفت دهانی مینور و 5 بیمار مبتلا به آفت دهانی مژور) با 40 ضایعه آفت دهانی، به این مطالعه وارد شدند. در هر بیمار یک ضایعه به صورت تصادفی به عنوان لیزر و ضایعه دیگر به عنوان پلاسیو در نظر گرفته می‌شد. قبل از لیزر درمانی بر روی هر دو ضایعه لیزر و کنترل یک لایه ضخیم (4-3mm) ژل کاملاً شفاف با محتوای بالای آب (87/5%) و بدون هیچگونه خاصیت بی‌حس کنندگی lubricating gel (Salem Products, Tehran, Iran) قرار داده می‌شد. بر روی ضایعات گروه پلاسیو از لیزر خاموش و در مورد ضایعات گروه لیزر، از لیزر  $\text{CO}_2$  با توان 1W به صورت defocused mode continuous اسفاده می‌شد و سطح ضایعه با حرکات سریع هندپیس نشان داد که درد آفت‌های دهانی، بالا فاصله بعد از تابش لیزر، به صورت چشمگیری کاهش می‌یابد ( $p < 0.001$ ). محققین طرح چنین نتیجه‌گیری نمودند که با عبور دادن نور لیزر  $\text{CO}_2$ ، از ورای یک ژل شفاف با محتوای زیاد آب و فاقد اثر بی‌حسی، می‌توان از آن

سوژنی با اثرات بالینی بهتری نسبت به لیزر He-Ne همراه بوده است. از آنجایی که  $\text{CO}_2$  عمق نفوذ بسیار محدود (حدود 0.5 mm) در بافت دارد، محققین اثرات فوتوبیومدولاتیو حاصل از تابش defocused  $\text{CO}_2$  را علاوه بر اثرات موضعی تابش لیزر  $\text{CO}_2$ ، به اثرات سیستمیک ناشی از آزادسازی متابولیت‌های ناشی از PBMT لیزر نسبت دادند (7).

همان طور که ملاحظه گردید، در این مطالعات بیم لیزری آنقدر وايد انتخاب می‌شد که با کاهش چگالی توان و چگالی انرژی در سطح بافت، مانع از آسیب بافتی شود و در عین حال اثرات PBM و ضددرد خود را اعمال نماید.

در اینجا به اثرات یک تکنیک جدید تحت عنوان Non Thermal Laser  $\text{CO}_2$  Therapy (NTCLT) که در آن از لیزر  $\text{CO}_2$  به عنوان یک لیزر غیر حرارتی و غیر تحریکی و فوتوبیومدولاتیو در کاهش درد فوری گروهی از بیماریهای مخاطی دردناک دهانی استفاده می‌شود می‌پردازیم.

### استفاده از لیزر دی‌اکسیدکربن غیرحرارتی (Non-Thermal Laser $\text{CO}_2$ Therapy (NTCLT))

به منظور استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  به عنوان یک سیستم فوتوبیومدولاتیو غیرتحریکی و غیرحرارتی، علاوه بر تمهیدات اعلام شده به وسیله دکتر Tuner، از تمهید بسیار موثر دیگر نیز می‌توان جهت کاهش دادن قابل توجه توان لیزر  $\text{CO}_2$  در سطح بافت استفاده نمود. بدان معنی که نه تنها از لیزر  $\text{CO}_2$  بصورت بیم واگرا defocused beam گردد و سطح ضایعه با حرکات چرخشی و دورانی سریع هندپیس اسکن شود، بلکه نور لیزر  $\text{CO}_2$  از ورای یک لایه ضخیم ژل شفاف با محتوای بالای آب بر سطح ضایعه مخاطی تابانیده شود. با استفاده از این مجموعه از این تمهیدات، چگالی توان لیزر  $\text{CO}_2$  در سطح بافت کاهش بسیار می‌یابد و در محدوده PBMT(LLLT) (LLLT) قرار می‌گیرد و می‌توان از لیزر  $\text{CO}_2$  بدون استفاده از هر نوع بی‌حسی non ablative موضعی و یا سیستمیک به عنوان یک لیزر غیرتحریکی و غیرحرارتی non thermal و فوتوبیومدولاتیو جهت کاهش درد چشمگیر و فوری بعضی از ضایعات مخاطی دردناک استفاده نمود

در یک overview اخیر در نوامبر 2019 نویسندهاگان، مقالات مروری سیستماتیک مربوط به استفاده از لیزرهای فوتوبیومدولاتیو را در کاهش درد و تسهیل روند ترمیم آفت‌های دهانی راجعه استفاده کامل درسی قرار دادند. در تئیجه‌گیری نهایی دو پروتکل لیزر درمانی برای GaAlAs 809nm و NACLT با طول موج 809 نانومتر با پارامترهای خاص) و دو پروتکل لیزر درمانی برای تسریع روند ترمیم (NACLT و لیزر دیود 810 نانومتر با پارامترهای خاص) آفت‌های دهانی راجعه مورد تایید قرار گرفتند. نتایج این مطالعه، موید اثرات مفید NTCLT در کاهش درد و تسریع روند ترمیم آفت‌های دهانی راجعه بود (40).

در یک کارآزمایی بالینی قبل - بعد، اثرات ضددرد NTCLT در کاهش درد 50 ضایعه دردناک دهانی 14 بیمار مبتلا به بیماری پمفیگوس ولگاریس PV مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه پیلوت نشان داد که می‌توان از NTCLT جهت کاهش قابل توجه و فوری درد ضایعات دهانی دردناک بیماری PV استفاده نمود، بدون اینکه عوارض جانبی خاصی از جمله آسیب و تخریب بافتی و حتی اریتم ایجاد گردد ( $p<0.001$ ). هیچیک از بیماران، طی تابش لیزر، احساس درد و یا گرمای خاصی را در ضایعات گزارش نکردند. پروسه درمانی دردناک نبود و نیازی به بی‌حسی موضعی و یا سیستمیک وجود نداشت (41).

در یک کارآزمایی بالینی دیگر، اثرات ضددرد NTCLT در کاهش درد موکوزیست دهانی ناشی از شیمی درمانی chemotherapy induced oral mucositis (COM) با 35 ضایعه patchy دردناک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه قبل - بعد نشان داد که می‌توان از NTCLT به منظور کاهش قابل توجه و فوری درد ضایعات دهانی دردناک COM استفاده نمود، بدون اینکه عوارض جانبی خاصی از جمله تخریب بافتی و حتی اریتم ایجاد گردد ( $p<0.001$ ) (42).

علاوه بر کارآزمایی‌های بالینی فوق الذکر، اثرات ضددرد قابل توجه، فوری و ایمن NTCLT در ضایعات دردناک مخاطی و دهانی دیگر از جمله آفت‌های دردناک دهانی و ژنتیال بیماری بهجت نیز در

به عنوان یک سیستم لیزر کم‌توان و غیرتخربی جهت تسکین فوری و چشمگیر در آفت‌های دهانی راجعه استفاده نمود، بدون این که عوارض جانبی قابل مشاهده‌ای ایجاد شود. این روش تابش کاملاً بدون درد بود و هیچ نیازی به انجام بی‌حسی موضعی و یا سیستمیک وجود نداشت. به علاوه با توجه به غیرتخربی بودن پروتکل درمانی، در طی تابش لیزر، دود ایجاد نمی‌شد که خود پارامتر مهمی در جهت جلوگیری از انتشار پارتیکل‌های ویروسی احتمالی محسوب می‌شد. شیوه تابش لیزر در این RCT با مطالعه Buller (32) از نظر نوع ژل مصرفی، ضخامت ژل، زمان تابش و توان مورد استفاده لیزر تفاوت‌هایی داشت. یکی از تفاوت‌های اصلی روش تابش این دو تحقیق، در قطر ژل مورد استفاده بود که در مطالعه Buller از فیلم نازکی از ژل thin film of gel استفاده می‌گردید، در حالی که در این مطالعه، نور لیزر از ورای لایه ضخیمی از ژل بر سطح ضایعه تابانیده می‌شد (ضخیم بودن لایه ژل عامل مهمی در کاهش چگالی توان نور لیزری بعد از تابش لیزر از ورای ژل و در سطح ضایعه است و به خصوص سبب کاهش احتمال آسیب بافتی و سوختگی بافتی می‌شود) به علاوه زمان تابش در مطالعه 5 ثانیه بود. در حالی که در این روش تابش در pass های 5 ثانیه‌ای صورت می‌گرفت که بعد از پاک‌کردن ملایم لایه قبلی ژل، در صورت ادامه درد تماسی، تابش مجدداً به مدت 5 ثانیه دیگر نیز صورت می‌گرفت. نوع ژل مصرفی هم در این دو مطالعه متفاوت بود (در مطالعه پیلوتی که محققین با استفاده از Elmex gel انجام داده بودند کارآبی بیشتر و عوارض کمتر و پایابی بهتر ژل مورد استفاده در طرح شان را نسبت به gel Elmex مشخص نموده بودند). در مقالات اولیه با توجه به ماهیت غیرتخربی پروسه، این روش Non-Ablative CO<sub>2</sub> Laser Therapy (NACLT) (33 و 34 و 38 و 39). ولی بعد از اثبات ماهیت غیرحرارتی این روش لیزری فوتوبیومدولاتیو (با استفاده از مطالعات فیزیکی) به منظور عدم اشتباه با لیزرهای CO<sub>2</sub> فراکشنال که سیستم‌های لیزری Non-Thermal CO<sub>2</sub> Laser Therapy (NTCLT) حرارتی و جراحی هستند، این تکنیک لیزری نامیده شد.

گاه متصاد گزارش شده در یک بیماری واحد در مقالات مختلف نقش بالقوه‌ای داشته باشند. به علاوه عواملی دیگر همچون ماهیت بیماری مخاطی و میزان تبحر جراح نیز ممکن است در این اثرات ضددرد متفاوت اثر داشته باشند.

در مقالات مربوط به بررسی اثرات ضددرد جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  یک نکته مهم زمان شروع ارزیابی و پیگیری شدت درد ضایعات بیماران است. در بسیاری از مقالات دیدیم که بررسی اثرات ضددرد ضایعات از بعد از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  و رفع اثر داروی بی‌حسی موضعی شروع می‌شود که می‌تواند اثر ضددرد مستقیم جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  را ارزیابی کند. در مورد مقالات مربوط به اثر لیزر  $\text{CO}_2$  بر روی ضایعات لیکن پلان دهانی، تأکید اصلی اکثربت مقالات بر بررسی میزان عود بعدی ضایعات و احتمال ایجاد دیسپلازی و SCC بوده است و بررسی میزان درد ضایعات در درجات بعدی اهمیت بوده است و به همین علت ارزیابی و پیگیری بیماران از هفته و یا هفته‌ها بعد از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  آغاز می‌شود. به همین علت، اگرچه در معدودی از این مقالات، ارزیابی شدت درد ضایعات بلافصله بعد از رفع اثر بی‌حسی موضعی آغاز شده است (21) ولی در اکثربت این مقالات، از آنچاکه ارزیابی بیماران از هفته و یا هفته‌ها بعد از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  آغاز می‌شود، در چنین مواردی، شدت درد گزارش شده در این زمان‌ها عملاً تابعی از دو عامل کاملاً متفاوت یعنی احتمال عود ضایعات و شدت درد ضایعات جدید می‌باشد و نمی‌تواند مبنی اثرات ضددرد مستقیم جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  باشد.

در مورد مکانیسم‌های اثر ضددرد حاصله از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$ ، Kaplan این اثرات ضددرد را ناشی از اثرات LLLT، اثرات ضددرد حاصل از جراثیت کاپلان برای لیزرهای همزمان لیزر  $\text{CO}_2$  می‌دانست. یعنی درواقع کاپلان برای لیزرهای جراحی از جمله لیزر  $\text{CO}_2$  اثرات فتوبیومدولاتیو ذاتی قائل بود. وی جراحی لیزری و LLLT را دو روی یک سکه می‌دانست (4-7). در حالی که گروه دیگری از محققین، کوتربیزاسیون و seal شدن پایانه‌های اعصاب حسی را به عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر ضددرد حاصل از جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  در نظر گرفته‌اند (3 و 8). البته گروه دیگری از محققین تخریب پایانه‌های عصبی را در این اثر

قالب گزارشات موردي، ارائه شده است (43 و 44). البته باید توجه داشت که محققین در این مقالات تاکید نموده‌اند که NTCLT به هیچ عنوان نمی‌تواند جایگزین درمان‌های متداول سیستمیک بیماری پمفيگوس ولگاریس و بیماری بهجهت شود و با توجه به ماهیت جدی و خطرناک بیماری پمفيگوس ولگاریس و بیماری بهجهت، لازم است بیماران حتماً درمان‌های سیستمیک و موضعی متداول بیماری را ادامه دهند و از تکنیک NTCLT تها به عنوان یک روش ادجوان ضددرد، در کنار داروهای تجویز شده متداول استفاده نمایند (42-44).

در گزارش موردي دیگر اثرات ضددرد قابل توجه و فوری NTCLT در زخم‌های دهانی دردناک ناشی از لکوپنی دارویی drug induced leukopenia (یک بیمار پیوند کلیه نشان داده شد (45). در این گزارش هم هیچگونه عوارض جانبی خاصی از جمله آسیب و تخریب بافتی و حتی اریتم مشاهده نشد.

## بحث

در این مقاله اثرات ضددرد لیزر  $\text{CO}_2$  بر روی کاهش درد ضایعات مخاطی دردناک دهانی در دو گروه استفاده از جراحی لیزری با استفاده از لیزر  $\text{CO}_2$  به صورت کلاسیک (با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری) و نیز استفاده از تکنیک NTCLT مورد مطالعه قرار دادیم. در مورد استفاده از اثرات ضددرد جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$  اثرات ضددرد حاصله را در تعدادی از بیماری‌های مخاطی دردناک مورد مطالعه قرار دادیم. بسیاری این مقالات در قالب گزارشات موردي و یا کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه پایین بود. مسلماً در چنین مواردی لازم است RCT هایی با طراحی مناسب و حجم نمونه کافی صحت نتایج این گزارشات را مورد بررسی قرار دهد.

یک نکته مهم در مورد مقالات مربوط به اثرات ضددرد جراحی با لیزر  $\text{CO}_2$ ، نتایج ضددرد متفاوت و گاه متصاد گزارش شده در مقالات مختلف در یک بیماری واحد است. پارامترهای تابشی مختلف بکاررفته در مطالعات مختلف، همچون دانسیته‌های انرژی و توان متفاوت، قطر باریکه، نوع پروفایل باریکه لیزری از جمله مداوم یا پالسی بودن موج لیزری، focused یا واگرا defocused بودن باریکه لیزری و میزان این واگرایی می‌تواند در این اثرات ضددرد متفاوت و

لیزر جراحی و کلاسیک باید توجه داشت که تکنیک لیزری NTCLT برخلاف جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> کاملاً غیرتخریبی و ایمن است و با هیچ نوع آسیب بافتی حتی اریتم همراه نیست. به علاوه جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> دردناک است و نیاز به بی حسی وجود دارد. در حالی که NTCLT یک پروتکل درمانی کاملاً بدون درد است و جهت انجام آن هیچگونه نیازی به بی حسی وجود ندارد. به علاوه با توجه به ماهیت تخریبی بافتی جراحی با لیزر CO<sub>2</sub>، در بیماری هایی با احتمال پدیده کوبنر، احتمال عود ضایعات بدنی آسیب بافتی ناشی از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> نیز مطرح است در حالی که با توجه به غیرتخریبی بودن پروتکل NTCLT، پدیده کوبنر (حداقل از نقطه نظر تنوریک) در آن مطرح نمی شود. از سوی دیگر، با توجه به ایجاد درد در حین جراحی با لیزر CO<sub>2</sub>، امکان انتقال پارتیکل های ویروسی نیز وجود دارد (46-47) و جهت ایمنی نیاز به سیستم های تهویه خاص و مناسب وجود دارد. در حالی که در طی تابش لیزر در NTCLT، دود ایجاد نمی شود که خود پارامتر مهمی در جهت جلوگیری از انتشار پارتیکل های ویروسی احتمالی محسوب می شود.

در مورد مکانیسم های موثر در اثر ضددرد NTCLT، باید در نظر داشت که با توجه به نوبایودن این تکنیک هنوز نمی توان در این مورد اظهار نظر علمی متنقی داشت. چون حتی در مورد سیستم های متداول PBMT نیز علیرغم آن که طی دهه های اخیر تحقیقات وسیعی در مورد مکانیسم اثر ضددرد آنها صورت گرفته است، ولی هنوز این مکانیسم ها به صورت دقیق و قطعی شناخته نشده اند. بعضی از مکانیسم های احتمالی مطرح شده در اثرات ضددرد سیستم های متداول PBM/LLLT عبارتند از:

کاهش نفوذپذیری غشای سلول های عصبی نسبت به Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> و هیپرپلاریزاسیون سلول های عصبی و کاهش حساسیت پذیری ریپتور های درد و کاهش سرعت هدایت فیرهای حسی درد یعنی اعصاب غیر میلینه C و فیرهای میلینه A<sub>6</sub>، افزایش ایمپالس های فیرهای عصبی A<sub>a</sub> بر روی شاخ خلفی نخاع در substantia gelatinosa و در نتیجه کنترشن دن انتقال ایمپالس های درد با کنترل مکانیسم Gate، افزایش سطح بتا اندورفین ها و پپتیدهای

ضد درد دخیل نمی دانند (9). چون در مطالعاتی که در مورد جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> انجام شده، بررسی های میکروسکوپیک با رنگ آمیزی S100، تفاوت قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزر شده با لیزر CO<sub>2</sub>، کوترشده و یا جراحی شده با اسکالپل نشان نمی دهند (9). مطالعات علوم پایه برای شناخت این مکانیسم ها لازم است.

- در مورد انجام تکنیک NTCLT به منظور استفاده از CO<sub>2</sub> لیزر به عنوان یک سیستم فتوبیومدولاتیو چند عامل اصلی نقش دارد:
- 1) تابش نور لیزر از ورای لایه ضخیم ژل با محتوای بالای آب و فاقد هر نوع خاصیت بی حس کننده موضعی،
  - 2) اسکن سریع ضایعات با استفاده از حرکات چرخشی دورانی و سریع هندپیس لیزری،
  - 3) استفاده از بیم واگرا defocused beam،
  - 4) زمان تابش کوتاه،
  - 5) تابش لیزر در pass های متعدد.

این دو تمهد اخیر به منظور حفظ محتوای بالای آب ژل در حین انجام تکنیک و پیشگیری از آسیب و سوختگی بافتی صورت می گیرد. با استفاده از این تمهدات، توان نور لیزری بعد از تابش از ورای لایه ژل حدود 500-200 برابر کاهش می یابد و در محدوده لیزرهای فتوبیومدولاتیو کلاسیک می رسد و می توان از لیزر CO<sub>2</sub> بدون استفاده از هر نوع بی حسی موضعی و یا سیستمیک به عنوان یک لیزر غیر تخریبی و غیر حرارتی و فتوبیومدولاتیو جهت کاهش درد چشمگیر و فوری بعضی از ضایعات مخاطی دردناک استفاده نمود بدون اینکه هیچ نوع عوارض جانبی قابل مشاهده ای از جمله تخریب یا آسیب بافتی و حتی اریتم ایجاد نشود. این پروسه درمانی دردناک نیست و جهت انجام آن نیازی به بی حسی سیستمیک و یا موضعی وجود ندارد. مطالعات فیزیکی از جمله powermetery و ترمومتری نیز انجام شده است که نتایج حاصله اثبات کننده ماهیت غیر حرارتی و فتوبیومدولاتیو NTCLT بوده است (3).

در مورد مقایسه اثرات ضددرد NTCLT به عنوان یک لیزر کاملاً غیر حرارتی و فتوبیومدولاتیو و اثرات ضد درد لیزر CO<sub>2</sub> به عنوان یک

با توجه به فوری بودن اثر ضددرد NTCLT ممکن است تغییرات فیزیولوژیک در پایانه‌های عصبی درد از جمله بلوک ایجاد پتانسیل عمل در پایانه‌های عصبی درد و کاهش حساسیت‌پذیری این رسپتورها و فیرهای هدایتی حس درد و کاهش سرعت هدایت فیرهای حسی درد یعنی اعصاب غیرمیلینه C و فیرهای میلینه A<sub>6</sub> در ایجاد این اثر ضددرد فوری موثر باشدند. اخیراً مطالعاتی تاثیر بر روی گیرنده‌های اوپیوئیدی را در این اثر ضددرد مطرح نموده‌اند (64). این امر که آیا تغییر در میزان نوروترانسمیترها و مدیاتورهای التهابی ... که در مورد سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو متدالوں به عنوان مکانیسم‌های احتمالی ضددرد مطرح شده‌اند، در اثرات ضددرد NTCLT هم ممکن است تاثیر داشته باشند یا خیر مشخص نیست. پاسخ به این سوالات نیازمند مطالعات علمی پایه بعدی است.

اوپیوئیدی، کاهش سطح برادی کینین، مهار قابل توجه تولید پروستاگلاندینها بهخصوص substance P و مهار PGE2 و مهار IL-1 $\beta$  افزایش تولید NO، و افزایش تولید سروتونین. از سوی دیگر، بهبود میکروسیرکولاسیون و در نتیجه اکسیژن‌اسیون بهتر بافتی و تولید ATP بیشتر سبب شیفت متابولیسم بافتی از بی‌هوایی به هوایی و در نتیجه کاهش تولید متابولیت‌های اسیدی محرك رسپتورهای درد می‌گردد. به علاوه افزایش درناژ لفافاتیک و کاهش ادم بافتی و در نتیجه برداشته شدن فشار از روی پایانه‌های درد نیز از مکانیسم‌های احتمالی ضددرد PBM/LLLT محسوب می‌شوند (48-63).

با توجه به قطعی نبودن مکانیسم‌های موثر در اثر ضددرد سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو معمول علیرغم مطالعات وسیع پنج دهه اخیر، در مورد مکانیسم‌های موثر در اثر ضددرد NTCLT نیز با توجه به نوپابودن این تکنیک و محدودیت تحقیقات انجام شده در این حیطه، هنوز نمی‌توان در این مورد اظهار نظر علمی متفقی داشت و تنها می‌توان به ارائه فرضیه‌هایی در زمینه این مکانیسم‌های احتمالی پرداخت. نخست باید توجه داشت که با توجه به توان بسیار کم نهایی لیزر CO<sub>2</sub> در سطح بافت به نظر نمی‌رسد که تخربی و یا انعقاد پایانه‌های عصبی در این اثر ضددرد دخیل باشد. چون حتی در مطالعاتی که با لیزر CO<sub>2</sub> پرتونان کلاسیک و تخربی انجام شده، بررسی‌های میکروسکوپیک با رنگ‌آمیزی S100، تفاوت قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزر شده، کوترشده و یا جراحی شده با اسکالپل نشان نمی‌دهند (9).

## References:

1. Garg N, Verma S, Chadha M, Rastogi P. Use of carbon dioxide laser in oral soft tissue procedures. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015 Jan-Jun;6(1):84–8. doi: 10.4103/0975-5950.168218.
2. Wigdor HA, Walsh JT Jr, Featherstone JD, Visuri SR, Fried D, Waldvogel JL. Lasers in dentistry. *Lasers Surg Med.* 1995;16(2):103–33. doi: 10.1002/lsm.
3. Asnaashari M, Behnam Roudsari M, Shirmardi MS. Evaluation of the Effectiveness of the Carbon Dioxide (CO<sub>2</sub>) Laser in Minor Oral Surgery: A Systematic Review. *J Lasers Med Sci.* 2023 Oct 5;14:e44. doi: 10.34172/jlms.2023.44.
4. Kaplan I. The CO<sub>2</sub> surgical laser. *Photomed Laser Surg.* 2010 Dec;28(6):847–8. doi: 10.1089/pho.2010.9926
5. Kaplan I. An ode to the CO<sub>2</sub> laser. *Photomed Laser Surg.* 2007 Apr;25(2):131. doi: 10.1089/pho.2007.9995
6. Tuner J, Hode L. Some basic laser physics, Therapeutic lasers. In: *The New Laser Therapy Handbook*. Sweden: Prima books AB; 2010:1–47.
7. Tuner J, Hode L. Biostimulation, Laser therapy with high output lasers. In: *The New Laser Therapy Handbook*. Sweden: Prima books AB; 2010: 67–147.
8. de Magalhaes-Junior EB, Aciole GT, Santos NR, dos Santos JN, Pinheiro AL. Removal of oral lichen planus by CO<sub>2</sub> laser. *Braz Dent J.* 2011;22(6):522–6. doi: 10.1590/s0103-64402011000600014.
9. Rocha, E.A., A.L. Pinheiro, and M.G. Oliveira, Quantitative evaluation of intact peripheral nerve structures after utilization of CO<sub>2</sub> laser, electrocautery, and scalpel. *J Clin Laser Med Surg.* 2001. 19(3): p. 121–6.
10. Demidov, V. P., V. I. Rykov, et al. "[The use of the carbon dioxide laser in the surgical treatment of breast cancer]." *Vopr Onkol.* 1992; 38(1): 42–50.
11. Chia YW, Darzi A, Speakman CT, Hill AD, Jameson JS, Henry MM. CO<sub>2</sub> laser haemorrhoidectomy--does it alter anorectal function or decrease pain compared to conventional haemorrhoidectomy? *Int J Colorectal Dis.* 1995;10(1):22–4. doi: 10.1007/BF00337581.
12. Andre P. Ingrowing nails and carbon dioxide laser surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003 May;17(3):288–90. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00782.x.
13. Ahmed J, Arya A. Lasers in Tonsillectomy: Revisited With Systematic Review. *Ear Nose Throat J.* 2021 Feb;100(1\_suppl):14S–18S. doi: 10.1177/0145561320961747.
14. Tsikopoulos A, Fountarlis A, Tsikopoulos K, Dilimperis F, Tsikopoulos I, Garefis K, Karkos P, Skoulakis C, Triaridis S. CO<sub>2</sub> laser or dissection tonsillectomy: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Auris Nasus Larynx.* 2023 Feb;50(1):2–16. doi: 10.1016/j.anl.2022.05.002
15. Suter VGA, Altermatt HJ, Bornstein MM. A randomized controlled trial comparing surgical excisional biopsies using CO<sub>2</sub> laser, Er:YAG laser and scalpel. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(1):99–106. doi: 10.1016/j.ijom.2019.05.012.
16. Colvard M, Kuo P. Managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *J Am Dent Assoc.* 1991 Jun;122(6):51–3. doi: 10.1016/s0002-8177(91)26017-1.
17. Demetriades N, Hanford H, Laskarides C. General manifestations of Behcet's syndrome and the success of CO<sub>2</sub>-laser as treatment for oral lesions: a review of the literature and case presentation. *J Mass Dent Soc.* 2009

- Fall;58(3):24–7. PMID: 19927952.
18. Kassem IA S, Laser management of resistant oral ulcer in patient with Behc, et's disease. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2013;105. DOI: 10.1016/j.bjoms.2013.05.08128.2
  19. Bhardwaj M, Joshi M, Sharma D. Management of recalcitrant oral pemphigus vulgaris with CO2 laser- Report of two cases. J Indian Soc Periodontol. 2010;14(2):132–135.
  20. Chainani-Wu N, Gopal-Murthy V, Wu A, Marinkovich MP. Localized CO2 laser treatment of a recalcitrant oral ulceration in pemphigus vulgaris. Clin Adv Periodontics. 2023 Mar;13(1):38–41. doi: 10.1002/cap.10210.
  21. Loh HS. A clinical investigation of the management of oral lichen planus with CO 2 laser surgery. J Clin Laser Med Surg. 1992 Dec;10(6):445–9. doi: 10.1089/clm.1992.10.445.
  22. Mozaffari, H., K. Farhadzadeh and F. Rezaei, 2015. A study of the effects of CO2 laser on oral lichen planus (OLP).J.Applied Environ.Biol.Sci., 5:114–118
  23. Van der Hem P, Egges M, Van der Wal J, Roodenburg J. CO2 laser evaporation of oral lichen planus. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008;37:630-3. [PubMed: 18538542]
  24. Mozaffari HR, Ziae N, Nazari H, Amiri SM and Sharifi R, 2017. Oral Lichen Planus Treatment by CO2 Laser: A Systematic Review. Asian Journal of Scientific Research, 10: 1–9
  25. Ibrahim R, Abdul-Hak M, Kujan O, Hamadah O. CO2 laser vaporisation in treating oral lichen planus: A split-mouth randomised clinical trial. Oral Dis. 2023 Jul 10. doi: 10.1111/odi.14669.
  26. Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaii-Dizgah I. Comparative evaluation of low-level laser and CO2 laser in treatment of patients with oral lichen planus. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012 Oct;41(10):1265–9. doi: 10.1016/j.ijom.2012.06.001.
  27. Matsumoto K, Matsuo K, Yatagai N, Enomoto Y, Shigeoka M, Hasegawa T, Suzuki H, Komori T. Clinical Evaluation of CO2 Laser Vaporization Therapy for Oral Lichen Planus: A Single-Arm Intervention Study. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019 Mar;37(3):175–181. doi: 10.1089/photob.2018.4559.
  28. Rosenthal M, Baser RE, Migliacci J, Boyle JO, Morris LGT, Cohen MA, Singh B, Shah JP, Wong RJ, Patel S, Ganly I. Flexible fiber-based CO2 laser vs monopolar cautery for resection of oral cavity lesions: A single center randomized controlled trial assessing pain and quality of life following surgery. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Jul 10;6(4):690–698. doi: 10.1002/lio2.572.
  29. Mester E, Szende B, Gärtner P. Die Wirkung der Lasstrahlen auf den Haarwuchs der Maus [The effect of laser beams on the growth of hair in mice]. Radiobiol Radiother (Berl). 1968;9(5):621–6.
  30. Longo L, Simunovic Z, Postiglione M, Postiglione M. Laser therapy for fibromyositic rheumatisms. J Clin Laser Med Surg. 1997;15(5):217–20. doi: 10.1089/clm.1997.15.217.
  31. Nicola, E.M and H.Nicola. Low-power CO2 laser in the treatment of chronic pharyngitis: a five-year experience. Proc. SPIE. 1994
  32. Sharon-Buller A, Sela M. CO2-laser treatment of ulcerative lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;97(3):332–4. doi: 10.1016/j.tripleo.2003.11.012.
  33. Zand N, Ataie-Fashtami L, Esmaeeli Djavid G, Fateh M, Alinaghizadeh MR, Fatemi SM, et al. Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. Lasers Med Sci. 2009;24(4):515–20. doi: 10.1007/s10103-008-0555-1.

34. Zand N, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Mansouri P, Esmaeeli Djavid G, Fatemi SM, et al. Analgesic effects of single session of non-ablative CO<sub>2</sub> laser therapy (NACLT) in major aphthous ulcers (a preliminary study). *Lasers in Medicine.* 2010;6(4):36-41. [Persian].
35. Prasad RS, Pai A. Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(2):189-93. doi: 10.1016/j.oooo.2013.02.011.
36. Rezvaninezhad R, Navabi N, Atai Z, Shahravan A. The effect Co<sub>2</sub> laser on reducing pain associated with aphthous stomatitis. *J Babol Univ Med Sci.* 2016;18(10):20-5. doi: 10.22088/jbums.18.10.20.
37. Seyyedi SA, Olyaei P, Fekrazad R, Partovi S, Baghizadeh Fini M. The effect of carbon dioxide laser on aphthous stomatitis treatment: a double-blind randomized clinical trial. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(Suppl 1):S67-S72. doi: 10.34172/jlms.2020.S11.
38. Zand N. Non-thermal, non-ablative CO<sub>2</sub> laser therapy (NACLT): a new approach to relieve pain in some painful oral diseases. In: Dumitras DC, ed. CO<sub>2</sub> Laser-Optimisation and Application. IntechOpen; 2012. p. 386-414.
39. Zand N, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Esmaeeli Djavid G, Fatemi SM, Shirkavand A. Promoting wound healing in minor recurrent aphthous stomatitis by non-thermal, non-ablative CO<sub>2</sub> laser therapy: a pilot study. *Photomed Laser Surg.* 2012;30(12):719-23. doi: 10.1089/pho.2012.3301.
40. Amorim Dos Santos, J., et al., Laser therapy for recurrent aphthous stomatitis: an overview. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(1): p. 37-45.
41. Zand N, Mansouri P, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Rezaee Khiabanloo S, Safar F, et al. Relieving pain in oral lesions of pemphigus vulgaris using the non-ablative, non-thermal, CO<sub>2</sub> laser therapy (NTCLT): preliminary results of a novel approach. *J Lasers Med Sci.* 2017;8(1):7-12. doi: 10.15171/jlms.2017.02.
42. Zand N, Najafi S, Fateh M, Sadighi J, Mansouri P, Farhadi M, Ataie-Fashtami L, Nikoofar A, Mahdavi H, Shirkavand A. Non-thermal CO<sub>2</sub> Laser Therapy (NTCLT): A Novel Photobiomodulative Approach for Immediate Pain Relief of Patchy Oral Mucositis Due to Chemotherapy of Solid Tumors. *J Lasers Med Sci.* 2023 Nov 8;14:e54. doi: 10.34172/jlms.2023.54.
43. Zand N, Mansouri P, Rezaee Khiabanloo S, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Safaei Naraghi Z, et al. The immediate pain-relieving effects of non-thermal CO<sub>2</sub> laser therapy on genital ulcers of Behcet's disease: a case report. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(1):108-11. doi: 10.15171/jlms.2020.18
44. Zand N, Ataie-Fashtami L, Mansouri P, Fateh M, Shirkavand A. Clinical effect of non-thermal CO<sub>2</sub> laser therapy (NTCLT) on pain relief of oral aphthous ulcers of Behcet's disease. *J Lasers Med Sci.* 2021;12:e72. doi: 10.34172/jlms.2021.72.
45. Zand N, Mahdavi-Mazdeh M, Mansouri P. Immediate Analgesic Effect of Non-thermal CO<sub>2</sub> Laser Therapy (NTCLT) on Oral Ulcers in a Kidney Transplant Patient with Leukopenia. *J Skin Stem Cell.* 2023 September; 10(3):e140934. doi: 10.5812/jssc-140934.
46. Garden JM, O'Banion MK, Shelnitz LS. Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae. *J Am Med Assoc* 1988; 256: 1199-1202.
47. André P, Orth G, Evenou Ph et al. Risk of papillomavirus infection in carbon dioxide laser treatment of genital lesions. *J Am Acad Dermatol* 1990;1: 131-132.

48. Zhang WW, Wang XY, Chu YX, Wang YQ. Light-emitting diode phototherapy: pain relief and underlying mechanisms. *Lasers Med Sci.* 2022 Jul;37(5):2343–2352. doi: 10.1007/s10103-022-03540-0.
49. Cheng K, Martin LF, Slepian MJ, Patwardhan AM, Ibrahim MM. Mechanisms and Pathways of Pain Photobiomodulation: A Narrative Review. *J Pain.* 2021 Jul;22(7):763–777. doi: 10.1016/j.jpain.2021.02.005.
50. de Freitas LF, Hamblin MR (2016) Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron* 22(3). <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>.
51. Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbre F, Lopes-Martins RA. Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomed Laser Surg.* 2006 Apr;24(2):158–68. doi: 10.1089/pho.2006.24.158.
52. Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol.* 94:199–212, 2018
53. Chow RT, Armati PJ. Photobiomodulation: Implications for Anesthesia and Pain Relief. *Photomed Laser Surg.* 2016 Dec;34(12):599–609. doi: 10.1089/pho.2015.4048.
54. Chow R, Armati P, Laakso EL, Bjordal JM, Baxter GD. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. *Photomed Laser Surg.* 2011 Jun;29(6):365–81. doi: 10.1089/pho.2010.2928.
55. Chow, R. T., M. A. David, et al. (2007). "830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser." *J Peripher Nerv Syst.* 2007, 12(1): 28–39.
56. Orchardson R, Peacock JM, Whitters CJ. Effect of pulsed Nd:YAG laser radiation on action potential conduction in isolated mammalian spinal nerves. *Lasers Surg Med.* 1997;21(2):142–8.
57. Cidral-Filho FJ, Mazzardo-Martins L, Martins DF, Santos AR. Light-emitting diode therapy induces analgesia in a mouse model of postoperative pain through activation of peripheral opioid receptors and the L-arginine/nitric oxide pathway. *Lasers Med Sci.* 2014 Mar;29(2):695–702. doi: 10.1007/s10103-013-1385-3.
58. Pereira FC, Parisi JR, Maglioni CB, Machado GB, Barragán-Iglesias P, Silva JRT, Silva ML. Antinociceptive effects of low-level laser therapy at 3 and 8 j/cm<sup>2</sup> in a rat model of postoperative pain: possible role of endogenous Opioids. *Lasers Surg Med.* 2017 Nov;49(9):844–851. doi: 10.1002/lsm.22696.
59. Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med.* 2007 Dec;39(10):797–802. doi: 10.1002/lsm.20583.
60. Cidral-Filho FJ, Martins DF, Moré AO, Mazzardo-Martins L, Silva MD, Cargnin-Ferreira E, Santos AR. Light-emitting diode therapy induces analgesia and decreases spinal cord and sciatic nerve tumour necrosis factor-α levels after sciatic nerve crush in mice. *Eur J Pain.* 2013 Sep;17(8):1193–204. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00280.x.
61. Mizutani K, Musya Y, Wakae K, Kobayashi T, Tobe M, Taira K, Harada T. A clinical study on serum prostaglandin E2 with low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg.* 2004 Dec;22(6):537–9. doi: 10.1089/pho.2004.22.537.
62. Shimizu N, Yamaguchi M, Goseki T, Shibata Y, Takiguchi H, Iwasawa T, Abiko Y. Inhibition of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human

- periodontal ligament cells. *J Dent Res.* 1995 Jul;74(7):1382–8. doi: 10.1177/00220345950740071001.
63. Martins DF, Turnes BL, Cidral-Filho FJ, Bobinski F, Rosas RF, Danielski LG, Petronilho F, Santos AR. Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: Role of interleukin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience.* 2016 Jun 2;324:485–95.
64. Wang X, Liu J, Wang Z, Guo C, Lan H, Feng S, Liu H, Gao X, Zhang D, Zhu L, Jin H, Wang J. Unraveling the parameters and biological mechanisms of CO<sub>2</sub> laser therapy for acute pain relief. *Front Neurol.* 2023 Oct 20;14:1271655. doi: 10.3389/fneur.2023.1271655.