

## اثرات ضد درد لیزر CO2 در کاهش درد ضایعات مخاطی دردناک دهان

### چکیده

نسرین زند<sup>1\*</sup>  
سیده سارا آزاده<sup>2</sup>

**مقدمه:** لیزر CO2 با طول موج 10600 نانومتر، یکی از اولین لیزرهایی بود که در جراحی بافت نرم مورد استفاده قرار گرفت. جذب بالای نور لیزر CO2 توسط آب بافتی سبب شده که این لیزر به عنوان یک ابزار جراحی ارزشمند کاربردهای وسیعی جهت ایجاد برش بافتی، تبخیر، تخریب بافتی و کواگولاسیون بافتی پیدا کند. گروهی از محققینی که از لیزر CO2 جهت برداشتن ablation و تبخیر لیزری laser evaporation ضایعات استفاده می کردند، متوجه شدند که بعضی از این بیماران بعد از جراحی با استفاده از لیزر CO2، در مقایسه با اعمال جراحی معمول (اسکالپل)، درد کمتری داشتند و بعد از عمل، نیاز آنها به استفاده از ترکیبات ضد درد کمتر بود. کاهش درد بعضی از ضایعات مخاطی دردناک دهان به دنبال تبخیر لیزری این ضایعات با استفاده از لیزر CO2 گزارش شده است.

از سوی دیگر در مطالعاتی نشان داده شده که با بکارگیری تمهیداتی (تابش نور لیزر CO2 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 هندپیس) می توان از لیزر CO2 به عنوان یک سیستم فوتوبیومودولاتیو کاملاً غیر تخریبی و غیر حرارتی و ایمن جهت کاهش درد فوری، قابل توجه و معنی دار بعضی ضایعات دردناک مخاط دهانی استفاده نمود (Non-Thermal CO2 Laser Therapy: NTCLT) بدون اینکه هیچ نوع عوارض جانبی قابل مشاهده ای از جمله تخریب یا آسیب بافتی و حتی اریتم ایجاد شود. در این مقاله به منظور درک بهتر، اثرات ضد درد لیزر CO2 بر روی ضایعات دردناک مخاط دهان را در دو دسته اصلی مورد مطالعه قرار می دهیم. (1) استفاده از لیزر CO2 بصورت کلاسیک (جراحی با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)، (2) اثرات ضد درد استفاده از لیزر CO2 به عنوان یک سیستم لیزری غیر تخریبی و فوتوبیومودولاتیو NTCLT. سپس به بحث در مورد مزایا، محدودیت ها و معایب هر یک از این دو گروه خواهیم پرداخت.

1. بورد تخصصی بیماری های پوست، استادیار گروه پژوهشی لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

2. دانشجوی دکتری بیوفیزیک، گروه پژوهشی لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: نسرین زند

پست الکترونیکی:

zand\_nas@yahoo.com

شماره تماس:

001122250000

**کلیدواژه ها:** لیزر گاز کربنیک CO2 Laser، کاهش درد، ضایعات مخاط دهان، تنظیم زیست نوری photobiomodulation، لیزر کم توان low level laser therapy، Non-Thermal CO2 Laser، Therapy:NTCLT

## مقدمه

لیزر CO<sub>2</sub> 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، سالهاست 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 (Zone of vaporization یا ablation) را ایجاد کند. در مجاورت این منطقه (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 CO<sub>2</sub> در بافت بسیار محدود می‌باشد. نور لیزر CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> نسبت به جراحی با اسکالپل عبارتند از: کواگولاسیون عروق خونی ظریف و اثرات هموستاتیک فوری و امکان جراحی در زمینه‌ای با خونریزی کمتر و دید بهتر جراح، استریلیزاسیون فوری محل جراحی، احتمال کمتر باکتری می و ترومای کمتر بافتی. به علاوه در بعضی از جراحی‌های کاملاً مینور پوستی و مخاطی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub>، جهت تبخیر evaporation و برداشتن ablation ضایعه نیازی به بخیه زدن نیست که یکی از مزایای حاصله کاهش مدت عمل جراحی است. علاوه بر مزایای فوق، براساس بعضی مقالات، جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> در مقایسه با جراحی با اسکالپل از دو مزیت مهم دیگر نیز برخوردار است که عبارتند از: درد کمتر بعد از عمل و نیز واکنش‌های التهابی و تورم بافتی کمتر در مراحل اولیه ترمیم بافتی (1-5).

در این مقاله به منظور درک بهتر، اثرات ضد درد لیزر CO<sub>2</sub> را در دو دسته اصلی مورد مطالعه قرار داده ایم.

- 1) استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> به صورت کلاسیک (جراحی با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)
- 2) اثرات ضد درد استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> به عنوان یک سیستم لیزری غیر تخریبی و فوتوبیومدولاتیو

## اثرات ضد درد به دنبال جراحی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> (با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)

گروهی از محققینی که از لیزر CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub>، در مقایسه با اعمال جراحی معمول (اسکالپل)، درد کمتری داشتند و بعد از عمل، نیاز آنها به استفاده از ترکیبات ضد درد کمتر بود. Kaplan که از سال 1972 از لیزر CO<sub>2</sub> جهت جراحی استفاده می‌کرد و از پیشگامان زمینه استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> در جراحی بود، شدت کمتر درد ضایعات و نیز تسهیل و تسریع روند ترمیمی ضایعات به دنبال جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> را ناشی از اثرات فوتوتراپیوتیک و low level laser therapy (LLLT) (با ترمینولوژی جدید photobiomodulation (PBM)) همزمان لیزر CO<sub>2</sub> دانست. یعنی کاپلان برای لیزرهای جراحی از جمله لیزر CO<sub>2</sub> اثرات فوتوبیومدولاتیو ذاتی قائل بود. وی چنین اظهار داشت: "جراحی لیزری و لیزر تراپی (LLLT) را باید دوروی یک سکه دانست" (4-7).

گروه دیگری از محققین، کوتریزاسیون و seal شدن پایانه‌های اعصاب حسی را به عنوان مکانیسم‌های احتمالی اثر ضد درد حاصل از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> در نظر گرفته‌اند (3 و 8). از سوی دیگر، نظر گروه دیگری از محققین آن است که به نظر نمی‌رسد تخریب پایانه‌های عصبی در این اثر ضد درد دخیل باشد. چون در مطالعاتی که در مورد جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> انجام شده، بررسی‌های میکروسکوپی با رنگ آمیزی S100، تفاوت قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزر شده با لیزر CO<sub>2</sub>، کوتر شده و یا جراحی شده با اسکالپل نشان نمی‌دهند (9).

نمودند (14). در سال 2019، در يك RCT نتایج حاصل از بیوسی اکسیژنال ضایعات هیپرپلازی فیروس 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 معنی داری از گروه جراحی با اسکالپل کمتر بود، ولی شدت درد ضایعات بعد از عمل جراحی و میزان نیاز به داروهای ضد درد در گروه جراحی با لیزر نسبت به گروه جراحی با اسکالپل تفاوت معنی داری نشان نمی داد (15).

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

Colvard و Kuo از لیزر CO<sub>2</sub> جهت برداشتن ablation 25 آفت دهانی مینور 18 بیمار مبتلا به آفت های 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 کتوپروفن خوراکی و انفیلتراسیون ضایعه با ماده آنتستیک استفاده شد. طی تابش لیزر CO<sub>2</sub> (توان: 4 W، پهنای زمانی پالس pulse duration: 10 msec، focal spot: 2 mm) بافت نکروتیک ضایعات آفتی و هاله قرمز حاشیه آن ablate می شد. در این مطالعه 88% بیماران به دنبال ablation و برداشتن کامل آفت دهانی و بعد از رفع اثر ضد درد داروهای بی حسی، هیچ نوع دردی در محل آفت های دهانی گزارش نشد و هیچ یک از بیماران نیازی به استفاده از داروهای مسکن نداشتند (16).

در یک گزارش موردی، Demetriades به منظور 4 ablation آفت دهانی دردناک مقاوم به درمان یک بیمار مبتلا به BD از لیزر CO<sub>2</sub> با روش جراحی کلاسیک و حرارتی (توان 2 W، بیم واگرا defocused، super pulsed mode) و تحت بی حسی 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 نسبی به درمان نشان داده بود (17).

در یک مطالعه پیلوت، زخم های دهانی مقاوم به درمان 15 بیمار

در اینجا ابتدا به صورت گذرا به مواردی از مقالات مربوط به اثرات ضد درد جراحی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> می پردازیم و سپس به مروری در مقالات مربوط به اثرات ضد درد جراحی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> در گروهی از بیماری های مخاطی دردناک دهانی می پردازیم. 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 می شدند (10).

در یک RCT، Chia 28 بیمار مبتلا به هموروئید درجه 3 و 4 را در دو گروه هموروئیدکتومی متداول و هموروئیدکتومی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> با استفاده از بیم واگرا (DB) defocused beam مورد 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 معنی داری کمتر از گروه جراحی متداول بود (p=0.05) (11).

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

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

البته بعضی از مطالعات اثرات ضد درد جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> را تایید نکرده اند (14 و 15). از جمله نتایج یک مطالعه مروری سیستماتیک بر روی نتایج تانسلیکتومی با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> (8 مطالعه بالینی با 632 مورد تانسلیکتومی) تفاوت بالینی معنی داری 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 CO<sub>2</sub> قرار گرفت و ضایعات سمت دیگر به‌عنوان کنترل در نظر گرفته شدند که بعدها با پاسخ ضددرد بسیار خوب ضایعات درمان‌شده با لیزر CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> ablate شدند که با پاسخ درمانی بسیار خوب مشابهی همراه بود. با توجه به وجود ضایعه کنترل در این بیمار، اثرات اثر ضددرد CO<sub>2</sub> لیزر در این بیمار از اهمیت بیشتری برخوردار است (19).

در گزارش موردی دیگر در یک بیمار 51 ساله مبتلا به PV که ضایعات دهانی و پوستی‌اش با درمان‌های متداول سیستمیک و موضعی کنترل شده بود، یک ضایعه دهانی مقاوم به درمان و دردناک بیمار بعد از بی‌حسی موضعی تحت تبخیر لیزری laser evaporation با استفاده از CO<sub>2</sub> (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 به‌دنبال جراحی لیزری، بدون عوارض جانبی خاصی بهبودی کامل یافت و طی 9 ماه پیگیری بعدی عود نشان نداد. نویسندگان مقاله نتیجه گرفتند که درمورد ضایعات دهانی مقاوم به درمان PV می‌توان تبخیر لیزری با استفاده از CO<sub>2</sub> را به‌عنوان یک روش درمانی کمکی ایمن و بدون عوارض جانبی درازمدت در کنار سایر درمان‌های متداول سیستمیک و موضعی بیمار PV مورد استفاده قرار داد (20).

نتایج این گزارشات موردی هرچند محدود، ممکن است بتواند راه کمکی جدیدی را در کنار درمان‌های سیستمیک و متداول PV در درمان ضایعات دهانی مقاوم به درمان در بیماری PV باز نماید. البته مسلم است که با توجه به تعداد بسیار کم گزارشات و موردی بودن این مطالعات، لازم است که مطالعات RCT با طراحی مناسب و حجم نمونه کافی صحت نتایج این گزارشات موردی را مورد بررسی قرار دهد. درعین حال لازم به تأکید است که با توجه به ماهیت خطرناک بیماری PV، لازم است بیمار درمان‌های سیستمیک و متداول بیماری را به‌صورت کامل ادامه دهد و استفاده از تبخیر لیزری و ablation ضایعات دهانی بیماری PV به‌هیچ‌عنوان نمی‌تواند جایگزین

مبتلا به بیماری بهجت (Behcet disease (BD که زخم‌های دهانی آنها به درمان‌های متداول سیستمیک و موضعی پاسخ نمی‌داند، تحت لیزر تبخیری laser evaporation با لیزر CO<sub>2</sub> قرار گرفتند. بعد از تبخیر لیزری ضایعات، visual analogve scale (VAS) درد بیماران 50% کاهش یافت (پارامترهای لیزری مطالعه ذکر نشده‌اند) (18).

از بیماری‌های مخاطی دیگری که گزارشاتی موردی (هرچند بسیار محدود) در مورد استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> جهت برداشتن و تبخیر لیزری این ضایعات استفاده شده و اثر ضددرد همزمان آن گزارش شده، بیماری پمفیگوس و لگاریس Pemphigus Vulgaris(PV) می‌باشد. در این گزارشات موردی از تبخیر لیزری CO<sub>2</sub> به‌عنوان روشی ادجوان در کنار درمان‌های متداول سیستمیک و موضعی PV استفاده شده است. گزارشات موردی محدودی وجود دارد که این نکته را مطرح می‌کند که برداشتن ablation و تبخیر لیزری laser evaporation ضایعات دهانی بیماری PV با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> می‌تواند 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 درمان‌های سیستمیک و موضعی متداول بیماری PV بوده‌اند ولی در این بیماران بعضی از ضایعاتی که مقاوم به درمان بودند، به‌عنوان روش کمکی احتمالی، در کنار درمان‌های متداول PV، تحت تبخیر لیزری با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> قرار گرفتند که همان‌طور خواهیم دید که با نتایج موفقیت‌آمیزی همراه بوده است.

در یک گزارش موردی، Bhardwaj از لیزر CO<sub>2</sub> جهت ablation ضایعات دهانی مقاوم به درمان 2 بیمار مبتلا به PV استفاده نمود. در این دو بیمار علیرغم درمان‌های سیستمیک و موضعی متداول بیماری، ضایعاتی همچنان مقاوم و بسیار دردناک بودند. این ضایعات دردناک با لیزر CO<sub>2</sub> (توان: 1-1/5 W ، CM و با بیم واگرا، DM ، به مدت 5-10 ثانیه) ablate و برداشته شدند. درد این ضایعات، بعد از تابش لیزر بهبود یافت و پیگیری این بیماران بعد از 1 ، 3 و 5 ماه مبین 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 (به خصوص در مورد میزان عود ضایعات، احتمال ایجاد دیسپلازی و یا squamous cell carcinoma (SCC) و با تاکید کمتر بر روی شدت درد ضایعات) تا سال 2015 انجام شده بود، در نهایت 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. با این حال نویسندگان تاکید 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 به دنبال جراحی ضایعات لیکن پلان دهانی با لیزر CO<sub>2</sub>، اثر ضد درد را تایید نمی‌کنند و یا مزیت ضد درد 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 (25-26).

در یک RCT که در قالب یک split mouth design طراحی شده بود، ضایعات لیکن پلان یک سمت دهان 16 بیمار با تابش لیزر CO<sub>2</sub> (توان: 3 W، بیم واگرا DB، CW، چگالی توان: W/cm<sup>2</sup> 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 معنی‌دار 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 معنی‌دار نبود ولی 9 هفته بعد از تزریق، این تفاوت نسبت به قبل از درمان معنی‌دار بود ( $p < 0.001$ ). با این حال در پایان مطالعه یعنی هفته نهم تفاوت معنی‌داری 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: 5 W، CW، DM) ضایعات را تحت تبخیر لیزری CO<sub>2</sub> laser evaporation قرار دادند و بافت مبتلا و حاشیه 3 mm آن را تا بافت سبب اپیتلیال برداشتند. بلافاصله 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 به‌خوبی 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 کورتیکواستروئید 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 معنی‌داری کمتر از گروه درمان با کورتیکواستروئید 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 به‌طور متوسط 8 سال (1-18 سال) بود، 24 ضایعه (62%) عود و درد بعدی نداشتند و 15 ضایعه (38%) عود نشان دادند. 6 بیمار بعد از ری اپیتلیزاسیون کامل، درد داشتند (23).

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

موضوعی بررسی شده است (21) ولی در اکثریت این مقالات، ارزیابی شدت درد ضایعات، از هفته و یا هفته‌ها بعد از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> 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 ضد درد بالقوه جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> نمی‌باشد.

در يك RCT، میزان شدت درد بعد از عمل post operative pain و کیفیت زندگی بیماران در مرحله بعد از جراحی، به دنبال جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> فیبراپتیک با نتایج حاصله از جراحی با الکتروکوتر (در ضایعات پیش‌سرطانی precancerous و ضایعات سرطانی در مراحل 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 الکتروکوتر) 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 CO<sub>2</sub>، در مقایسه با گروه الکتروکوتر شدت درد کمتر (p=0/11) و کیفیت زندگی بهتر (p=0/17) و بازگشت سریع‌تر به رژیم غذایی قبل از عمل داشتند ولی این تفاوت‌ها معنی‌دار نبود. این محققین نتیجه‌گیری کردند که اگر چه ممکن است جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> نسبت به جراحی با الکتروکوتر با درد کمتر و کیفیت زندگی بهتر و و بازگشت سریع‌تر به رژیم غذایی قبل از عمل همراه باشد، ولی با توجه به معنی‌دار نبودن این تفاوت، لازم است RCT‌هایی با حجم نمونه بالاتر این اثرات را مورد بررسی بیشتر قرار دهند (28).

#### استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> به عنوان يك لیزر فوتوبیومدولاتیو

باید توجه داشت که علاوه بر 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 تمهیداتی میتوان از لیزرهای جراحی نیز به عنوان سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو استفاده نمود.

CO<sub>2</sub> (توان: 3 W، 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 (يك روز در میان) تحت تابش با دو پروب شامل نور مادون قرمز Ga-As (890 nm، 0/0-3/5 J/sec) و نور قرمز (633 nm، 0/0-3/5 J/sec، CW) قرار می‌گرفتند. اولین پیگیری بیماران دو هفته بعد از درمان و سپس ماهانه تا سه ماه بود. نتایج مطالعه نشان داد که اگر چه 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 CO<sub>2</sub> بود (p<0.05) و نتیجه گرفتند که LLLT در کاهش درد ضایعات لیکن پلان دهانی موثرتر از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> است (26).

در يك کارآزمایی بالینی دیگر، 11 ضایعه لیکن پلان دهانی مقاوم به درمان 9 بیمار، با لیزر CO<sub>2</sub> (توان: 3 W، بیم واگرا DM، CW، و تحت اثر بی‌حسی موضعی) تحت تبخیر لیزری قرار گرفتند. جهت بررسی سمپتوم‌های بیماران از جمله درد بیماران از (Numerical Rating Step (NRS 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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> (تبخیر لیزری) بر روی ضایعات لیکن پلان دهانی، تاکید اصلی اکثریت مقالات بر بررسی میزان عود بعدی ضایعات و احتمال ایجاد دیسپلازی و یا squamous cell carcinoma (SCC) بوده است و بررسی میزان درد ضایعات در درجات بعدی اهمیت بوده است و در نتیجه ارزیابی و پیگیری بیماران از هفته و یا هفته‌ها بعد از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> آغاز می‌شود. به همین علت، اگر چه در معدودی از این مقالات، شدت درد ضایعات بلافاصله 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 لیزری آنقدر زیاد انتخاب می‌شود که چگالی توان و متوسط به حدی پایین می‌آید که چگالی توان در محدوده لیزرهای کم‌توان 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 به‌کارگیری لیزر CO<sub>2</sub> به‌عنوان یک لیزر فوتوبیومدولاتیو می‌پردازیم و سپس به صورت تفصیلی به تکنیک Non-Thermal CO<sub>2</sub> Laser Therapy (NTCLT) به‌عنوان یک 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> دیود با توان پایین و استفاده از بیم کاملاً واگرا beam defocused قرار گرفتند. نتایج حاصل مبین 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 واگرا را در درمان فارنژیت مزمن غیراختصاصی و کاهش درد ضایعات 85 بیمار نشان داد. نویسندگان 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 واگرا 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> به‌صورت defocused و به‌عنوان یک سیستم PBMT بر روی نقاط طب

اگرچه ممکن است استفاده از لیزرهای جراحی جهت تنظیم زیست - نوری photobiomodulation (PBM) پدیده‌ای جدیدی به‌نظر برسد، ولی در واقع نخستین مدرک علمی مربوطه به سال 1967 برمی‌گردد 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. وی در این مطالعه در موش‌هایی که موهای پشتشانرا اصلاح کرده بودند، جهت بررسی احتمال ایجاد کانسر به‌دنبال تابش لیزر یاقوت از این لیزر با توان پایین 1J/cm<sup>2</sup> استفاده نمود. در این آزمایش Mester 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 درعین 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) به‌عنوان یک سیستم لیزر کم‌توان و فوتوبیومدولاتیو این مسئله را با درایت خاص چنین بیان می‌کند:

به‌منظور استفاده از لیزرهای پرتوان جهت PBM می‌توان از واگرایی زیاد بیم defocused 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 کم‌توان low level laser therapy (LLLT) یا لیزرهای با شدت پایین low-intensity laser therapy (LILT) قرار می‌گیرد (7و6).

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

بدون اینکه هیچ نوع عوارض جانبی قابل مشاهده‌ای از جمله تخریب یا آسیب بافتی و حتی اریتم ایجاد شود. از لیزر CO<sub>2</sub> غیرحرارتی ابتدا در مورد آفت‌های دهانی راجعه استفاده شد که نتایج حاصله موید اثرات ضد درد بسیار قابل توجه، فوری و درعین حال ایمن این روش در کاهش درد آفت‌های دهانی راجعه بود (32-38).

در یک گزارش موردی ضایعات آفتی ماژور دو بیمار تحت تابش با لیزر CO<sub>2</sub> با توان 1-1/5W با بیم واگرا defocused beam با واسطه یک فیلم نازک "thin film" از Elmex gel قرار گرفته بودند (Elmex) ژل با توجه به شفافیت کامل ژل و نیز محتوای زیاد آب آن انتخاب شده بود. درد بیماران بلافاصله بعد از لیزر درمانی رفع شده بود و ضایعات طبق گفته نویسندگان مقاله طی 3 روز بهبود قابل توجه و بعد از 7 روز ترمیم کامل نشان داده بودند (32).

در یک کار آزمایشی بالینی تصادفی شده RCT، محققین به بررسی اثرات لیزر CO<sub>2</sub> غیرتخریبی بر آفت‌های دهانی راجعه به‌عنوان یک پروتوتیپ ضایعات دردناک مخاطی پرداختند (33 و 34 و 38). در این RCT، 20 بیمار مبتلا به آفت‌های دهانی راجعه (15 بیمار مبتلا به آفت دهانی مینور و 5 بیمار مبتلا به آفت دهانی ماژور) با 40 ضایعه آفت دهانی، به این مطالعه وارد شدند. در هر بیمار یک ضایعه به‌صورت تصادفی به‌عنوان لیزر و ضایعه دیگر به‌عنوان پلاسبو در نظر گرفته می‌شد. قبل از لیزر درمانی بر روی هر دو ضایعه لیزر و کنترل یک لایه ضخیم (3-4) ژل کاملاً شفاف با محتوای بالای آب (87/5%) و بدون هیچگونه خاصیت بی‌حس‌کنندگی (lubricating gel (Salem Products, Tehran, Iran) قرار داده می‌شد. بر روی ضایعات گروه پلاسبو از لیزر خاموش و در مورد ضایعات گروه لیزر، از لیزر CO<sub>2</sub> با توان 1W به‌صورت defocused mode continuous استفاده می‌شد و سطح ضایعه با حرکات سریع و دورانی هندپیس اسکن می‌شد. نتایج نهایی مطالعه نشان داد که درد آفت‌های دهانی، بلافاصله بعد از تابش لیزر، به صورت چشمگیری کاهش می‌یابد ( $p < 0.001$ ). محققین طرح چنین نتیجه‌گیری نمودند که با عبور دادن نور لیزر CO<sub>2</sub>، از ورای یک ژل شفاف با محتوای زیاد آب و فاقد اثر بی‌حسی، می‌توان از آن

سوزنی با اثرات بالینی بهتری نسبت به لیزر He-Ne همراه بوده است. از آنجایی که CO<sub>2</sub> عمق نفوذ بسیار محدود (حدود 0.5mm) در بافت دارد، محققین اثرات فوتوبیومودولاتیو حاصل از تابش defocused CO<sub>2</sub> را علاوه بر اثرات موضعی تابش لیزر CO<sub>2</sub>، به اثرات سیستمیک ناشی از آزادسازی متابولیت‌های ناشی از PBMT لیزر نسبت دادند (7).

همان‌طور که ملاحظه گردید، در این مطالعات بیم لیزری آنقدر واید انتخاب می‌شد که با کاهش چگالی توان و چگالی انرژی در سطح بافت، مانع از آسیب بافتی شود و درعین حال اثرات PBM و ضد درد خود را اعمال نماید.

در اینجا به اثرات یک تکنیک جدید تحت عنوان Non Thermal Laser CO<sub>2</sub> Therapy (NTCLT) که در آن از لیزر CO<sub>2</sub> به‌عنوان یک لیزر غیر حرارتی و غیر تخریبی و فوتوبیومودولاتیو در کاهش درد فوری گروهی از بیماریهای مخاطی دردناک دهانی استفاده می‌شود می‌پردازیم.

#### استفاده از لیزر دی‌اکسیدکربن غیر حرارتی (Non-Thermal Laser CO<sub>2</sub> Therapy (NTCLT))

به منظور استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> به‌عنوان یک سیستم فوتوبیومودولاتیو غیرتخریبی و غیرحرارتی، علاوه بر تمهیدات اعلام‌شده به‌وسیله دکتر Tuner، از تمهید بسیار موثر دیگر نیز می‌توان جهت کاهش دادن قابل توجه توان لیزر CO<sub>2</sub> در سطح بافت استفاده نمود. بدان معنی که نه تنها از لیزر CO<sub>2</sub> بصورت بیم واگرا defocused beam استفاده گردد و سطح ضایعه با حرکات چرخشی و دورانی سریع هندپیس اسکن شود، بلکه نور لیزر CO<sub>2</sub> از ورای یک لایه ضخیم ژل شفاف با محتوای بسیار بالای آب بر سطح ضایعه مخاطی تابانیده شود. با استفاده از این مجموعه از این تمهیدات، چگالی توان لیزر CO<sub>2</sub> در سطح بافت کاهش بسیار می‌یابد و در محدوده (PBMT(LLLT) قرار می‌گیرد و می‌توان از لیزر CO<sub>2</sub> بدون استفاده از هر نوع بی‌حسی موضعی و یا سیستمیک به‌عنوان یک لیزر غیرتخریبی non ablative و غیرحرارتی non thermal و فوتوبیومودولاتیو جهت کاهش درد چشمگیر و فوری بعضی از ضایعات مخاطی دردناک استفاده نمود

در یک overview اخیر در نوامبر 2019 نویسندگان، مقالات مروری سیستماتیک مربوط به استفاده از لیزرهای فوتویومدولاتیو را در کاهش درد و تسهیل روند ترمیم آفت‌های دهانی راجعه مورد بررسی قرار دادند. در نتیجه‌گیری نهایی دو پروتکل لیزر درمانی برای کاهش درد آفت‌های دهانی راجعه (NACLت و GaAIAs 809nm) با طول موج 809 نانومتر با پارامترهای خاص) و دو پروتکل لیزر درمانی برای تسریع روند ترمیم (NACLت و لیزر دیود 810 نانومتر با پارامترهای خاص) آفت‌های دهانی راجعه مورد تایید قرار گرفتند. نتایج این مطالعه، موید اثرات مفید NTCLت در کاهش درد و تسریع روند ترمیم آفت‌های دهانی راجعه بود (40).

در یک کار آزمایشی بالینی قبل - بعد، اثرات ضددرد NTCLت 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 NTCLت 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 کار آزمایشی بالینی دیگر، اثرات ضددرد NTCLت در کاهش درد موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی chemotherapy induced oral mucositis (COM) 17 بیمار با 35 ضایعه patchy دردناک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه قبل - بعد نشان داد که می‌توان از NTCLت 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 فوق‌الذکر، اثرات ضددرد قابل توجه، فوری و ایمن NTCLت در ضایعات دردناک مخاطی و دهانی دیگر از جمله آفت‌های دردناک دهانی و ژنیتال بیماری بهجت نیز در

به‌عنوان یک سیستم لیزر کم‌توان و غیرتخریبی جهت تسکین فوری و چشمگیر درد 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. به‌علاوه با توجه به غیرتخریبی 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 (ضخیم‌بودن لایه ژل عامل مهمی در کاهش چگالی توان نور لیزری بعد از تابش لیزر از ورای ژل و در سطح ضایعه است و به‌خصوص سبب کاهش احتمال آسیب بافتی و سوختگی بافتی می‌شود) به‌علاوه زمان تابش در مطالعه Buller 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 کارآیی بیشتر و عوارض کمتر و پایایی بهتر ژل مورد استفاده در طرح‌شان را نسبت به Elmex gel مشخص نموده بودند). در مقالات اولیه با توجه به ماهیت غیرتخریبی پروسه، این روش (NACLت) Non-Ablative CO<sub>2</sub> Laser Therapy نامیده شد (33 و 34 و 38 و 39). ولی بعد از اثبات ماهیت غیرحرارتی این روش لیزری فوتویومدولاتیو (با استفاده از مطالعات فیزیکی) به منظور عدم اشتباه با لیزرهای CO<sub>2</sub> فراکشنال که سیستم‌های لیزری حرارتی و جراحی هستند، این تکنیک لیزری Non-Thermal CO<sub>2</sub> Laser Therapy (NTCLت) نامیده شد.

گاه متضاد گزارش شده در يك بیماری واحد در مقالات مختلف نقش بالقوه‌ای داشته باشند. به علاوه عواملی دیگر همچون ماهیت بیماری مخاطی و میزان تبجر جراح نیز ممکن است در این اثرات ضد درد متفاوت اثر داشته باشند.

در مقالات مربوط به بررسی اثرات ضد درد جراحی با لیزر CO<sub>2</sub>، يك نکته مهم زمان شروع ارزیابی و پیگیری شدت درد ضایعات بیماران است. در بسیاری از مقالات دیدیم که بررسی اثرات ضد درد ضایعات از بعد از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> و رفع اثر داروی بی حسی موضعی شروع می شود که می تواند اثر ضد درد مستقیم جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> را ارزیابی کند. در مورد مقالات مربوط به اثر لیزر CO<sub>2</sub> بر روی ضایعات لیکن پلان دهانی، تاکید اصلی اکثریت 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 CO<sub>2</sub> آغاز می شود. به همین علت، اگرچه در معدودی از این مقالات، ارزیابی شدت درد ضایعات بلافاصله بعد از رفع اثر بی حسی موضعی آغاز شده است (21) ولی در اکثریت این مقالات، از آنجاکه ارزیابی بیماران از هفته و یا هفته‌ها بعد از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> آغاز می شود، 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 می باشد و نمی تواند مبین اثرات ضد درد مستقیم جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> باشد.

در مورد مکانیسم‌های اثر ضد درد حاصله از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub>، Kaplan این اثرات ضد درد را ناشی از اثرات LLLT همزمان لیزر CO<sub>2</sub> می دانست. یعنی در واقع کاپلان برای لیزه‌های جراحی از جمله لیزر CO<sub>2</sub> اثرات فوتوبیومودولاتیو ذاتی قائل بود. وی جراحی لیزری و LLLT را دو روی یک سکه می دانست (4-7). در حالی که گروه دیگری از محققین، کوتریزاسیون و seal شدن پایانه‌های اعصاب حسی را به عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر ضد درد حاصل از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> در نظر گرفته‌اند (3 و 8). البته گروه دیگری از محققین تخریب پایانه‌های عصبی را در این اثر

قالب گزارشات موردی، ارائه شده است (43 و 44). البته باید توجه داشت که محققین در این مقالات تاکید نموده‌اند که NTCLT به هیچ عنوان نمی تواند جایگزین درمان‌های متداول سیستمیک بیماری پمفیگوس ولگاریس و بیماری بهجت شود و با توجه به ماهیت جدی و خطرناک بیماری پمفیگوس ولگاریس و بیماری بهجت، لازم است بیماران حتماً درمان‌های سیستمیک و موضعی متداول بیماری را ادامه دهند و از تکنیک NTCLT تنها به عنوان يك روش ادجوان ضد درد، در کنار داروهای تجویز شده متداول استفاده نمایند (42-44).

در گزارش موردی دیگر اثرات ضد درد قابل توجه و فوری NTCLT در زخم‌های دهانی دردناک ناشی از لکوپنی دارویی drug induced leukopenia يك 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 ضد درد لیزر CO<sub>2</sub> بر روی کاهش درد ضایعات مخاطی دردناک دهانی در دو گروه استفاده از جراحی لیزری با استفاده از لیزر CO<sub>2</sub> به صورت کلاسیک (با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری) و نیز استفاده از تکنیک NTCLT مورد مطالعه قرار دادیم. در مورد استفاده از اثرات ضد درد جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> اثرات ضد درد حاصله را در تعدادی از بیماری‌های مخاطی دردناک مورد مطالعه قرار دادیم. بسیاری این مقالات در قالب گزارشات موردی 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.

يك نکته مهم در مورد مقالات مربوط به اثرات ضد درد جراحی با لیزر CO<sub>2</sub>، نتایج ضد درد متفاوت و گاه متضاد گزارش شده در مقالات مختلف در يك 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 می تواند در این اثرات ضد درد متفاوت و

ضددرد دخیل نمی‌دانند (9). چون در مطالعاتی که در مورد جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> انجام شده، بررسی‌های میکروسکوپی با رنگ‌آمیزی S100، تفاوت قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزر شده با لیزر CO<sub>2</sub>، کوتر شده و یا جراحی شده با اسکالپل نشان نمی‌دهند (9). مطالعات علوم پایه برای شناخت این مکانیسم‌ها لازم است.

در مورد انجام تکنیک NTCLT به منظور استفاده از CO<sub>2</sub> لیزر به‌عنوان یک سیستم فوتوبیومدولاتیو چند عامل اصلی نقش دارد:

- 1) تابش نور لیزر از ورای لایه ضخیم ژل با محتوای بالای آب و فاقد هر نوع خاصیت بی‌حس‌کننده 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 تمهید اخیر به منظور حفظ محتوای بالای آب ژل در حین انجام تکنیک و پیشگیری از آسیب و سوختگی بافتی صورت می‌گیرد. با استفاده از این تمهیدات، توان نور لیزری بعد از تابش از ورای لایه ژل حدود 200-500 برابر کاهش می‌یابد و در محدوده لیزرهای فوتوبیومدولاتیو کلاسیک می‌رسد و می‌توان از لیزر CO<sub>2</sub> بدون استفاده از هر نوع بی‌حسی موضعی و یا سیستمیک به‌عنوان یک لیزر غیرتخریبی و غیرحرارتی و فوتوبیومدولاتیو جهت کاهش درد چشمگیر و فوری بعضی از ضایعات مخاطی دردناک استفاده نمود بدون اینکه هیچ نوع عوارض جانبی قابل مشاهده‌ای از جمله تخریب یا آسیب بافتی و حتی اریتم ایجاد شود. این پروسه درمانی دردناک نیست و جهت انجام آن نیازی به بی‌حسی سیستمیک و یا موضعی وجود ندارد. مطالعات فیزیکی از جمله powermetry و ترمومتری نیز انجام شده است که نتایج حاصله اثبات‌کننده ماهیت غیرحرارتی و فوتوبیومدولاتیو NTCLT بوده است (3).

در مورد مقایسه اثرات ضددرد NTCLT به‌عنوان یک لیزر کاملاً غیرحرارتی و فوتوبیومدولاتیو و اثرات ضددرد لیزر CO<sub>2</sub> به‌عنوان یک

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. به‌علاوه جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> دردناک است و نیاز به بی‌حسی وجود دارد. درحالی‌که NTCLT یک پروتکل درمانی کاملاً بدون درد است و جهت انجام آن هیچگونه نیازی به بی‌حسی وجود ندارد. به‌علاوه با توجه به ماهیت تخریبی بافتی جراحی با لیزر CO<sub>2</sub>، در بیماری‌هایی با احتمال پدیده کوبرنر، احتمال عود ضایعات بدنبال آسیب بافتی ناشی از جراحی با لیزر CO<sub>2</sub> نیز مطرح است درحالی‌که با توجه به غیرتخریبی بودن پروتکل NTCLT، پدیده کوبرنر (حداقل از نقطه نظر تنوریک) در آن مطرح نمی‌شود. از سوی دیگر، با توجه به ایجاد درد در حین جراحی با لیزر CO<sub>2</sub>، امکان انتقال پارتنیکل‌های ویروسی نیز وجود دارد (46-47) و جهت ایمنی نیاز به سیستم‌های تهویه خاص و مناسب وجود دارد. درحالی‌که در طی تابش لیزر در NTCLT، درد ایجاد نمی‌شود که خود پارامتر مهمی در جهت جلوگیری از انتشار پارتنیکل‌های ویروسی احتمالی محسوب می‌شود.

در مورد مکانیسم‌های موثر در اثر ضددرد NTCLT، باید در نظر داشت که با توجه به نوپا بودن این تکنیک هنوز نمی‌توان در این مورد اظهار نظر علمی متقنی داشت. چون حتی در مورد سیستم‌های متداول PBMT نیز علیرغم آن‌که طی دهه‌های اخیر تحقیقات وسیعی در مورد مکانیسم اثر ضددرد آنها صورت گرفته است، ولی هنوز این مکانیسم‌ها به صورت دقیق و قطعی شناخته نشده‌اند. بعضی از مکانیسم‌های احتمالی مطرح شده در اثرات ضددرد سیستم‌های متداول PBM/LLLT عبارتند از:

کاهش نفوذپذیری غشای سلول‌های عصبی نسبت به Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> و هیپرپلاریزاسیون سلول‌های عصبی و کاهش حساسیت‌پذیری رسپتورهای درد و کاهش سرعت هدایت فیبرهای حسی درد یعنی اعصاب غیرمیلینه C و فیبرهای میلینه A $\beta$ ، افزایش ایمپالس‌های فیبرهای عصبی A $\alpha$  بر روی شاخ خلفی نخاع در substantia gelatinosa و در نتیجه کندتر شدن انتقال ایمپالس‌های درد با کنترل مکانیسم Gate، افزایش سطح بتا اندورفین‌ها و پپتیدهای

با توجه به فوری بودن اثر ضد درد NTCLT ممکن است تغییرات فیزیولوژیک در پایانه‌های عصبی درد از جمله بلوک ایجاد پتانسیل عمل در پایانه‌های عصبی درد و کاهش حساسیت پذیری این رسپتورها و فیبرهای هدایتی حس درد و کاهش سرعت هدایت فیبرهای حسی درد یعنی اعصاب غیر میلینه C و فیبرهای میلینه A $\beta$  در ایجاد این اثر ضد درد فوری موثر باشند. اخیراً مطالعاتی تأثیر بر روی گیرنده‌های اوپیوئیدی را در این اثر ضد درد مطرح نموده‌اند (64). این امر که آیا تغییر در میزان نوروترانسمیترها و مدیاتورهای التهابی و... که در مورد سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو متداول به‌عنوان مکانیسم‌های احتمالی ضد درد مطرح شده‌اند، در اثرات ضد درد NTCLT هم ممکن است تأثیر داشته باشند یا خیر مشخص نیست. پاسخ به این سوالات نیازمند مطالعات علوم پایه بعدی است.

اوپیوئیدی، کاهش سطح برادی کینین، مهار قابل توجه تولید پروستاگلاندینها به‌خصوص PGE2 و مهار substance P و مهار نسبی 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 شیفیت متابولیسم بافتی از بی‌هوازی به هوازی و در نتیجه کاهش تولید متابولیت‌های اسیدی محرک رسپتورهای درد می‌گردد. به‌علاوه افزایش درناژ لنفاتیک و کاهش ادم بافتی و در نتیجه برداشته شدن فشار از روی پایانه‌های درد نیز از مکانیسم‌های احتمالی ضد درد PBM/LLLT محسوب می‌شوند (48-63).

با توجه به قطعی نبودن مکانیسم‌های موثر در اثر ضد درد سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو معمول علیرغم مطالعات وسیع پنج دهه اخیر، در مورد مکانیسم‌های موثر در اثر ضد درد NTCLT نیز با توجه به نوپابودن این تکنیک و محدودیت تحقیقات انجام شده در این حیطه، هنوز نمی‌توان در این مورد اظهار نظر علمی متقنی 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 $_2$  در سطح بافت به نظر نمی‌رسد که تخریب و یا انعقاد پایانه‌های عصبی در این اثر ضد درد دخیل باشد. چون حتی در مطالعاتی که با لیزر CO $_2$  پرتوان کلاسیک و تخریبی انجام شده، بررسی‌های میکروسکوپی با رنگ‌آمیزی S100، تفاوت قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزر شده، کوتر شده 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 (CO2) 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 CO2 surgical laser. *Photomed Laser Surg.* 2010 Dec;28(6):847-8. doi: 10.1089/pho.2010.9926
5. Kaplan I. An ode to the CO2 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 CO2 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 CO2 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. CO2 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, Dilmpers F, Tsikopoulos I, Garefis K, Karkos P, Skoulakis C, Triaridis S. CO2 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 CO2 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 Behçet's syndrome and the success of CO2-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 Behçet'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, Ziaei 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 rheumatism. *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 Djavaid G, Fatemi SM, et al. Analgesic effects of single session of non-ablative CO2 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 Co2 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, Olyae 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 CO2 laser therapy (NACLt): a new approach to relieve pain in some painful oral diseases. In: Dumitras DC, ed. *CO2 Laser-Optimisation and Application*. IntechOpen; 2012. p. 386-414.
39. Zand N, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Esmaeeli Djavaid G, Fatemi SM, Shirkavand A. Promoting wound healing in minor recurrent aphthous stomatitis by non-thermal, non-ablative CO2 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, CO2 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 CO2 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, Safaee Naraghi Z, et al. The immediate pain-relieving effects of non-thermal CO2 laser therapy on genital ulcers of Behçet'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 CO2 laser therapy (NTCLT) on pain relief of oral aphthous ulcers of Behçet'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 CO2 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, Aimbire 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- $\alpha$  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 CO2 laser therapy for acute pain relief. *Front Neurol.* 2023 Oct 20;14:1271655. doi: 10.3389/fneur.2023.1271655.