

# بررسی اثربخشی لیزر کم توان طول موج قرمز در پیشگیری و کاهش شدت موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی ناحیه فارنکس

## خلاصه

زمینه و هدف: یکی از عوارض شایع در رادیوتراپی سر و گردن موکوزیت دهانی است. نشان داده شده است که پرتو لیزرهای کم توان می تواند بروز این عارضه را کاهش دهند. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی لیزر کم توان با طول موج قرمز در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی سر و گردن می باشد.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده طراحی و اجراء شد. بیماران مبتلا به بدخیمی های سر و گردن که اندیکاسیون رادیوتراپی سر و گردن داشتند وارد مطالعه شده و به طور تصادفی در دو گروه لیزر روشن و لیزر خاموش (دارونما) قرار گرفتند. لیزر درمانی با استفاده از طول موج ۶۸۵ نانومتر و دوز  $5 \text{ J/cm}^2$  در ۱۲ نقطه در حفره دهان طی جلسات رادیوتراپی انجام گرفت. موکوزیت دهانی بیماران با استفاده از معیار WHO توسط یک ارزیابگر بی اطلاع از گروه درمان ثبت می گردید.

یافته ها: ۱۴ نفر در گروه لیزر و ۲۵ نفر در گروه دارونما مطالعه را تکمیل کردند. تمامی بیماران در هر دو گروه به درجاتی از موکوزیت دهانی مبتلا شدند. طی مدت انجام مطالعه، به لحاظ آماری بیماران گروه دارونما شدت موکوزیت بالاتری در مقایسه با بیماران گروه لیزر تجربه کردند ( $P=0/04$ ). میانه زمان ابتلاء به موکوزیت شدید (بالای ۳) در گروه دارونما ۱۶ روز و در گروه لیزر ۲۱ روز بود ( $P=0/460$ ).

نتیجه گیری: بر اساس یافته های این مطالعه، لیزر کم توان با طول موج قرمز می تواند شدت موکوزیت دهانی به خصوص موکوزیت دهانی شدید را در مقایسه با دارونما کاهش دهد.

واژه های کلیدی: لیزر کم توان، موکوزیت دهانی، رادیوتراپی سر و گردن

فرناز آموزگار هاشمی<sup>۱</sup>

غلامرضا اسماعیلی جاوید<sup>۲</sup>

ثنا پاریسان<sup>۲</sup>

پیمان حداد<sup>۱</sup>

محسن فاتح<sup>۲</sup>

علی کاظمیان<sup>۱</sup>

لیلا عطایی فشمی<sup>۳</sup>

نسرین زند<sup>۳</sup>

سیدمهدی طبایی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استیو کانسر تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> گروه پژوهشی تحریک نوری زیستی، جهاد دانشگاهی

علوم پزشکی تهران

<sup>۳</sup> گروه پژوهشی لیزر پزشکی، جهاد دانشگاهی علوم

پزشکی تهران

نویسنده مسئول: دکتر غلامرضا اسماعیلی جاوید، تلفن:

۰۰۶۹۵۲۰۴۰، پست الکترونیک: e\_djavid@yahoo.com

## مقدمه

از عوارض جانبی جدی بیماری‌هایی که تحت درمان‌های ضد سرطان قرار می‌گیرند، می‌توان عوارض حاد دهانی را نام برد. بطور کلی در بررسی‌های بعمل آمده نشان داده شده است که تقریباً ۱۲ درصد از بیماران که تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند و تمامی افرادی که تحت رادیوتراپی با دوز نهایی بیش از ۵۰ گری قرار گرفته‌اند به این عارضه حاد دهانی دچار می‌شوند [۱]. ضایعات مخاطی حفره دهان و مشکلات عملکردی که این ضایعات بوجود می‌آورند تحت یک نام کلی بنام موکوزیت دهانی طبقه بندی می‌شوند [۲]. بررسی‌های پاتولوژیک نشان دهنده نازک شدن مخاط و ایجاد زخم‌های کم عمق می‌باشد که تصور می‌شود به دلیل التهاب و از بین رفتن لایه بازال پوست همراه با عفونت باکتریال زمینه‌ای می‌باشد. پاسخ بهبود به این زخم‌ها به صورت ارتشاح سلول‌های التهابی، آگزودای مایع بینابینی، فیبرین و باقی مانده سلول‌های مرده است که غشای کاذبی ایجاد می‌کند. بافت غده بزاقی نسبت به اشعه بسیار حساس می‌باشد و غددی که تحت اشعه قرار می‌گیرند به علت آتروفی اسینار، تغییرات عروقی، التهاب‌های مزمن و از دست دادن پاراننشیم بزاقی عملکرد خود را بصورت دائم از دست می‌دهند. معمولاً در طول هفته اول بعد از رادیوتراپی میزان بزاق ۶۰-۵۰ درصد کاهش می‌یابد. آسیبی که به غدد بزاقی وارد می‌شود دائمی است و عملکرد غدد بزاقی بهبود نمی‌یابد. متعاقب خشکی دهان آتروفی مخاط دهان، عفونت‌های فرصت طلب، التهاب زبان، پوسیدگی و بیماری‌های پریدنتال ایجاد میگردد. دیسفاژی شایعترین عارضه و مهمترین عامل کاهش کیفیت زندگی به دنبال خشکی دهان می‌باشد [۱ و ۲]. رادیوتراپی علاوه بر کاهش میزان بزاق ترکیب آن را نیز تغییر می‌دهد و باعث کاهش ایمنونوگلوبولین A ترشح بزاق و ظرفیت بافیری آن می‌گردد [۲] که این امر منجر به تغییر فلور نرمال و افزایش دمنیرالیزاسیون می‌شود [۲]. موکوزیت دهانی بدلیل ترکیب عوامل متفاوتی بوجود می‌آید که به نوع درمان و میزان حساسیت‌پذیری بیماران ارتباط دارد. سمیت مستقیم ناشی از شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی با اهمیت‌ترین فاکتور بیولوژیک محسوب می‌شود اما اختلالات عملکردی غدد بزاقی، ترومای موضعی، عفونت موضعی یا سیستمیک می‌تواند در بروز و ابتلا به موکوزیت و خشکی دهان نقش داشته باشد [۲]. موکوزیت می‌تواند درد شدید و ناتوان کننده‌ای ایجاد

از عوارض جانبی جدی بیماری‌هایی که تحت درمان‌های ضد سرطان قرار می‌گیرند، می‌توان عوارض حاد دهانی را نام برد. بطور کلی در بررسی‌های بعمل آمده نشان داده شده است که تقریباً ۱۲ درصد از بیماران که تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند و تمامی افرادی که تحت رادیوتراپی با دوز نهایی بیش از ۵۰ گری قرار گرفته‌اند به این عارضه حاد دهانی دچار می‌شوند [۱]. ضایعات مخاطی حفره دهان و مشکلات عملکردی که این ضایعات بوجود می‌آورند تحت یک نام کلی بنام موکوزیت دهانی طبقه بندی می‌شوند [۲]. بررسی‌های پاتولوژیک نشان دهنده نازک شدن مخاط و ایجاد زخم‌های کم عمق می‌باشد که تصور می‌شود به دلیل التهاب و از بین رفتن لایه بازال پوست همراه با عفونت باکتریال زمینه‌ای می‌باشد. پاسخ بهبود به این زخم‌ها به صورت ارتشاح سلول‌های التهابی، آگزودای مایع بینابینی، فیبرین و باقی مانده سلول‌های مرده است که غشای کاذبی ایجاد می‌کند. بافت غده بزاقی نسبت به اشعه بسیار حساس می‌باشد و غددی که تحت اشعه قرار می‌گیرند به علت آتروفی اسینار، تغییرات عروقی، التهاب‌های مزمن و از دست دادن پاراننشیم بزاقی عملکرد خود را بصورت دائم از دست می‌دهند. معمولاً در طول هفته اول بعد از رادیوتراپی میزان بزاق ۶۰-۵۰ درصد کاهش می‌یابد. آسیبی که به غدد بزاقی وارد می‌شود دائمی است و عملکرد غدد بزاقی بهبود نمی‌یابد. متعاقب خشکی دهان آتروفی مخاط دهان، عفونت‌های فرصت طلب، التهاب زبان، پوسیدگی و بیماری‌های پریدنتال ایجاد میگردد. دیسفاژی شایعترین عارضه و مهمترین عامل کاهش کیفیت زندگی به دنبال خشکی دهان می‌باشد [۱ و ۲]. رادیوتراپی علاوه بر کاهش میزان بزاق ترکیب آن را نیز تغییر می‌دهد و باعث کاهش ایمنونوگلوبولین A ترشح بزاق و ظرفیت بافیری آن می‌گردد [۲] که این امر منجر به تغییر فلور نرمال و افزایش دمنیرالیزاسیون می‌شود [۲]. موکوزیت دهانی بدلیل ترکیب عوامل متفاوتی بوجود می‌آید که به نوع درمان و میزان حساسیت‌پذیری بیماران ارتباط دارد. سمیت مستقیم ناشی از شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی با اهمیت‌ترین فاکتور بیولوژیک محسوب می‌شود اما اختلالات عملکردی غدد بزاقی، ترومای موضعی، عفونت موضعی یا سیستمیک می‌تواند در بروز و ابتلا به موکوزیت و خشکی دهان نقش داشته باشد [۲]. موکوزیت می‌تواند درد شدید و ناتوان کننده‌ای ایجاد

روماتوئید، استئوآرتریت، اپیکندیلیت، اسپوندیلوآرتریت و انواع تاندونیت‌ها مورد بررسی قرار گرفته است [۸]. مکانیسم‌های شناخته شده‌ای که توجیه‌گر اثرات ضد التهابی و ضد درد لیزرهای کم توان می‌باشند شامل کاهش مدیاتورها و سلولهای التهابی و تأثیر بر روی سرعت هدایت عصبی می‌باشد [۹]. از نکات مثبت بکارگیری این روش درمانی می‌توان به عدم گزارش حتی یک عارضه جانبی و تأیید مؤسسه دارویی و غذایی آمریکا مبنی بر بی‌خطر بودن لیزر کم توان و قابلیت استفاده در سیستم‌های بهداشتی-درمانی اشاره کرد [۱۰]. با توجه به موارد فوق‌الذکر، توجه برخی از متخصصین به استفاده از لیزر کم توان در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی جلب شده است [۱۱-۱۳]. نتایج اولیه و تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، اثرات مفید لیزر درمانی در پیشگیری از این عارضه را مشخص کرده است [۱۴]. ولی هنوز این تعداد از مطالعات نتوانسته میزان اثربخشی آن را نشان دهد. استفاده از لیزرهای کم توان با مکانیسم‌های شناخته شده (اثرات تسکینی ضد درد، اثرات ضدالتهابی و رژئراسیون موضعی بافتی) به عنوان یک روش درمانی موکوزیت بکار گرفته شده است.

با توجه به شواهد بدست آمده از به کارگیری لیزر کم توان با طول موج محدوده قرمز در پیشگیری از عوارض دهانی ناشی از رادیوتراپی و شیمی‌درمانی، هنوز تصمیم‌گیری در استفاده آنها نیاز به مطالعات تکمیلی با گروه‌های کنترل و پیگیری‌های طولانی دارد. بنابراین در این مطالعه سعی شده است تا با توجه به نتایج منتشر شده در این زمینه با طراحی یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده بتوان اثربخشی لیزر کم توان با طول موج ۶۸۵ نانومتر را در پیشگیری از موکوزیت دهانی و خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های سر و گردن مورد ارزیابی قرار داد.

### روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور (Double Blind Controlled Randomized Clinical Trial) طراحی و اجراء شد. بیماران مبتلا به بدخیمی‌های سر و گردن که اندیکاسیون رادیوتراپی سر و گردن داشته و طی سال‌های ۸۶ تا ۸۸ به بخش رادیوتراپی انستیتو کانسر مراجعه کرده بودند، بر اساس معیارهای ورود و خروج زیر انتخاب شده و بصورت غیرتصادفی متوالی (Nonrandom Sequential Sampling) وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود شامل بیماران Karnofsky Performance Status  $\geq 70\%$ ، بیماران با انتظار زندگی بیش از ۳ ماه، سطح گلبول‌های سفید بالاتر از ۱۵۰۰ و پلاکت بیش از ۱۰۰۰۰۰ بود. در صورت وجود سابقه رادیوتراپی قبلی اخیر در سر و گردن (شامل نازوفارنکس، اوروفارنکس و یا لارنکس)، دریافت رتینوئید حین رادیوتراپی و انجام شیمی‌درمانی همزمان از مطالعه حذف شدند. تمام بیماران پس از

کند که این مسئله بطور قابل ملاحظه‌ای موربیدیتی ناشی از درمان سرطان را افزایش می‌دهد و از سویی دیگر در این بیماران بنا به ضرورت از آنالزیک‌های اپیویدی با دوزهای بالاتر و تغذیه وریدی یا روده‌ای استفاده شود [۳]. درنهایت موکوزیت شدید می‌تواند برنامه درمانی بیمار را تحت تأثیر قرار دهد بطوریکه در برخی از موارد موجب توقف درمان و کاهش مدت بقاء بیمار گردد. علاوه بر آن موکوزیت می‌تواند موجب علایم و شکایاتی چون: تهوع، استفراغ، اسهال، درد و کاهش قابل ملاحظه‌ای در کیفیت زندگی بیماران شود و در آنها اختلال خواب، آنورکسی و کاهش وزن نیز دیده می‌شود. بار مالی ناشی از موکوزیت دهانی بر درمان بررسی نشده است، اما موکوزیت‌های شدید می‌تواند بطور قطع مدت بستری بیماران و نیاز به مداخلات اختصاصی را در آنها افزایش دهد.

موکوزیت ناشی از رادیوتراپی مهمترین عارضه جانبی حاد در بیماران تحت درمان در نئوپلاسم‌های سر و گردن محسوب می‌شود. این عارضه موجب دردی می‌شود که بلعیدن و عملکرد نرمال دهان را مختل می‌سازد. علاوه بر آن، موکوزیت و خشکی دهان در کنار هم، خطر عفونت دهان با عوامل فرصت طلب را افزایش می‌دهند. با جلسات متداول در مدت هفته سوم تابش، موکوزیت دهانی در بیماران ایجاد می‌شود که می‌تواند در مراحل درمان تأثیر بگذارد [۴]. در یک مطالعه در ۱۸۶ بیمار با نئوپلاسم‌های سر و گردن بروز موکوزیت درجه سه ۵۳٪ و درجه چهار (grade IV) ۲۲٪ گزارش شد [۵]. با توجه به اهمیت موضوع به نظر می‌رسد که موکوزیت دهانی و خشکی دهان از مشکلات شایع در بیمارانی است که تحت درمان با رادیوتراپی قرار می‌گیرند. به همین دلیل لازم است برای جلوگیری از بروز آن و یا تسریع در روند بهبودی آن اقدامات ضروری و مؤثر بعمل آید.

تدوین یک رویکرد استاندارد شده به منظور پیشگیری و درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی ضروری است [۳]. در حال حاضر اثربخشی و ایمنی بیشتر رژیم‌های موجود به اثبات نرسیده است. بطور معمول روش‌های پیشگیری که در حال حاضر استفاده می‌شود شامل: گلوکونات کلروهگزیدین، دهان شویه‌های سالین یا بی‌کربنات سدیم، آسیکلوویر، آمفوتربیسین B، و یخ می‌باشند [۷]. بطور معمول از رژیم‌های بی‌حسی موضعی مثل لیدوکائین یا دیکلونین، آنتی‌اسیدها، نیستاتین و سوکرافیت نیز برای کاهش درد ناشی از موکوزیت استفاده می‌شود. با این وجود طی مطالعاتی که صورت گرفته است هنوز در کارایی روش‌های فوق، اختلاف نظر وجود دارد.

یکی از روش‌هایی که در پیشگیری و درمان موکوزیت دهانی ارائه شده است استفاده از پرتوی لیزرهای کم توان می‌باشد. تحریک‌زیستی با نور بوسیله لیزرهای کم توان دیر زمانی است که در جوامع پزشکی مطرح شده و تاکنون تأثیر لیزر کم توان در درمان بسیاری از بیماری‌ها، به ویژه بیماری‌های عضلانی- استخوانی از جمله آرتریت

جنسی در دو گروه لیزر و دارونما به لحاظ آماری اختلاف معنی داری ندارند ( $p > 0.05$ ). همچنین در جدول شماره ۱ نیز توزیع مکان ضایعات و تابش رادیوتراپی در بیماران مورد مطالعه آورده شده است. بر این اساس، ضایعات بیماران به طور کلی در سه منطقه هیپوفارنکس، حفره دهانی و اوروفارنکس طبقه بندی شد که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری از نظر توزیع مکان ضایعات در دو گروه لیزر و دارونما مشاهده نشد ( $p = 0.12$ ). وضعیت Karnofsky تمام بیماران بیش از ۸۰ بود. در بیش از ۸۰٪ از بیماران در دو گروه، وضعیت Karnofsky بیش از ۹۰ گزارش شد ( $p = 0.05$ ). در گروه بیماران لیزر، ۵ نفر (۳۶٪) از بیماران سابقه مصرف سیگار داشتند که این میزان در گروه دارونما ۱۲ نفر (۴۸٪) بود که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p = 0.4$ ). همچنین ۷ نفر در گروه لیزر (۵۰٪) و ۱۱ نفر (۴۴٪) در گروه دارونما دندان مصنوعی داشتند که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه از لحاظ استفاده از دندان مصنوعی مشاهده نشد ( $p = 0.7$ ). حداقل تعداد جلسات درمانی در دو گروه ۲۰ جلسه و حداکثر ۴۰ جلسه بود. متوسط تعداد جلسات درمانی در دو گروه لیزر مشابه بوده و اختلاف معنی داری مشاهده نشد (۲۹/۱ در مقابل ۲۹/۵ جلسه) ( $p = 0.816$ ). حداقل دوز تابش رادیوتراپی ۳۵ Gy و حداکثر ۷۰ Gy بود.

جدول ۱- مشخصات اولیه بیماران مورد مطالعه به تفکیک در دو گروه

لیزر و دارونما		
لیزر	دارونما	
۵۶±۱۱/۹	۵۰±۱۸/۱	میانگین سن ± انحراف معیار، (سال)
۶ (۴۳٪)	۱۴ (۵۶٪)	فراوانی مرد (٪)
۷	۲	هیپوفارنکس
۵	۱۷	حفره دهانی
۲	۶	اوروفارنکس
		وضعیت Karnofsky
		Performance Status
		۸۰
		۹۰
		۱۰۰
۲	۵	
۱	۱۰	
۱۱	۱۰	

در جدول شماره ۲ توزیع حداکثر موکوزیت دهانی بیماران به تفکیک در دو گروه لیزر و دارونما آورده شده است. همانگونه که مشاهده می شود تمامی بیماران در هر دو گروه به درجاتی از موکوزیت دهانی مبتلا شدند. در گروه لیزر ۴ نفر (۲۹٪) شدت موکوزیت برابر با یک (معیار WHO) داشتند در حالی که در گروه دارونما شدت موکوزیت بیماران بالاتر از ۲ (معیار WHO) بود. همچنین ۱ نفر

توضیحات شفاهی پزشک مسئول فرم رضایت نامه کتبی را تکمیل نمودند و سپس بیماران بر اساس block randomization با بلوک های چهارتایی بصورت تصادفی به دو دسته لیزر روشن و لیزر خاموش تقسیم شدند. تمامی بیماران در حین مطالعه از روش متداول برای پیشگیری از عوارض دهانی محروم نشدند. در گروه لیزر بیماران یک هفته قبل از درمان، تا پایان جلسات رادیوتراپی بصورت هر روز (به جزء روزهای پنجشنبه و جمعه) تحت لیزر با طول موج ۶۸۵ نانومتر با دوز ۵ ژول بر سانتی متر مربع قرار می گرفتند. نقاط تابش، ده نقطه در سطوح مختلف مخاط دهان شامل بوکال، سطوح زبان و کام بود. در گروه دارونما بیماران نیز به همین روش در جلسات لیزر درمانی شرکت کرده ولی تنها پروب خاموش در ناحیه قرار می گرفت. همچنین بیماران به منظور رعایت Blindness و ایمنی چشمی از عینک محافظ مخصوص استفاده می کردند. از جهت رعایت احتیاط بیشتر، لیزر به مناطقی که در مجاورت تومور یا محل قبلی آن (در صورت جراحی) قرار داشت، تابانده نشد.

بیماران از روز اول رادیوتراپی بصورت یک روز در میان تا پایان جلسات رادیوتراپی توسط یک پزشک که از نحوه درمان مطلع نبود، معاینه شده و فرم جمع آوری اطلاعات آنها تکمیل می شد. معیار تشخیص موکوزیت دهانی بر اساس معاینه متخصص بیماری های دهان طی رادیوتراپی بر اساس شاخص طبقه بندی WHO موکوزیت دهانی در جدول ذیل آورده شده است [۷]:

امتیاز	تعریف
۰	بدون موکوزیت
۱	اریتم بدون زخم
۲	اریتم/زخم/ قادر به خوردن جامدات است
۳	اولسرها/تنها نیاز به خوردن رژیم مایعات
۴	عدم امکان تغذیه خوراکی

اطلاعات بدست آمده پس از تبدیل به کد شیت با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 17 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده های کمی بصورت میانگین و انحراف معیار و داده های کیفی بصورت فراوانی نمایش داده شده است. در مقایسه داده ها در بین دو گروه از تست های آماری t-test، Mann Whitney U و Chi Square استفاده شد. سطح معنی داری در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

## یافته ها

در این مطالعه در مجموع ۳۹ نفر با معیارهای ورود و خروج مطالعه در دو گروه لیزر (۱۴ نفر) و دارونما (۲۵ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. در جدول شماره ۱ توزیع سنی و جنسی بیماران به تفکیک دو گروه مطالعه آورده شده است. همانگونه که مشاهده می شود توزیع سنی و

جدول ۲- توزیع شدت موکوزیت در بیماران مورد مطالعه به تفکیک در دو گروه لیزر و دارونما

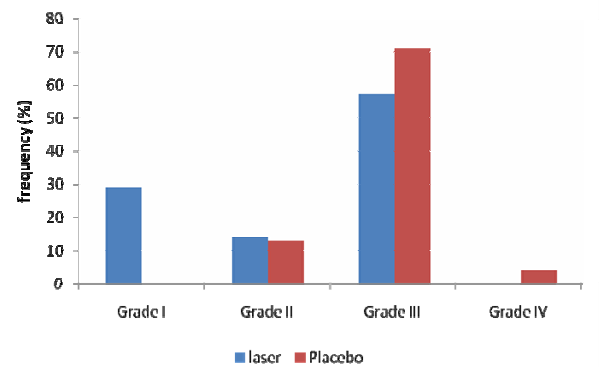
p-value	دارونما (n=۲۵)		لیزر (n=۱۴)		شدت موکوزیت بر اساس معیار WHO
	درصد فراوانی	فراوانی	درصد فراوانی	فراوانی	
۰/۰۴	-	۰	٪۲۸/۶	۴	I
	٪۱۲/۵	۳	٪۱۴/۳	۲	II
	٪۷۱/۴	۲۰	٪۵۷/۱	۸	III
	٪۴/۲	۱	-	۰	IV

مطالعه حاضر نشان داد که لیزر کم توان با طول موج قرمز می تواند شدت موکوزیت دهانی را در مقایسه با دارونما کاهش دهد. همچنین به نظر می رسد که لیزر کم توان بروز موکوزیت های دهانی شدید که نیاز به اقدامات درمانی و حتی بستری و تغذیه وریدی دارند را کاهش می دهد هر چند که به لحاظ آماری معنی دار نشد. از طرف دیگر، یافته های این مطالعه نشان داد که زمان بروز موکوزیت های شدید دهانی در بیمارانی که لیزر دریافت می کردند در مقایسه با دارونما به تعویق می افتد که این مسأله می تواند احتمال تداخل در برنامه رادیوتراپی و قطع درمان به واسطه موکوزیت دهانی شدید را کاهش دهد.

موکوزیت دهانی یکی از عوارض جانبی شایع در شیمی درمانی و رادیوتراپی بیماران مبتلا به سرطان به شمار می رود. این عارضه تقریباً در تمام بیمارانی که تحت رادیوتراپی سر و گردن قرار می گیرند و در اکثر بیمارانی که رژیم های پیوند مغز استخوان دریافت می کنند دیده می شود [۲۰]. علاوه بر این، موکوزیت های زخمی یکی از محدودیت های عمده در قطع درمان در رادیوتراپی سرو گردن و شیمی درمانی همزمان به شمار می رود [۳]. از سوی دیگر موکوزیت های دهانی موجب افزایش بیماریزایی و مرگ و همچنین بالا رفتن هزینه های بیمارستانی می گردد [۵-۶].

از لحاظ بیولوژیکی، شروع موکوزیت دهانی در نتیجه یک مرحله پیچیده در سطح مولکولی است [۹-۱۷]. رادیوتراپی و شیمی درمانی منجر به تولید انواع رادیکال های اکسیژن (ROS) می شود که منجر به فعال شدن چندین مسیر پیام رسان در اپی تلیوم و زیر مخاط می شود [۹]. مطالعات نشان داده اند که لیزرهای کم توان با افزایش مقاومت سلولی به عوامل اکسیدان و افزایش فعالیت آنزیم های میتوکندریایی موجب افزایش در تولید ATP داخل سلولی شده و می تواند میزان آسیب ناشی از عوامل اکسیدان را کاهش دهد. بر این اساس سعی شده است از لیزرهای کم توان به عنوان روشی بی خطر در کاهش بروز موکوزیت دهانی استفاده گردد. اولین بار سیاس و همکاران در سال ۱۹۹۲ بطور بالینی در یک مطالعه غیرتصادفی نشان دادند که تابش پرتوی لیزرهای کم توان می تواند شدت ضایعات مخاط دهانی را کاهش دهد [۱۷]. پس از این گزارش توجه بسیاری پزشکان و

از بیماران گروه دارونما شدت موکوزیتی برابر با ۴ (معیار WHO) داشت که به همین علت بستری و تغذیه وریدی برای وی آغاز شد. در مجموع طی مدت انجام مطالعه، به لحاظ آماری بیماران گروه دارونما شدت موکوزیت بالاتری در مقایسه با بیماران گروه لیزر تجربه کردند ( $p=۰/۰۴$ ). میانه زمان ابتلاء به موکوزیت شدید (بالای ۳) در گروه دارونما ۱۶ روز و در گروه لیزر ۲۱ روز بود ( $p=۰/۴۶۰$ ). در گروه لیزر ۱۲ نفر (٪۸۵) و در گروه دارونما ۱۷ نفر (٪۷۴) از ترکیب ضد درد یکسان برای کاهش درد در هنگام رادیوتراپی استفاده کردند که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p=۰/۶۸۳$ ).



شکل ۱- توزیع شدت موکوزیت در بیماران مطالعه به تفکیک در دو گروه لیزر و دارونما

متأسفانه به علت اینکه اغلب بیماران مراجعه کننده به انستیتو کانسر تهران ساکن خارج از تهران بودند لذا امکان پیگیری طولانی مدت آنها برای تعیین دقیق میزان بهبودی موکوزیت دهانی در دو گروه امکان پذیر نبود. همچنین با توجه به تداخل رادیوتراپی و لیزر درمانی امکان سنجش میزان رضایتمندی بیماران از نوع درمان وجود نداشت. همچنین به لحاظ فرهنگی نیز بسیاری از بیماران امکان پاسخدهی به این سؤال را نداشتند.

## بحث

مطالعه کوون و همکاران در هر دو گروه لیزر و دارونما تعداد مشابهی نیازمند تغذیه وریدی شدند. نویسندگان علتی برای این موضوع ذکر نکردند. بنابراین در مطالعه حاضر سودبخشی بیشتری از لیزر مشاهده می شود [۱۵ و ۱۶].

از آنجایی که مهمترین علامت موکوزیت دهانی درد می باشد احتمالاً لیزرهای طول موج مادون قرمز می توانند اثربخشی بهتری در مقایسه با لیزرهای طول موج قرمز برای تسکین درد داشته باشند. بر همین اساس در یک مطالعه اخیر که نتایج آن در سال ۲۰۰۹ انتشار یافت، محققان سعی کردند ضمن پیشگیری از موکوزیت دهانی با لیزر طول موج قرمز، برای کاهش درد ضایعات ایجاد شده از لیزر با طول موج مادون قرمز استفاده کنند. نتایج این مطالعه نشان داد درمان ترکیبی از درمان‌های منفرد لیزر کم توان طول موج قرمز مؤثرتر است [۱۸].

از محدودیت‌های مطالعه حاضر تعداد کم حجم نمونه آن می‌باشد. به نظر می‌رسد که با افزایش حجم نمونه و با انجام مطالعات چند مرکزی و نیز وارد کردن بیماران شیمی درمانی به مطالعه بتوان اثربخشی جنبه‌های مختلف لیزر را نشان داد.

### نتیجه گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه، لیزر کم توان با طول موج قرمز می‌تواند شدت موکوزیت دهانی به خصوص موکوزیت دهانی شدید را در مقایسه با دارونما کاهش دهد.

محققان به این قابلیت لیزرهای کم توان جلب شد و مطالعات متعدد دیگری انتشار یافت. نتایج یک مطالعه مقدماتی بر روی ۲۰ بیمار داوطلب تحت شیمی درمانی، مدت بهبودی ضایعات مخاطی در گروه تحت درمان با لیزر را ۸/۱ روز و در گروه کنترل را ۱۹/۳ روز نشان داد که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری دارد [۱۹]. نتایج مطالعه دیگری بر روی بیماران تحت پیوند مغز استخوان نشان داد که لیزر کم توان نیز می‌تواند موجب کاهش موکوزیت در این گروه از بیماران گردد [۱۸].

در مطالعه حاضر نیز مشخص شد که لیزر کم توان می‌تواند بروز موکوزیت‌های شدید را کاهش دهد با این وجود هنوز مشخص نیست که آیا لیزر کم توان می‌تواند علائم موکوزیت ایجاد شده یا طول بهبودی آن را تحت تأثیر قرار دهد یا خیر. به نظر می‌رسد استفاده درمانی از لیزر برای موکوزیت دهانی نسبت به استفاده پروفیلاکتیک از موفقیت کمتری برخوردار بوده است. هر چند علت این موضوع شناخته نشده است.

هیچ عارضه‌ای در اثر لیزر کم توان استفاده شده گزارش نشد هر چند قابل ذکر است که بیماران به منظور رعایت **Blindness** و ایمنی چشمی از عینک محافظ مخصوص استفاده می‌کردند که مطابق با گزارشات گذشته بوده است [۱۶-۱۴].

همانطور که در قسمت نتایج آورده شد، درجه ۴ موکوزیت در گروه لیزر مشاهده نشد و افراد مبتلا به درجه ۳ موکوزیت هم در این گروه درصد کمتری را به خود اختصاص دادند و عملاً فرو دادن غذا در این گروه با سهولت بیشتری انجام می‌شد که این یافته با مطالعاتی چون مطالعه بنسادلون و همکاران هماهنگی دارد در حالی که در

### منابع

- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081-6.
- Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2065-6.
- Sonis ST, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology* 1991; 12: 92-5.
- Merlano M, Corvo R, Margarino G, Benasso M, Rosso R, Sertoli 43, Nyman J, Turesson I. Does the interval between fractions matter in the range of 4-8 h in radiotherapy? A study of acute and late human skin reactions. *Radiother Oncol* 1995; 34:171- 78: 23-5.
- Macmillan CH, Carrick K, Bradley J, Morgan DL. Concomitant chemo/radiotherapy for advanced carcinoma of the head and neck. *Br J Radiol* 1991; 64: 941-6
- Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Twice-a-day radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: the university of Florida experience. *Head Neck* 1993; 15: 87-96.
- Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23: 921-7.

8. Baxter GD, Bell AJ. Low level laser therapy: Current clinical practice in Northern Ireland. *Physiotherapy* 1991; 77: 171-8.
9. Baxter GD. Therapeutic lasers: Theory and practice. London: Churchill Livingstone 1994: 89-138.
10. Basford JR. Low intensity laser therapy: Still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med* 1995; 16: 331-4
11. Mester E, Mester AF. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 1985; 5: 31-9
12. Bergel RP, Lyon RF. Biostimulation of wound healing by laser: experimental approaches in animal models and in fibroblast cultures. *J Dermatol Surg Onco* 1987; 13: 127-33.
13. Watban FAH, Zhang SY. Comparison of the effects of laser therapy on wound healing using different laser wavelengths. *Laser therapy* 1996; 8: 127-35.
14. Barasch A, Peterson D, Tanzer JM, D'ambrosio JA, et al. Helium neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76: 2550-6.
15. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7: 244-52.
16. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 697-703.
17. Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, et al. La laserthérapie dans la prévention et le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer* 1992; 79:183-91.
18. Schubert MM., Franquin JC, Niccoli-Filho F, Marcial F, Lloid M, Kelly J. Effects of low-energy laser on oral mucositis: a phase I/II pilot study. *Cancer Res* 1994; Wkly 7:14.