لیزر در پزشکی 1402/ دوره بیستم / شماره (3-4) / صفحات 42-26.

مقاله مروری

اثرات ضددرد لیزرCO2 در کاهش درد ضایعات مخاطی دردناک دهان

نسرین زند[1*]

سیده سارا آزاده[2]

1. بورد تخصصی بیماری‌های 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:
09120350906

چکیده

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 سبب‌شده که این لیزر به‌عنوان یك ابزار جراحی ارزشمند کاربردهای وسیعی جهت ایجاد برش بافتی، تبخیر، تخریب بافتی و کواگولاسیون بافتی پیدا کند. گروهی از محققینی که از لیزر CO2جهت برداشتنablation و تبخیرلیزری laser evaporation ضایعات استفاده می‌کردند، 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 ضددرد کمتر بود. کاهش درد بعضی از ضایعات مخاطی دردناك دهان به‌دنبال تبخیرلیزری این ضایعات با استفاده از لیزر CO2 گزارش شده است.

ازسوی‌دیگر در مطالعاتی نشان داده‌شده که با بکارگیری تمهیداتی (تابش نور لیزر CO2 با بیم واگرا defocused beam از ورای یك لایه ضخیم ژل شفاف با محتوای آب بسیار بالا و اسکن سطح ضایعه با حرکات چرخشی و دورانی سریع هندپیس) می‌توان از لیزرCO2 به‌عنوان یک سیستم فوتوبیومدولاتیو کاملاً غیرتخریبی و غیرحرارتی و ایمن جهت کاهش درد فوری، قابل توجه و معنی دار بعضی ضایعات دردناك مخاط دهانی استفاده نمود (Non-Thermal CO2 Laser Therapy: NTCLT) بدون اینکه هیچ نوع عوارض جانبی قابل مشاهده‌ای ازجمله تخریب یا آسیب بافتی و حتی اریتم ایجاد شود. در این مقاله به منظور درك بهتر، اثرات ضددرد لیزر CO2 بر روی ضایعات دردناك مخاط دهان را در دو دسته اصلی مورد مطالعه قرار می‌دهیم. 1) استفاده از لیزر CO2 بصورت کلاسیك (جراحی با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)، 2)اثرات ضددرد استفاده از لیزر CO2 به‌عنوان یك سیستم لیزری غیرتخریبی و فوتوبیومدولاتیوNTCLT. سپس به بحث در مورد مزایا، محدودیت‌ها و معایب هر یك از این دو گروه خواهیم پرداخت.

کلیدواژه‌ها: لیزر گاز کربنیك CO2 Laser، کاهش درد، ضایعات مخاط دهان، تنظیم زیست نوری photobiomodulation، لیزر کم‌توان low level laser therapy، Non-Thermal CO2 Laser Therapy:NTCLT

مقدمه

لیزر 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 جذب‌شده 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 ablated (تبخیرشده)، به‌علت انتشار حرارت، منطقه دچار آسیب حرارتی (Zone of thermal injury) ایجاد می‌شود که نقش مهمی در ایجاد التهاب و مراحل بعدی ترمیم دارد. از آنجایی‌که قسمت اعظم بافت پوست و مخاط از آب تشکیل شده است، عمق نفوذ لیزر CO_2 در بافت بسیار محدود می‌باشد. نور لیزر CO_2 توسط آب بافتی در لایه‌های سطحی پوست و مخاط (قبل از آن‌که بتواند به لایه‌های عمقی بافت نفوذ کند) جذب می‌شود. در واقع بیش‌از 90% انرژی لیزر CO_2 در عمق20-50 میکرومتری بافت جذب می‌شود. به‌علت همین نفوذ بافتی محدود است که به فراوانی از این نوع لیزر به‌عنوان چاقوی جراحی جهت برش جراحی نیز استفاده شده است(5-1).

مزایای استفاده از لیزر CO_2 نسبت به جراحی با اسکالپل عبارتنداز: کواگولاسیون عروق خونی ظریف و اثرات هموستاتیک فوری وامکان جراحی در زمینه‌ای با خونریزی کمتر و دید بهتر جراح، استریلیزاسیون فوری محل جراحی، احتمال کمتر باکتریمی و ترومای کمتر بافتی. به‌علاوه در بعضی از جراحی‌های کاملاً مینور پوستی و مخاطی با استفاده از لیزر CO_2، جهت تبخیر evaporation و برداشتن ablation ضایعه نیازی به بخیه‌زدن نیست که یکی از مزایای حاصله کاهش مدت عمل جراحی است. علاوه‌بر مزایای فوق، براساس بعضی مقالات، جراحی با لیزر CO_2 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 وتورم بافتی کمتر در مراحل اولیه ترمیم بافتی(5-1).

در این مقاله به منظور درك بهتر، اثرات ضددرد لیزر CO_2 را در دو دسته اصلی مورد مطالعه قرار داده‌ایم.

1) استفاده از لیزر CO_2 به‌صورت کلاسیك (جراحی با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)
2) اثرات ضددرد استفاده از لیزر CO_2 به‌عنوان یك سیستم لیزری غیرتخریبی و فوتوبیومدولاتیو

اثرات ضددرد به‌دنبال جراحی با استفاده از لیزر CO_2 (با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری)

گروهی از محققینی که از لیزر CO_2 جهت برداشتن ablation و تبخیرلیزری evaporation laser ضایعات استفاده می‌کردند، متوجه شدند که بعضی از این بیماران بعد از جراحی با استفاده از لیزر 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 CO_2 جهت جراحی استفاده می‌کرد و از پیشگامان زمینه استفاده از لیزر CO_2 در جراحی بود، شدت کمتر درد ضایعات و نیز تسهیل وتسریع روند ترمیمی ضایعات به‌دنبال جراحی با لیزر CO_2 را ناشی از اثرات فوتوتراپیوتیک و low level laser therapy (LLLT) (با ترمینولوژی جدید photobiomodulation(PBM)) همزمان لیزرCO_2 دانست. یعنی کاپلان برای لیزهای جراحی ازجمله لیزر CO_2 اثرات فوتوبیومدولاتیو ذاتی قائل بود. وی چنین اظهار داشت: "جراحی لیزری و لیزر تراپی (LLLT) را باید دو روی یک سکه دانست» (7-4).

گروه دیگری از محققین، کوتریزاسیون و seal شدن پایانه‌های اعصاب حسی را به‌عنوان مکانیسم‌های احتمالی اثر ضددرد حاصل از جراحی با لیزر CO_2 در نظر گرفته‌اند (3و8). ازسوی‌دیگر، نظر گروه دیگری از محققین آن است که به‌نظر نمی‌رسد تخریب پایانه‌های عصبی در این اثر ضددرد دخیل باشد. چون در مطالعاتی که در مورد جراحی با لیزر CO_2 انجام شده، بررسی‌های میکروسکوپیك با رنگ‌آمیزی S100، تفاوت قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزرشده با لیزر CO_2 ، کوترشده و یا جراحی‌شده با اسکالپل نشان نمی‌دهند (9).

در اینجا ابتدا به صورت گذرا به مواردی از مقالات مربوط به اثرات ضددرد جراحی با استفاده از لیزر CO_2 می پردازیم و سپس به مروری در مقالات مربوط به اثرات ضددرد جراحی با استفاده از لیزر CO_2 در گروهی از بیماری‌های مخاطی دردناك دهانی می‌پردازیم.

Demidov از لیزر CO_2 به‌عنوان 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 می‌شدند (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_2 با استفاده از بیم واگرا defocused beam (DB) مورد مطالعه قرار داد. نتیجه این RTC نشان داد که نیاز به مصرف داروهای مسکن اوپیوئیدی در بیمارانی که با لیزر CO_2 تحت جراحی قرار گرفته بودند به‌صورت معنی‌داری کمتر از گروه جراحی متداول بود (.p=0.05)(11).

در یك مطالعه گذشته‌نگر، Andre در عمل جراحی ناخن در گوشت فرو رفته ingrowing nail 302 بیمار از لیزر CO_2 (توانW 10-15، 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 یك مطالعه مروری سیستماتیك 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، به‌دنبال 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_2 را تایید نکرده‌اند(14و15). ازجمله نتایج یك مطالعه مروری سیستماتیك بر روی نتایج تانسیلکتومی با استفاده از لیزر CO_2 (8 مطالعه بالینی با 632 مورد تانسیلکتومی) تفاوت بالینی معنی‌داری را از نقطه نظر شدت درد بعد از جراحی با اسکالپل با لیزر CO_2 گزارش ننمودند(14). در سال 2019، در یك RCT نتایج حاصل از بیوبسی اکسیژنال ضایعات هیپرپلازی فیبروس دهانی 30 بیمار با استفاده از لیزر CO_2 و اسکالپل مقایسه گردید. اگرچه مدت عمل جراحی، میزان خونریزی حین عمل و میزان تورم بافتی در گروه لیزر CO_2 به‌صورت 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 دردناك دهان با استفاده از لیزر CO2 و اثرات ضددرد حاصله

Colvard و Kuo از لیزر CO_2 جهت برداشتن ablation 25 آفت دهانی مینور 18 بیمار مبتلا به آفت‌های دهانی راجعه Recurrent aphthous stomatitis استفاده نمودند. قبل از انجام لیزر CO_2 ، با توجه به دردناک‌بودن جراحی لیزر با استفاده از لیزر CO_2 از کتوپروفن خوراکی و انفیلتراسیون ضایعه با ماده آنستتیک استفاده شد. طی تابش لیزر CO_2 (توان:W 4، پهنای زمانی پالس pulse duration: 10 msec، focal spot : mm2) بافت نکروتیک ضایعات آفتی 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 موردی، Demetriades به منظورablation 4 آفت دهانی دردناک مقاوم به درمان یک بیمار مبتلا به BD از لیزر CO_2 با روش جراحی کلاسیک و حرارتی (توانW 2 ، بیم واگرا defocused ، super pulsed mode) 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 نسبی به درمان نشان داده بود(17).

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

مبتلا به بیماری بهجت (Behcet disease (BD که زخم‌های دهانی آنها به درمان‌های متداول سیستمیک و موضعی پاسخ نمی‌دادند، تحت لیزر تبخیری laser evaporation با لیزر CO_2 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 معدود) در مورد استفاده از لیزر CO_2 جهت برداشتن و تبخیر لیزری این ضایعات استفاده شده و اثر ضددرد همزمان آن گزارش‌شده، بیماری پمفیگوس ولگاریس Pemphigus Vulgaris(PV) می‌باشد. در این گزارشات موردی از تبخیر لیزری CO_2 به‌عنوان روشی ادجوان در کنار درمان‌های متداول سیستمیک و موضعی PV استفاده شده است. گزارشات موردی معدودی وجود دارد که این نکته را مطرح می کند که برداشتن ablation و تبخیر لیزریlaser evaporation ضایعات دهانی بیماری PV با استفاده از لیزر CO_2 می‌تواند سبب کاهش درد ضایعات و تسهیل ترمیم این ضایعات گردد. البته باید توجه داشت که با توجه به ماهیت جدی و خطرناک بیماریPV، 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، درکنار درمان‌های متداولPV، تحت تبخیر لیزری با استفاده از لیزر CO_2 قرار گرفتند که همان‌طور خواهیم دید که با نتایج موفقیت‌آمیزی همراه بوده است.

در یک گزارش موردی، Bhardwaj از لیزر CO_2 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_2 (توان: 1-1/5 W ، CM و با بیم واگرا، DM ، به مدت 10-5 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 یک سمت دهان بیمار تحت تابش لیزر CO_2 قرار گرفت و ضایعات سمت دیگر به‌عنوان کنترل در نظر گرفته شدند که بعدها با پاسخ ضددرد بسیار خوب ضایعات درمان‌شده با لیزر CO_2 و ترمیم کامل این ضایعات و عدم بروز عوارض جانبی خاص و عدم عود ضایعات لیزرشده، ضایعات سمت دیگر (ضایعات کنترل) نیز با استفاده از لیزر CO_2 ، ablate شدند که با پاسخ درمانی بسیار خوب مشابهی همراه بود. با توجه به وجود ضایعه کنترل در این بیمار، اثرات اثر ضددرد CO_2لیزر در این بیمار از اهمیت بیشتری برخوردار است(19).

در گزارش موردی دیگر در یک بیمار51 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_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 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_2 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 معدود، 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 بسیارکم 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. درعین‌حال لازم به تاکید 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

درمان‌های متداول سیستمیک این بیماری گردد. این نکته مهم اخیر در مورد استفاده از لیزر CO_2 در آفت‌های دهانی بیماری بهجت نیز که یك بیماری سیستمیك مهم است نیز صدق می‌کند.

Loh و همکاران برای نخستین بار در 10 بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی دردناك مقاوم به درمان، بعد از انجام بی‌حسی موضعی، با استفاده از لیزر CO_2 (توان:W 5، CW ، DM) ضایعات را تحت تبخیر لیزری CO_2 laser evaporation قرار دادند و بافت مبتلا و حاشیه 3 mm آن را تا بافت ساب اپیتلیال برداشتند. بلافاصله بعد از تابش لیزر CO_2 ، 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 دردناك مقاوم به درمان انجام دادند بیماران را در دو گروه 25 نفره، 1) گروه درمان با کورتیکوستروئید موضعی، 2) گروه درمان با لیزر CO_2 (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 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_2 (با مارك‌های 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 (18-1 سال) بود، 24 ضایعه (62%) عود و درد بعدی نداشتند و 15 ضایعه (38%) عود نشان دادند. 6 بیمار بعد از ری اپیلیتلیزاسیون کامل، درد داشتند (23).

در یك مطالعه مروری سیستماتیك که مقالات چاپ‌شده در مورد اثرات درمانی مختلف حاصل از جراحی با لیزر CO_2 بر روی ضایعات لیکن پلان دهانی (به‌خصوص 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، درنهایت 7 مقاله وارد مطالعه شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که لیزر CO_2 نسبت به گروه درمان دارویی اثر بیشتری بر روی کاهش درد بیماران نشان می‌داد. بااین‌حال 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 به‌دنبال جراحی ضایعات لیکن پلان دهانی با لیزر CO_2 ، اثر ضددرد را تایید نمی‌کنند و یا مزیت ضددرد خاصی را برای استفاده از جراحی با لیزر CO_2 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_2 می‌دانند (26-25).

در یك RCT که در قالب یك split mouth design طرح‌ریزی شده بود، ضایعات لیکن پلان یك سمت دهان 16 بیمار با تابش لیزر CO_2 (توان:W 3، بیم واگرا DB، CW، چگالی توان: W/cm2 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_2 4 و 9هفته 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 ازدرمان معنی‌دار نبود ولی 9 هفته بعد از تزریق، این تفاوت نسبت به قبل از درمان معنی‌دار بود ($p<0.001$). بااین‌حال در پایان مطالعه یعنی هفته نهم تفاوت معنی‌داری بین شدت درد بیماران دو گروه وجود نداشت ($p=0.54$) (25) .

در یك کارآزمایی تصادفی‌شده دیگر، اثرات درمانی حاصل از جراحی با لیزر CO_2 با اثراتLLLT بر روی ضایعات لیکن پلان دهانی مقایسه گردید. 13 بیمار با27 ضایعه در گروه جراحی با لیزر

CO_2 (توان:W 3، بیم واگرا DM و تحت اثر بی‌حسی موضعی) و 15 بیمار با30 ضایعه دهانی در گروه LLLT وارد شدند. در گروه LLLT ، بیماران 5 جلسه (یك 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 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 CO_2 بود($p<0.05$) و نتیجه گرفتند که LLLT در کاهش درد ضایعات لیکن پلان دهانی موثرتر از جراحی با لیزر CO_2 است (26).

در یك کارآزمایی بالینی دیگر، 11 ضایعه لیکن پلان دهانی مقاوم به درمان 9 بیمار، با لیزر CO2 (توان:W 3، بیم واگرا DM، CW، و تحت اثر بی‌حسی موضعی) تحت تبخیر لیزری قرارگرفتند. جهت بررسی سمپتوم‌های بیماران ازجمله 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 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 CO_2 (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 درنتیجه ارزیابی و پیگیری بیماران از هفته و یا هفته‌ها بعد از جراحی با لیزر CO_2 آغاز می‌شود. به‌همین‌علت، اگرچه در معدودی از این مقالات، شدت درد ضایعات بلافاصله بعد از رفع اثر بی‌حسی موضعی بررسی شده است (21) ولی در اکثریت این مقالات، ارزیابی شدت درد ضایعات، از هفته و یا هفته‌ها بعد از جراحی با لیزر 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 CO_2 نمی‌باشد.

در یك RCT، میزان شدت درد بعد از عمل post operative pain و کیفیت زندگی بیماران در مرحله بعد از جراحی، به‌دنبال جراحی با لیزر CO_2 فیبراپتیك با نتایج حاصله از جراحی با الکتروکوتر (در ضایعات پیش‌سرطانی precancerous و ضایعات سرطانی درمراحل اولیه early stage cancers مقایسه شد. در این RCT، 62 بیمار به‌صورت 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_2، در مقایسه با گروه الکتروکوتر شدت درد کمتر ($p=0/11$) و کیفیت زندگی بهتر ($p=0/17$) وبازگشت سریع‌تر به رژیم غذایی قبل از عمل داشتند ولی این تفاوت‌ها معنی‌دار نبود. این محققین نتیجه‌گیری کردند که اگرچه ممکن است جراحی با لیزر CO_2 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 معنی‌دارنبودن این تفاوت، لازم است RCTهایی با حجم نمونه بالاتر این اثرات را مورد بررسی بیشتر قرار دهند (28).

استفاده از لیزر CO2 به‌عنوان یك لیزر فوتوبیومدولاتیو

باید توجه داشت که علاوه‌بر سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو متداول ازجمله لیزر He-Ne و لیزرهای نیمه‌هادی semi conductor lasers و سیستم‌های light emitting diode (LED)، پیشرفت‌های علمی دنیای لیزر، سبب ابتکارهای جالب توجه در این زمینه شده است از جمله آن‌که با به‌کارگیری تمهیداتی میتوان از لیزرهای جراحی نیز به‌عنوان سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو استفاده نمود.

اگرچه ممکن است استفاده از لیزرهای جراحی جهت تنظیم زیست - نوری photobiomodulation (PBM) پدیده‌ای جدیدی به‌نظر برسد، ولی در واقع نخستین مدرك علمی مربوطه به سال 1967 برمی‌گردد و بسیاری از مقالات مربوطه از دهه 1980منتشر 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 یك 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 $1J/cm^2$ 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 درعین‌حال 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) قرارمی‌گیرد (6و7).

باید توجه داشت که اگرچه در لیزر جراحی با استفاده از لیزر CO_2 نیز از لیزر بصورت واگرا beam defocused استفاده می‌شود ولی میزان این واگرایی بسیار محدود و کم است، به‌طوری‌که لیزر همچنان ماهیت جراحی، حرارتی، تخریبی و تبخیری خود را حفظ می‌کند، ولی در استفاده از لیزر CO_2 (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 ضددرد حاصله از به‌کارگیری لیزر CO_2 به‌عنوان یك لیزر فوتوبیومدولاتیو می‌پردازیم و سپس به صورت تفضیلی به تکنیک Non-Thermal CO_2 Laser Therapy(NTCLT) به‌عنوان یك تکنیک لیزر غیرحرارتی و غیرتخریبی و فوتوبیومدولاتیو در کاهش درد فوری گروهی از بیماری‌های مخاطی دردناك دهانی می‌پردازیم.

در یك کارآزمایی بالینی 846 بیمار مبتلا به فیبرومیوزیت تحت تابش با لیزر CO_2 و 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_2 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 یك مطالعه دیگر، محققین از لیزر CO_2 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_2 جهت ابزار طب سوزنی نیز استفاده شده است. گروهی از محققین نشان داده‌اند که استفاده از لیزر CO2 به‌صورت defocused و به‌عنوان یک سیستم PBMT بر روی نقاط طب

سوزنی با اثرات بالینی بهتری نسبت به لیزر He-Ne همراه بوده است. ازآنجایی‌که CO_2 عمق نفوذ بسیار محدود (حدود mm0.5) در بافت دارد، محققین اثرات فوتوبیومودولاتیو حاصل از تابش defocused CO_2را علاوه بر اثرات موضعی تابش لیزر CO_2 ، به اثرات سیستمیک ناشی از آزادسازی متابولیت‌های ناشی از PBMT لیزر نسبت دادند (7).

همان‌طورکه ملاحظه گردید، در این مطالعات بیم لیزری آنقدر وایدانتخاب می‌شد که با کاهش چگالی توان و چگالی انرژی در سطح بافت، مانع از آسیب بافتی شود و درعین‌حال اثرات PBM و ضددرد خود را اعمال نماید.

در اینجا به اثرات یك تکنیك جدید تحت عنوان Non Thermal Laser CO_2 Therapy (NTCLT) که در آن از لیزر CO_2 به‌عنوان یك لیزر غیر حرارتی و غیر تخریبی و فوتوبیومدولاتیو در کاهش درد فوری گروهی از بیماریهای مخاطی دردناك دهانی استفاده میشود می پردازیم.

استفاده از لیزر دی‌اکسیدکربن غیرحرارتی (Non-Thermal Laser CO_2 Therapy (NTCLT))

به منظور استفاده از لیزر CO_2 به‌عنوان یک سیستم فوتوبیومدولاتیو غیرتخریبی و غیرحرارتی ، علاوه‌بر تمهیدات اعلام‌شده به‌وسیله دکتر Tuner، از تمهید بسیار موثر دیگر نیز می‌توان جهت کاهش‌دادن قابل توجه توان لیزر CO_2 در سطح بافت استفاده نمود. بدان معنی که نه تنها از لیزر CO_2 بصورت بیم واگرا defocused beam استفاده گردد و سطح ضایعه با حرکات چرخشی و دورانی سریع هندپیس اسکن شود، بلکه نور لیزر CO_2 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_2 در سطح بافت کاهش بسیار می‌یابد و در محدوده PBMT(LLLT) قرار می‌گیرد و می‌توان از لیزرCO_2 بدون استفاده از هر نوع بی‌حسی موضعی و یا سیستمیک به‌عنوان یک لیزر غیرتخریبیnon ablative و غیرحرارتی non thermal و فوتوبیومدولاتیو جهت کاهش درد چشمگیر و فوری بعضی از ضایعات مخاطی دردناک استفاده نمود بدون اینکه هیچ نوع عوارض جانبی قابل مشاهده‌ای ازجمله تخریب یا آسیب بافتی و حتی اریتم ایجاد شود. از لیزر CO_2 غیرحرارتی ابتدا در مورد آفت‌های دهانی راجعه استفاده شد که نتایج حاصله موید اثرات ضددرد بسیار قابل توجه، فوری و درعین‌حال ایمن این روش در کاهش درد آفت‌های دهانی راجعه بود (38-32).

در یك گزارش موردی ضایعات آفتی ماژور دو بیمار تحت تابش با لیزر CO_2 با توان 1-1/5W با بیم واگرا defocused beam با واسطه یك فیلم نازك "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 یك کار آزمایی بالینی تصادفی‌شده RCT، محققین به بررسی اثرات لیزر CO_2 غیرتخریبی بر آفت‌های دهانی راجعه به‌عنوان یک پروتوتیپ ضایعات دردناک مخاطی پرداختند(33و 34و 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 یك 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 یك لایه ضخیم (4-3mm) 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_2 با توان 1W به صورت 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 نمودندکه با عبوردادن نور لیزر CO_2 ، از ورای یك ژل شفاف با محتوای زیاد آب و فاقد اثر بی‌حسی، می‌توان از آن

به‌عنوان یك 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 غیرتخریبی‌بودن 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، درحالی‌که 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. درحالی‌که 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 مجددا 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 Non-Ablative CO_2 Laser Therapy(NACLT) نامیده شد (33 و34و 38 و39). ولی بعد از اثبات ماهیت غیرحرارتی این روش لیزری فوتوبیومدولاتیو (با استفاده از مطالعات فیزیکی) به منظور عدم‌اشتباه با لیزرهای CO_2 فراکشنال که سیستم‌های لیزری حرارتی و جراحی هستند، این تکنیك لیزری Non-Thermal CO_2 Laser Therapy (NTCLT) نامیده شد.

در یک overview اخیر در نوامبر 2019 نویسندگان، مقالات مروری سیستماتیک مربوط به استفاده از لیزرهای فوتوبیومدولاتیو 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 (NACLT وGaAIAs 809nm 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 یك کار آزمایی بالینی قبل - بعد، اثرات ضددرد NTCLT در کاهش درد 50 ضایعه دردناک دهانی 14 بیمار مبتلا به بیماری پمفیگوس ولگاریسPV 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 ازجمله 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 یك کار آزمایی بالینی دیگر، اثرات ضددرد NTCLT در کاهش درد موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی 17 chemotherapy induced oral mucositis (COM) بیمار با 35 ضایعه patchy دردناک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه قبل - بعد نشان داد که می‌توان از NTCLT به‌منظورکاهش قابل توجه و فوری درد ضایعات دهانی دردناک COM استفاده نمود، بدون اینکه عوارض جانبی خاصی ازجمله تخریب بافتی و حتی اریتم ایجاد گردد (p<0/001) (42).

علاوه‌بر کارآزمایی‌های بالینی فوق‌الذکر، اثرات ضددرد قابل توجه، فوری و ایمن NTCLT در ضایعات دردناک مخاطی و دهانی دیگر ازجمله آفت‌های دردناک دهانی و ژنیتال بیماری بهجت نیزدر

قالب گزارشات موردی، ارائه شده است (43و44) . البته باید توجه داشت که محققین در این مقالات تاکید نموده‌اند که NTCLT به هیچ عنوان نمی‌تواند جایگزین درمان‌های متداول سیستمیك بیماری پمفیگوس ولگاریس و بیماری بهجت شود و با توجه به ماهیت جدی و خطرناک بیماری پمفیگوس ولگاریس و بیماری بهجت، لازم است بیماران حتما درمان‌های سیستمیک و موضعی متداول بیماری را ادامه دهند و از تکنیك NTCLT تنها به‌عنوان یك روش ادجوان ضددرد، در کنار داروهای تجویز شده متداول استفاده نمایند (44-42).

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

بحث

در این مقاله اثرات ضددرد لیزر CO_2 بر روی کاهش درد ضایعات مخاطی دردناك دهانی در دو گروه استفاده از جراحی لیزری با استفاده از لیزر CO_2 به‌صورت کلاسیك (با ماهیت حرارتی، تخریبی و تبخیری) و نیز استفاده از تکنیك NTCLT مورد مطالعه قرار دادیم. در مورد استفاده از اثرات ضددرد جراحی با لیزر CO_2 اثرات ضددرد حاصله را در تعدادی از بیماری‌های مخاطی دردناك 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.

یك نکته مهم در مورد مقالات مربوط به اثرات ضددرد جراحی با لیزر CO_2، نتایج ضددرد متفاوت و گاه متضاد گزارش‌شده در مقالات مختلف در یك بیماری واحد است. پارامترهای تابشی مختلف بکاررفته در مطالعات مختلف، همچون دانسیته‌های انرژی و توان متفاوت، قطر باریکه، نوع پروفایل باریکهٔ لیزری ازجمله مداوم یا پالسی‌بودن موج لیزری، focused یا واگرا defocused بودن باریکه لیزری و میزان این واگرایی می‌تواند در این اثرات ضددرد متفاوت و گاه متضاد گزارش‌شده در یك بیماری واحد در مقالات مختلف نقش بالقوه‌ای داشته باشند. به‌علاوه 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 CO_2، یك 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 CO_2 و رفع اثر داروی بی‌حسی موضعی شروع می شود که می‌تواند اثر ضددرد مستقیم جراحی با لیزر CO_2 را ارزیابی کند. در مورد مقالات مربوط به اثر لیزر CO_2 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_2 آغاز می‌شود. به همین علت، اگرچه در معدودی از این مقالات، ارزیابی شدت درد ضایعات بلافاصله بعد از رفع اثر بی‌حسی موضعی آغاز شده است (21) ولی در اکثریت این مقالات، ازآنجاکه ارزیابی بیماران از هفته و یا هفته‌ها بعد از جراحی با لیزر CO_2 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 می‌باشد و نمی‌تواند مبین اثرات ضددرد مستقیم جراحی با لیزر CO_2 باشد.

در مورد مکانیسم‌های اثر ضددرد حاصله از جراحی با لیزر CO_2، Kaplan این اثرات ضددرد را ناشی از اثرات LLLT همزمان لیزر CO_2 می‌دانست. یعنی درواقع کاپلان برای لیزهای جراحی ازجمله لیزر CO_2 اثرات فوتوبیومدولاتیو ذاتی قائل بود. وی جراحی لیزری و LLLT را دو روی یک سکه می‌دانست (7-4). درحالی‌که گروه دیگری از محققین، کوتریزاسیون و seal شدن پایانه‌های اعصاب حسی را به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر ضددرد حاصل از جراحی با لیزر CO_2 در نظر گرفته‌اند(3و8). البته گروه دیگری از محققین تخریب پایانه‌های عصبی را در این اثر

ضددرد دخیل نمی‌دانند (9). چون در مطالعاتی که در مورد جراحی با لیزر CO_2 انجام شده، بررسی‌های میکروسکوپیك با رنگ‌آمیزی S100، تفاوت قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزرشده با لیزر CO_2 ، کوترشده و یا جراحی‌شده با اسکالپل نشان نمی‌دهند(9). مطالعات علوم پایه برای شناخت این مکانیسم‌ها لازم است.

در مورد انجام تکنیکNTCLT به‌منظور استفاده ازCO_2 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 به‌منظور 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 500-200 برابر کاهش می‌یابد و در محدوده لیزرهای فوتوبیومدولاتیو کلاسیك می‌رسد و می‌توان از لیزر CO_2 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 ازجمله 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 ازجمله powermetery 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 یك لیزر کاملاً غیرحرارتی و فوتوبیومدولاتیو و اثرات ضددرد لیزر CO_2 به‌عنوان یك لیزر جراحی و کلاسیك باید توجه داشت که تکنیك لیزری NTCLT برخلاف جراحی با لیزر CO_2 کاملاً غیرتخریبی و ایمن است و با هیچ نوع آسیب بافتی حتی اریتم همراه نیست. به‌علاوه جراحی با لیزر CO_2 دردناك است و نیاز به بی‌حسی وجود دارد. درحالی‌که NTCLT یك 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 لیزرCO_2 ، در بیماری‌هایی با احتمال پدیده کوبنر، احتمال عود ضایعات بدنبال آسیب بافتی ناشی از جراحی با لیزر CO_2 نیز مطرح است درحالی‌که با توجه به غیرتخریبی‌بودن پروتکل NTCLT، پدیده کوبنر (حداقل از نقطه نظر تئوریك) در آن مطرح نمی‌شود. ازسوی‌دیگر، با توجه به ایجاد دود در حین جراحی با لیزر CO_2 ، امکان انتقال پارتیکل‌های 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، دود ایجاد نمی‌شود که خود پارامتر مهمی در جهت جلوگیری از انتشار پارتیکل‌های ویروسی احتمـالی محسوب می‌شود.

در مورد مکانیسم‌های موثر در اثر ضددرد NTCLT، باید در نظر داشت که با توجه به نوپابودن این تکنیک هنوز نمی توان در این مورد اظهارنظر 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 مطرح‌شده در اثرات ضددرد سیستم‌های متداول PBM/LLLT عبارتند از:

کاهش نفوذپذیری غشای سلول‌های عصبی نسبت به +Na+/K و هیپرپلاریزاسیون سلول‌های عصبی و کاهش حساسیت‌پذیری رسپتورهای درد و کاهش سرعت هدایت فیبرهای حسی درد یعنی اعصاب غیرمیلینه C و فیبرهای میلینهAδ، افزایش ایمپالس‌های فیبرهای عصبی Aα بر روی شاخ خلفی نخاع در substantia gellatinosa و در نتیجه کندترشدن انتقال ایمپالس‌های درد با کنترل مکانیسم Gate، افزایش سطح بتـا اندورفین‌هـا و پپتیدهـای

اوپیوئیدی، کاهش سطح برادی کینین، مهار قابل توجه تولید پروستاگلاندینها به‌خصوص PGE2 و مهار substance P و مهار نسبی IL-1β افزایش تولید NO، و افزایش تولید سروتونین. ازسوی‌دیگر، بهبود میکروسیرکولاسیون و در نتیجه اکسیژناسیون بهتر بافتی و تولید ATP بیشتر سبب شیفت متابولیسم بافتی از بی‌هوازی به هوازی و درنتیجه کاهش تولید متابولیت‌های اسیدی محرك رسپتورهای درد می‌گردد. به‌علاوه افزایش درناژ لنفاتیك و کاهش ادم بافتی و در نتیجه برداشته‌شدن فشار از روی پایانه‌های درد نیز از مکانیسم‌های احتمالی ضددرد PBM/LLLT محسوب می‌شوند (48-63).

با توجه به قطعی‌نبودن 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 انجام‌شده در این حیطه، هنوز نمی‌توان در این مورد اظهارنظر 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 ضددرد دخیل باشد. چون حتی در مطالعاتی که با لیزر CO_2 پرتوان کلاسیک و تخریبی انجام‌شده، بررسی‌های میکروسکوپیك با رنگ‌آمیزی S100، تفاوت قابل توجهی را از نظر تعداد اعصاب پریفرال سالم، بین نواحی لیزرشده، کوترشده و یا جراحی‌شده با اسکالپل نشان نمی‌دهند(9).

با توجه به فوری‌بودن اثر ضددرد NTCLT ممکن است تغییرات فیزیولوژیک در پایانه‌های عصبی درد ازجمله بلوک ایجاد پتانسیل عمل در پایانه‌های عصبی درد و کاهش حساسیت‌پذیری این رسپتورها و فیبرهای هدایتی حس درد و کاهش سرعت هدایت فیبرهای حسی درد یعنی اعصاب غیرمیلینه C و فیبرهای میلینه Aδ در ایجاد این اثر ضددرد فوری موثر باشند. اخیرا 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 و... که در مورد سیستم‌های فوتوبیومدولاتیو متداول به‌عنوان 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 علوم پایه بعدی است.

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, Dilmperis 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 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, 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 CO_2 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 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, Olyaee 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 Djavid 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 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 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 (NTCLTon 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/cm2 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 CO2 laser therapy for acute pain relief. Front Neurol. 2023 Oct 20;14:1271655. doi: 10.3389/fneur.2023.1271655.