

بررسی تأثیر اضافه کردن لیزر کم توان به درمان دارویی در بیماران مبتلا به سندرم سوزش دهان: کار آزمایی بالینی تصادفی

آتس سا پاک فطرت*، زهرا دلاوریان*، مهدی طالبی*، فرزانه احراری**، جاوید راسخی***، محسن فروغی پور****،

محمد خواجه دلویی*****

* استاد بیماری‌های دهان و فک و صورت، مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

** استادیار روان پزشکی، گروه پزشکی خانواده، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*** استادیار ارتودانتیکس، مرکز تحقیقات دندان پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

**** متخصص بیماری‌های دهان و فک و صورت، مشهد، ایران

***** دانشیار، گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

***** استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ ارائه مقاله: ۹۵/۸/۸ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۲/۳۱

Evaluation of the Effect of Adding Low Level Laser Irradiation to Drug Therapy in Patients Affected with Burning Mouth Syndrome: A Randomized Clinical Trial

Atesa Pakfetrat*, Zahra Delavarian*, Mahdi Talebi**, Farzaneh Ahrari***#, Javid Rasekhi****, Mohsen Foroughipour*****, Mohammad Khajeh Daluei*****

* Professor of Oral & Maxillofacial Medicine, Oral & Maxillofacial Diseases Research Center, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

** Assistant Professor of Psychiatry, Family Medicine Department, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

*** Assistant Professor of Orthodontics, Dental Research Center, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**** Specialist in Oral & Maxillofacial Medicine, Mashhad, Iran

***** Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***** Professor, Department of Public Health, School of Medicine, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran

Received: 29 October 2016 ; Accepted: 21 May 2017

Introduction: This study aimed to investigate the effect of adding low level laser irradiation to drug therapy on improving patients affected with burning mouth syndrome (BMS).

Materials and Methods: In this randomized single-blind clinical trial, 20 patients (17 female and 3 male) suffering from BMS were selected and randomly divided into two groups. In all the patients, citalopram was prescribed. In the experimental group, a low level InGaAlP laser (660 nm, 200 mW, 3 J/cm²) was irradiated for four weeks (12 sessions). In the control group, a similar treatment was administered while the laser probe was off. At the end of each week and after 1, 2 and 3 months of laser therapy, the patients were asked about the intensity (according to visual analogue scale) and duration (based on hour in 24-hours) of burning mouth sensation. The data were analyzed using t-test, paired t-test, and Pearson correlation coefficient in SPSS.

Results: The severity and duration of burning sensation was not significantly different between the two groups at any of the treatment and follow-up intervals ($P>0.05$). At the end of the follow-up period, a significant reduction in intensity and duration of burning sensation was found in both groups compared to baseline examination ($P<0.001$). The improvement percentage of patients at the end of the follow-up period was 81% in the experimental group and 70% in the control group with no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There was a significant relationship between the improvement and the intensity of burning sensation at baseline examination ($P<0.001$).

Conclusion: Under the conditions used in this study, citalopram was effective in reducing the intensity and duration of burning sensation in patients affected with BMS. The addition of low level laser irradiation to citalopram was not superior to placebo laser in reducing symptoms of BMS patients.

Key words: Burning mouth syndrome, low level laser, placebo effect, visual analogue scale, citalopram.

Corresponding Author: Ahrarif@mums.ac.ir, Farzaneh.Ahrari@Gmail.com

J Mash Dent Sch 2017; 41(2): 107-20.

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر اضافه کردن تابش لیزر کم توان به درمان دارویی در بیماران مبتلا به سندرم سوزش دهان (BMS) بود.

مواد و روش ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی یک سویه کور، تعداد ۲۰ بیمار (۱۷ زن و ۳ مرد) مبتلا به BMS انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در تمام بیماران، درمان دارویی با سیتالوپرام تجویز شد. در گروه تجربی، تابش با لیزر کم توان InGaAlP (۶۶۰ nm، ۲۰۰ mW، ۳ J/cm²) به مدت ۴ هفته (۱۲ جلسه) انجام شد. در گروه کنترل، درمان مشابه اما توسط پروب لیزر خاموش انجام گردید. در پایان هر هفته و نیز ۱، ۲ و ۳ ماه بعد از لیزر درمانی، شدت و مدت سوزش دهان از بیمار پرسیده شد. داده ها با استفاده از آزمون های t-test، Paired t-test و همبستگی پیرسون در نرم افزار SPSS آنالیز شد.

یافته ها: شدت و مدت زمان سوزش در شبانه روز در هیچ یک از فواصل درمان و پیگیری تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشت ($P > 0.05$). در پایان دوره پیگیری نسبت به شروع مطالعه، در هر یک از گروه ها کاهش معنی داری در شدت و مدت زمان سوزش مشاهده شد ($P < 0.001$). درصد بهبودی افراد در گروه تجربی در پایان دوره پیگیری ۸۱ درصد و در گروه کنترل ۷۰ درصد محاسبه شد و تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشت ($P > 0.05$). بین میزان بهبودی و میزان سوزش اولیه رابطه معنی داری مشاهده شد ($P < 0.001$).

نتیجه گیری: تحت شرایط این مطالعه، داروی سیتالوپرام در کاهش شدت و مدت زمان سوزش دهان در بیماران مبتلا به BMS موثر بود. اضافه کردن تابش لیزر کم توان به روند درمان با سیتالوپرام، تأثیری فراتر از لیزر پلاسبو در کاهش علائم بیماران BMS نداشت.

کلمات کلیدی: سندرم سوزش دهان، لیزر کم توان، اثر پلاسبو، مقیاس عددی دیداری، سیتالوپرام.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۶ دوره ۴۱ / شماره ۲: ۲۰-۱۰۷.

مقدمه

اتیوپاتولوژی این سندرم تاکنون به درستی شناخته نشده است اما اختلالات سیستم عصبی مرکزی و نوروپاتی های محیطی در ایجاد آن مؤثر شناخته شده اند.^(۹-۱۱) برخی تحقیقات نشان داده اند که اختلالات روان پزشکی مانند افسردگی (Depression)، اضطراب (Anxiety)، خشم (Anger) و خصومت (Hostility) در بیشتر مبتلایان به این سندرم وجود دارد و می توانند علاوه بر ایفای نقش اتیولوژیک در بروز BMS، روی شدت علائم آن نیز مؤثر باشند.^(۱۲،۱۳)

در حالی که طیف وسیعی از درمان ها جهت کاهش علائم سوزش دهان در این بیماران پیشنهاد شده اند، هنوز شواهد کافی برای یک درمان استاندارد وجود ندارد. پروتکل های درمانی که تا کنون برای سندرم سوزش دهان پیشنهاد شده اند شامل درمان های دارویی و غیردارویی می باشند. رایج ترین درمان دارویی موضعی تجویز کلونازپام به صورت مکیدنی است که باید سه بار در روز استفاده و سپس بیرون ریخته شود.^(۳) با وجود این، در

سندرم سوزش دهان یا Burning Mouth Syndrome (BMS) یک اختلال درد سوزشی مزمن است که با احساس سوزش یا داغی در مخاط دهان در غیاب هر گونه بیماری موضعی یا سیستمیک مشخص می شود.^(۱-۳) شیوع این سندرم از ۰/۶ تا ۱۵ درصد و حتی تا ۴۰ درصد جمعیت عمومی گزارش شده است.^(۵ و ۶) شیوع BMS در ایران حدود ۱/۳ درصد جمعیت تخمین زده می شود.^(۶) شایع ترین سنین درگیری در این سندرم، دهه های پنجم تا هفتم زندگی بوده^(۷ و ۸) و غالباً در جنس مؤنث بروز می کند.^(۸) شایع ترین نواحی درگیری مخاط دهان در این سندرم، دو سوم قدامی زبان، کام سخت، لبها و لثه می باشد. شدت سوزش در بیماران به شکل خفیف تا شدید توصیف می شود. شکایت از خشکی دهان و اختلالات چشایی نیز در میان بیماران مبتلا به BMS، کاملاً شایع است.^(۴ و ۹)

کرد. (۲۷-۲۹) با توجه به این که اختلالات سیستم عصبی مرکزی و نوروپاتی‌های محیطی از مهم‌ترین عوامل ایجادکننده BMS در نظر گرفته می‌شوند، به نظر می‌رسد که استفاده از لیزر کم توان در درمان BMS بتواند به عنوان یک روش درمانی آسان و بدون عارضه عمل نماید. مطالعات محدودی کارایی درمان با لیزر کم توان را در بهبود علائم BMS بررسی کرده‌اند و در مورد تأثیر توام درمان دارویی و لیزر کم توان تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده است. همچنین بیشتر مقالات در زمینه کارایی لیزر در درمان BMS به شکل گزارش مورد بوده و مطالعات کارآزمایی بالینی بسیار اندک است. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر اضافه کردن لیزر کم توان به روند درمان دارویی در بیماران مبتلا به سندرم سوزش دهان بود.

مواد و روش‌ها

انتخاب بیمار

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی یک سویه کور و کنترل شده با پلاسبو بود. جامعه این تحقیق شامل افرادی بودند که از تاریخ مهر ماه ۱۳۹۲ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۳ جهت درمان سندرم سوزش دهان به بخش بیماری‌های دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی مشهد مراجعه نموده بودند. تشخیص سندرم سوزش دهان در بیماران توسط متخصص بیماری‌های دهان بر اساس معیارهای زیر صورت گرفت:

احساس سوزش دو طرفه روزانه و عمیق مخاط دهان، احساس سوزش برای حداقل ۴ تا ۶ ماه، شدت ثابت یا افزایش یافته در طول روز، مخاط دهان طبیعی در معاینه بالینی و فقدان هرگونه علت موضعی یا سیستمیک توجیه‌کننده سوزش دهان. (۵)

صورت تجویز موضعی این دارو تنها در حدود $\frac{2}{3}$ بیماران پاسخ مناسب به دست می‌آید. (۱۴،۱۵) درمان دارویی سیستمیک در این بیماران اغلب با استفاده از بازدارنده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) مانند پاروکستین و سرتالین صورت می‌گیرد. (۳) مطالعات مختلف اثربخشی این داروها را در کاهش علائم BMS نشان داده‌اند، (۱۶،۱۷) ولی برخی عوارض جانبی برای این داروها گزارش شده است. (۱۸) سیتالوپرام یکی از داروهای بازدارنده انتخابی بازجذب سروتونین است که نسبت به بسیاری از داروهای این گروه دارای عوارض جانبی کمتری می‌باشد. (۱۹) کارایی سیتالوپرام در درمان BMS در مطالعات قبلی نشان داده شده است. (۲۰،۲۱) درمان‌های غیردارویی مطرح شده برای BMS عبارتند از: درمان شناختی - رفتاری، طب سوزنی و درمان با لیزر کم توان.

از آنجا که بیش از ۸۵ درصد از مبتلایان به این سندرم دچار نوعی اختلال روانپزشکی زمینه‌ای به خصوص افسردگی و اضطراب می‌باشند، درمان دارویی جهت برطرف کردن اختلال مربوطه به صورت استاندارد در بیشتر بیماران تجویز می‌شود. (۲۲) در سال‌های اخیر استفاده از لیزرهای کم توان در زمینه‌های پزشکی و دندانپزشکی افق جدیدی را در درمان بسیاری از اختلالات و بیماری‌ها گشوده است. کارایی لیزرهای کم توان در درمان اختلالات عصبی و نوروپاتی‌ها و کاهش درد در مطالعات مختلف به خوبی نشان داده شده است. (۲۳-۲۶) مکانیسم‌های مطرح شده در این رابطه متنوع بوده و از آن جمله می‌توان به کاهش تولید و ترشح واسطه‌های درد مانند سروتونین، هیستامین و اسید آراشیدونیک، افزایش تولید اندورفین‌ها و انکفالین‌ها که ضددردهای طبیعی بدن هستند، اثر مهار روی گیرنده‌های درد، بالا بردن آستانه درد، و اثر بر ترمیم اعصاب آسیب دیده با تحریک سلول‌های شوآن اشاره

بیماران مورد بررسی به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تجربی (لیزر) و کنترل (پلاسبو) تقسیم شدند. در هر دو گروه مورد بررسی، داروی سیتالوپرام (سبحان دارو، ایران) توسط روانپزشک تجویز شد. دارو با دوز اولیه ۱۰ mg شروع و بعد از یک هفته به ۲۰mg افزایش داده شد و به صورت یک بار در روز استفاده گردید. در گروه تجربی علاوه بر درمان دارویی، از لیزر دیود کم توان In-Ga-Al-P (Thor DD2 Control Unit, Thor, London, UK) با طول موج ۶۶۰ nm، توان ۲۰۰ mW و تابش پیوسته استفاده شد. تابش لیزر هفته‌ای ۳ بار (یک روز در میان) تا ۱۲ جلسه انجام گرفت. سطح مقطع نوک پروب ۳ mm بود. تابش لیزر به شیوه تماسی و به صورت Scanning به مدت ۱۵ ثانیه برای هر ناحیه از مخاط درگیر به مساحت تقریبی ۱ cm² اعمال شد. بسته به مساحت مخاطی که دچار سوزش بود، تابش در هر یک از بیماران با زمانی متفاوت انجام شد، اما دوز تابش در هر ناحیه ۳ J/cm² بود.

در گروه کنترل نیز درمان مشابه با گروه لیزر بود ولی پروب لیزر فعال نبود و تابش لیزر صورت نگرفت. فرد درمانگر نسبت به گروه مورد مطالعه آگاه بود ولی بیماران قادر به تشخیص فعال یا غیر فعال بودن دستگاه نبودند (مطالعه یک سویه کور). هم برای بیمار و هم برای درمانگر از عینک محافظ مخصوص استفاده شد. همچنین پس از اتمام دوره لیزردرمانی، پیگیری‌های منظم به فواصل یک ماهه تا گذشت سه ماه از درمان، جهت بررسی ماندگاری نتایج درمانی انجام شد. در کل مدت درمان و پیگیری، بیماران تحت کنترل روانپزشک بودند و داروی سیتالوپرام دریافت کردند. پس از پایان دوره تحقیق بیماران همچنان تحت نظر روانپزشک قرار داشتند و درمان مناسب در صورت نیاز انجام گرفت.

با توجه به این که افسردگی و اضطراب شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی زمینه ساز BMS هستند^(۲۲) و جهت همگن سازی نمونه‌ها، فقط بیمارانی که ضمن معاینه و مصاحبه ساختارمند روانپزشکی توسط روانپزشک بر اساس معیار^۱ DSM-IV-TR دچار یکی از این اختلالات با هر کدام از زیرگروه‌های آنها بودند، برای ورود به طرح انتخاب شدند.

معیارهای خروج بیماران از تحقیق عبارت بودند از سابقه بیماری سیستمیک که از تظاهرات آن سوزش دهان باشد مانند دیابت، آنمی شدید، هیپوتیروئیدی، رفلکس مکرر، یا سابقه کمبود انواع ریزمغذی‌ها^(۳۰)، وجود موارد منع تجویز لیزر درمانی از جمله حاملگی، صرع، سرطان، آسیب مغزی، شیمی درمانی، وجود اختلال روانپزشکی شدید مانند افسردگی شدید، افکار خودکشی و یا سابقه بستری در بیمارستان روانپزشکی.

بر اساس معیارهای ورود و خروج، تعداد ۳۱ بیمار با شکایت از سوزش دهان در بازه زمانی تحقیق معاینه شدند. از این بین تعداد ۶ بیمار با توجه به معیارهای ورود/خروج وارد مطالعه نشدند و ۵ بیمار هم تمایل به شرکت در مطالعه نداشتند. در نهایت تعداد ۲۰ بیمار (۱۷ زن، ۳ مرد) انتخاب شدند.

پروتکل طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد به تصویب رسید. روش مطالعه برای کلیه بیماران توضیح داده شد و از بیماران رضایت نامه کتبی جهت شرکت در پژوهش گرفته شد. در ابتدای مطالعه برای هر بیمار فرم مشخصات دموگرافیک، تاریخچه بروز BMS و خصوصیات آن مثل مدت سوزش، مکان سوزش، بیماری‌های سیستمیک و داروهای مصرفی و نوع اختلال روانپزشکی تکمیل شد.

بررسی آماری

با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی تایید شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه از آزمون Fisher's exact test و برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون t test استفاده شد. همچنین برای مقایسه متغیرهای کمی (شدت و مدت زمان سوزش) قبل و بعد از مداخله در هر گروه، از آزمون Paired t test استفاده شد. برای تعیین رابطه بین متغیرها و میزان همبستگی آنها از ضریب همبستگی Pearson استفاده شد. آنالیز آماری با نرم افزار SPSS با ویرایش ۱۱/۵ انجام گرفت و در تمامی محاسبات $P < 0/05$ به عنوان نتایج معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

کلیه افراد در تمام جلسات درمان و پیگیری شرکت کردند به استثنای دو نفر (یک نفر در هر گروه) که به دلیل احساس بهبودی کامل در جلسه سوم پیگیری حضور نداشتند. خصوصیات افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ آورده شده است.

میانگین سنی کل افراد مورد مطالعه $53 \pm 12/81$ سال بود. از مجموع ۲۰ نفری که وارد مطالعه شدند، ۱۹ نفر دچار افسردگی و ۱ نفر دچار اضطراب بودند. نواحی از دهان که بیماران در آن احساس سوزش می نمودند عبارت بودند از: زبان، مخاط لبیال، ورمیلیون لب، مخاط باکال، لثه، کف دهان و کام. شایع ترین ناحیه درگیر سوزش در کل بیماران، زبان (در ۷۰ درصد افراد) و پس از آن مخاط لبیال و مخاط باکال بود. میانگین مدت زمانی که بیمار قبل از مراجعه مبتلا به سوزش دهان بود، در کل افراد $10/05 \pm 12/25$ ماه بود. آزمون آماری هیچ تفاوت قابل توجهی را در خصوصیات زمینه‌ای بیماران بین دو گروه مورد بررسی نشان نداد (جدول ۱).

برای ارزیابی شدت سوزش دهان از مقیاس عددی دیداری^۱ (VAS) استفاده شد. برای این منظور یک خط ۱۰ سانتی متری که در سمت چپ آن عدد ۰ (بدون درد) و در سمت راست آن عدد ۱۰ (بیشترین درد ممکن) نوشته شده بود، بکار رفت و از بیمار خواسته شد تا میزان سوزش خود را علامت گذاری کند. سپس عدد معادل نقطه علامت گذاری شده ثبت گردید. مدت زمان سوزش دهان بر حسب ساعت در شبانه روز از بیمار پرسیده و ثبت شد. ارزیابی شدت و مدت سوزش دهان در فواصل زمانی ابتدای درمان (T0)، بعد از ۳ (T1)، ۶ (T2)، ۹ (T3) و ۱۲ (T4) جلسه لیزر درمانی، و پس از آن به صورت ماهانه تا سه ماه (T5-T7) صورت گرفت.

میزان کاهش شدت و مدت سوزش دهان در هر گروه در پایان دوره پیگیری (T7) نسبت به قبل از درمان (T0) و همچنین میزان تغییر در شدت و مدت سوزش دهان بین پایان لیزر درمانی (T4) و پایان دوره پیگیری (T7) محاسبه گردید. همچنین درصد بهبودی افراد در هر دو گروه در پایان دوره لیزر درمانی (T4) و در پایان دوره پیگیری (T7) طبق فرمول زیر محاسبه و مقایسه گردید:

$$\text{درصد بهبودی در پایان لیزر درمانی} = \frac{[VAS(T0) - VAS(T4)] \times 100}{VAS(T0)}$$

$$\text{درصد بهبودی در پایان دوره پیگیری} = \frac{[VAS(T0) - VAS(T7)] \times 100}{VAS(T0)}$$

میزان VAS گزارش شده توسط فرد در جلسه اول

درمان: VAS (T0)

میزان VAS گزارش شده توسط فرد در جلسه آخر

لیزر درمانی: VAS (T4)

میزان VAS گزارش شده توسط فرد در پایان دوره

پیگیری: VAS (T7)

VAS نسبت به قبل از درمان کاسته شده بود. این مقدار در مورد گروه کنترل $5/4 \pm 3/1$ واحد به دست آمد. در مقایسه آماری این دو مقدار بر اساس آزمون t ، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/163$ ، جدول ۲). در گروه تجربی، در پایان دوره پیگیری به طور میانگین شدت سوزش $0/2 \pm 0/44$ واحد در معیار VAS نسبت به جلسه آخر لیزر درمانی کاسته شده بود. در مورد گروه کنترل شدت سوزش به طور میانگین $0/3 \pm 2/78$ واحد در معیار VAS نسبت به جلسه آخر لیزر پلاسبو افزوده شده بود. در مقایسه آماری این دو مقدار بر اساس آزمون t تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/057$ ، جدول ۲).

در ابتدای مطالعه میانگین شدت سوزش در گروه تجربی $8/3 \pm 1/63$ و در گروه کنترل $7/6 \pm 2/17$ بود. بیماران هر دو گروه در پایان دوره پیگیری نسبت به بدو ورود به مطالعه، کاهش قابل توجهی در شدت سوزش دهان را نشان دادند که این کاهش بر اساس آزمون Paired t test در هر دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

در مقایسه افراد دو گروه از لحاظ شدت سوزش دهان، نه در ابتدای کار و نه در هیچ یک از فواصل زمانی درمان و پیگیری تفاوت آماری قابل توجهی بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0/05$ ، جدول ۲). در گروه تجربی، میانگین شدت سوزش در پایان دوره پیگیری $7/3 \pm 2/23$ واحد در معیار

جدول ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیک و بالینی افراد دو گروه در ابتدای مطالعه

معنی‌داری	سیتالوپرام + لیزر پلاسبو	سیتالوپرام + لیزر کم توان	تعداد بیماران
-	۱۰	۱۰	سن
$t=0/324$ و $P=0/750$	$54 \pm 2/91$	$52 \pm 5/09$	سن
$P > 0/99^*$	۲ (۲۰/۰)	۱ (۱۰/۰)	جنسیت
	۸ (۸۰/۰)	۹ (۹۰/۰)	مرد
	۱۰ (۱۰۰/۰)	۹ (۹۰/۰)	زن
$P > 0/99^*$	۰ (۰/۰)	۱ (۱۰/۰)	اختلال روانپزشکی
			افسردگی
			اضطراب
$t=0/511$ و $P=0/615$	$14/5 \pm 13/1$	$12/7 \pm 10/5$	مدت زمان ابتلا به BMS بر حسب ماه

Fisher's exact test *

داده ها بوسیله میانگین \pm انحراف معیار و تعداد (درصد) توصیف شده اند.

جدول ۲: اطلاعات توصیفی و نتایج آزمون آماری در ارتباط با شدت سوزش دهان (بر اساس معیار VAS) در دو گروه مورد بررسی در طی

دوره درمان و پیگیری

معنی‌داری	سیتالوپرام + لیزر پلاسبو		سیتالوپرام + لیزر کم توان		زمان
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
$P=۰/۴۳۶$	۲/۱۷	۷/۶	۱/۶۳	۸/۳	T0 ابتدای درمان
$P=۰/۹۱۹$	۱/۷۷	۵/۵	۲/۵۰	۵/۴	T1 بعد از جلسه سوم لیزر درمانی
$P=۰/۱۲۲$	۱/۰۵	۴/۳	۱/۶۳	۳/۳	T2 بعد از جلسه ششم لیزر درمانی
$P=۰/۹۰۷$	۱/۱۷	۲/۶	۲/۴۰	۲/۷	T3 بعد از جلسه نهم لیزر درمانی
$P=۰/۷۹۳$	۱/۵۶	۱/۷	۱/۷۷	۱/۵	T4 بعد از جلسه دوازدهم لیزر درمانی
$P=۰/۱۸۸$	۲/۰۵	۲/۰	۱/۰۵	۱/۰	T5 پیگیری اول
$P=۰/۲۲۸$	۲/۱۴	۱/۸۸	۱/۰۵	۰/۸۸	T6 پیگیری دوم
$P=۰/۲۲۸$	۲/۱۴	۱/۸۸	۱/۰۵	۰/۸۸	T7 پیگیری سوم
$P=۰/۱۶۳$	۳/۱	۵/۴	۲/۲۳	۷/۳	T7-T0 تفاوت شدت سوزش در پایان دوره
$t=۱/۴۶۲$					پیگیری و ابتدای مطالعه
$P=۰/۵۷۰$	۲/۷۸	-۰/۳	۰/۴۴	۰/۲	T7-T4 تفاوت شدت سوزش در پایان لیزر
$t=۰/۴۳۷$					درمانی و پایان دوره پیگیری

ساعت نسبت به قبل از درمان کاسته شده بود. این مقدار در مورد گروه کنترل $۸ \pm ۴/۱۸$ ساعت به دست آمد. در مقایسه آماری این دو مقدار بر اساس آزمون t test، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=۰/۵۱۷$ ، جدول ۳). در گروه تجربی، در پایان دوره پیگیری (T7) تفاوتی در مدت سوزش دهان نسبت به جلسه آخر لیزر درمانی (T4) مشاهده نشد (میانگین تغییرات $۰/۰ \pm ۰/۰$). در مورد گروه کنترل مدت سوزش $۱/۱ \pm ۳/۴۰$ ساعت نسبت به جلسه آخر درمان افزوده شده بود. در مقایسه آماری این دو مقدار بر اساس آزمون t test، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. ($P=۰/۳۵۷$ ، جدول ۳)

در ابتدای مطالعه مدت زمان سوزش در گروه تجربی $۱۰ \pm ۴/۲۰$ و در گروه کنترل $۱۰ \pm ۲/۲۰$ ساعت بود. در هر دو گروه تجربی و کنترل مدت زمان سوزش دهان در شبانه روز در پایان دوره پیگیری نسبت به بدو ورود به مطالعه کاهش قابل توجهی را نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$ ، جدول ۳).

در مقایسه افراد دو گروه از لحاظ مدت زمان سوزش دهان، نه در ابتدای کار و نه در هیچ یک از فواصل زمانی درمان و پیگیری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$ ، جدول ۳). در گروه تجربی، مدت زمان سوزش در پایان دوره پیگیری به طور میانگین $۹/۳ \pm ۴/۳۵$

جدول ۳: اطلاعات توصیفی و نتایج آزمون آماری در ارتباط با مدت زمان سوزش دهان (بر حسب ساعت در شبانه روز) در دو گروه مورد

بررسی در طی دوره درمان و پیگیری

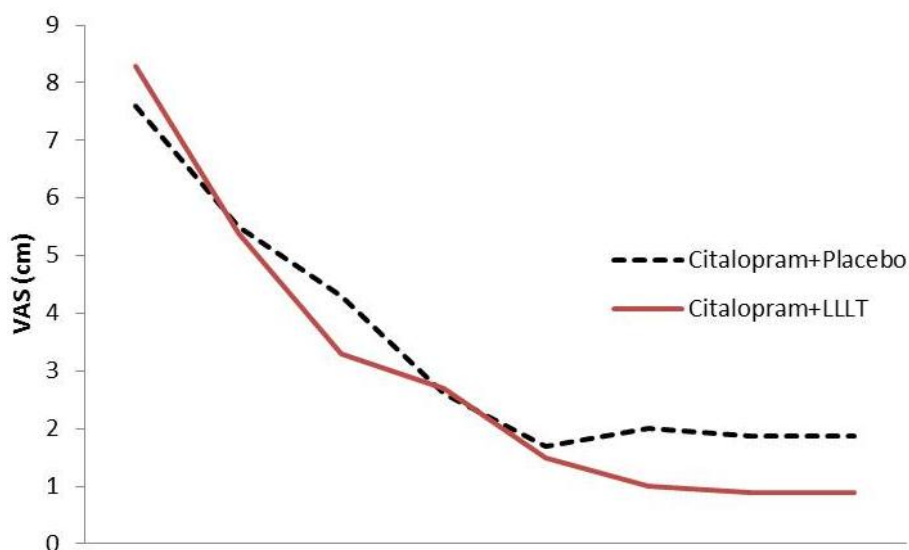
معنی داری	سیتالوپرام + لیزر پلاسبو		سیتالوپرام + لیزر کم توان		زمان
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
$P=0/948$	۲/۲۰	۱۰	۴/۲۰	۱۰	T0 ابتدای درمان
$P=0/416$	۲/۹۸	۸/۰	۴/۴۰	۶/۶	T1 بعد از جلسه سوم لیزر درمانی
$P=0/922$	۱/۷۷	۳/۴	۲/۶۲	۳/۳	T2 بعد از جلسه ششم لیزر درمانی
$P=0/667$	۱/۵۲	۲/۱	۲/۴۶	۲/۵	T3 بعد از جلسه نهم لیزر درمانی
$P=0/673$	۱/۰۵	۱/۰	۱/۰۳	۰/۸	T4 بعد از جلسه دوازدهم لیزر درمانی
$P=0/200$	۲/۹۸	۲/۰	۰/۸۲	۰/۷	T5 پیگیری اول
$P=0/200$	۳/۱۶	۲/۰	۰/۷۲	۰/۵	T6 پیگیری دوم
$P=0/200$	۳/۱۶	۲/۰	۰/۷۲	۰/۵	T7 پیگیری سوم
$P=0/517$	۴/۱۸	۸	۴/۳۵	۹/۳	T7-T0 تفاوت مدت سوزش در پایان دوره پیگیری و ابتدای مطالعه
$t=0/662$					
$P=0/357$	۳/۴۰	-۱/۱	۰/۰	۰/۰	T7-T4 تفاوت مدت سوزش در پایان دوره لیزر و پایان دوره پیگیری
$t=0/429$					

بر طبق آزمون Pearson درصد بهبودی افراد در پایان دوره درمان در هیچ کدام از گروه‌های تجربی و کنترل همبستگی قابل توجهی با سن افراد تحت مطالعه و مدت زمان ابتلا به سندرم سوزش دهان نداشت ($P>0/05$). رابطه مثبت و معنی داری بین درصد بهبودی افراد در پایان دوره درمان با شدت سوزش قبل از شروع درمان در هر دو گروه تجربی و کنترل مشاهده شد، به طوری که هرچه شدت سوزش بیماران در ابتدای مطالعه بالاتر بود، درصد بهبودی بیماران نیز بیشتر بود (در گروه تجربی: ضریب همبستگی=۰/۹۹۲ و $P<0/001$ و در گروه کنترل: ضریب همبستگی=۰/۹۹۵ و $P<0/001$).

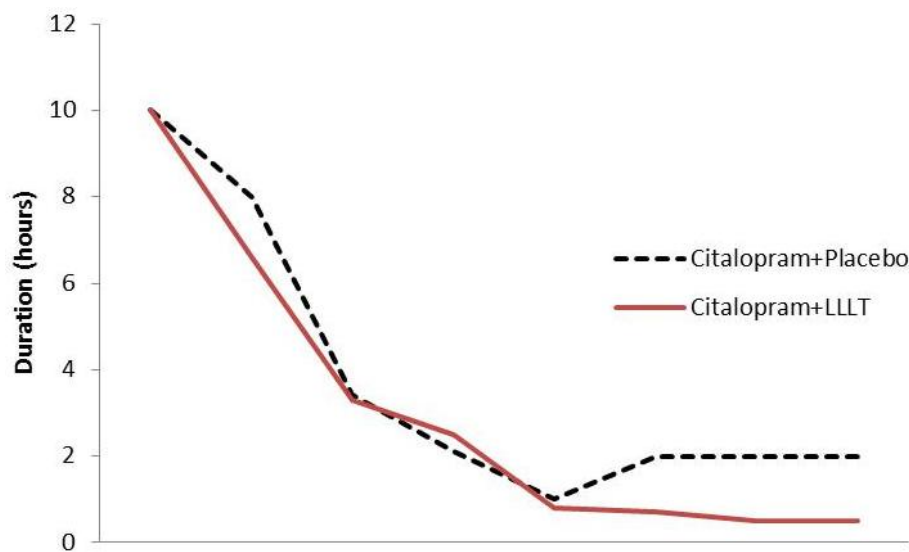
نمودارهای ۱ و ۲ روند تغییرات شدت و مدت سوزش دهان در شبانه روز را در دو گروه مورد بررسی در طول مدت درمان و پیگیری نشان می‌دهد.

بر اساس فرمول تعریف شده، میانگین درصد بهبودی افراد در پایان دوره لیزر در گروه تجربی 80 ± 24 درصد و در گروه کنترل 77 ± 21 درصد محاسبه شد. در مقایسه آماری این مقادیر بر اساس آزمون t test، تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P=0/793$).

میانگین درصد بهبودی افراد در پایان دوره پیگیری در گروه تجربی 81 ± 18 درصد و در گروه کنترل 70 ± 27 درصد محاسبه شد. در مقایسه آماری این مقادیر بر اساس آزمون t test، تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P=0/292$).



نمودار ۱: روند تغییرات شدت سوزش بر اساس معیار VAS (سانتیمتر) از ابتدای درمان تا انتهای دوره پیگیری در دو گروه مورد بررسی



نمودار ۲: روند تغییرات مدت زمان سوزش دهان (بر حسب ساعت در شبانه روز) از ابتدای درمان تا انتهای دوره پیگیری در دو گروه مورد بررسی

بحث

گزارش یک یا چند مورد، کارایی لیزرهای کم توان را در درمان BMS بررسی کرده‌اند،^(۳۱-۳۳) مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بود و تخصیص نمونه‌ها به دو گروه به صورت تصادفی انجام گرفت. میانگین سنی افراد مورد

در این مطالعه تأثیر اضافه کردن تابش لیزر کم توان به درمان دارویی در مبتلایان به سندرم سوزش دهان (BMS) مورد بررسی قرار گرفت. بر خلاف مطالعاتی که به شکل

طیف‌های مادون قرمز نزدیک استفاده نموده‌اند^(۳۰،۳۱ و ۳۷) که عمق نفوذی برابر با ۳۰-۲۰ میلی متر در بافت دارد. طبق قانون Arndt-Schultz، اثرات تحریکی لیزرهای کم توان در پنجره درمانی بین ۰/۰۱ تا ۱۰ J/cm² اتفاق می‌افتد.^(۳۸) در مطالعه حاضر از دانسیته انرژی ۳ J/cm² استفاده شد که در پنجره درمانی ذکر شده می‌باشد. با وجود این، دوز به کار رفته در مطالعات پیشین بسیار متنوع است و اغلب این مطالعات نیز اثر مثبتی از درمان با لیزر کم توان را در بیماران مبتلا به BMS گزارش کرده‌اند. در مطالعه Kato و همکاران^(۳۱) از دوز ۶ J/cm²، در مطالعه Romeo و همکاران^(۳۴) از دوز ۰/۵۳ J/cm²، در مطالعه dos Santos و همکاران^(۳۲) از دوز ۲۰ J/cm² و در مطالعه Yang و همکاران^(۳۳) از دوز ۱۰۵ J/cm² استفاده شد. با توجه به این که اثرات بیولوژیک لیزرهای کم توان معمولاً ۹ تا ۷۲ ساعت باقی می‌مانند،^(۳۸) فواصل تابش در این مطالعه به صورت ۳ بار در هفته و به مدت ۴ هفته تنظیم شد. توصیه شده است که در دردهای مزمن تعداد ۸ تا ۱۲ جلسه لیزر تراپی به صورت ۲ یا ۳ بار در هفته استفاده شود. تعدادی از مطالعات انجام شده در زمینه درمان BMS نیز از فواصل ۲ تا ۳ بار در هفته برای ۸ تا ۱۵ جلسه استفاده کرده‌اند.^(۳۴ و ۳۶) برخلاف آن، Kato و همکاران^(۳۱) لیزر کم توان را یک بار در هفته و به مدت سه هفته بکار بردند.

در مطالعه حاضر در پایان دوره پیگیری نسبت به ابتدای درمان در هر دو گروه تجربی و کنترل کاهش قابل توجهی در شدت و مدت زمان سوزش دهان مشاهده شد. میزان کاهش در شدت سوزش در گروه تجربی ۷/۳ واحد در معیار VAS و در گروه کنترل ۵/۴ واحد در معیار VAS بود. از نظر مدت زمان سوزش در گروه تجربی به طور میانگین ۹/۳ ساعت و در گروه کنترل به طور میانگین ۸

درمان در مطالعه حاضر، ۵۳ سال بود که در محدوده مطالعات پیشین می‌باشد.^(۳۱-۳۳) تشخیص موارد BMS توسط متخصص بیماری‌های دهان و بر مبنای معیارهای استاندارد و مورد قبول اکثر مقالات صورت گرفت. از آنجا که اکثریت افراد مبتلا به BMS دچار نوعی اختلال روانپزشکی می‌باشند و درمان این اختلال در روند درمانی بیماران مبتلا به BMS اهمیت زیادی دارد، در این مطالعه درمان دارویی توسط روانپزشک مورد تاکید قرار گرفت و از لیزر درمانی به عنوان یک درمان آسان و بدون عارضه در کنار درمان دارویی و به منظور اثر بخشی بیشتر آن بهره گرفته شد. درمان دارویی سیستمیک با استفاده از سیتالوپرام انجام شد که نسبت به بسیاری از بازدارنده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) عوارض جانبی کمتری دارد.^(۱۹) مبنای استفاده از لیزر کم توان در این تحقیق، جنبه نوروپاتیکی BMS و نقش مفید لیزرهای کم توان در انواع اختلالات عصبی و نوروپاتیکی و تسکین درد بود. برخی از مطالعات انجام شده در زمینه اثر بخشی لیزرهای کم توان در درمان BMS فاقد دوره پیگیری بوده‌اند،^(۳۴) اما در مطالعه حاضر یک دوره پیگیری سه ماهه جهت بررسی ثبات نتایج لیزر درمانی در نظر گرفته شد.

لیزر بکار رفته در این مطالعه لیزر In-Ga-Al-P با طول موج ۶۶۰nm بود. باید توجه داشت که عمق نفوذ لیزر قرمز در بافت در حدود ۸-۱۰ میلی متر می‌باشد. این مقدار نفوذ برای تأثیر بر گیرنده‌های الیاف عصبی انتهایی کافی می‌باشد و به همین دلیل در مطالعه حاضر از این طیف استفاده شد. dos Santos و همکاران^(۳۲ و ۳۵) و Arbabi-Kalati و همکاران^(۳۶) نیز از لیزر کم توان قرمز با طول موج مشابه با تحقیق حاضر استفاده کردند. با وجود این، بیشتر مطالعات انجام شده در زمینه درمان BMS از

گیر در شدت و همچنین در مدت زمان سوزش دهان شده است. به عبارت دیگر درمان روانپزشکی احتمالاً سبب می‌شود که اثر لیزردرمانی کمتر از حد انتظار تخمین زده شود و تصمیم‌گیری قاطع در مورد اثر بخش بودن لیزر کم‌توان در درمان BMS را با اشکال مواجه می‌نماید. برای غلبه بر این مشکل باید برای بیماران گروه تجربی لیزر درمانی را به تنهایی انجام می‌دادیم و از این طریق تأثیر مطلق آن را نسبت به گروه کنترل که فقط درمان پلاسبو را دریافت نموده بودند می‌سنجیدیم، ولی با توجه به وجود اختلال روانپزشکی در تمامی بیماران، ملاحظات اخلاقی ما در این مطالعه حکم می‌نمود که درمان استاندارد روانپزشکی برای تمام بیماران تجویز شود. عامل دیگری که ممکن است در نتایج به دست آمده در این مطالعه مؤثر باشد اثر پلاسبو است، یعنی ممکن است بیماران به دلیل این که از دستگاہی با تکنولوژی بالا در درمان آنها استفاده شده و به دلیل ارتباط خوبی که در حین درمان بین بیمار و درمانگر ایجاد می‌شود، درد کمتری را در طی دوره درمان و پیگیری گزارش کرده باشند.^(۲۵،۳۹) اثر پلاسبو خصوصاً در درمان BMS به دلیل اهمیت اختلالات روانشناختی در بروز آن، از اهمیت بیشتری برخوردار است. Kuten-Shorrer و همکاران^(۴۰) در یک پژوهش مروری نظام مند به بررسی اثر پلاسبو در مطالعات انجام شده در زمینه درمان BMS پرداختند و نتیجه گرفتند که در مقالات بررسی شده اثر پلاسبو به طور متوسط تا ۷۲ درصد اثر درمان اصلی نقش داشته است. حجم نمونه کم در مطالعه حاضر نیز ممکن است مانعی برای نشان دادن اثر درمانی واقعی لیزر در BMS بوده باشد، چرا که میزان کاهش در شدت و مدت سوزش دهان و همچنین درصد بهبودی افراد در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. این احتمال وجود دارد

ساعت کاهش در مدت سوزش در پایان دوره پیگیری نسبت به ابتدای درمان مشاهده شد. اگرچه میانگین کاهش در شدت و مدت زمان سوزش در شبانه روز در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ولی تفاوت بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میانگین درصد بهبودی افراد در پایان دوره پیگیری نسبت به ابتدای درمان در گروه تجربی ۸۱ درصد و در گروه کنترل ۷۰ درصد بود. علی‌رغم بهبود بیشتر مشاهده شده در گروه تجربی، تفاوت بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. به طور کلی نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که درمان توام سیتالوپرام و لیزر کم‌توان و نیز درمان توام سیتالوپرام و لیزر پلاسبو، هر دو در بهبود شدت و مدت زمان سوزش دهان در بیماران مبتلا به BMS مؤثر هستند، اما در مقایسه این دو روش با یکدیگر تفاوت آماری قابل توجهی مشاهده نشد. شدت سوزش و مدت زمان سوزش دهان در شبانه روز در پایان هر هفته از درمان و در طی دوره سه ماهه پیگیری هیچ تفاوت قابل توجهی بین دو گروه تجربی و کنترل نشان نداد.

لیزرهای کم‌توان اثرات ثابت شده‌ای در کاهش درد و درمان اختلالات عصبی در مطالعات پیشین نشان داده‌اند.^(۲۳-۲۶) با وجود این، در مطالعه حاضر اضافه کردن لیزر کم‌توان تأثیری فراتر از لیزر پلاسبو بر بهبود بیماران مبتلا به BMS که درمان دارویی سیتالوپرام دریافت می‌کردند نداشت. عدم تأثیر لیزر کم‌توان در مطالعه حاضر ممکن است به چند دلیل اتفاق افتاده باشد. اول این که بیماران هر دو گروه درمان دارویی با سیتالوپرام را دریافت کردند. با توجه به این که تمام بیماران مورد بررسی مبتلا به اختلال روانپزشکی افسردگی (۱۹ نفر) و اضطراب (۱ نفر) بودند، به نظر می‌رسد که انجام درمان روانپزشکی برای بیماران هر دو گروه منجر به بهبود چشم

قبلی است که نشان دادند درمان دارویی اختلال روانپزشکی با استفاده از بازدارنده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) در مبتلایان به سندرم سوزش دهان سبب کاهش علائم و بهبود بیماری می‌گردد.^(۱۶،۱۷) برخلاف نتایج این مطالعه، تعدادی از مطالعات پیشین موثر بودن درمان با لیزر کم توان را در بهبود علائم مبتلایان به سندرم سوزش دهان گزارش کرده‌اند. برای نمونه Kato و همکاران^(۳۱) از لیزر کم توان با طول موج ۷۹۰ nm به صورت یک بار در هفته و به مدت سه هفته متوالی استفاده و گزارش کردند که شدت سوزش در پایان درمان با لیزر به صورت قابل توجهی از ابتدای مطالعه کمتر بود. dos Santos و همکاران^(۳۲) در یک مطالعه Case Series ۱۰ بیمار مبتلا به BMS را تحت درمان با لیزر کم توان دیود با طول موج ۶۶۰nm قرار دادند. تمامی بیماران بهبود در شدت سوزش را در تمام جلسات درمان گزارش کردند که این کاهش تا حداکثر ۵۰ درصد در جلسه آخر اتفاق افتاد. Yang و همکاران^(۳۳) تعداد ۱۷ بیمار مبتلا به BMS را تحت درمان با لیزر کم توان دیود با طول موج ۸۰۰nm قرار دادند. پس از اتمام دوره درمان، کاهش ۴۷/۶ درصدی در معیار VAS مشاهده شد. همچنین پس از ۱۲ ماه پیگیری، ثبات نتیجه درمان گزارش شد. مهم‌ترین محدودیت ما حجم نمونه اندک در گروه‌های لیزر و پلاسبو بود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی از حجم نمونه بالا استفاده شود و اثر مطلق لیزر درمانی با درمان دارویی در بیماران مبتلا به BMS مقایسه گردد. تغییر طول موج و سایر پارامترهای لیزر نیز ممکن است در بالابردن درصد بهبودی در مبتلایان به BMS موثر باشد و مطالعات بیشتر در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

که در صورت تکرار این تحقیق با حجم نمونه بالا، نتایج به دست آمده از لحاظ آماری معنی‌دار شود. عامل دیگری که می‌تواند در عدم برتری لیزردرمانی نسبت به لیزر پلاسبو نقش داشته باشد، طول موج لیزر به کار رفته و پارامترهای مربوط به لیزر از جمله طول موج، انرژی، دانسیته انرژی، مدت تابش و نحوه تابش لیزر می‌باشد. با تغییر پارامترهای لیزر در مطالعات بعدی ممکن است نتایج متفاوتی به دست آید.

در مطالعه حاضر در پایان دوره پیگیری بیماران (T7)، شدت و مدت زمان سوزش نسبت به حالت بلافاصله بعد از پایان لیزر درمانی (T4) تغییر چندانی نداشت. به طور متوسط شدت درد بین پایان دوره لیزر و پایان دوره پیگیری در گروه تجربی ۰/۲ واحد در معیار VAS کاهش و در گروه کنترل ۰/۳ واحد افزایش یافت. وجود تغییرات اندک در فاصله زمانی بین پایان لیزر درمانی و پایان دوره پیگیری ممکن است به دلیل استفاده از درمان دارویی در طی دوره پیگیری یا به دلیل ثبات اثر پلاسبو در درمان BMS باشد. Kato و همکاران^(۳۱) بیان کردند که پس از ۶ هفته پیگیری، درصد بهبودی مبتلایان به BMS که تحت لیزر درمانی قرار گرفته بودند از ۸۰/۴ درصد در پایان درمان به ۶۳/۴ درصد کاهش پیدا کرد، ولی در مقایسه آماری این مقادیر تفاوت معنی‌داری گزارش نشد. در مطالعه dos Santos و همکاران^(۳۲) پس از ۳ ماه و در مطالعه Yang و همکاران^(۳۳) پس از ۱۲ ماه پیگیری ثبات نتایج درمانی گزارش شد.

تاکنون مطالعه‌ای که درمان توام دارویی و لیزر کم توان را در مبتلایان به سندرم سوزش دهان بکار برده باشد انجام نشده است و به همین دلیل مقایسه مستقیم یافته‌های این مطالعه با مطالعات پیشین امکان پذیر نمی‌باشد. نتایج به دست آمده در این مطالعه مشابه با تعدادی از مطالعات

نتیجه گیری

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر به نظر می‌رسد داروی سیتالوپرام در کاهش شدت و مدت زمان سوزش دهان در بیماران مبتلا به BMS موثر است. اضافه کردن لیزر کم توان به روند درمان با سیتالوپرام، تأثیری فراتر از پلاسبو در کاهش علائم بیماران مبتلا به BMS ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجویی به شماره ۵۳۳ از دانشکده دندانپزشکی مشهد می‌باشد. بدین وسیله از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی را برای انجام این پژوهش فراهم نمودند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

منابع

1. Savage NW, Boras VV, Barker K. Burning mouth syndrome: Clinical presentation, diagnosis and treatment. *Aus J Dermatol* 2006; 47(2): 77-83.
2. Netto FOG, Diniz IMA, Grossmann SMC, de Abreu MHNG, do Carmo MAV, Aguiar MCF. Risk factors in burning mouth syndrome: Case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig* 2011; 15(4): 571-5.
3. Greenberg MS, Glick M, Ship J. *Burket's Oral Medicine*. 11th ed. Spain: BC Decker Inc; 2008. P. 284-5.
4. Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: Overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(4): 275-91.
5. Klasser GD, Fischer DJ, Epstein JB. Burning mouth syndrome: Recognition, understanding, and management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2008; 20(2): 255-71.
6. Baharvand MAR, Nasrin% A Bakhtiari, Sedighe. Review article of Burning mouth syndrome (BMS). *J Dent Sch Shahid Beheshti Univ Med Sci* 2010; 28(3): 172-9.
7. Charleston IV L. Burning mouth syndrome: A review of recent literature. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(6): 1-9.
8. Balasubramaniam R, Klasser G, Delcanho R. Separating oral burning from burning mouth syndrome: Unravelling a diagnostic enigma. *Aust Dent J* 2009; 54(4): 293-9.
9. Borelli V, Marchioli A, Di Taranto R, Romano M, Chiandussi S, Di Lenarda R, et al. Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: A pilot study. *Oral Dis* 2010; 16(4): 365-74.
10. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002; 99(1): 41-7.
11. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 2005; 115(3): 332-7.
12. Al Quran FA. Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(3): 339-44.
13. Carison CA, Miller CS, Reid KI. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain* 2000; 14(1): 59-64.
14. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: A randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004; 108(1): 51-7.
15. Hens MJ, Alonso-Ferreira V, Villaverde-Hueso A, Abaitua I, Posada de la Paz M. Cost-effectiveness analysis of burning mouth syndrome therapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012; 40(2): 185-92.
16. Maina G, Vitalucci A, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: A single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(1): 38-43.
17. Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, Onodera M, Kitagawa Y. An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107(1): 6-11.
18. Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(10): 1075-85.
19. Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: Adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3(1): 22-7.
20. Ebrahimi H, Pourshahidi S, Tadbir AA. The effect of citalopram and colonazepam on burning mouth syndrome. *Shiraz Univ Dent J* 2009; 9(1): 31-4.
21. Miller A, Miller I, Kurnatowska A, Rabe-Jabłońska J. The Burning Mouth Syndrome (BMS) alleviation after treatment with Citalopram in BMS patients with associated anxiety or depressive disorders or without mental health problems. *Postępy Psych Neur* 2004; 13(3): 201-14.

22. de Souza FT, Teixeira AL, Amaral TM, dos Santos TP, Abreu MH, Silva TA, et al. Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res* 2012; 72(2): 142-6.
23. Zinman LH, Ngo M, Ng ET, Nwe KT, Gogov S, Bril V. Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy: A controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27(4): 921-4.
24. Kemmotsu O, Sato K, Furumido H, Harada K, Takigawa C, Kaseno S, et al. Efficacy of low reactive-level laser therapy for pain attenuation of postherpetic neuralgia. *Laser Ther* 1991; 3(2): 71-5.
25. Ahrari F, Madani AS, Ghafouri ZS, Tunér J. The efficacy of low-level laser therapy for the treatment of myogenous temporomandibular joint disorder. *Lasers Med Sci* 2014; 29(2): 551-7.
26. Bayani S, Rostami S, Ahrari F, Saeedipouya I. A randomized clinical trial comparing the efficacy of bite wafer and low level laser therapy in reducing pain following initial arch wire placement. *Laser Ther* 2016; 25(2): 121-9.
27. Rochkind S, Drory V, Alon M, Nissan M, Ouaknine GE. Laser phototherapy (780 nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg* 2007; 25(5): 436-42.
28. Tezel A, Kara C, Balkaya V, Orbak R. An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd: YAG laser versus medication. *Photomed Laser Surg* 2009; 27(1): 101-6.
29. Moritz A, Beer F, Goharkhay K, Schoop U, Strassl M, Verheyen P, et al. Oral laser application: 1st ed. Berlin: Quintessence; 2006. P. 523-9.
30. Spanemberg JC, Rodríguez de Rivera Campillo E, Salas EJ, López López J. Burning mouth syndrome: Update. *Oral Health Dent Manag* 2014; 13(2): 418-24.
31. Kato IT, Pellegrini VD, Prates RA, Ribeiro MS, Wetter NU, Sugaya NN. Low-level laser therapy in burning mouth syndrome patients: A pilot study. *Photomed Laser Surg* 2010; 28(6): 835-9.
32. dos Santos Lde F, Carvalho Ade A, Leao JC, Cruz Perez DE, Castro JF. Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A case series. *Photomed Laser Surg* 2011; 29(12): 793-6.
33. Yang HW, Huang YF. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg* 2011; 29(2): 123-5.
34. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, Maggiore C, Ripari M. The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Ann Stomatol (Roma)* 2010; 1(1): 14-8.
35. dos Santos Lde F, de Andrade SC, Nogueira GE, Leao JC, de Freitas PM. Phototherapy on the treatment of burning mouth syndrome: A prospective analysis of 20 cases. *Photochem Photobiol* 2015; 91(5): 1231-6.
36. Arbabi-Kalati F, Bakhshani NM, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent* 2015; 7(4): 524-7.
37. Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, Gambino A, Cabras M, Romagnoli E, et al. A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci* 2016; 31(4): 811-6.
38. Tunér J, Hode L. *The Laser Therapy Handbook*. 1st ed. Grangesberg: Prima Books; 1999. P. 326.
39. Madani AS, Ahrari F, Nasiri F, Abtahi M, Tunér J. Low-level laser therapy for management of TMJ osteoarthritis. *CRANIO* 2014; 32(1): 38-44.
40. Kuten-Shorrer M, Kelley J, Sonis S, Treister N. Placebo effect in burning mouth syndrome: A systematic review. *Oral Dis* 2014; 20(3): 1-6.