

## بررسی میزان موفقیت درمان پیگمانتاسیون ملانین لثه توسط کرایوتراپی (نیترژن مایع)

دکتر احمد مقاره عابد\*، دکتر فرانک ربیعی\*\*

### چکیده

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه ارزیابی میزان موفقیت درمان پیگمانتاسیون لثه با روش کرایوتراپی به کمک نیترژن مایع بود. مواد و روشها: این تحقیق بصورت کارآزمایی بالینی انجام و جهت مطالعه ۲۰ بیمار (۱۰ مرد و ۱۰ زن) با محدوده سنی ۱۵ تا ۴۴ سال انتخاب شدند. از آنجا که پیگمانتاسیون لثه اکثراً بصورت قرینه است، از یک طرف فک به عنوان شاهد و از طرف مقابل به عنوان آزمون استفاده شد. درمان به کمک نیترژن مایع و با استفاده از یک گوش پاک کن کتانی انجام می‌شد. بیماران شرکت کننده در مطالعه سپس به مدت ۶ تا ۲۰ ماه، تحت پیگیری قرار گرفتند و قسمت‌های شاهد و آزمون با یکدیگر مقایسه شدند. این مقایسه به کمک دو روش کیفی و کمی انجام پذیرفت. روش کیفی از طریق نظرخواهی از سه سنجشگر صورت گرفت و روش کمی با استفاده از آنالیزهای رنگ RGB و CMYK توسط نرم‌افزار فتوشاپ انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌های حاصل از روش کیفی بیانگر آن بودند که در تمامی بیماران قسمتهای آزمون و شاهد با یکدیگر اختلاف داشتند. در ۴۰٪ موارد این تفاوت زیاد، در ۵۰٪ موارد متوسط و در ۱۰٪ موارد کم بود. نتایج حاصل از آنالیزهای رنگ RGB و CMYK مشخص کننده آن بود که در سمت آزمون، رنگ‌های قرمز، آبی، سبز، فیروزه‌ای و سیاه نسبت به سمت شاهد روشنتر شده بودند. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد کرایوتراپی برای درمان پیگمانتاسیون ملانوتیک لثه روش موفق و مؤثری است.

کلید واژگان: پیگمانتاسیون لثه، کرایوسرجری، کرایوتراپی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۲/۱۴ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۴/۱/۳۰ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۸۴/۲/۱۷

### مقدمه

مخاطی است. پیگمانتاسیون لثه یک حالت فیزیولوژیک است و وجود آن پاتوژیک محسوب نمی‌شود ولی برای بسیاری از افراد بویژه خانمها از نظر زیبایی مشکل‌زا است و به همین دلیل روشهای مختلفی جهت برداشت آن تا به حال پیشنهاد شده است که از بین آنها می‌توان به کاربرد لیزر، پیوند لثه، برداشت نسج لثه توسط فرز و کرایوتراپی اشاره کرد. (۱) روش کرایوتراپی در درمان ضایعات دهانی بسیاری استفاده می‌شود که از جمله آنها می‌توان به آدنوم سباسوم، آنژیو ادم، لکوپلاکیا و نیز تسکین درد در اگزودرما پیگمانتوزوم و تومورهای متاستاتیک اشاره کرد. (۲) همچنین بسیاری معتقدند که این روش جهت درمان و

رنگ لثه و مخاط دهان تحت تأثیر عوامل متعددی نظیر نحوه خورسائی، ضخامت و درجه کراتینیزه بودن اپی‌تلیوم و حضور سلول‌های پیگمانته است. رنگ لثه در میان افراد مختلف متفاوت است و به نظر می‌رسد با پیگمانتاسیون پوست در ارتباط است. پیگمانتاسیون لثه به صورت یک تغییر رنگ منتشر و ارغوانی پررنگ و یا بصورت لکه‌های نامنظم قهوه‌ای و قهوه‌ای روشن دیده می‌شود. این حالت در لثه باکال شیوع بیشتری دارد و غالباً به صورت قرینه و پایدار است. (۱) ملانین که یک پیگمان قهوه‌ای رنگ غیرمشتق از هموگلوبین است مسئول پیگمانتاسیون طبیعی پوست، لثه و سایر غشاهای

هیچگونه عود مجددی از پیگمانتاسیون مشاهده نشد. (۷)  
 Kawashima در سال ۲۰۰۳ به کمک لیزر Er:YAG با توان  
 ۲۷ تا ۵۴ میلی ژول با فرکانس ۲۰ تا ۳۰ هرتز به همراه اسپری  
 آب نواحی ملانوتیک لثه را در پنج بیمار مورد ارزیابی قرار داد.  
 پیگیری نواحی درگیر شده طی یک هفته، یکماه و سه ماه  
 مورد ارزیابی قرار گرفت. هیچگونه عود پس از پایان درمان  
 مشاهده نشد. (۸).

اولین اثر ثبت شده در زمینه استفاده از سرما برای مقاصد  
 درمانی به ۲۵۰۰ سال پیش از میلاد مسیح باز می‌گردد. در  
 یکی از نوشته‌های مربوط به مصر باستان به استفاده از سرما به  
 عنوان عاملی ضد درد و التهاب نام برده شده است. همچنین  
 بقراط نیز استفاده از کیسه یخ را جهت تسکین موضعی  
 دردهای ناشی از جراحی و مفاصل و بیماریهای استخوان  
 توصیه نموده است. (۹)

اثرات تخریبی ناشی از سرما نیز مدت‌هاست که شناخته شده  
 است. اولین تجربه در این زمینه توسط Hunter در ۱۷۷۷  
 صورت گرفت.

وی مشاهده نمود که اعمال موضعی سرما بر روی تاج خروس  
 به استاز عروقی و نکروز بافتی منجر می‌شود و با برطرف شدن  
 آن بهبودی در نسج مشاهده می‌شود. (۸)

با پیشرفت توانایی‌های فنی و تکنولوژیک کرایوتراپی، نیز قدم  
 به عرصه‌های جدید گذاشت. هوای مایع ( $^{\circ}\text{C} -196$ ) در سال  
 ۱۸۷۷ و هلیوم مایع ( $^{\circ}\text{C} -269$ ) در سال ۱۹۰۸ برای اولین بار  
 تولید شدند. (۱۰)

Gehardt در سال ۱۸۸۵ از کرایوتراپی جهت درمان سل  
 پوستی استفاده نمود و Wite نیز در ۱۸۹۹ جهت درمان لوپوس  
 اریتماتوز از سوآپ آغشته به هوای مایع بهره گرفت. امروزه با  
 پیشرفت تکنولوژی و با استفاده از دستگاههای جدید روش‌های  
 انجامد پیشرفت بسیاری نموده‌اند و کاربرد کرایوتراپی و  
 کرایوسرجری دامنه وسیعی یافته و از آن در رشته‌های پوست،

تشخیص ضایعاتی چون بازال سل کارسینوما (BCC)، اسکواموس  
 سل کارسینوما (SCC)، کاپوزی سارکوما، عفونتهای ویروسی و  
 پیوژنیک گرانولوما قابل استفاده می‌باشد. (۲)

Bolden و Dumment در ۱۹۶۳ از روش ژنژیکتومی برای  
 حذف نواحی ملانوتیک لثه استفاده کردند. در ۶۶٪ افراد  
 شرکت کننده در این مطالعه پیگمانتاسیون پس از گذشت ۳۳  
 روز عود نمود و در ۳۴٪ باقیمانده تا ۳۱ روز بعد از عمل هیچ  
 تغییری مشاهده نشد. (۳)

Farnoush در سال ۱۹۹۰ از روش جراحی د – اپی‌تلیزاسیون  
 (De – epithelization) به کمک فرز استفاده نمود. در طی این  
 مطالعه ۲۰ بیمار مورد جراحی قرار گرفتند و هر کدام به مدت  
 ۲۰ ماه پیگیری شدند. در ۱۰٪ از بیماران عود پیگمانتاسیون  
 مشاهده شد. (۴)

Taheri و Tamizi در سال ۱۹۹۶ از دو روش پیوند  
 thickness و Full thickness برای درمان نواحی ملانوتیک  
 بهره گرفتند. پیگیریهای انجام شده به مدت ۴ تا ۵ سال بیانگر  
 آن بود که در ۱۰ ناحیه‌ای که در آنها از پیوند Full thickness  
 استفاده شده بود هیچ موردی از عود مشاهده نشد ولی در روش  
 Partial thickness در ۱۰ درصد موارد عود مجدد  
 پیگمانتاسیون مشاهده گردید. (۵)

Bergamaschi در سال ۱۹۹۳ از روش ژنژیوکتومی برای حذف  
 نواحی پیگمانته لثه استفاده نمود. در این مطالعه که بر روی ۵  
 بیمار سفیدپوست صورت گرفت، دو بیمار پس از یک سال و  
 نیم و سه بیمار پس از گذشت سه سال از درمان عود  
 پیگمانتاسیون از خود نشان دادند. (۶)

Atsawasuan در سال ۲۰۰۰ به کمک لیزر Nd:YAG نواحی  
 ملانوتیک لثه را در چهار بیمار حذف نمود. قدرت لیزر در این  
 مطالعه به میزان: ۲ وات، ۱۰۰ میلی ژول تنظیم شده بود. در  
 این تحقیق تمامی نواحی پیگمانته بطور کامل برداشته شدند و  
 در پیگیری صورت گرفته پس از گذشت ۱۱ تا ۱۳ ماه

چشم پزشکی، جراحی عمومی، گوش، حلق، بینی و . . . استفاده می‌شود. (۱۱)

متخصصین پوست برای درمان ضایعات پوستی نظیر هماتریوم، تالانژکتازی و زگیل‌ها از اسپری نیتروژن مایع و یا دی اکسید کربن جامد استفاده می‌کنند. (۹). در گوش، حلق، بینی جهت برداشتن لوزه‌ها و ضایعات خوش‌خیم و همچنین دستکاری شاخک تحتانی بینی از کرایوسرجری استفاده می‌شود. در رشته جراحی عمومی نیز جهت حذف هیپرتروفی پروستات و نئوپلاسم‌های آن می‌توان از کرایوسرجری استفاده نمود. (۱۲)

استفاده از کرایوسرجری بویژه در جراحی‌های ناحیه دهان که دارای غشاء مخاطی مرطوبی است توصیه می‌شود. (۷) اولین موارد کاربرد کرایوسرجری در محیط دهان آزمایش‌هایی بود که جهت مطالعه نئوپلاسم‌های لب و دهان توسط Gage صورت گرفت. (۱۳)

Paswillo در سال ۱۹۷۱ معالجه کارسینوم‌های مختلف دهان به کمک کرایوترابی را با سایر روش‌های معمول مقایسه نمود و ارجحیت این روش را نسبت به روش‌های دیگر نشان داد. وی چنین نتیجه گرفت که در طی کرایوسرجری حتی اگر غضروف، استخوان و عروق خونی بزرگ هم گرفتار شوند، پس از جایگزینی سلول‌های مرده می‌توانند خود را مجدداً سازماندهی نموده و وظایف خود را انجام دهند. امروزه تأثیر کرایوسرجری به درمان ضایعات ماقبل بدخیمی دهان به وضوح مورد تأیید قرار گرفته است. (۱۴، ۹) Haim در ۱۹۹۱ از کرایوسرجری جهت برداشت نواحی ملانوتیک لثه استفاده نمود.

در این مطالعه از کرایوپروب و گاز متسع شده که تا  $(-81^{\circ}\text{C})$  سرد شده بود به مدت ۱۰ ثانیه برای هر ناحیه استفاده شد. پیگیری انجام شده در طی ۳ سال که از درمان گذشته بود بیانگر آن بود که تغییر عمده‌ای در هیچ یک از ۵ بیمار مشاهده نشد بود. (۱۵)

Chin-Jhyeh نیز در ۱۹۹۸ طی مطالعه‌ای از کرایوترابی به کمک گوش پاک کن و نیتروژن مایع جهت درمان نواحی ملانوتیک لثه ۲۰ بیمار استفاده نمود. برای هر ناحیه پیگمانته عمل انجماد به مدت ۱۰ تا ۲۰ ثانیه انجام شد و در طی یک دوره پیگیری که از ۳ ماه تا ۲ سال متغیر بود هیچ موردی از عود پیگمانتاسیون مشاهده نشد. (۱۶)

هدف از این مطالعه تعیین کارایی کرایوترابی (نیتروژن مایع) با توجه به مزایای متعدد آن از قبیل سهولت عمل، عدم نیاز به بی‌حسی، فقدان خونریزی، مشکلات ناچیز بعد از عمل و همچنین بهبودی متعاقب آن در حذف پیگمانتاسیون فیزیولوژیک لثه و همچنین هزینه پایین آن می‌باشد.

### مواد و روشها

این تحقیق بصورت کارآزمایی بالینی انجام پذیرفت. جهت مطالعه ۲۰ بیمار (۱۰ مرد و ۱۰ زن) با محدوده سنی ۴۴-۱۵ سال که همگی دارای پیگمانتاسیون فیزیولوژیک ملانین لثه به صورت قرینه بودند و از رنگ لثه‌های خود شکایت داشتند انتخاب شدند.

افراد شرکت کننده در این مطالعه همگی دارای پیگمانتاسیون فیزیولوژیک ملانین به صورت قرینه بودند و در محدوده سنی ۱۵ تا ۴۴ سال قرار داشتند. مطالعه به صورت تجربی (Experimental) و طرح آن به صورت کارآزمایی بالینی (Clinical trial) انجام گرفت. هیچکدام از بیماران به بیماری سیستمیک خاصی مبتلا نبودند. جهت درمان از نیتروژن مایع ( $196^{\circ}\text{C}$ -) و گوش پاک کن کتان استفاده شد. درمان تنها در یک سمت صورت گرفته و از طرف مقابل به عنوان شاهد استفاده شد. نواحی تحت درمان قرار گرفته، ۱ تا ۲ دقیقه قبل از شروع کار توسط اسپری زایلوکائین ۱۰٪ بصورت موضعی بی‌حس شدند.

سپس گوش پاک کن تحتانی آغشته به نیتروژن مایع به مدت

ارزیابی بدین صورت بود که ابتدا ده نقطه به صورت تصادفی در سمت آزمون انتخاب شده سپس قرینه آن در سمت شاهد مشخص می‌شد. سپس آنالیز رنگ بین این دو نقطه صورت می‌گرفت. جهت مقایسه کلی بین دو گروه شاهد و آزمون، از آزمون T (T-test) استفاده شد.

### یافته‌ها

در ارزیابی کیفی هر سه سنجشگر بیان کردند که در همه بیماران سمتهای آزمون و شاهد متفاوت هستند. تعداد ۲ نفر از سنجشگران موفقیت درمان را کم و ۸ نفر از سنجشگران میزان پیگمانتاسیون لثه را زیاد می‌دانستند. (جدول ۱)

جدول ۱- توزیع پاسخ‌های سنجشگران در مورد تفاوت سمت‌های آزمون و شاهد

	کم	متوسط	زیاد	جمع
تعداد	۲	۱۰	۸	۲۰
درصد	۱۰	۵۰	۴۰	۱۰۰

براساس ارزیابی آنالیز رنگها به کمک نرم‌افزار فتوشاپ، سیستم رنگ RGB و CMYK به ترتیب در سمت‌های آزمون و شاهد بصورت میانگین نشان داده شده‌اند. (نمودارهای ۱ و ۲) شکل ۱، نمای لثه همراه با پیگمانتاسیون فیزیولوژیک ملانین بدون درمان و شکل ۲، نمای همان لثه ۲۰ ماه بعد از درمان را نشان می‌دهد.

### بحث

روش به کار رفته در این تحقیق برای درمان پیگمانتاسیون لثه، پیش از این توسط Haim (۱۹۹۲) و Chin-Jyh (۲۰۰۰) نیز مورد استفاده قرار گرفته بود. (۱۶، ۱۵)

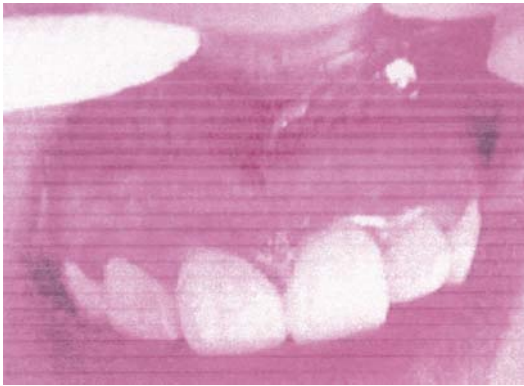
۲۰ ثانیه بر روی ناحیه مورد نظر کشیده شد و برای هر ناحیه این عمل ۵ بار تکرار شد.

بیماران در فواصل زمانی ۳، ۶، ۱۲ و ۲۰ ماه جهت معاینه مجدد فرا خوانده شدند. لازم به ذکر است که سه نفر از بیماران پس از یک سال مراجعه نمودند ولی چون در سه بیمار فک‌های بالا و پایین هر دو تحت درمان قرار گرفته بودند جامعه آماری همان ۲۰ نفر در نظر گرفته شد. بیماران در طی درمان هیچ گونه درد، التهاب و یا عفونت پس از درمان را مشاهده نمودند. در این مطالعه جهت نگهداری نیتروژن مایع از یک فلاسک چای استفاده شد که می‌توانست نیتروژن مایع را تا ۴۸ ساعت نگهداری نماید.

جهت مقایسه دو قسمت شاهد و آزمون از دو روش کیفی و کمی استفاده شد. در روش کیفی از آنجا که زیبایی امری است سلیقه‌ای، از نظرات سه نفر سنجشگر استفاده شد که همگی آنها ملانین پیگمانتاسیون فیزیولوژیک را به خوبی می‌شناختند. هر کدام از این سه نفر به طور جداگانه بیماران را معاینه نموده و نتایج را در پرسشنامه‌هایی که بدین منظور تهیه شده بود ثبت نمودند.

نحوه ارزیابی بدین صورت بود که برای هر بیمار نظر غالب افراد در نظر گرفته می‌شد. اگر در مواردی نظرات سه سنجشگر با یکدیگر متفاوت بود از نظر فرد چهارم در مورد آن بیمار استفاده می‌شد.

در روش کمی از بیماران قبل و پس از درمان فتوگرافی دیجیتالی تهیه می‌شد. به هنگام تهیه این عکس‌ها سعی بر آن بود که شرایط برای تمامی بیماران یکسان باشد. سپس جهت مقایسه دو سمت شاهد و آزمون از نرم‌افزار فتوشاپ بهره گرفته شد. به کمک این نرم‌افزار از آنالیزهای رنگ RGB و CMYK جهت مقایسه استفاده شد. سیستم رنگ CMYK شامل رنگ‌های فیروزه‌ای - ارغوانی - زرد - سیاه و سیستم RGB شامل رنگ‌های قرمز - سبز و آبی می‌باشد. نحوه

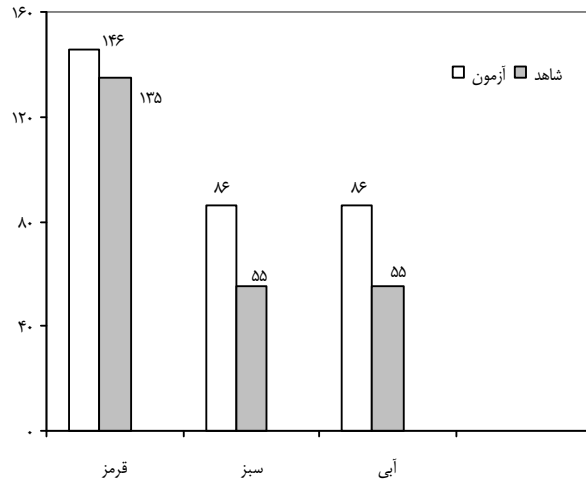


شکل ۲ - تصویر لثه ۲۰ ماه پس از درمان

لیکن در این مطالعه جهت بررسی دقیق تر نتایج حاصل از درمان از دو روش کمی و کیفی برای اولین بار بهره گرفته شد. روش کمی مورد استفاده در این تحقیق (استفاده از نرم افزار فتوشاپ) برای نخستین بار بکار گرفته شد که این امر دقت بالاتر نتایج حاصل از این بررسی را سبب می شود. همچنین مدت پیگیری نتایج درمان در این مطالعه، برای تمامی بیماران، ۲۰ ماه بود که این امر نیز از جمله نقاط قوت این تحقیق نسبت به تحقیقات مشابه است.

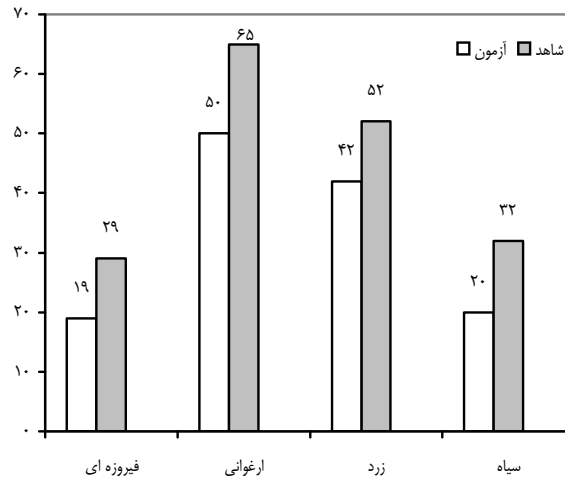
نتیجه حاصل از این مطالعه با نتایج بدست آمده از تحقیقات Haim (۱۹۹۱) و Chin-Jyh (۲۰۰۰) مطابقت داشته و بیانگر آن است که استفاده از کرایوتراپی در درمان پیگمانتاسیون لثه روشی موفق محسوب شده و عود پیگمانتاسیون پس از درمان در این روش بسیار کم می باشد. (۱۶،۱۵) سایر روشهای درمان پیگمانتاسیون لثه نظیر ژنژیوتومی و داپتیلیزاسیون از درصد موفقیت خوبی برخوردار نبوده، میزان عود پیگمانتاسیون در این روشها زیاد است. (۹،۷،۶) بنابراین استفاده از کرایوتراپی نسبت به روشهای مذکور ارجح می باشد.

دو روش پیوند اتوگرفت لثه و لیزر نیز با میزان موفقیت بالایی گزارش شده اند و عود پیگمانتاسیون در آنها بسیار ناچیز بوده است که از این نظر مشابه با کرایوتراپی می باشند. (۵) لیکن



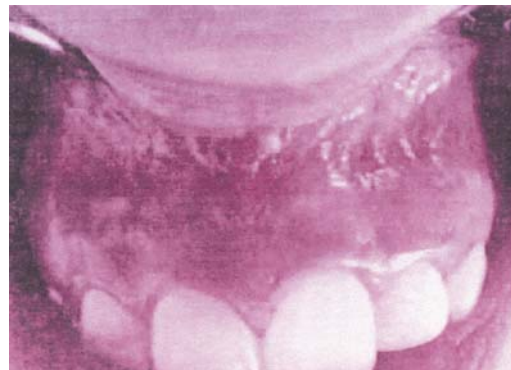
نمودار ۱- میانگین کل درجه رنگ سمتهای آزمون و شاهد در

افراد مورد مطالعه در سیستم RGB



نمودار ۲- میانگین کل درجه رنگ سمتهای آزمون و شاهد در

افراد مورد مطالعه در سیستم CMYK



شکل ۱ - لثه درمان نشده

### پیشنهادات

- با توجه به نتایج مشابه که از دو روش درمان کرایوتراپی و استفاده از لیزر در درمان پیگمانتاسیون لثه بدست آمده، پیشنهاد می‌شود در یک مطالعه میزان موفقیت این دو روش با یکدیگر مقایسه شود.

- پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی مدت زمان پیگیری نتایج حاصل از درمان افزایش یابد تا بتوان نتایج تأثیرات طولانی مدت این روش درمانی را بهتر و دقیق‌تر ارزیابی نمود.

- با توجه به دقت بالا و سهولت کاربرد نرم‌افزار فتوشاپ پیشنهاد می‌شود در سایر مطالعاتی که در زمینه زیبایی صورت می‌گیرد نیز از این نرم‌افزار استفاده شود.

روش کرایوتراپی نسبت به لیزر در درمان پیگمانتاسیون لثه، در مطالعات صورت گرفته نظیر مطالعه Atsawasuan (۲۰۰۰) و Kawa shina (۲۰۰۲) با مدت زمان پیگیری کوتاه‌مدتی (حداکثر یکسال) همراه بوده است. بنابراین میزان تأثیر این روش در درازمدت هنوز به خوبی مشخص نگردیده است. (۸،۷)

### نتیجه‌گیری

از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که روش کرایوتراپی در درمان پیگمانتاسیون لثه روشی مؤثر در تسهیل رضایت بیمار از نظر زیبایی محسوب شده و مزایای متعددی نظیر سهولت در عمل، نیاز مختصر به بی‌حسی، فقدان خونریزی و مشکلات ناچیز عمل، هزینه اندک و حذف کامل پیگمانتاسیون را می‌توان برای این روش برشمرد.

### References

1. Carranza F, Itoiz ME: The Gingiva. In: Carranza F, Newman M: Clinical Periodontology. 9th Ed. WB Saunders Co. 2002; Chap 1:20-21.
2. Yeh CJ: Cryosurgical treatment of melanin-pigmented gingival. J Oral Surg Oral Pathol 1988; 86:660-62.
3. Bolden H, Dumment M: Treatment of melanin pigmented gingival with gingivectomy. J Clin Periodontal 1991;81: 221-27.
4. Farnoosh A: Treatment of melanin pigmentation and discoloration for esthetic purpose. J Perio Rest Dent 1990; 10:313-18.
5. Tamizi M, Taheri M: Treatment of server physiologic gingival pigmentation with free gingival autograft. J Quint Int 1996;27:555-58.
6. Brgamashi S: Repigmentation of gingiva following surgical injury. J Periodontal 1993;57:48-50.
7. Atsawasuan PH, Greethong K: Treatment of gingival hyperpigmentation for esthetic purposes by Nd:YAG laser. J Clin Periodontal 2000;71:315-21.
8. Kawa Shima Y, Aoki A: A Er:YAG laser treatment of gingival melanin pigmentation. J Clin Periodontal 2003;12: 245-48.
9. Albin RJ: Hand book of cryosurgery. 5th Ed. Marcol Dekar 1980;Chap4:345-500.
10. Grout MW, Moris GJ: The effect of low temperatures on biological system. 2nd Ed. Edward Arnold London Camp 1987;Chap 3: 273-80.
11. Amiold O: Andrew's disease of the skin clinical dermatology. 8th Ed. WB Saunders Co. 1990; Chap2:128-40.
12. Wolcott M: Ambulatory surgery and the basics of emergency surgery. 2nd Ed. Gage Andrew Camp 1988;Chap2: 128-48.
13. Leopared PJ: Cryosurgery and its application to oral surgery. J Oral Surg 1985;12:129-52.
14. Leopard PJ, Poswillo D: Practical cryosurgery for oral lesions. J Dental 1984;13:185-96.
15. Tal Haim: A novel cryosurgical technique for gingival depigmentation. J Am AC Derm 1991;24:

292-93.

16. Jhyeh CH: Treatment of gingival hyperpigmentation for esthetic purpose by Nd:YAG laser. J Clin Periodontal. 2000;71:315-21.