

لیزر pulsed dye در درمان ضایعات portwine stains: یک مقاله مروری

پدرام نورمحمدپور

گروه پوست، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

پدرام نورمحمدپور

تهران، خیابان حافظ، میدان وحدت اسلامی،

بیمارستان رازی

پست الکترونیک:

normohamad@razi.tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

ضایعات (PWS) portwine stains از شایع‌ترین مالفورماسیون‌های عروقی کودکانی به‌شمار می‌روند که بدون درمان، به تدریج افزایش رنگ و ضخامت پیدا کرده و تأثیر مخرب و عمیق روانی روی کودکان دارند. به همین دلیل و نیز به دلیل مقاوم شدن ضایعات به درمان با گذشت زمان، درمان زودرس اولیه این ضایعات اهمیت فراوانی دارد. لیزر Pulsed Dye Laser (PDL) در حال حاضر درمان انتخابی اولیه این ضایعات محسوب می‌شود. تقریباً در تمام جنبه‌های مربوط به درمان این ضایعات با لیزر PDL، اختلاف نظر و بعضاً داده‌های ضدونقیض در میان مطالعات مختلف یافت می‌شود. این موارد شامل نامشخص بودن تعداد بهینه جلسات درمان، سن مناسب شروع درمان، پارامترهای بهینه برای شروع درمان و روش‌های ممکن برای افزایش اثربخشی درمان با لیزر، عوارض احتمالی درمان و نحوه مواجهه با آن‌ها و نیز استفاده از روش‌های مختلف برای کاستن از ناراحتی بیمار حین درمان هستند. مقاله حاضر به جمع‌آوری و مرور مطالعات موجود در این زمینه پرداخته است.

کلیدواژه‌ها: لیزر، رنگ، Portwine Stains، اثربخشی، عوارض

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۰۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۲۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۶۳-۷۴

مقدمه

تا قبل از ۱۹۸۰ درمان خاصی برای این ضایعات وجود نداشت و لیزرهای اولیه دی‌اکسیدکربن^۵ و آرگون^{۶،۷} که عمدتاً از کلاس (continuous wave) [CW] و غیرپالسی بودند، تأثیر درمانی اختصاصی روی PWS نداشتند و عمدتاً با ایجاد اسکارهای شدید در محل درمان همراه بودند^۸. در نهایت با ابداع لیزر (pulsed dye laser [PDL]) درمان این ضایعات تحولی اساسی پیدا کرد و هم‌اکنون این لیزر درمان انتخابی ضایعات PWS محسوب می‌شود^۹. در حال حاضر ۵۹۵ نانومتر پراستفاده‌ترین طول موج لیزر برای درمان PWS است؛ اما اخیراً مشخص شده است که دو طول موج دیگر یعنی ۹۴۰ نانومتر و ۱۰۰۵ نانومتر کاندیدهای بسیار خوبی برای درمان PWS به‌ویژه برای پوست‌های تیره‌تر یا ضایعات ضخیم‌تر با عروق عمقی‌تر هستند^{۱۰} و استفاده از آن‌ها ممکن است تحولی در درمان موارد مقاوم فعلی به PDL ایجاد کند.

ضایعات (PWS) portwine stain از شایع‌ترین مالفورماسیون‌های عروقی مادرزادی به‌شمار می‌روند و در مطالعات مختلف شیوع آن‌ها در حد ۳ تا ۵ در ۱۰۰۰ تولد زنده تخمین زده می‌شود^۱. مطالعات بافت‌شناختی، نشان داده‌اند که این ضایعات مرکب از عروق مویرگی با قطر بین ۱۰ تا ۱۵۰ میکرومتر بوده و عمدتاً در عمقی بین ۰/۳ تا ۰/۶ میلی‌متر از سطح پوست و در محدوده درم پایپلری قرار می‌گیرند^{۲،۳}. این ضایعات عمدتاً در هنگام تولد صورتی کمرنگ بوده و با گذشت زمان به تدریج به رنگ قرمز تیره تبدیل شده و ضخیم‌تر می‌شوند. در غالب موارد و به‌ویژه زمانی که PWSها در ناحیه سروگردن قرار داشته باشند، یک مسأله مهم زیبایی محسوب شده و می‌توانند تأثیر روانی مخربی بر روی کودک و خانواده وی داشته باشند و به همین علت درمان زودرس آن‌ها همواره توصیه شده است^۴.

پارامترهای لیزر PDL

انتخاب پارامترهای مناسب برای انجام لیزر به عواملی چون ظاهر و محل قرار گیری ضایعه PWS، تیپ پوستی فیتزپاتریک و همین طور سن بیمار بستگی دارد و به عبارتی برای هر بیمار بخصوص، منحصر به فرد خواهد بود. بر همین اساس اجماع کلی در خصوص پارامترهای بهینه برای گرفتن بهترین نتیجه در درمان ضایعات PWS وجود ندارد. آنچه مهم است انتخاب پارامترهای ایمن (و نه ممکن) در هر بیمار برای گرفتن بهترین نتیجه، ضمن به حداقل رساندن عوارض است. ایجاد پورپورا، نقطه پایانی درمان (Clinical end point) مناسب محسوب می شود^{۱۱} و شدت آن با میزان پاسخ درمانی مرتبط شده است.^۹ به طور معمول برای وارد ساختن صدمه گرمایی مناسب به عروق ضایعه PWS پهنای پالس در حد ۱-۱۰ میلی ثانیه پیشنهاد می شود^{۱۲}. با این حال اعتماد صرف به شدت پورپورا به عنوان معیار مناسب تنظیم پارامترهای لیزر خالی از خطر نیست. برای مثال در پهنای پالس‌های بالاتر از ۳ میلی ثانیه، ممکن است ایجاد پورپورا به Fluence‌های بالایی نیاز داشته باشد که ریسک بروز اسکار و سایر عوارض از جمله تغییرات در پیگمانتاسیون پوست را به دنبال داشته باشد. هم‌چنین ممکن است پورپورا در بیماران مبتلا به آنمی زمینه‌ای، به دلیل رقیق بودن هموگلوبین یا بیمارانی که زیر بیهوشی عمومی تحت درمان قرار می‌گیرند، به دلیل تغییرات وازوموتور که سبب کلاپس عروق کوچک می‌گردند، به خوبی مشخص نباشد^{۱۳}. به این موارد باید این نکته را هم اضافه کرد که ایجاد پورپورا لزوماً به معنای انسداد کامل عروق و پاسخ بالینی مناسب متعاقب آن نیست. در واقع نشان داده شده است که در مواردی، علی‌رغم ایجاد پورپورای مناسب با درمان PDL، جریان خون در ضایعات PWS ادامه دارد^{۱۴}. به علاوه چنین به نظر می‌رسد که در کودکان به‌ویژه زیر یکسال ممکن است پورپورای واضح علی‌رغم

تأثیر مناسب لیزر تشکیل نشود و در این گروه سنی، تیره شدن خفیف و گذرای ضایعه را می‌توان به عنوان end point مناسب در نظر گرفت^{۱۵}.

برای بررسی دقیق‌تر واکنش عروق PWS به لیزر PDL در مواردی از درموسکوپي بلافاصله بعد از لیزر استفاده شده است^{۱۶،۱۷}. یکی از این مطالعات^{۱۷} که از Spot size ۱۰ میلی‌متر استفاده کرده است، حداقل انرژی لازم برای محوشدن عروق زیر درموسکوپي (بدون ایجاد پورپورای فوری) را در حدود 0.5 ± 8 ژول با پهنای پالس ۱/۵ میلی‌ثانیه (محدوده ۹-۷ ژول) برآورد کرده است. در همین مطالعه گروه دیگری از بیماران با Spot size ۱۰ میلی‌متر و پهنای پالس ۰/۵ میلی‌ثانیه و با End point بالینی ایجاد پورپورای تیره فوری، درمان شده‌اند و انرژی لازم برای دستیابی به نتیجه، 0.4 ± 7.4 ژول (محدوده ۵/۶ تا ۸ ژول) برآورد شده است. نکته جالب میزان پاسخ نهایی است که در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است. میانگین درصد بهبودی ($22/06 \pm 42/4$) برای گروه اول و ($16/2 \pm 37/32$) برای گروه دوم بود؛ اما عوارض درمان در گروه اول ناچیز و در گروه دوم در حداقل سه بیمار هیپوپیگمانتاسیون و یک مورد هیپوپیگمانتاسیون محل لیزر ایجاد گردید.

در خصوص اثر لیزر PDL و پارامترهای مناسب در PWS، با استفاده از دستگاه V-Beam (Candela) شروع درمان با Spot Size ۷ میلی‌متر، Fluence ۱۱-۹ ژول بر سانتی‌متر مربع و پهنای پالس ۱/۵ یا ۳ میلی‌ثانیه نیز توصیه شده است^۱. هم‌چنین در یک مورد دیگر که روی ۲۷ بیمار در ایران انجام شده است، ۱۸ محقق از این پارامترها استفاده کرده‌اند: اندازه Spot ۷ میلی‌متر، Fluence ۹ تا ۱۳ ژول، پهنای پالس ۱/۵ و ۳ میلی‌ثانیه و خنک‌سازی DCD با زمان ۳۰ میلی‌ثانیه اسپری و ۲۰ میلی‌ثانیه تأخیر. در این مطالعه در حدود ۲۲٪ بیماران عوارض نسبتاً شدید شامل تاول، ایجاد زخم و کراست را تجربه کردند و

نتیجه اینکه اندازه spot بزرگتر، سرعت درمان بیشتر و عوارض کمتر را به همراه خواهد داشت. احتمالاً می‌توان نتیجه گرفت اولین fluence منجر به ایجاد پورپورای واضح، برای درمان مناسب محسوب می‌شود و افزایش بیشتر آن لزوماً به افزایش بهبودی منجر نشده و ریسک بروز عوارض را افزایش می‌دهد.^{۲۴} هم‌چنین برای بهینه‌سازی پارامترهای درمان، استفاده از بزرگترین اندازه spot در دسترس و انتخاب مناسب پهنای پالس مهم محسوب می‌شوند.^{۱۳ و ۲۵} بروز تغییراتی چون ایجاد رنگ خاکستری فلزی، چروک خوردگی پوست و از بین رفتن یکنواختی و براقی سطح آن باید به‌عنوان معیار صدمه غیراختصاصی به پوست محسوب شده و بلافاصله جهت کاهش میزان fluence، اصلاح خنک‌سازی و نیز پهنای پالس اقدام لازم انجام شود.^{۲۶}

تمهیداتی برای افزایش اثر درمانی PDL

میزان پاسخ‌دهی به درمان PWS با لیزر PDL هم‌چنان محدود باقی مانده است. برآورد شده است که تنها در حد ۲۰٪ ضایعات پاسخ تقریباً کامل (عالی) به درمان می‌دهند. در واقع به‌نظر می‌رسد حدود ۷۰٪ ضایعات PWS درمان‌شده با لیزر PDL، میزان ۵۰٪ یا بیشتر بهبودی را تجربه می‌کنند (شامل موارد پاسخ عالی و نسبی) و حدود ۳۰٪ موارد پاسخی ضعیف داشته یا اساساً ممکن است تغییری در آن‌ها ایجاد نشود.^{۲۷ و ۲۸}

یک نکته عمده در موفقیت درمان PWS با لیزر PDL، شروع هرچه زودتر درمان و ترجیحاً زیر یک‌سالگی است. در واقع به‌نظر می‌رسد در این سنین حداقل ۸۰٪ کودکان بیش از ۵۰٪ پاسخ در بهبودی ضایعات و آن هم با تعداد جلساتی کمتر از بالغین خواهند داشت.^{۲۴} این مسأله احتمالاً به کم‌تر بودن ضخامت پوست در کودکان، سطحی بودن شبکه عروقی PWS و لذا امکان تخریب بیشتر عروقی مربوط می‌شود. هم‌چنین تمهیداتی مانند گرم‌کردن اتاق حین درمان، ماساژ دادن ملایم ضایعه و بالأخره در مورد ضایعات

حداقل در یک مورد اسکار اتروفیک در محل درمان مورد توجه قرار گرفته است.

رابطه میزان fluence و صدمه اپیدرمال احتمالی تاحدی قابل پیش‌بینی است؛ اما یک مطالعه جالب با استفاده از دوربین‌های حرارتی فرورسرخ از این ارتباط تا حدی رمزگشایی کرده است.^{۱۹} این مطالعه نشان داده است که بدون خنک‌کنندگی مناسب، استفاده از fluence ۷ ژول با اندازه spot ۷ میلی‌متر و پهنای پالس ۱/۵ میلی‌ثانیه، دمای اپیدرم را به مرز ۴۵ درجه سانتی‌گراد و آستانه بروز عوارض می‌رساند. با استفاده از خنک‌کنندگی مناسب، می‌توان fluence را تا بیش از ۱۰ ژول (در این مطالعه تا ۱۲ ژول) بدون افزایش ریسک بروز عوارض افزایش داد. در این مطالعه از سیستم DCD با میزان ۳۰ میلی‌ثانیه پاشش اسپری کرایوژن و ۲۰ میلی‌ثانیه تأخیر استفاده شده است.

یک مطالعه ۱۰ ساله^{۲۰} و مطالعه دیگری بر روی ۲۶۱ بیمار و با استفاده از fluence‌های بین ۸-۱۴ ژول بر سانتی‌متر مربع بیان می‌دارند^{۲۱} که اولاً ضایعات PWS با رنگ قرمز تیره بهتر از ضایعات صورتی کم‌رنگ به درمان پاسخ می‌دهند و نیز پهنای پالس‌های ۰/۴۵، ۱/۵ و ۳ میلی‌ثانیه، مناسب‌ترین پهنای پالس برای درمان PWS هستند. البته که با پایین‌آوردن پهنای پالس ریسک صدمه اپیدرمال افزایش می‌یابد و احتمالاً محدوده fluence‌های بین ۸-۱۲ و پهنای پالس ۱/۵ و ۳ میلی‌ثانیه در مجموع مؤثر و کم‌عارضه خواهند بود.^{۲۲}

استفاده از spot‌های بزرگتر هم‌چنانکه در یک مطالعه نشان داده شده است^{۲۳} سبب افزایش عمق نفوذ لیزر PDL و افزایش بازدهی آن خواهد شد. در این مطالعه، لیزر PDL با fluence ۱۰ ژول بر سانتی‌متر مربع و spot size ۱۰ میلی‌متر، اثر درمانی مشابه با fluence ۱۲ ژول و spot size ۷ میلی‌متر داشته است در حالی که عوارضی مانند تاول و ایجاد کراست در ۳۰٪ بیماران گروه دوم و تنها ۵٪ گروه اول ایجاد شد.

سروگردن، پایین‌تر قرار دادن سر کودک (وضعیت ترندلنبورگ) برای کمک به افزایش جریان خون و متعاقباً اکسی‌هموگلوبین (کروموفور هدف PDL) در ضایعه و افزایش موفقیت درمان مطرح شده‌اند.^{۲۴}

موارد متعددی در خصوص علت مقاومت نسبی بسیاری از ضایعات PWS به درمان با لیزر PDL مطرح شده‌اند. از آن جمله می‌توان به نفوذ ناکافی طول موج انتخابی (که به جایگزینی ۵۸۵ نانومتر با ۵۹۵ نانومتر منتهی شد)، پهنای پالس غیربهمینه (نفوذ بالاتر پهنای پالس‌های طولانی‌تر که می‌توانند بخش‌های عمقی‌تر ضایعات را پوشش دهند)، جریان خون ناکافی در ضایعات و بالأخره استفاده از fluence‌های خیلی پایین و عدم تخریب کافی عروق اشاره کرد.^{۲۷}

انتخاب پهنای پالس‌های خیلی کوتاه مانند ۰/۴۵ میلی‌ثانیه به خصوص در ابتدای درمان، علاوه بر افزایش احتمال صدمه اپیدرمال، با تخریب لایه‌های سطحی‌تر عروق PWS سبب جایگزینی آن‌ها با بافت فیبروتیک شده و مانعی بر مسیر تأثیر لیزر در جلسات بعدی روی لایه‌های عمقی‌تر پدید می‌آورد.^{۲۷} بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که به خصوص در جلسات اولیه از پهنای پالس‌های ۱/۵ و ۳ میلی‌ثانیه استفاده شود.^{۲۱} همین موضوع سبب شده است تا امکان استفاده از دو پهنای پالس مختلف در یک جلسه درمان برای ضایعات PWS مدنظر قرار گیرد. برای نمونه، ترکیب دو پاس لیزر PDL، پاس اول با پهنای پالس ۲۰ میلی‌ثانیه و fluence ۱۳ ژول و پاس دوم پس از ۲۰ دقیقه با پهنای پالس ۱/۵ میلی‌ثانیه با fluence ۱۱ ژول، به شکل معنی‌داری مؤثرتر از یک پاس لیزر PDL با fluence ۱۱ ژول و پهنای پالس ۱/۵ میلی‌ثانیه بوده است.^{۲۹} به‌عنوان یک نتیجه می‌توان چنین برداشت کرد که شروع درمان با پهنای پالس‌های بالاتر و کاستن از پهنای پالس در جلسات بعدی درمان می‌تواند در بهبود کلی نتیجه مؤثر باشد.

یک مورد دیگر در خصوص بهمینه‌سازی اثر درمان

مربوط به فواصل جلسات است و نکته قابل توجه اینکه فاصله زمانی بهمینه بین جلسات درمان همچنان نامشخص است^{۳۰} و از دو هفته تا ۳ ماه در مطالعات مختلف متغیر بوده است. در حالی که برخی مطالعات از کوتاه‌شدن فاصله بین جلسات درمانی حمایت می‌کنند^{۳۱،۳۲}، برخی دیگر نتوانسته‌اند تفاوت خاصی بین رژیم‌های درمانی در این مورد را نشان دهند^{۳۳،۳۴}. به نظر می‌رسد یک مطالعه مروری اخیر، عدم تأثیر معنی‌دار فواصل بین جلسات درمان بر روی نتیجه نهایی را فعلاً تأیید کرده است.^{۳۵}

مراقبت بعد از لیزر

برای کاهش تورم و درد بعد از لیزر، استفاده از کیسه یخ به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه در هر ساعت برای ۴ ساعت توصیه شده است.^{۲۴} در صورت بروز تاول، می‌توان از وازلین ساده استفاده کرد. برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند استفاده از استروئیدهای موضعی می‌تواند سبب کاهش عوارض فوری بعد از درمان گردد.^{۳۶}

مقاومت به درمان

تعداد جلسات درمانی لازم برای دستیابی به یک نتیجه نسبی (حداقل ۵۰٪ بهبودی) در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. برخی مطالعات میانگین ۴-۵ جلسه درمان ۲۱ و برخی دیگر بهبودی نسبی ۵۴٪ با میانگین ۴/۳ جلسه درمان^{۲۲} را ذکر می‌کنند. در مطالعات قدیمی حداقل در یک مورد ذکر شده است که عمده پاسخ درمانی در خلال ۵ جلسه اول درمان حاصل خواهد شد (۵۵٪ میزان کل بهبودی) و ادامه درمان پس از این مدت تأثیر کمتری در القای بهبودی خواهد داشت (۱۸٪ بهبودی بیشتر به‌زای ۵ جلسه دوم)^{۳۷}. نکته جالب اینکه بعد از گذشت بیش از دو دهه، یک مطالعه جدید^{۳۸} همچنان همین نتایج را به تقریب تأیید می‌کند. در این مطالعه جالب، انجام لیزر PDL تا ۱۰ جلسه، در حدود ۶۰٪ اثرات درمانی قابل دستیابی را به دست می‌دهد و ادامه درمان پس

موضعی در کنار لیزر PDL برای افزایش اثر این لیزر بر روی ضایعات PWS صحبت کرده‌اند. برای نمونه wang و همکاران^{۴۱} امکان کاربرد متفورمین موضعی برای مهار آنژیوژنز ناشی از لیزر PDL را در مدل حیوانی مطرح کرده‌اند که در صورت تأیید کاربرد آن در بیماران PWS، می‌تواند نقش مهمی در کاستن از مقاومت به درمان داشته باشد؛ اما در کل هیچ یک از داروهای کمکی فعلی نتوانسته‌اند نقش محکم و اثبات‌شده‌ای در بهبود اثرات درمانی PDL روی PWS نشان دهند.^{۴۰}

یک مطالعه مروری سیستماتیک^{۴۲} که اثر داروهای کمکی برای لیزر PDL در درمان PWS را بررسی کرده است چنین نتیجه گرفته است که Imiquimod و Rapamycin موضعی می‌توانند در بهبود اثر لیزر PDL بر روی PWS مؤثر باشند (در مورد راپامایسین فقط برای ضایعات PWS صورت)؛ اما تیمولول موضعی اثر واضحی در این مورد نداشته است. نتایج ضد و نقیض در این مورد هم وجود دارند مانند این مطالعه^{۴۳} که علی‌رغم رضایت خود بیماران از ترکیب سیرولیموس موضعی با لیزر PDL، در مطالعه رنگ‌سنجی دیجیتالی تفاوت معنی‌داری بین کاربرد توأم PDL و سیرولیموس یا PDL تنها در درمان PWS دیده نشده است.

فتوداینامیک‌تراپی با کاربرد سیستمیک ترکیبات مشابه پورفیرین و سپس تحت‌تأثیر قراردادن ضایعه PWS با منایع نورمانند green led^{۴۴} یا لیزر copper vapor^{۴۵} نیز به‌عنوان مودالیت‌ه کمکی در کنار PDL پیشنهاد شده‌اند. اگرچه با ریسک بالای تغییرات پیگمانتاسیون و حتی اسکار به‌ویژه در پوست‌های تیره همراه هستند^{۴۰}؛ اما به‌دلیل عدم ارتباط مستقیم با کاربرد PDL، بیش از این در اینجا بدان‌ها اشاره نخواهد شد.

از سایر مودالیت‌ه‌های درمان فیزیکی که در ترکیب با لیزر PDL برای درمان ضایعات PWS مقاوم به PDL تنها استفاده شده‌اند، انرژی فرکانس رادیویی (RF) است که در یک مطالعه به‌نحو معنی‌داری، مؤثرتر از

از آن تنها در حدود ۱۰٪ برای ۵ جلسه بعدی (۱۵-۱۱) و ۵٪ برای ۵ جلسه بعد از آن (۲۰-۱۶) مفید خواهد بود. بدین ترتیب این مطالعه ۳۸ تنها انجام ۱۰ جلسه ابتدایی درمان را به‌لحاظ اقتصادی مقرون‌به‌صرفه می‌داند. نتایج هر دوی این مطالعات با دانسته‌های قبلی مبنی بر اینکه انجام مکرر لیزر PDL با باقی‌گذارن عروق کوچکتر و عمقی‌تر که ذاتاً به درمان مقاوم هستند، یک ریسک‌فاکتور مقاومت به درمان محسوب می‌شود، مطابقت دارند.^{۳۹}

بنابه یک مطالعه^{۴۰}، شروع زودرس درمان قبل از ۶ سالگی و ترجیحاً قبل از یک‌سالگی می‌تواند با تعداد جلسات کمتر، نتایج بهتری به‌دنبال داشته باشد. هم‌چنین ضایعاتی که اندازه آن‌ها کمتر از ۲۰ سانتی‌متر مربع باشد (در یک منبع دیگر^{۳۹}، ۴۰ سانتی‌متر مربع) بهتر به درمان پاسخ می‌دهند. بیماران با پوست روشن پاسخ بهتری دارند. هم‌چنین ضایعات نواحی لترال صورت بهتر از نواحی مرکزی (مانند بینی، لب فوقانی و بخش مرکزی گونه‌ها) و در کل، ضایعات سر و گردن بهتر از نواحی دیستال اندام به درمان پاسخ می‌دهند.^{۳۰} هم‌چنین ضایعاتی که توزیع درماتومی بخصوص شاخه V2 عصب ۵ داشته باشند و نیز ضخیم‌بودن ضایعه (مانند موارد هیپرتروفیک) و ضایعاتی که عمقی بیش از ۱ میلی‌متر داشته باشند، معمولاً به درمان با لیزر PDL مقاومت نشان می‌دهند.^{۳۹}

یک مورد دیگر تیره‌شدن مجدد ضایعات PWS است که گفته شده بین ۱۶ تا ۵۰ درصد بیماران درمان‌شده با لیزر PDL ظرف ۵ سال بعد از درمان، ممکن است تیره‌شدن مجدد ضایعه را تجربه کنند^{۳۹،۴۰}. برای کمک به درمان ضایعات مقاوم تدابیر مختلفی پیشنهاد شده است. به برخی از این موارد قبلاً اشاره شد. نظر به اینکه هدف این متن مرور کاربرد لیزر PDL در درمان PWS بوده است، تدابیر شامل کاربرد لیزرهای دیگر در محدوده این مرور نمی‌گنجد. برخی مطالعات، از امکان کاربرد برخی داروهای

PDL به‌تنهایی عمل کرده است.^{۴۶}

یک مطالعه قابل توجه^{۴۷}، مهم‌ترین عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی درمان PWS را با لیزر PDL بررسی کرده است. از میان همه موارد بررسی‌شده سه عامل سن، رنگ ضایعه و موقعیت آن بیشترین تأثیر و ارتباط را با پیش‌آگهی نهایی داشته‌اند. سن زیر ۶ سال، ضایعات PWS قرمز یا صورتی که در محل سرگردن قرار داشته باشند، بیشترین احتمال پاسخ نسبی را دارند که حدود ۸۰٪ موارد حداقل ۵۰٪ یا بیشتر بهبودی خواهند داشت.

عوارض درمان با لیزر PDL

ایجاد پورپورا و ادم، موارد شایعی هستند که متعاقب درمان PWS با لیزر PDL موردانتظار هستند. پورپورا معمولاً ظرف ۱ تا ۳ هفته بهبود می‌یابد و ادم معمولاً گذرا و در حد چند ساعت / روز خواهد بود. سایر عوارض PDL نیز معمولاً گذرا هستند و شیوع آن‌ها در کل حدود ۱۰٪ تخمین زده می‌شود.^{۴۷} ایجاد تاول و کراست (دلمه) نشانه صدمه به اپیدرم بوده و بیش از همه به‌دنبال استفاده از fluence بیش از حد بالا، زدن پالس‌ها روی هم stacking یا هم‌پوشانی بیش از ۱۰٪ و بالأخره خنک‌سازی ناکافی ایجاد می‌شوند.^{۱۳}

در یک مطالعه روی ۶۸۶ بیمار^{۴۷}، ایجاد تاول ۲٪، هیپرپیگمانتاسیون ۴/۵٪، هیپوپپیگمانتاسیون ۱/۳٪ و اسکار تنها در ۴٪ درصد (۳ بیمار از ۶۸۶) دیده شد. معمولاً برای درمان نواحی کراست و تاول از وازلین و پانسمان مرطوب استفاده می‌شود. تغییرات رنگدانه‌ای چنانچه هیپرپیگمانتاسیون باشند، با احتمال بیشتری امکان بهبودی خودبه‌خودی دارند. معمولاً این تغییرات رنگدانه‌ای در افراد با پوست تیره یا کسانی که به‌تازگی برنزه شده‌اند دیده می‌شوند و ناشی از صدمه اپیدرمال PDL هستند. عوارضی مانند ایجاد تاول، زخم یا عفونت ثانویه در صورت تنظیم مناسب پارامترهای لیزر

و مراقبت کافی بعد از درمان نادر هستند.^{۳۰} به‌ندرت در محل درمان ممکن است اسکارهای فرورفته نیز ایجاد شود که بعضاً خودبه‌خود تا حدی بهبود می‌یابند؛^{۲۴} اما در کل ایجاد اسکار چه اتروفیک و چه هیپرتروفیک یکی از عوارض نگران‌کننده PDL است که شیوعی زیر یک درصد دارد.^{۳۰،۴۷}

یک مورد که شایسته توجه است امکان بروز صدمه به موها در محل درمان با لیزر PDL است. اگرچه انجام PDL در محل‌های دارای مو ممکن است سبب ریزش موقتی موها شود؛ اما این ریزش تقریباً در ۱/۵ تا ۲/۵ درصد موارد ممکن است دائمی باشد.^{۴۸} این موضوع به‌ویژه در کودکان به‌دلیل نازک‌بودن نسبی ضخامت اپیدرم، قطر کمتر فولیکول‌های مو و متعاقب آن سطحی‌بودن فولیکول که آن‌را در دسترس لیزر PDL قرار می‌دهد، بیشتر دیده می‌شود به‌خصوص در نواحی ابرو و لبه‌های پیشانی و احتمالاً مژه‌ها. اما جدی‌ترین عارضه لیزر PDL، احتمال صدمه چشمی در هنگام درمان ضایعات اطراف چشم، به‌ویژه در هنگام درمان ضایعات داخل اربیتال rim است. به همین دلیل، استفاده از شیلد فلزی داخل چشمی در این موارد ضروری است.^{۳۰}

بیشترین توجه به این موضوع باید در هنگام درمان کودکان به‌ویژه در شرایط بدون بی‌هوشی باشد که به‌دلیل تقلای ناشی از درد و ناراحتی لیزر، به‌طور ناگهانی جابه‌جا می‌شوند. هم‌چنین تمام افراد حاضر در اتاق لیزر، والدین کودک، پزشک جراح لیزر و پرستار همگی باید مجهز به عینک‌های ویژه لیزر PDL باشند. برخی از عوارض لیزر PDL مستقیماً به خود پروسه لیزر مرتبط نیستند. برای مثال استفاده از بی‌حسی موضعی (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) که حاوی ۲/۵٪ لیدوکائین و ۲/۵٪ پریلوکائین است، به‌ویژه در نوزادان با ریسک متهموگلوبینمی مرتبط است^{۴۹} و در صورت تصمیم به استفاده از این روش برای کمک به درمان، باید از

جدول ۱: حداکثر دوز و سطح بدن توصیه شده برای استفاده از EMLA 50.

سن	وزن بدن (کیلوگرم)	دوز ماکزیمم کلی و زمان استفاده	ماکزیمم سطح توصیه شده برای استفاده (Cm ²)
۱-۳ ماهگی	< ۵	۱ گرم EMLA ۱ ساعت	۱۰
۴-۱۲ ماهگی	< ۵	۲ گرم EMLA ۴ ساعت	۲۰
۱-۶ سالگی	< ۱۰	۱۰ گرم EMLA ۴ ساعت	۱۰۰
۷-۱۲ سالگی	> ۲۰	۲۰ گرم EMLA ۴ ساعت	۲۰۰

زودتر آن میزان موفقیت درمان را افزایش می دهد. میزان موفقیت درمان علی رغم انتخاب های وسیع درمانی، هم چنان در حد تنها ۲۰٪ پاسخ خیلی خوب و ۵۰٪ پاسخ نسبی هستند و در حدود ۳۰٪ موارد پاسخ درمانی ضعیف خواهد بود. بیمار باید از لزوم جلسات مکرر درمانی در حد ۱۰ جلسه یا بیشتر و نسبی بودن پاسخ نهایی مطلع گردد. پارامترهای پیشنهادی برای ضایعات درمان نشده، fluence در حد ۹-۱۱ ژول بر سانتی متر مربع، پهنای پالس ۱۰-۱/۵ میلی ثانیه و خنک سازی DCD در ۳۰ میلی ثانیه پاشش کرایوژن و ۲۰ میلی ثانیه تأخیر است.^{۵۷}

یک پیشنهاد برای افزایش اثربخشی لیزر، شروع درمان با پهنای پالس های ۳ یا ۶ میلی ثانیه (با دقت به این نکته که پورپورا در این پهنای پالس ها ممکن است خیلی واضح نباشد و این موضوع نباید سبب استفاده از fluence های خیلی بالا گردد) و جابه جایی تدریجی به سمت پهنای پالس های پایین تر است. پایش فوری اثرات درمان و توصیه به استفاده از ضد آفتاب ها نباید فراموش شود. آخرین نکته این است که درمان در مورد هر بیمار، منحصربه فرد بوده و باید پارامترهای درمان توسط انجام دهنده لیزر به درستی و با توجه به پاسخ فوری پوست تنظیم گردد.

راهنماهای مربوط استفاده نمود^{۵۱ و ۵۰}. به دنبال کاربرد EMLA روی پوست یک فاز ابتدایی انقباض عروقی و رنگ پریدگی پوست و بعد از حدود ۲ ساعت فاز واکنشی اتساع عروقی و اریتم در محل ایجاد می شود.

به طور معمول پوست اطراف صورت و ران ها در حد ۲۵ دقیقه بی حس می شود در حالی که اطراف لب و ناحیه ژنیتال حتی بدون پانسمان بسته ظرف ۱۵-۵ دقیقه به اندازه کافی بی حس می شوند^{۵۰}. به دلیل ذخیره دارو در محل درم، حتی بعد از پاک کردن دارو، اثر بی حسی آن تا مدتی ادامه خواهد داشت. خوشبختانه نشان داده شده است که استفاده از بی حسی موضعی EMLA ضمن کاستن از درد و استرس بیمار، تأثیر منفی در اثر درمانی لیزر PDL ندارد^{۵۲}. البته که کرم باید قبل از لیزر کاملاً از روی سطح پوست پاک سازی شود. جدول ۱ حداکثر میزان کاربرد EMLA در کودکان را نشان می دهد^{۵۰}.

به عنوان یک پیشگیری، توصیه می شود تا فرم تزریقی متیلن بلو به عنوان آنتی دوت متهموگلوبینی در مرکز لیزر در دسترس فوری بوده و دستورالعمل استفاده از آن نیز آموزش داده شده باشد^{۵۳ و ۵۴}. در خصوص استفاده از بی هوشی عمومی باید توجه داشت، به طور معمول ریسک عوارض قلبی / تنفسی بی هوشی عمومی در سنین زیر ۶ ماه بالاتر است^{۵۵}؛ لذا به طور معمول یا باید برای قبل از این سن از بی حسی موضعی استفاده نمود^{۱۱} یا پس از ۶ ماهگی کودک برای درمان صبر کرد. هم چنین باید توجه داشت که در خصوص جلسات مکرر بی هوشی عمومی با توجه به هشدار FDA در سنین زیر ۳ سال و احتمال صدمه عصبی مزمن، حتماً باید با احتیاط تصمیم گیری شود^{۵۶}. انجام این پروسه یعنی درمان زیر بی هوشی عمومی، حتماً باید زیر نظر و با حضور متخصص بی هوشی و در اتاق عمل مجهز مراقبت های ویژه انجام شود.

نتیجه می گیریم لیزر PDL درمان انتخابی و اولیه برای ضایعات PWS محسوب می شود. انجام هر چه

References

1. Zutt M. Laser treatment of vascular dermatological diseases using a pulsed dye laser (595 nm) in combination with a Neodym: YAG-laser (1064 nm). *Photochem Photobiol Sci* 2019; 18: 1660-68.
2. Viator JA, Au G, Paltauf G, et al. Clinical testing of a photoacoustic probe for port wine stain depth determination. *Lasers Surg Med* 2002; 30: 141-48.
3. Shafirstein G, Bäuml W, Lapidoth M, et al. A new mathematical approach to the diffusion approximation theory for selective photothermolysis modeling and its implication in laser treatment of port-wine stains. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 335-47.
4. Wanitphakdeedecha R, Ng JNC, Yan C, et al. Quality of life and psychological effects of port-wine stain: A review of literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14: 681-90.
5. VanGemert MJ, Welch AJ, Amin AP. Is there an optimal laser treatment for port wine stains? *Lasers Surg Med* 1986; 6: 76-83.
6. Landthaler M, Hohenleutner U, Abd el Raheem TA. Therapy of vascular lesions in the head and neck area by means of argon, Nd: YAG, CO₂ and flashlamp-pumped pulsed dye lasers. *Adv Otorhinolaryngol* 1995; 49: 81-6.
7. Silver L. Argon laser photocoagulation of port wine stain hemangiomas. *Lasers Surg Med* 1986; 6: 24-8.
8. Olbricht SM, Stern RS, Tang SV, et al. Complications of cutaneous laser surgery. A survey. *Arch Dermatol* 1987; 123: 345-49.
9. Asahina A, Watanabe T, Kishi A, et al. Evaluation of the treatment of port-wine stains with the 595-nm long pulsed dye laser: a large prospective study in adult Japanese patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 487-93.
10. Li D, Wu WJ, Li K, et al. Wavelength optimization for the laser treatment of port wine stains. *Lasers Med Sci* 2021; 1-14.
11. Jeon H, Bernstein LJ, Belkin DA, et al. Pulsed dye laser treatment of port-wine stains in infancy without the need for general anesthesia. *JAMA Dermatol* 2019 ;155: 435-41.
12. Dierickx CC, Michael Casparian J, Venugopalan V, et al. Thermal relaxation of port-wine stain vessels probed in vivo: The need for 1-10-millisecond laser pulse treatment. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 709-14.
13. Wanner M, Sakamoto FH, Avram MM, et al. Immediate skin responses to laser and light treatments: Therapeutic endpoints: How to obtain efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 821-33.
14. Huang YC, Ringold TL, Nelson JS, et al. Noninvasive blood flow imaging for real-time feedback during laser therapy of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med* 2008; 40: 167-73.
15. Lederhandler MH, Pomerantz H, Orbuch D, et al. Treating pediatric port-wine stains in aesthetics. *Clin Dermatol* 2022; 40: 11-8.
16. Shirakawa M, Ozawa T, Wakami S, et al. Utility of dermoscopy before and after Laser irradiation in port wine stains. *Ann Dermatol* 2012; 24: 7-10.
17. Abdul Latif AA, Abdel-Hameed AKS, Salama OAAM. Immediate post-irradiation dermoscopic vascular changes versus purpura as a therapeutic endpoint in pulsed-dye laser treatment of port wine stains. *Dermatol Ther* 2019; 32: e13094.

18. Sadeghinia A, Moghaddas S, Tavakolpour S, et al. Treatment of port wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 27 pediatric patients: A prospective study in the Iranian population. *J Cosmet Laser Ther* 2019; 21: 373-77.
19. Chang CJ, Yu DY, Chang SY, et al. Real-time photothermal imaging and response in pulsed dye laser treatment for port wine stain patients. *Biomed J* 2015; 38: 342-49.
20. Lin MY, Lin CS, Hu S, et al. The application of 595-nm pulsed dye laser for vascular anomalies in a Chinese population: a 10-year experience. *J Cosmet Laser Ther* 2019; 21: 171-78.
21. Li D, Chen B, Zhang H, et al. Retrospective study of the treatment of port-wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 261 Chinese patients. *Lasers Med Sci* 2020; 35: 1811-19.
22. Khandpur S, Sharma VK. Assessment of efficacy of the 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial port-wine stains in Indian patients. *Dermatol Surg* 2016; 42: 717-26.
23. Yu W, Ying H, Chen Y, et al. In Vivo investigation of the safety and efficacy of pulsed dye laser with two spot sizes in port-wine stain treatment: A prospective side-by-side comparison. *Photomed Laser Surg* 2017; 35: 465-71.
24. Tran JM, Kelly KM, Drolet BA, et al. Light-based treatment of pediatric port-wine birthmarks. *Pediatr Dermatol* 2021; 38: 351-58.
25. Gupta SK, Jangam H, Sharma N. Study and Applications of Laser Light. *Res J Opt Photonics* 2018; 2:2.
26. Wanner M, Sakamoto FH, Avram MM, et al. Immediate skin responses to laser and light treatments: Warning endpoints: How to avoid side effects. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 807-19; quiz 819-20.
27. Jasim ZF, Handley JM. Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 677-82.
28. Passeron T, Salhi A, Mazer JM, et al. Prognosis and response to laser treatment of early-onset hypertrophic port-wine stains (PWS). *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 64-8.
29. Noormohammadpour P, Ehsani AH, Mahmoudi H, et al. Does double-pass pulsed-dye laser with long and short pulse duration increase treatment efficacy of port-wine stain? A randomized clinical trial. *Dermatol Surg* 2021; 47: e122-26.
30. Sabeti S, Ball KL, Burkhart C, et al. Consensus statement for the management and treatment of port-wine birthmarks in Sturge-Weber syndrome. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 98-104.
31. Tomson N, Lim SPR, Abdullah A, et al. The treatment of port-wine stains with the pulsed-dye laser at 2-week and 6-week intervals: A comparative study. *Br J Dermatol* 2006; 154: 676-79.
32. Anolik R, Newlove T, Weiss ET, et al. Investigation into optimal treatment intervals of facial port-wine stains using the pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 985-90.
33. Yu W, Zhu J, Chang SJ, et al. Shorter treatment intervals of East Asians with port-wine stain with pulsed dye laser are safe and effective-a prospective side-by-side comparison. *Photomed Laser Surg* 2018; 36: 37-43.
34. Zhu J, Yu W, Wang T, et al. Less is more: similar efficacy in three sessions and seven sessions of pulsed dye laser treatment in infantile port-wine stain patients. *Lasers Med Sci* 2018; 33: 1707-15.
35. Snast I, Lapidoth M, Kaftory R, et al. Does interval time between pulsed dye laser treatments for port-wine stains influence outcome? A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2021; 36: 1909-16.

36. Gao L, Qian L, Wang L, et al. Topical halometasone reduces acute adverse effects induced by pulsed dye laser for treatment of port wine stain birthmarks. *J Lasers Med Sci* 2018; 9: 19-22.
37. Nguyen CM, Yohn JJ, Huff C, et al. Facial port wine stains in childhood: prediction of the rate of improvement as a function of the age of the patient, size and location of the port wine stain and the number of treatments with the pulsed dye (585 nm) laser. *Br J Dermatol* 1998; 138: 821-25.
38. Wanitphakdeedecha R, Jantarakolica T, Ng JNC, et al. The cost-effectiveness of pulsed-dye laser therapy among Thai patients with facial port-wine stain: A retrospective study and economic evaluation. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11: 465-73.
39. Savas JA, Ledon JA, Franca K, et al. Pulsed dye laser-resistant port-wine stains: mechanisms of resistance and implications for treatment. *Br J Dermatol* 2013; 168: 941-53.
40. Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, et al. Redarkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *N Engl J Med* 2007; 356: 1235-40.
41. Wang M, Lin Y, Shi W, et al. Topical metformin suppresses angiogenesis pathways induced by pulsed dye laser irradiation in animal models. *Exp Dermatol* 2022; 31: 393-97.
42. Lipner SR. Topical adjuncts to pulsed dye laser for treatment of port wine stains: review of the literature. *Dermatol Surg* 2018; 44: 796-802.
43. Fallahi M, Hallaji Z, Tavakolpour S, et al. Evaluating the efficacy and safety of topical sirolimus 0.2% cream as adjuvant therapy with pulsed dye laser for the treatment of port wine stain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20: 2498-506.
44. LiQiang G, Hua W, SiLi N, et al. A clinical study of HMME-PDT therapy in Chinese pediatric patients with port-wine stain. *Photodiagnos Photodyn Ther.* 2018; 23: 102-05.
45. Zhang B, Zhang T-H, Huang Z, et al. Comparison of pulsed dye laser (PDL) and photodynamic therapy (PDT) for treatment of facial port-wine stain (PWS) birthmarks in pediatric patients. *Photodiagnos Photodyn Ther.* 2014; 11: 491-97.
46. Bae YSC, Alabdulrazzaq H, Brauer JA, et al. Treatment of recalcitrant port-wine stains (PWS) using a combined pulsed dye laser (PDL) and radiofrequency (RF) energy device. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 321-26.
47. Liu X, Fan Y, Huang J, et al. Can we predict the outcome of 595-nm wavelength pulsed dye laser therapy on capillary vascular malformations from the first beginning: a pilot study of efficacy co-related factors in 686 Chinese patients. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 1041-46.
48. Feldstein S, Totri CR, Friedlander SF. Can long-term alopecia occur after appropriate pulsed-dye laser therapy in hair-bearing sites? Pediatric dermatologists weigh in. *Dermatol Surg* 2015; 41: 348-51.
49. Shahriari M, Makkar H, Finch J. Laser therapy in dermatology: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2015; 33: 681-86.
50. Stevic M, Vlajkovic A, Trifunovic B, et al. Topical anesthetics for pediatric laser treatment. *J Cosmet Laser Ther* 2019; 21: 417-21.
51. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 1201-19.
52. Yu W, Wang T, Zhu J, et al. EMLA cream does not influence efficacy and pain reduction during pulsed-dye laser treatment of port-wine stain: A prospective side-by-side comparison. *Lasers Med Sci* 2018; 33: 573-79.

53. Kjellgard C, Westphal S, Flisberg A. [Intoxication with prilocaine/lidocaine can cause serious methemoglobinemia]. *Lakartidningen* 2019; 116.
54. Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, et al. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 250-4.
55. Habre W, Disma N, Virag K, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): A prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 412-25.
56. Orser BA, Suresh S, Evers AS. SmartTots update regarding anesthetic neurotoxicity in the developing brain. *Anesth Analg* 2018; 126: 1393-6.
57. Yu W, Ma G, Qiu Y, et al. Prospective comparison treatment of 595-nm pulsed-dye lasers for virgin port-wine stain. *Br J Dermatol* 2015; 172: 684-91.

Pulsed dye laser (PDL) in the treatment of portwine stains: a narrative review

Pedram Noormohammadpour, MD

Department of Dermatology, Razi
Hospital, Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

Received: Mar 23, 2022

Accepted: Apr 09, 2022

Pages: 63-74

Portwine stains (PWS) lesions are one of the most common childhood vascular malformations that gradually increase in color and thickness without treatment and have profound devastating psychological effects on the child. For this reason, and also because the lesions become resistant to treatment over time, early treatment of these lesions is very important. Pulsed dye laser (PDL) is currently the treatment of choice for these lesions. In almost all aspects of the treatment of these lesions with PDL laser, disagreement and sometimes contradictory data are found among various studies. These include the uncertainty of the optimal number of treatment sessions, the appropriate age to start treatment, the optimal parameters to start treatment with and possible methods to increase the effectiveness of PDL, possible treatment side effects and how to deal with them, as well as using different methods to reduce patient discomfort during treatment. The present article collects and reviews existing studies in this field.

Keywords: laser, dye, portwine stains, efficacy, complications

Corresponding Author:

Pedram Noormohammadpour, MD

Vahdat-e-Eslami Sq., Hafez Ave, Razi
Hospital, Tehran, Iran

Email: normohamad@razi.tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2022 Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2022, Volume 13, Number 1