

LITERATURE REVIEW

Low-Level Laser Therapy for Treatment of Oral Mucositis

Ravina Naomi Tarigan, Yuniardini Septorini Wimardhani

Departement of Oral Medicine, Faculty of Dentistry Universitas Indonesia

Correspondence to: vinanaomi@yahoo.com

Abstract

Radiation and chemotherapy are the treatment options for head and neck cancer. Several side effects related to those treatment have been shown. Oral mucositis is a common side effect in patients undergoing those treatment. The presence of oral mucositis in these patients would influencing quality of life therefore compromising treatment outcome. The spectrum of oral mucositis can be clinically seen as thinning of oral mucosa, oral discomfort to painful oral lesion causing mastication impairment with increasing risk of infection. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society for Oral Oncology (ISOO) has recommended some means that have important role in the management oral mucositis. The low-level laser therapy (LLLT) is a relatively new way of reducing the severity of oral mucositis, although the true mechanism of action is still under study. This review aimed in exploring update about the usage of LLLT for oral mucositis treatment.

Abstrak

Perawatan mukositis oral dengan *low-level laser therapy*. Radiasi dan kemoterapi merupakan modalitas terapi untuk kanker regio leher dan kepala. Namun, terapi tersebut diketahui mempunyai efek samping pada individu yang menjalaninya. Mukositis oral merupakan salah satu efek samping terapi yang paling sering terjadi. Terjadinya mukositis oral akan memberikan pengaruh pada kualitas hidup yang akhirnya berimpak pada hasil perawatan secara keseluruhan. Spektrum klinis mukositis oral dapat terlihat mulai dari penipisan lapisan mukosa, rasa tidak nyaman sampai rasa sakit pada mukosa yang menyebabkan gangguan pengunyahan ditambah dengan peningkatan resiko terjadinya infeksi. Beberapa upaya penatalaksanaan mukositis oral telah direkomendasikan oleh *Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society for Oral Oncology (ISOO)*. Salah satu dari upaya tersebut adalah penggunaan *low-level laser* (LLLT). Ini merupakan suatu cara baru untuk mengurangi keparahan mukositis oral yang sudah mulai banyak digunakan walaupun mekanisme aksi yang jelas masih dalam penelitian. Studi pustaka ini bertujuan untuk memberikan informasi perkembangan penggunaan LLLT dalam penatalaksanaan mukositis oral.

Keywords: *oral mucositis, low-level laser therapy*

PENDAHULUAN

Kemoterapi dan radiasi merupakan modalitas terapi perawatan kanker di regio leher dan kepala.¹ Mukositis oral merupakan salah satu efek samping yang dapat terjadi pada individu yang menjalani terapi radiasi dan kemoterapi yang umum terjadi di rongga mulut,² dengan insiden sekitar 36% hingga 100%.³ Terjadinya mukositis oral ini akan mempengaruhi kondisi umum pasien dengan kanker regio leher dan kepala yang berimpak pada kualitas hidup mereka. Hal ini pada akhirnya juga akan mempengaruhi keberhasilan perawatan kanker

secara keseluruhan.

Tingginya angka kejadian mukositis oral pada pasien yang menjalani kemoterapi dan/atau radiasi untuk kanker regio leher dan kepala menyebabkan pentingnya penatalaksanaan yang menyeluruh untuk keadaan tersebut. Penanggulangan rasa sakit yang terjadi merupakan tujuan utama penatalaksanaan pasien dengan mukositis oral. Hal ini biasanya dilakukan dengan menggunakan bahan-bahan seperti obat kumur yang mengandung lidokain, sulcralfate sampai penggunaan

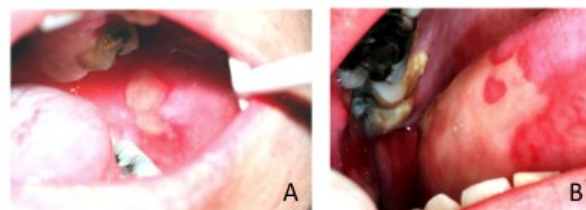
golongan opioid secara topikal maupun sistemik untuk kasus yang parah. Beberapa upaya penatalaksanaan mukositis oral yang berupaya mengobati mukositis oral telah diketahui dan juga direkomendasikan oleh Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society for Oral Oncology (ISOO). Intervensi terapi untuk mukositis oral dapat dilakukan dengan cryotherapy, penggunaan growth factor, obat-obatan anti inflamasi, bahan antioksidan dan terapi dengan terapi low-level laser (LLLT).⁴

Beberapa penelitian telah memperlihatkan kemampuan LLLT dalam menurunkan keparahan mukositis oral yang diinduksi oleh kemoterapi dan radiasi.⁵ Walaupun belum diketahui mekanisme aksi LLLT pada mukositis oral, MASCC/ISOO telah menyarankan untuk memberikan perhatian pada pengembangan LLLT untuk terapi mukositis oral. Hal ini diharapkan dapat terjadi melalui uji klinis dan pelatihan penggunaan LLLT di berbagai pusat perawatan pasien kanker.⁴

Studi pustaka ini diharapkan dapat memberikan paparan informasi tentang latar belakang dan perkembangan terkini tentang penggunaan LLLT dalam terapi mukositis oral, sehingga dapat menambah wawasan tentang peran laser dalam bidang kedokteran gigi.

Mukositis oral

Mukositis oral didefinisikan sebagai suatu lesi eritem dan ulserasi di mukosa oral yang terjadi pada pasien dengan kanker yang dirawat dengan kemoterapi dan/atau radiasi di daerah yang berdekatan dengan rongga mulut (Gambar 1). Lesi mukositis oral seringkali terasa sangat sakit dan mengganggu asupan nutrisi, kebersihan mulut sehingga meningkatkan resiko terjadinya infeksi lokal dan sistemik. Oleh karena itu, mukositis oral merupakan komplikasi perawatan kanker yang sangat berpengaruh pada terapi kanker dan seringkali terkait dengan komplikasi yang berhubungan dengan dosis terapi.⁶



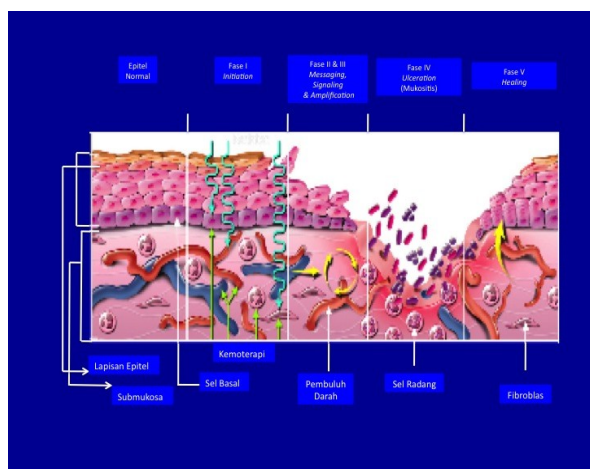
Gambar 1. Lesi mukositis oral pada mukosa (A) bukal dan (B) lateral lidah yang terjadi pada pasien dengan karsinoma sel skuamosa di lidah yang menerima radiasi dan kemoterapi⁴

Epidemiologi dan dampak klinis mukositis oral

Mukositis oral dilaporkan seringkali terjadi pada pasien yang menjalani kemoterapi untuk perawatan *solid cancer*. Keadaan ini dapat terjadi pada sekitar 30-60% pasien yang menjalani kemoterapi.⁶⁻⁷ Insidensi mukositis oral biasanya ditemukan cukup tinggi pada pasien dengan tumor primer di rongga mulut, orofaring atau nasofaring, pasien dengan perawatan kemoterapi konkomitan, pasien yang menerima radiasi lebih dari 5000 cGy dan pasien yang menerima terapi radiasi fraksinasi.⁴

Mukositis oral dapat menyebabkan rasa sakit yang parah dan dapat mempengaruhi asupan nutrisi, kebersihan mulut, dan kualitas hidup.⁸ Terjadinya infeksi yang merupakan komplikasi lanjutan dari mukositis oral dapat menjadi suatu keadaan yang mengancam keselamatan hidup pasien, akibat adanya septikemia pada pasien yang saat itu sedang dalam keadaan supresi imun. Kejadian ini meningkatkan tingginya penggunaan nutrisi dan terapi narkotika parenteral untuk mengatasi masalah tersebut. Sementara itu, mukositis oral yang terjadi pada pasien dengan kanker regio kepala dan leher yang menerima radiasi seringkali juga sering terjadi. Adanya rasa sakit yang parah dan kehilangan berat badan yang signifikan akibat kesulitan untuk makan menyebabkan pentingnya dilakukan asupan nutrisi dengan *nasogastric tube* atau secara parenteral.⁹ Oleh karena itulah, mukositis oral diakui sebagai efek toksik kemoterapi dan radiasi yang

berhubungan erat dengan dosis terapi dan terkait langsung dengan keselamatan pasien.⁴



Gambar 2. Lima fase patogenesis yang terjadi pada mukositis oral¹⁰

Patogenesis mukositis oral

Patogenesis dari mukositis oral dimulai dengan menurunnya kemampuan regenerasi sel pada lapisan basal epitelium sebagai akibat dari radiasi dan kemoterapi.⁴ Terdapat 4 fase terjadinya mukositis oral akibat kemoterapi yaitu fase *initiation*, *messaging-signaling-amplification*, *ulceration* dan *healing*. *Inisiasi* merupakan tahap dimana radiasi atau kemoterapi menyebabkan kerusakan DNA pada sel basal epitelium sel, jaringan dan pembuluh darah, mengaktifkan *reactive oxygen spesies* (ROS) yang akhirnya bertanggungjawab terhadap terjadinya kerusakan sel dan pembuluh darah. Peningkatan reaksi radang terjadi lewat adanya signal-signal yang secara langsung menyebabkan kematian sel maupun mengaktifasi reseptor kematian sel yang berada di sel membran untuk aktif ke dalam sel. Hal ini menginduksi peningkatan produksi sitokin radang, kerusakan dan kematian sel. Selanjutnya, fase *signaling* dan *amplification*, sitokin radang seperti TNF alfa yang diproduksi oleh makrofag akan menyebabkan kerusakan sel dan mengaktifasi jalur *signaling* untuk merusak jaringan. Akibat banyaknya sel yang rusak dan aktifnya sitokin radang, terjadilah ulserasi dan

peradangan pada mukosa yang merupakan penanda fase *ulceration* dan *inflammation*. Hal ini akan terlihat oleh infiltrasi sel-sel radang yang berhubungan dengan ulserasi mukosa. Keadaan ini diperberat oleh adanya kolonisasi mikroba oral yang akan lebih meningkatkan produksi sitokin radang akibat infeksi sekunder. Jika fase ulserasi dan inflamasi dapat dilalui dengan baik, maka mukositis akan memasuki fase *healing* (penyembuhan). Fase ini ditandai oleh adanya proliferasi sel epitel disertai diferensiasi sel dan jaringan yang mengembalikan integritas jaringan epitel seperti sedia kala (Gambar 2).⁴

Beberapa faktor diketahui mempunyai peran dalam membedakan timbulnya mukositis oral pada pasien yang menjalani kemoterapi dan/atau radiasi untuk kanker di regio kepala dan leher. Faktor-faktor tersebut adalah usia, jenis kelamin, penyakit sistemik, ras dan faktor spesifik yang terkait dengan jaringan. Faktor spesifik jaringan meliputi jenis jaringan epitel, kebersihan rongga mulut yang terkait dengan mikroba oral dan fungsi jaringan.^{11,12}

Mukositis oral yang terjadi akibat kemoterapi biasanya terjadi pada mukosa berkeratin tipis seperti pada lateral lidah, mukosa bukal dan palatum lunak. Ulserasi biasanya muncul dalam dua minggu awal dimulainya kemoterapi.¹¹ Dilaporkan bahwa jenis agen kemoterapi dapat membedakan keparahan mukositis oral yang terjadi. Kemoterapi yang menggunakan agen antimetabolit dan *alkylating* lebih sering menyebabkan mukositis dan mukositis yang terjadi biasanya lebih parah daripada jenis agen kemoterapi yang lain.^{12,13} Berbeda dengan mukositis akibat kemoterapi, mukositis oral terkait radiasi biasanya terjadi pada area yang berdekatan dengan lokasi tempat radiasi dilakukan. Mukosa berkeratin tipis juga merupakan area yang lebih sering mengalami mukositis. Mukositis oral parah terkait radiasi biasanya sering ditemukan pada pasien yang menerima radiasi diatas 5000 cGy.¹³ Tampilan klinis mukositis oral akan

diperparah oleh adanya infeksi sekunder yang disebabkan oleh keadaan lingkungan lokal rongga mulut yang memang merupakan tempat hidup berbagai mikroba. Hal ini akan terjadi lebih sering pada pasien kompromis imun. Infeksi sekunder oleh fungal seperti *Candida albicans* ataupun virus seperti Herpes simpleks dapat memperparah keadaan klinis mukositis oral.⁴

Penatalaksanaan mukositis oral

Sampai saat ini, terapi paliatif merupakan pilihan untuk menatalaksana pasien dengan mukositis oral.⁴ Beberapa upaya penatalaksanaan dengan intervensi terapi saat ini sedang dikembangkan. Berdasarkan rekomendasi dari MASCC/ISOO, penatalaksanaan klinis mukositis oral yang disebutkan dalam "Panduan Mukositis Oral" mencakup asupan nutrisi yang adekuat, kontrol rasa sakit, kontrol mikroorganisme oral, mengatasi keluhan mulut kering, mengatasi perdarahan oral dan terakhir adalah intervensi dengan upaya terapi. Panduan penatalaksanaan mukositis oral secara lengkap sudah telah dilakukan dengan baik oleh MASCC/ISOO.^{4,14} Dalam panduan ini, penggunaan LLLT juga disebut sebagai salah satu upaya menanggulangi mukositis oral dengan cara terapi intervensi jika institusi terkait telah mampu melakukannya. Hal ini disebabkan karena LLLT merupakan teknologi yang relatif baru, walaupun beberapa penelitian telah memperlihatkan bahwa LLT dapat mengurangi keparahan mukositis oral yang diinduksi oleh kemoterapi dan radiasi.¹⁵⁻¹⁸ Adanya urutan perubahan fisiologis jaringan yang merupakan proses terjadinya mukositis oral¹⁹, merupakan dasar pemikiran penggunaan LLLT.

Penggunaan LLLT dalam perawatan kelainan rongga mulut

LASER merupakan singkatan dari *light amplification by stimulated emission of radiation*, yaitu konsentrasi energi sinar tinggi yang ditempatkan pada suatu area secara fokus yang merupakan lesi targetnya.¹⁸ Perawatan terapi laser, yang disebut juga *low*

level laser therapy (LLLT) diperkenalkan pertama kali pada tahun 1966¹⁹ yang memperlihatkan perbaikan jaringan dengan aplikasi dari *low-energy* (1J/cm²) laser ruby. Terapi laser ini sering disebut dengan '*Low Level Laser Therapy*' (LLLT) atau *soft laser*.^{20,21}

Prosedur pembedahan penyakit rongga mulut yang modern sekarang ini banyak dilakukan dengan pembedahan invasif minimal, yang salah satunya adalah terapi laser. Sinar laser memiliki kemampuan untuk memutuskan atau mengentalkan jaringan dengan kepadatan energi yang tinggi yang dimilikinya. Lesi berupa hiperplastik atau hipertropi dan lesi lainnya yang membutuhkan eksisi merupakan indikasi yang baik untuk diambil dengan menggunakan laser. Sebagai tambahan, aphthae atau herpes labialis juga dapat diterapi dengan laser, dimana dapat menurunkan rasa sakit segera setelah pembedahan.^{21,22} Penelitian yang menganalisis penggunaan LLLT pada lesi jaringan lunak secara *in vitro* dan *in vivo* melaporkan adanya stimulasi perbaikan jaringan yang terlihat berupa peningkatan jaringan granulasi, percepatan proses epitelisasi, peningkatan proliferasi fibroblas, peningkatan sintesis matriks dan peningkatan pembentukan vaskularisasi baru.²¹⁻²³ Mekanisme kerja LLLT telah dicoba dianalisis pada beberapa penelitian *in vitro*. Mekanismenya dipengaruhi oleh jenis sel yang terpapar, panjang gelombang dan dosis. Tiga fungsi utama dari sinar laser adalah : (1) fungsi analgesik ($\lambda=630-650\text{nm}$, $\lambda=780-900\text{nm}$), (2) fungsi antiinflamasi (dengan panjang gelombang yang sama), dan (3) fungsi perbaikan jaringan ($\lambda=780-805\text{nm}$).²⁴ Mekanisme dari proses perbaikan jaringan secara molekular dan enzimatik terutama bekerja dengan mengaktifkan produksi energi pada mitokondria (ATP) (Gambar 3).²⁵

Salah satu keuntungan dari penggunaan laser adalah baiknya hemostatik pada daerah pembedahan sehingga memudahkan operator

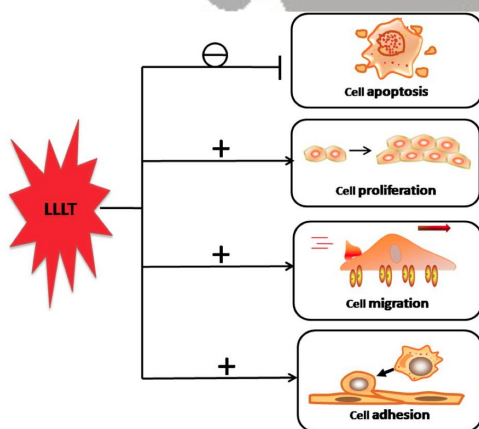
bekerja dengan baik karena daerah kerja yang bersih. Daerah pembedahan yang biasanya memiliki situasi yang tinggi terjadinya perdarahan misalnya, hemangioma, leukoplakia pada lidah atau epulis yang terinflamasi. Perdarahan yang terjadi dapat menimbulkan kesulitan dalam penjahitan.¹¹ Dibandingkan dengan pembedahan konvensional, penurunan rasa sakit sangat banyak bila dilakukan dengan laser, walaupun proses fisiologisnya masih belum diketahui tentang terganggunya transmisi saraf dan mengurangi jejas terhadap jaringan. Penyembuhan yang baik pada jaringan setelah operasi dan berkurangnya pembentukan jaringan parut akan mengurangi kerusakan jaringan kolateral, kurangnya trauma, pengontrolan terhadap dalamnya kerusakan jaringan dan pembaharuan sel myofibroblastic pada luka. Keuntungan lainnya adalah sistem sinar laser yang mudah diaplikasikan, yaitu memiliki gelas optik yang fleksibel. Oleh karena itu, alat ini dapat digunakan pada daerah yang sulit dijangkau.²² Disamping memiliki keuntungan, ada beberapa keterbatasan dalam penggunaan laser baik itu meningkatnya resiko ataupun harganya yang mahal.²² Biaya perawatan dengan terapi laser sangat mahal karena berkaitan dengan alatnya yang mahal dan biaya operator profesional yang melakukan perawatan.²⁰

Penggunaan LEL untuk perawatan mukositis oral

Low Energy Laser saat ini telah diperkenalkan untuk mencegah atau mengurangi mukositis oral.¹⁵⁻¹⁷ Suatu studi pustaka sistematis telah memperlihatkan bahwa LLLT dengan sinar merah dan infra merah dapat mencegah berkembangnya mukositis oral. Selanjutnya LLLT dapat menurunkan rasa sakit, keparahan dan durasi terjadinya mukositis oral.²⁶ Sudah terdapat 11 penelitian randomised placebo-controlled yang meneliti 415 pasien dengan mukositis oral yang dilakukan ditatalaksana dengan LLLT. Penggunaan LLLT dapat menurunkan resiko terjadinya mukositis oral (RR=2.03 (95% CI, 1.11-3.69, p=0.02). Jika LLLT dilakukan untuk terapi pengobatan, terlihat penurunan keparahan mukositis oral sebanyak 1.33 kali lebih baik daripada kelompok plasebo (95% CI, 0.68-1.98).^{26,27}

Waktu terapi

Beberapa penelitian telah mencoba mengevaluasi kapan waktu terbaik untuk memberikan LLLT. Pemberian LLLT sebagai yang bertujuan untuk terapi profilaksis dikatakan lebih efektif daripada untuk terapi kuratif.²⁸⁻³⁰ Jika terapi diberikan untuk mencegah mukositis oral, penelitian memperlihatkan perbedaan bermakna dimana hanya 18% mengalami mukositis oral derajat 1 dibandingkan dengan 73% kelompok plasebo (p=0.03). Hal ini memperlihatkan bahwa LLLT dapat mencegah terjadinya mukositis oral dengan derajat yang berat. Sementara itu, jika diberikan pada pasien yang sudah mengalami mukositis oral, akan terjadi penurunan rasa sakit (berdasarkan Visual Analogue Scale) disertai penurunan tingkat keparahan mukositis oral walaupun granulositopenia yang dialami parah yaitu hanya 2000/mm².³² Selanjutnya, selain menurunkan intensitas rasa sakit, LLLT dilaporkan juga mempersingkat durasi fase ulserasi mukositis oral, dari 19.3 hari menjadi hanya 8.1 hari.²⁷



Gambar 3. Efek selular yang terjadi setelah paparan LLLT

Mekanisme terapi

Di dalam tubuh kita terdapat berbagai macam sel yang juga melakukan berbagai fungsi. Sel dalam tubuh kita mempunyai mitokondria dalam jumlah yang besar yang akan memberikan asupan energi (ATP). Mitokondria yang berada di dalam sel yang sedang mengalami tekanan atau dalam konteks pasien kanker adalah sel yang terimbas oleh kemoterapi dan/atau radiasi akan memproduksi oksida nitrat (mtNO). Oksida nitrat mitokondria ini selanjutnya akan berikatan dengan sitokrom c oksidase dan akan menggantikan oksigen. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan menghabiskan cadangan ATP dan menyebabkan inflamasi dan penurunan fungsi sel.

Jika pada jaringan tersebut diaplikasikan sinar dengan panjang gelombang yang sesuai yang terdapat pada LLLT, maka sinar ini akan diabsorpsi oleh sitokrom c oksidase. Absorpsi sinar oleh sitokrom c oksidase ini akan menggantikan mtNO sehingga menurunkan stres oksidatif, mencegah penggunaan ATP dan mengurangi terjadinya inflamasi namun meningkatkan metabolisme selular.³² Metabolisme selular akan berlanjut dengan adanya aktifitas ion Ca^{2+} , sekresi growth factor, aktifasi enzim dan secondary messenger yang lain.³² Hal inilah yang menyebabkan bahwa dalam beberapa jam setelah dilakukannya LLLT, dapat terlihat peningkatan aktifitas pada netrofil, makrofak, fibroblas, sel endotel dan sel keratin. Dilanjutkan dengan penurunan penanda inflamasi seperti prostaglandin E3, interleukin 1 beta dan TNF alfa.³²

Perbaikan klinis yang diharapkan

Berbagai penelitian telah memperlihatkan perbaikan klinis mukositis oral pada pasien yang diberikan LLLT. Prosedur pemberian LLLT terlihat pada Gambar 4.³³ Sebanyak 60-70% dari pasien menyatakan penurunan rasa sakit segera setelah pemberian LLLT. Sementara itu sebanyak 30-40% pasien tidak menyatakan

adanya rasa sakit sama sekali setelah pemberian LLLT.^{27,29} Jika dikaitkan dengan derajat mukositis, pasien dengan mukositis derajat III menurun sebanyak 42.85% dari seluruh kasus dan pasien tersebut mengalami perbaikan klinis sehingga diklasifikasikan sebagai mukositis derajat I dan II. Mukositis derajat IV menurun sebanyak 75% dan pasien kemudian masuk dalam klasifikasi mukositis derajat 0, I dan II.²⁷



Gambar 4. Penatalaksanaan LLLT pada pasien dengan mukositis oral

SIMPULAN

Berdasarkan data literatur yang ada dapat disimpulkan bahwa LLLT mempunyai peran jelas dalam menurunkan derajat keparahan mukositis oral yang diinduksi oleh kemoterapi dan/atau radiasi. Namun penelitian yang berfokus pada peran LLLT dalam mencegah mukositis oral masih terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004;6(5):423-31.
2. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral Mucositis. *Oral Dis*. 2006;12(3):229-41.
3. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(2):180-2. 186.e1.

4. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-viii.
5. Sandoval RL, Koga DH, Buloto SL, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci.* 2003;11(4):337-41.
6. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer.* 2007;15(5):491-6.
7. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 28;2007.
8. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck.* 2005; 27(5):421-8.
9. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003 66(3):253-62.
10. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004; 2:21-36.
11. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. *Dent Clin North Am.* 2005; 49(1):167-84.
12. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003;39(2):91-100.
13. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer* 2000;89(11):2258-65.
14. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21(Suppl 5):v261-5.
15. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer.* 1995;76(12):2550-6.
16. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 1999; 7(4):244-52.
17. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer.* Mar 29;2007
18. Romanos GE, Nentwig GH. Present and future of lasers in oral soft tissue surgery: clinical applications. *J Clin Laser Med Surg.* 1996; 14(4):179-84.
19. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000; 8(1): 68-71.
20. Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev.* 2005;52(1):68-72.
21. Maiorana C. Laser in the Treatment of Soft Tissue Lesions. *J Oral Laser Appl.* 2003; 3(1): 7-14.
22. Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Aus Dent J.* 1997;42(4):247-54.
23. 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.
24. Huang YY, Chen ACH, Hamblin M. Low-level laser therapy: an emerging clinical paradigm. *Newsroom.* doi 10.1117/2.1200906.1669.
25. Migliorati C, Massumoto C, de Paula Eduardo F, Muller KP, Carrieri T, Haypek P, et al. Low-energy laser therapy in oral mucositis. *J Oral Laser Appl.* 2001;1(2):97-101.
26. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2011; 19(8):1069-77.
27. Eduardo FD, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CD. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(1):137-44.
28. Wong, S.F., and Wilder-Smith, P. (2002). Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J.* 2002; 8, 247-254.
29. Sandoval, R.L., Koga, D.H., Buloto, L.S., et al. Management of chemo and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. *J.*

- Appl. Oral Sci. 2003; 11, 337–341.
30. Genot, M.T., and Klastersky, J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr. Opin. Oncol.* 2005;17, 236–240.
 31. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guiherme A, Caran EM, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg.* 2008;26(4):393-400.
 32. Carroll J .THOR Photomedicine Ltd. Low Level Laser Therapy (LLLT) for oral mucositis. <http://www.thorlaser.com/downloads/Low-Level-Laser-Therapy-LLLT-for-oral-mucositis-thorlaser.com.pdf>.
 33. THOR Laser. Available from:<http://www.thorlaser.com/oralmucositis/>

