



بررسی تاثیر دهان شویه بره موم در درمان موکوزیت ناشی از شیمی درمانی

محمدحسن اخوان کرباسی^۱، محمد فرات یزدی^۲، حکیمه احدیان^۳، مریم جلیلی صدراآباد^{۴*}

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT2016022924959N2

چکیده

مقدمه: نظر به اینکه موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی عارضه‌ای دردناک و ناراحت کننده است و روی کیفیت زندگی بیمار و تحمل بیمار برای ادامه درمان تاثیر می‌گذارد، لذا درمان این مشکل حائز اهمیت می‌باشد. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر دهان شویه بره موم در درمان موکوزیت ناشی از شیمی درمانی صورت گرفت.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور بود که روی ۴۰ نفر بیمار بالغ تحت شیمی درمانی در بخش خون و انکولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد انجام شد. این تعداد بیمار به طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد ۲۰ نفره تقسیم شدند. در گروه مورد دهان شویه بره موم (شرکت سورن تک توس مشهد، عصاره ۳۰٪) و در گروه کنترل دهان شویه پلاسبو، یک پیمانه ۳ بار در روز از زمان تشخیص موکوزیت به مدت هفت روز داده شد و grade موکوزیت و وسعت زخم در روز اول، سوم و هفتم ثبت شدند. داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS 17 و با آزمون‌های Friedman و Mann-whitney و Wilcoxon W آنالیز شدند. نتایج: یافته‌ها نشان داد که در روز سوم و هفتم در مقایسه دو گروه مورد و شاهد درجه موکوزیت و وسعت زخم در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشتند. بر اساس تست Friedman در گروه کنترل و مورد، وسعت زخم و درجه موکوزیت در سه بازه زمانی تفاوت معنی‌داری داشتند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد دهان شویه بره موم در درمان موکوزیت نقش بسیار موثری داشته و به عنوان دارویی مناسب جهت رفع علائم موکوزیت و کاهش زخم‌های دهانی توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: بره موم، پروپولیس، موکوزیت، شیمی درمانی

۱-۳- استادیار، بخش تشخیص بیماری‌های دهان و دندان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۲- استادیار، بخش خون و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۴- رزیدنت، بخش تشخیص بیماری‌های دهان و دندان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

- این مقاله حاصل قسمتی از پایان‌نامه تخصصی دکتر مریم جلیلی در بخش تشخیص بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می‌باشد.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۲۷۹۵۲۵۷، پست الکترونیکی: dr.njalili@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۸/۲۹

مقدمه

داروهای شیمی درمانی در درمان اکثر سرطان‌های بدخیم به عنوان درمان اصلی یا کمکی بکار می‌روند. این داروها عوارض مختلفی دارند از جمله التهاب و زخم شدن دهان که به اصطلاح موکوزیت معروف می‌باشد (۱). شیوع موکوزیت حدوداً ۸۰ تا ۱۰۰ درصد در شیمی درمانی با دوز بالا، ۴۰ درصد در دوز استاندارد و ۱۰-۱۵ درصد در دوزهای پایین درمان گزارش شده است (۲).

در مطالعات پیشین این طور مطرح شده است که داروهای شیمی درمانی بلافاصله بعد از تماس با بافت باعث آزادسازی رادیکال‌های آزاد و متعاقباً صدمه به مخاط می‌شوند. فعال شدن فاکتورهای رونویسی به خصوص فاکتور هسته‌ای β منجر به فعال سازی بیش از ۲۰۰ ژن موثر در القاء مرگ سلولی گروهی، آپوپتوز، صدمه به بافت‌های همبند و اپیتلیال و در نتیجه تخریب بافت مخاط می‌شود. علاوه بر این، فعال شدن آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز سبب تخریب بیشتر بافتی می‌شود (۳-۴).

بدین جهت فرایندهای بیولوژیک پیچیده‌ای مثل درگیری مستقیم تکثیر اپیتلیوم دهان، نقص سلول‌های لایه بازال اپیتلیال، ضعف ایمنی، افزایش پروسه‌های التهابی و اضافه شدن فلور دهان منجر به پیشرفت موکوزیت خواهد شد (۵).

موکوزیت به عنوان یکی از عوارض شیمی‌درمانی و رادیوتراپی منجر به اختلال کیفیت زندگی، کاهش کیفیت تغذیه و ایجاد درد دهان می‌شود که بیمار را مجبور به استفاده از داروهای مسکن می‌کند. موکوزیت دردناک ممکن است منجر به عدم پذیرش درمان شده و پروگنوز را شدیداً کاهش دهد (۶). موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی در مخاط غیر کراتینیزه معمولاً در هفته اول یا دوم بعد از شروع درمان آغاز شده و در طول هفته سوم یا چهارم بعد از دوره اول برطرف می‌شود (۷).

تا به امروز روش‌های مختلفی جهت پیشگیری و درمان موکوزیت معرفی شده‌اند از جمله: درمان‌های غیردارویی (لیزر، کرایوتراپی)، داروهای موضعی، آنتی‌بیوتیک‌ها و آنتی‌سپتیک‌ها، ضدقارچ‌ها، داروهای ضدالتهاب، دهان‌شویه‌های ترکیبی، عوامل پرولیفراسیون مخاطی، فاکتور رشد خون‌سازی، بی‌حسی

موضعی، داروهای سیستمیک، محافظ‌های سلولی، تنظیم‌کننده‌های ایمنی و داروهای ضدویروس. اما علی‌رغم انجام مطالعات بسیار هنوز هیچ درمان مستقیم و قطعی معرفی نشده است و درمان‌های موجود هر کدام دارای مزایا و معایبی هستند (۸-۱۱).

Lin L. و همکاران (۵) در یک مطالعه تقریباً مشابه با مطالعه اخیر اثر روی بر بهبود موکوزیت ناشی از رادیوتراپی سر و گردن را بررسی کردند. این مطالعه تصادفی و دوسو کور بود. ۵۰ بیمار به طور تصادفی انتخاب شدند که نیمی از آنها زینک و نیم دیگر پلاسبو دریافت کردند. آنها نتیجه گرفتند که مکمل روی می‌تواند ایجاد موکوزیت شدید را به تعویق اندازد و درجات موکوزیت را کاهش دهد.

ماده مورد تحقیق در این مطالعه بره موم (پروپولیس) بود که از موم زنبور عسل تهیه می‌شود. بره موم یک ماده رزینی است که توسط زنبور عسل جمع‌آوری و ساخته می‌شود، بنابراین جزء رزین‌های گیاهی محسوب می‌شود. بره موم حاوی موم، رزین، اسید چرب، آمینواسید و فلاونوئیدهاست که دارای ویژگی‌های اعجاب‌انگیزی از جمله خواص آنتی‌باکتریال، آنتی‌ویرال، ضدقارچ، ضد درد، ضدالتهاب، ضدسرطان، اثرات تعدیل ایمنی و همچنین درمان آسم، آلرژی، آرتریت، بیماری مفصلی، آگزما، درماتیت و ایدز و ترمیم زخم می‌باشد (۱۲).

فلاونوئیدها یکی از اجزاء اصلی آن هستند، جزء اصلی دیگر پروپولیس esterphenethylcaffeic acid می‌باشد که خاصیت ضدسرطان و کاهش التهاب دارد. galangin, apigenin, quercetin, pinostrobin, pinocembrin, luteolin, kaempferol از دیگر اجزاء پروپولیس هستند که همگی خاصیت ضدالتهاب، ضداسپاسم، ضدحساسیت، آنتی‌اکسیدان، آنتی‌موتازن دارند. سایر مواد تشکیل‌دهنده آن شامل Cinnamic, Caffeic, benzoic, terpenes و اسید فنولیک، اجزاء فنولی، Artepillin, 8-phenyl-2H-1-benzo-pyran, 2,2dimethyl-3-prenyl-4-Hydroxycinnamic, 6-Carboxyethenyl-Cinnamic acid, Caffeoylquinic acid, P-Coumaric

kaempferol می‌باشند (۱۳، ۱۴).

ارسطو نام این ماده را پروپولیس به معنای نگهبان شهر گذاشت. همان طور که از نامش پیداست، این ماده کند و را استریل نگه داشته و از حملات میکروبی جلوگیری می‌کند (۱۵).

اخیراً پژوهش‌های بسیاری در مورد خواص مختلف پروپولیس و انواع کاربردهای آن در درمان بیماری‌های مختلف صورت گرفته است.

در این مطالعه ما نه فقط قصد داشتیم از اثرات آنتی‌میکروبیال بره موم استفاده کنیم بلکه همچنین از اثرات ضدالتهابی و ضددردی این ماده به شکل موضعی در درمان موکوزیت که عارضه‌ای دردناک و رنج آور است، بهره بردیم. بنابراین هدف ما در این مطالعه بهره‌گیری از خواص بی‌نظیر بره موم به صورت دهان‌شویه در درمان موکوزیت بعد از شیمی‌درمانی بود.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بود. این مطالعه در سال ۱۳۹۳ با انتخاب ۴۰ نفر (بر اساس مطالعات قبلی و با استفاده از فرمول استاندارد حجم نمونه) بیمار بالغ از میان بیماران مراجعه‌کننده به بخش خون و انکولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد که برای شیمی‌درمانی مراجعه کرده بودند و با هر گونه رژیم درمانی سیتوتوکسیک (به طور مثال متوتروکسات) اثرگذار بر فرآیندهای میتوتیک، Turn over مخاطی، بستر عروقی و با هر مدت زمان کاربردی دچار موکوزیت شده بودند، صورت گرفت. بروز موکوزیت در اثر شیمی‌درمانی، سن بالای ۱۸ سال (انتخاب بالغین به منظور پذیرش آگاهانه و از روی اختیار به جهت اخلاقی صورت گرفت)، عدم حضور مشکلات دندانی جدی، عدم حضور دندان‌های ضربه زنده، عدم حضور کاسپ یا پرکردگی تیز، عدم حضور دست دندان مصنوعی واردکننده تروما جزء معیارهای ورود به مطالعه قرار گرفت و عدم توانایی بیمار در اجرای پروتکل درمانی و یا مرگ بیمار در اثر عدم پاسخ‌گویی به درمان ضدسرطان برای خروج بیمار از مطالعه در نظر گرفته

شد. این تعداد بیمار به طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد ۲۰ نفره تقسیم شدند. در گروه مورد دهان‌شویه بره موم (شرکت سورن تک توس مشهد، عصاره ۳۰٪) و در گروه کنترل پلاسبو (شرکت سورن تک توس مشهد، آب مقطر و افزودنی‌های مجاز) با ویژگی‌های مشابه در رنگ، بو، حالت و بطری‌های مشابه و تحت نظارت و آموزش دقیق پرستار بخش (که با شماره‌گذاری تصادفی داروها نسبت به نوع دارو آگاه نبود) به بیمار روزی ۳ بار هر ۸ ساعت به مدت ۷ روز هر بار یک پیمانه داده شد تا در دهان به مدت ۲-۳ دقیقه بعد از غذا غرغره شود. داروها بعد از ایجاد موکوزیت تجویز شدند بدون توجه به مدت زمان شیمی‌درمانی، در واقع بروز موکوزیت معیار اصلی ورود به مطالعه بود. در روز اول (به عنوان Base line)، سوم و هفتم پس از شروع تحقیق نمونه‌ها از نظر میزان موکوزیت موجود بر اساس Grading موکوزیت (۰-بدون علامت ۱-قرمزی دهان بدون زخم ۲-قرمزی دهان با زخم اما به طور نرمال قادر به غذا خوردن ۳-فقط قادر به نوشیدن مایعات ۴-عدم توانایی برای خوردن یا نوشیدن) (جدول ۱) بررسی شدند. اندازه‌گیری زخم با کاغذ میلی‌متری با خطای +۱ میلی‌متر انجام گرفت. حضور قرمزی با معاینه بصری توسط مجری طرح (رزیدنت بیماری‌های دهان) انجام شد. با توجه به تکنیک مشابه در مطالعات قبلی، حساسیت این روش ذاتاً بالا و با توجه به grade بندی، دو بار معاینه و کنار گذاشتن موارد مشکوک اختصاصیت به حداکثر ممکن رسید و از آنجایی که برای سنجش قرمزی دهان وسیله و ابزار خاصی وجود ندارد این تنها روش موجود بود. بدین ترتیب که دهان بیمار از جهت وجود یا عدم وجود زخم و در صورت وجود میزان وسعت آن (۰-عدم وجود زخم ۱-وسعت کمتر از ۱ سانتی‌متر ۲-وسعت بین ۱-۵ سانتی‌متر ۳-وسعت بیش از ۵ سانتی‌متر) توسط مجری طرح معاینه و در مورد توانایی خوردن غذا و نوشیدن مایعات مورد پرسش قرار گرفته و داده‌ها در Data sheet ثبت شدند و مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. این مطالعه با گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران و با کسب مجوز از کمیته اخلاقی دانشکده دندانپزشکی شهید صدوقی صورت گرفت.

داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS 17 و با آزمون‌های آماری Friedman و Mann –whitney u و Wilcoxon W آنالیز شدند.

جدول ۱: علائم و نشانه‌های بالینی موکوزیت دهانی بر اساس درجه‌بندی WHO mucositis scale (۱)

درجه	علائم
۰	بدون علامت
۱	قرمزی دهان بدون زخم
۲	قرمزی دهان با زخم اما قادر به غذا خوردن
۳	فقط قادر به نوشیدن مایعات
۴	عدم توانایی برای خوردن یا نوشیدن

نتایج

در مطالعه حاضر از بین بیماران بستری در بخش خون و آنکولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد که جهت شیمی درمانی مراجعه کرده بودند، افرادی که دچار موکوزیت شده بودند شناسایی شدند. در روند مطالعه ۶۵۰ بیمار تحت شیمی درمانی بررسی شده و از بین آنها ۴۰ نفر مبتلا به موکوزیت تشخیص داده شدند، سپس این ۴۰ نفر به طور تصادفی در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. گروه مورد شامل ۲۰ نفر (۱۲ زن و ۸ مرد) در محدوده سنی ۱۷ تا ۸۰ سال (میانگین ۴۵/۴۰) که از دهان‌شویه پروپولیس استفاده کردند و گروه شاهد شامل ۲۰ نفر (۶ زن و ۱۴ مرد) در محدوده سنی ۱۹ تا ۷۵ سال (میانگین

۵۴/۳۵) بودند که به آنها دهان‌شویه پلاسبو (تهیه شده از آب مقطر و افزودنی‌های مجاز توسط کارخانه سورن تک توس مشهد) داده شد. دو گروه مورد مطالعه از نظر جنس (P. value = ۰/۰۵۷) و سن (P. value = ۰/۱۴۵) تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری نداشتند.

در ابتدا مقایسه دو گروه با آزمون من ویتنی از لحاظ متغیر زخم و موکوزیت صورت گرفت و نشان داد که رتبه موکوزیت در روز اول بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت (P. value = ۰/۰۰۳)، اما رتبه زخم تفاوت معنی‌داری نداشت (P. value = ۰/۲۰۴) (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه دو گروه از نظر متغیر زخم و موکوزیت در روز اول بر اساس آزمون من ویتنی

روز اول	میان‌رتبه زخم	میان‌رتبه موکوزیت
گروه بره موم	۱	۳
گروه پلاسبو	۱/۵	۲
P.value	۰/۲۰۴	۰/۰۰۳

در روز سوم میان‌رتبه زخم در گروه کنترل ۱/۵ و در گروه مورد ۰ بود که با توجه به آزمون من ویتنی دو گروه از این نظر تفاوت معنی‌دار داشتند (P. Value = ۰/۰۰۶).

در روز هفتم میان‌رتبه موکوزیت در گروه کنترل ۱/۵ و در گروه مورد صفر بود که با توجه به آزمون من ویتنی دو گروه از این نظر تفاوت معنی‌دار داشتند (P. Value = ۰/۰۰).

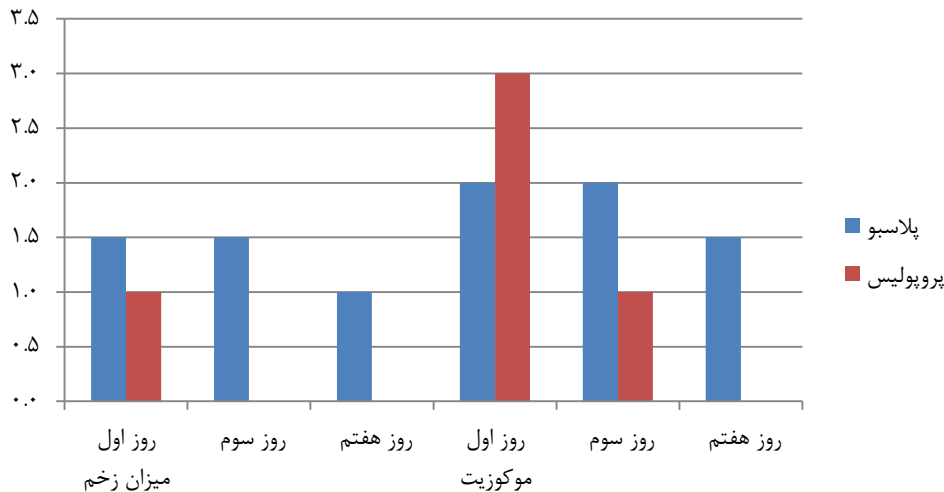
بنابراین در روز هفتم ارتباط معنی‌داری بین رتبه زخم دهان و موکوزیت در دو گروه مشاهده شد.

در روز سوم میان‌رتبه زخم در گروه کنترل ۱/۵ و در گروه مورد صفر بود که با توجه به آزمون من ویتنی دو گروه از این نظر تفاوت معنی‌دار داشتند (P. Value = ۰/۰۰۱).

در روز سوم میان‌رتبه درجه موکوزیت در گروه کنترل ۲ و در گروه مورد ۱ بود که با توجه به آزمون من ویتنی دو گروه از این نظر تفاوت معنی‌دار داشتند (P. Value = ۰/۰۴۱).

بنابراین در روز سوم ارتباط معنی‌داری بین رتبه زخم دهان و رتبه موکوزیت در دو گروه مشاهده شد.

بر اساس تست Friedman در گروه کنترل رتبه زخم در سه بازه زمانی تفاوت معنی‌داری داشت (P. Value = ۰).
در گروه مورد رتبه زخم در سه بازه زمانی تفاوت معنی‌داری داشت (P. Value = ۰).
در گروه کنترل تفاوت رتبه موکوزیت در سه بازه زمانی معنی‌دار بود (P. Value = ۰/۰۰۷).
در گروه مورد تفاوت رتبه موکوزیت در سه بازه زمانی معنی‌دار بود (P. Value = ۰) (نمودار ۱).



نمودار ۱: مقایسه تفاوت رتبه زخم و رتبه موکوزیت در روز اول، سوم و هفتم در دو گروه بر اساس آزمون فریدمن

به خاطر صفر بودن رتبه زخم در روز سوم و هفتم در گروه مورد، آزمون Wilcoxon W جهت مقایسه رتبه میزان زخم در روز اول و سوم انجام شد، نتایج نشان داد که رتبه زخم در روز اول و سوم در گروه مورد تفاوت معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۵) (جدول ۳، ۴).

جدول ۳: مقایسه زخم و درجه موکوزیت در روز اول و سوم در گروه مورد بر اساس آزمون ویلکاکسون

گروه بره موم	میانۀ رتبه زخم	میانۀ رتبه موکوزیت
روز اول	۱	۳
روز سوم	۰	۱
P.value	۰/۰۰۵	<۰/۰۰۰۱

جدول ۴: مقایسه زخم و درجه موکوزیت در روز اول و سوم در گروه شاهد بر اساس آزمون ویلکاکسون

گروه شاهد	میانۀ رتبه زخم	میانۀ رتبه موکوزیت
روز اول	۱/۵	۲
روز سوم	۱/۵	۲
P.value	<۰/۰۰۰۱	<۰/۰۰۰۱

بحث

در این مطالعه هدف بررسی تاثیر دهان‌شویه بره موم در درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی بود. موکوزیت دهانی زخمی، وضعیت ناتوان‌کننده و دردناکی است که ناشی از سمیت مرتبط با داروهای درمان سرطان است. عوارض بالقوه موکوزیت شامل درد شدید، افزایش خطر عفونت موضعی و سیستمیک، اختلال در عملکرد دهانی حلقی و خونریزی دهان است که بر کیفیت زندگی بیمار تاثیر می‌گذارد و ممکن است سبب بستری‌شدن یا افزایش طول دوره بستری و نیز افزایش هزینه‌های درمانی گردد (۱). موکوزیت شایع‌ترین علت درد طی درمان سرطان است و ناراحت‌کننده ترین اثر جانبی پرتودرمانی سر و گردن، شیمی‌درمانی سرکوب‌کننده مغز استخوان و پیوند سلول‌های بنیادی می‌باشد (۲). درد ناشی از موکوزیت دهانی - حلقی مکرراً نیازمند استفاده از ضددردهای مخدر است که خود همراه با افزایش هزینه و آثار جانبی می‌باشد. علی‌رغم مطالعات فراوان، شواهد مشخصی جهت کنترل مستقیم موکوزیت ارائه نشده است، اما راهکارهایی در این رابطه وجود دارد و تحقیقات نیز ادامه می‌یابد. پیشگیری از موکوزیت دهانی به تحقیقات بیشتری نیاز دارد (۱۱).

بعضی از مطالعات قبلی رژیم داروی شیمی‌درمانی را مشخص کردند و به عنوان معیار ورود در نظر گرفتند مثلاً رژیم متوتروکسات در مطالعه Cuong و همکاران (۱۶)، ولی در اکثر مطالعات نوع رژیم مشخص نشده است (مهدی‌پور و همکاران (۱۰)، اربابی و همکاران (۹)، طاهری و همکاران (۱)، Branda Rf و همکاران (۱۷)، Santos Ps و همکاران (۱۸) اگر چه در مطالعات توصیفی مشاهده‌ای برآورد توزیع فراوانی رخداد موکوزیت در رژیم‌های شیمی‌درمانی متفاوت و متنوع مناسب است اما در مطالعه حاضر اطلاع از تاثیر عام همه داروهای شیمی‌درمانی در ایجاد آسیب‌های بافتی از جمله موکوزیت علت عدم انتخاب نوع رژیم شیمی‌درمانی به عنوان یک متغیر مستقل در بررسی وضعیت موکوزیت بود. از آنجایی که می‌دانیم که همه داروهای شیمی‌درمانی خاصیت

ضدمیتوزی داشته و به عنوان یک عارضه جانبی روی تکثیر سلول‌های مخاط دهان نیز تاثیر می‌گذارند، بنابراین نوع دارو به عنوان متغیر مستقل در ایجاد موکوزیت مناسب چندان نبود. چنانکه در عمل مشاهده می‌شود داروی مشخصی با یک دوز خاص در درصدی از افراد موکوزیت شدید ایجاد می‌کند و در درصدی دیگر هیچ‌گونه علائمی از موکوزیت رخ نمی‌دهد. بنابراین فاکتورهای فردی مثل ضخامت مخاط دهان فرد، توانایی سیستم ایمنی، توانایی تحمل دارو و غیره نیز در این راستا موثر هستند (۱). لذا این مطالعه بدون در نظر گرفتن این عوامل، هر فردی که دچار موکوزیت شده بود را مورد ارزیابی قرار داد.

Epstein JB و همکاران (۱۹)، Barrett AP و همکاران (۲۰)، Williams C و همکاران (۲۲) اثر نیستاتین را بر موکوزیت بررسی کردند. که از میان آنها Barrett AP و همکاران (۲۱) نتیجه گرفتند که نیستاتین بر کاهش موکوزیت موثر است اما سایرین خلاف آن را ذکر کردند (۱۹، ۲۰، ۲۲).

Arbabi F و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثر زینک سولفات در پیشگیری از موکوزیت را بررسی کردند و نتیجه گرفتند که در تمام interval ها گروه زینک سولفات، موکوزیت با شدت کمتری داشتند اما زینک در کاهش بروز موکوزیت تاثیری نداشت (۹).

Sencer SF و همکاران نقش Traumeel S (یک ترکیب همئوپاتیک برای رفع التهاب) را در پیشگیری و درمان موکوزیت در کودکان ارزیابی کردند و نهایتاً تاثیر بخشی Traumeel مورد تایید قرار نگرفت (۲۳).

Cotrim AP و همکاران محافظت دارویی Tempol و D-methionine از موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی - cisplatin را در موش بررسی کردند و نتیجه گرفتند که methionine به صورت نسبی، Tempol به صورت تقریباً کامل و ترکیب دو دارو به صورت کامل از موکوزیت شدید در موش جلوگیری کردند (۲۴).

Lauritano D و همکاران اثر بخشی کلینیکی پالیفرمین (فاکتور رشد کراتینوسیت) را در پیشگیری و درمان موکوزیت بررسی کردند و نتیجه مثبت گرفتند (۲۵).

قدیری و همکاران تأثیر عسل در پیشگیری از بروز و کاهش شدت موکوزیت را ارزیابی کردند و نتیجه گرفتند که عسل در کاهش شدت موکوزیت ناشی از شیمی درمانی در کودکان مؤثر است (۲۶).

ماده مورد بررسی در این مطالعه بره موم بود. بره موم یک ماده رزینی است که از بیش از ۱۸۰ نوع ماده تشکیل شده است، بره موم (پروپولیس) داروی طبیعی بی‌همتایی است، چون وسعت فعالیت‌های آن بسیار زیاد است. چند نمونه از ویژگی‌های پروپولیس عبارتند از: خاصیت آنتی‌باکتریال، ضدویروس، ضدقارچ، ضدسرطان، تنظیم سیستم ایمنی، درمان آسم، آلرژی، آرتریت و بیماری‌های مفصلی، آگزما، درماتیت، عفونت‌های ویروسی مثل ایدز، ترمیم زخم‌ها و حتی درمان سرطان (۱۲، ۱۵).

طبق مقالات De Campos Ro و همکاران (۲۷)، Bretz WA و همکاران (۲۸)، آهنگری و همکاران (۲۹)، Paulino N و همکاران (۱۵) پروپولیس دارای خاصیت ضد درد، ضدالتهاب و ضد میکروبی می‌باشد و بر ترمیم زخم مؤثر است.

در مطالعه حاضر بره موم به عنوان داروی مؤثر بر درمان موکوزیت مورد ارزیابی قرار گرفت. بره موم دارویی ارگانیک و طبیعی است که همین موضوع آن را برای مطالعه مداخله‌ای بر بیماران دریافت‌کننده داروهای شیمی درمانی که هم به علت ماهیت بیماری‌های بدخیم خود و نیز به علت اثرات ویرانگر داروهای شیمی درمانی عملاً قادر به تحمل عوارض جانبی داروهای شیمیایی یا ناسازگار با بافت‌ها نیستند، گزینه عالی معرفی می‌کند.

نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات پیشین از جمله اثر ضد درد توسط Decampos Ro و همکاران (۲۷) و اثر ضد میکروبی عصاره بره موم بر کاندیدا آلبیکنس، استرپ موتانس و اکتینو باسیلوس توسط مومن بیت الهی و همکاران (۳۰) فعالیت ضد میکروبی ضد باکتری‌های لاکتوباسیل، انترکوک فکالایس، پپتواستروپ و کاندیدا آلبیکنس آن توسط

آهنگری و همکاران (۲۹) و CAJIC و همکاران در سال ۲۰۱۰ (۳۱) و خاصیت ضد التهابی آن با کاهش نوتروفیل‌ها و کاهش پروستاگلاندین E2 توسط N Paulino و همکاران (۱۵) سازگار است.

با توجه به مطالعه Tomazevic T و همکاران (۳۲) که کاربرد دهان‌شویه بره موم روزی ۲ بار به کودکان تحت شیمی درمانی در روند التیام موکوزیت نتیجه مثبتی در بر نداشت، به نظر رسید کاربرد ۲ بار در روز دهان‌شویه برای اثربخشی آن ناکافی است. بنابراین در مطالعه حاضر به بیماران توصیه شد روزانه ۳ بار ابتدا دهان و دندان‌ها را شستشو داده و سپس یک پیمانه از دهان‌شویه را در دهان غرغره کنند.

Tomazevic T و همکاران در سال ۲۰۱۳ (۳۲) در مطالعه خود بر اثربخشی بره موم در درمان موکوزیت در کودکان تحت شیمی درمانی، بیماران را ۲ بار در هفته تا ۶ ماه بررسی کردند. آنها نتیجه گرفتند که موکوزیت شدید در گروه بره موم و گروه پلاسبو تفاوت معنی‌داری نداشت.

اربایی ف. و همکاران (۹) در بررسی اثر زینک بر شدت موکوزیت بیماران را هر دو هفته یکبار تا پایان شیمی درمانی بررسی کردند. قدیری ک. و همکاران (۲۶) در بررسی اثر عسل بر موکوزیت، کودکان تحت شیمی درمانی را از روز اول شروع درمان تا ۲۱ روز بعد تحت نظر قرار دادند و تعداد افرادی را که دچار موکوزیت شدند با گروه کنترل مقایسه کردند.

اشکتراب ط. و همکاران (۳۳) در بررسی اثر اسانس نعناع بر موکوزیت، بیماران را از روز اول شیمی درمانی تا روز چهاردهم ارزیابی کردند.

Mehdipour M و همکاران (۱۰) در بررسی اثر زینک بر موکوزیت، بیماران را هر هفته تا ۸ هفته ارزیابی کردند.

در مطالعه طاهری و همکاران ۱۰۰ نفر بیمار تحت شیمی درمانی بررسی شدند و از میان آنها ۱۴ نفر مبتلا به موکوزیت تشخیص داده شدند. بنابراین در این مطالعه شیوع موکوزیت ۲۰٪ گزارش شد (۱).

Owlia و همکاران (۳۴) در سال ۲۰۱۲ اعلام کردند که حدود ۷۵٪ بیماران تحت پیوند آلوژنیک دچار موکوزیت دهانی شدید خواهند شد.

در مطالعه حاضر حدوداً ۶۵۰ نفر بیمار تحت شیمی درمانی معاینه و بررسی شدند و از بین آنها ۴۰ نفر مبتلا به درجاتی از موکوزیت دهانی تشخیص داده شدند. بنابراین می توان گفت احتمالاً رژیم های دارویی جهت شیمی درمانی مورد استفاده در این مرکز به طور متوسط و تقریبی سبب ایجاد موکوزیت در ۶/۱۵٪ از افراد تحت درمان می شوند.

یافته ها نشان داد که با گذشت زمان از روز اول تا هفتم کاهش وسعت زخم و درجه موکوزیت در دو گروه رخ داد که بخشی به خاطر فرآیند ترمیم ذاتی بدن و بخشی نیز اثر کمکی دارو محسوب می شود. همان طور که می دانیم کاربرد یک دهان شویه ملایم بدون الکل حتی آب (۳۷) که صرفاً خاصیت شویندگی و تمیز کردن دهان را داشته باشد می تواند به برطرف شدن علائم موکوزیت کمک کند، لذا، چون دهان شویه دارونما نیز این خاصیت را دارا بود در رفع علائم موکوزیت موثر دیده شد. اما مقایسه دو گروه نشان داد که پروپولیس به طور معنی داری در روز سوم و هفتم میزان زخم و موکوزیت را بیشتر از پلاسبو کاهش داد.

بنابراین هر دو دهان شویه در طول مدت بررسی، اثرات مفیدی در بهبود موکوزیت دهانی داشتند ولی بره موم در این مورد به طور معنی داری بهتر از پلاسبو عمل کرده بود.

گروه بره موم همچنین از روز اول تا هفتم کاهش معنی داری را در وسعت زخم نشان داد. توجه این مسئله می تواند احتمالاً به خاطر حذف جزء عفونی روند التهاب، تنظیم سیتوکین های التهابی، فاکتورهای رشد، افزایش رگزایی، معکوس کردن فاز زخمی / باکتریولوژیک به سمت فاز التهابی / عروقی برای ترغیب ترمیم باشد که این مساله نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

قدیری. ک و همکاران (۲۶) در بررسی تأثیر عسل بر موکوزیت ناشی از شیمی درمانی در کودکان مبتلا به سرطان یافتند که اختلاف معنی دار آماری در کاهش بروز و شدت موکوزیت بین

گروهی که از عسل استفاده نمودند با گروه های دیگر وجود داشت. بره موم نیز توسط زنبور عسل تولید می شود و در عمل خالص تر از عسل است. به علاوه چون بره موم جهت محافظت در برابر میکروارگانیسم ها و پیشگیری از تهاجم میکروب ها به کندی و نوزادان زنبور تولید می شود به طور ذاتی ماهیت حمایتی دارد که این مسئله از کاربرد این ماده جهت درمان زخم دهان ناشی از موکوزیت حمایت می کند.

براساس یافته های حاصل در این مطالعه به نظر می رسد دهان شویه بره موم نقش بسیار موثری در درمان و کنترل موکوزیت دارد. با توجه به اینکه شیمی درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان امری حیاتی و نجات بخش است و از طرفی موکوزیت به عنوان یک عارضه دردناک و رنج آور در درصد قابل توجهی از بیماران رخ می دهد (۲)، بنابراین درمان به موقع این عارضه باعث رفع درد، بهبود تغذیه، کاهش نیاز به داروهای مسکن و ضد میکروبی و توانایی هرچه بیشتر بیمار برای تحمل درمان خواهد شد و بنابراین امید به زندگی در بیمار بالا خواهد رفت. از این رو با توجه به نتایج پژوهش های قبلی در مورد خواص بی نظیر بره موم، به نظر می رسد خواص ضد التهاب، ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچی، تسکین درد و ترغیب ترمیم در بره موم در درمان موکوزیت موثر بوده و از آنجایی که این دارو در ایران موجود بوده، هزینه پایینی دارد، طعم و بوی قابل قبول، کاربرد بسیار آسان و غیر تهاجمی دارد و نیز جزء داروهای غیر شیمیایی و بدون عارضه محسوب می شود (دارای تأییدیه FDA) جهت استفاده در بیماران ایرانی پذیرش بهتری نسبت به سایر داروها خواهد داشت.

در راستای انجام مطالعه با مشکلاتی از قبیل یافتن تعداد نمونه کافی، پیگیری حضوری بیماران شدیداً بدحال و عدم داشتن نمایندگی شرکت سورن تک توس در یزد مواجه بودیم که با گذاشتن زمان کافی بر این مشکلات فائق آمدیم. حجم کم نمونه در مطالعات پیرامون موکوزیت ناشی از شیمی درمانی به علت وضعیت بحرانی و به شدت ناتوان کننده این بیماران و بروز نسبتاً کم موکوزیت با رژیم های معمول (میزان بروز تقریبی ۶/۱۵٪ در مرکز حاضر)

نتیجه‌گیری

کاربرد موضعی ماده بره موم (پروپولیس) به شکل دهان‌شویه در درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی و رفع تمام جنبه‌های آن بسیار موثر است.

سپاسگزاری

با تشکر از راهنمایی‌های اساتید ارجمند و گرامی جناب آقای دکتر محمدحسن کرباسی، دکتر محمد فرات، دکتر حکیمه احدیان و با تشکر از مشاور گرامی آمار سرکار خانم بهاره غلامی و همچنین خانم جزینی در بخش خون و انکولوژی بیمارستان شهید صدوقی یزد که مرا در این تحقیق همیاری نمودند.

می‌باشد و به همین علت همگن کردن متغیرها در ابتدای تحقیق امکان‌پذیر نبود، لذا با اعمال تصادفی کردن نمونه‌ها، کاهش خط و سوگیری در حد ممکن مقدور گردید. به هر حال انجام مطالعات با حجم بزرگتر و نمونه‌های همگن شده برای تأیید نتایج حاضر لازم می‌باشد.

در این مطالعه هدف درمان موکوزیت موجود بود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده تمرکز بر پیشگیری از بروز و وقوع موکوزیت صورت گیرد و پیش‌درمانی با یک داروی ایمن برای تمام بیماران تحت شیمی‌درمانی تحت بررسی قرار گیرد.

References:

- 1- Taheri J, Razavi M, Hazhir S, Vaziri P, Bakhtiari S. *Evaluation of oral hypothermia effect on prevention or reduction of chemotherapy induced mucositis symptoms*. Shahid Beheshty Dent faculty Med Uni 2010; 3(27): 154-46.
- 2- Ilgenli TU, Oren H, Uysal K. *The acute effects of chemotherapy upon oral cavity :prevention & management*. Turk J Cancer 2001; 31: 93-105.
- 3- Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Yeoh ASJ, Gibson RJ, Sonis ST, et al. *The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models & Cytotoxic drugs*. Cancer Treatment Reviews 2007; 33(5): 448-60.
- 4- Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. *Oral mucositis complicating chemotherapy & /or radiotherapy: Options for prevention & treatment*. CA Cancer J Clin 2001; 51(5): 290-315.
- 5- Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. *Zinc supplementation to improve mucositis in patients after radiotherapy for head and neck cancers: A double-blind, randomized study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(3): 745-50.
- 6- Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y. *Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer*. Int J Cancer 2010; 127(8): 1984-90.
- 7- Klastersky J, Aoun M. *Opportunistic infections in patients with cancer*. Ann Oncol 2004; 15: 329-35.
- 8- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. *Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment*. CA Cancer J Clin 2001; 51(5): 290-315.

- 9- Arbabi-kalati F, Arbabi-kalati F, Deghatipour M, Moghadam AA. *Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial*. Arch Iran Med 2012; 15(7): 413-17.
- 10- Mehdipour M, Zenoz AT, Kermani IA, Hosseinpour A. *A comparison between zinc sulfate and clorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis*. DARU 2011; 19(1): 71.
- 11- Greenberg M , Glick M , Ship J. *Burkets Oral medicine. 11th ed*. Hamilton: BC Decker; 2008: p178-180.
- 12- Jacob A, Parolia A, Pau A, Amalraj FD. *The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process*. BMC Complementary and Alternative Med 2015; 15(1): 1.
- 13- Fearnley J. *Bee Propolis - Synergistic Health Care for the 21st Century*. Available in 2010; 17: 15.
- 14- Propolis. *Propolis : thenatural antibiotic*. available in 2010; 21(14): 30.
- 15- Paulino N, Abreu SRL, Uto Y, Koyama D, Nagasawa H, Hori H, et al. *Anti-inflammatory effect of a bioavailable compound , Artepillin C ,in Brazilian propolis*. European J of Pharmaco 2008; 587(1): 296-301.
- 16- Tran CD, Howarth GS, Coyle P, Philcox JC, Rofe AM, Butler RN. *Dietary supplementation with zinc and a growth factor extract derived from bovine cheese whey improves methotrexate-damaged rat intestine*. J Clin Nutr 2003; 77(5): 1296-303.
- 17- Branda RF, Naud SJ, Brooks EM, Chen Z, Muss H. *Effect of vitamin B12, folate, and dietary supplements on breast carcinoma chemotherapy--induced mucositis and neutropenia*. Cancer 2004; 101(5): 1058-64.
- 18- Santos PSDS, Tinoco-Araujo JE, Souza LMDVA, Ferreira R, Ikoma MRV, Razera APR, et al . *Efficacy of HPA Lanolin® in treatment of lip alterations related to chemotherapy*. J Appl Oral Sci 2013; 21(2): 163-66.
- 19- Carpentieri U, Haggard ME, Lockhart LH, Gustavson LP, Box QT, West EF. *Clinical experience in prevention of candidiasis by nystatin in children with acute lymphocytic leukemia*. J Pediatr 1978; 92(4): 593-95.
- 20- Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. *Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73(6): 682-89.
- 21- Barrett AP. *Evaluation of nystatin in prevention and elimination of oropharyngeal Candida in immunosuppressed patients*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 58(2): 148-51.

- 22- Williams C, Whitehouse JMA, Lister TA, Wrigley PFM. *Oral anticandidal prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for acute leukemia*. Med Pediatr Oncol 1977; 3(3): 275-80.
- 23- Sencer SF, Zhou T, Freedman LS, Ives JA, Chen Z, Wall D, et al. *Traumeel S in preventing and treating mucositis in young patients undergoing SCT: a report of the Children's Oncology Group*. Bone Marrow Transplant 2012; 47(11): 1409-14.
- 24- Cotrim AP, Yoshikawa M, Sunshine AN, Zheng C, Sowers AL, Thetford AD, et al. *Pharmacological protection from radiation ± cisplatin-induced oral mucositis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(4): 1284-90.
- 25- Lauritano D, Petruzzi M, Di Stasio D, Lucchese A. *Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study*. Int J Oral Sci 2014; 6(1): 27-30.
- 26- Ghadiri K, Farrokhi A, Akramipor R, Rezai M, Razeghi R. *Evaluation of honey effect on prevention or severity reduction of chemotherapy induced mucositis in cancerous childs*. J Scientific Res Kermanshah Med Uni 2010; 18(2): 74-9.
- 27- De Campos R, Paulino N, Da Silva CH. *Anti –hyperalgesic effect of an ethanolic extract of propolis in mice & rats*. J Pharm Pharmacol 1998; 50(10): 1187-93.
- 28- Bretz WA, Chiego DJ, Marcucci MC, Cunha I, Custódio A, Schneider LG. *Preliminary report on the effect of propolis on wound healing in the dental pulp*. Z Naturforsch C 1998; 53(11-12): 1045-48.
- 29- Ahangari Z, Eslami G, Kosedghi H, Ayatollahi A. *Comparison between antimicrobial activity of propolis and calcium hydroxide on lactobacillus , Enteroccus Fecalis , Peptostreptococcus And Candida Albicans* . Dent J Islamic Asso Dent 2010; 21(1): 50-9.
- 30- Momen Beitollahi J, Mansorian A, Esmaili M. *Evaluation of antimicrobial effect of baremoom extract (propolis) on most prevalent oral pathogenic microorganism in vitro*. Dent J Islamic Asso Dent 2010; 21(3): 33-9.
- 31- Ivančajić S, Mileusnić I, Cenić-Milošević D. *In vitro antibacterial activity of propolis extracts on 12 different bacteria in conditions of 3 various PH values*. Arch Biol Sci 2010; 62(4): 915-34.
- 32- Tomazevic T, Jazbec J. *A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children*. Complement Ther Med 2013; 21(4): 306-12.
- 33- Ashketotab T, Madani H, Alavi H, Mojab F, Yazdani Z. *Evaluation of Mint essence mouthwash in prevention of chemotherapy induced oral mucositis*. Sci J Semnan Med Uni Sci 2011; 12(1): 37-8.
- 34- Owlia F, Kazemeini SK, Gholami N. *Prevention and Management of Mucositis in Patients with Cancer: a Review Article*. Iran J Cancer Prev 2012; 5(4): 216-20.

- 35- Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, et al. ***Prevention and management of mucositis in cancer care.*** J Natl Compr Canc Netw 2008; 6(1): S1-21.
- 36- Trotti A, Bellm L A, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, 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.
- 37- Bahramnezhad F, Nayeri ND, Bassampour SS, Khajeh M, Asgari P. ***Honey and Radiation-Induced Stomatitis in Patients With Head and Neck Cancer.*** Iran Red Crescent Med J 2015 ; 17(10).

Evaluating Baremoom Mouthwash Efficacy in Treatment of Chemotherapy-Induced Mucositis

***Akhavan Karbasi MH(DDs, MSc)¹, Forat Yazdi M(DDs,MSc)²
Ahadian H(DDs, MSc)³, Jalili Sadrabad M(DDs, MSc)^{*4}***

^{1,3,4} Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

² Department of Blood and Onchology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Received: 20 Nov 2015

Accepted: 14 Jan 2016

Abstract

Introduction: Chemotherapy-induced oral mucositis is regarded as a painful and discomforting chemotherapy complication , affecting patient's quality of life and endurance to continue the treatment. Hence, treatment of mucositis is of great significance. The present study was conducted to evaluate the effect of Baremoom mouthwash in treatment of chemotherapy-induced mucositis .

Methods: This interventional double-blinded randomized clinical trial study was performed on 40 adult patients under chemotherapy in blood and oncology department of Shahid Sadoughi hospital. The total of 40 patients were randomly divided into two groups: an experimental baremoom group and a control placebo group each containing 20 subjects. Baremoom mouthwash (30% extract, Soren Tektoos, Mashhad) and placebo mouthwash (Sterile water with allowable additives ,Soren Tektoos, Mashhad) with same apparent properties were given to the patients (3 times a day) for 7 days after mucositis detection. The patients were evaluated in regard with mucositis grade (0-4 WHO) and wounds extension on 1th , 3th and 7th days after the study begining. In order to statistically analyze the collected data, Freidman, Mann–Whitney, and wilcoxon W tests were applied utilizing SPSS software (ver, 17).

Results: On 3rd and 7th days, mean degree of wound extension and mucositis were demonstrated to be significantly different between the two groups. According to Friedman test, both experimental and control groups revealed a significant difference in regard with wound extension and mucositis grade within the three time periods.

Conclusion: The study findings indicated that Baremoom mouthwash was more effective in chemotherapy-induced mucositis than placebo. Hence, this agent can be recommended as an appropriate medicine in order to eliminate mucositis sytoms and decrease oral ulcers.

Keywords: Baremoom; Chemotherapy; Mucositis; Propolis

This paper should be cited as:

Akhavan Karbasi MH, Forat Yazdi M, Ahadian H, Jalili Sadrabad M. ***Evaluation of baremoom mouthwash efficacy in treatment of chemotherapy induced mucositis.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 23(12): 1202-14.

***Corresponding author: Tel: 09122795257, Email: dr.njalili@gmail.com**