

## بررسی مقایسه‌ای اثرات بزاق مصنوعی ساخت ایران VA-OraLube در بهبود کیفیت حیات وابسته به سلامت دهانی بیماران مبتلا به خشکی دهان ناشی از پرتو درمانی<sup>□</sup>

دکتر سورینا صهبا\*، دکتر سارا قدیمی\*\*، دکتر احمدرضا طلایی پور\*\*\*، دکتر پیمان حداد\*\*\*\*، دکتر اسماعیل ذوالفقاری\*\*\*\*\*

### چکیده

سابقه و هدف: خشکی دهان از شایع‌ترین عوارض پرتودرمانی ناحیه سر و گردن است که با افزایش خطر بیماری‌های دهانی-دندانی تاثیر منفی بر کیفیت حیات فرد می‌گذارد. هدف تحقیق حاضر مقایسه تاثیر بزاق مصنوعی ایرانی با VA-OraLube در بهبود کیفیت حیات وابسته به سلامت دهانی بیماران مبتلا به خشکی دهان ناشی از پرتودرمانی ناحیه سر و گردن بود.

مواد و روشها: مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور روی ۲۷ بیمار پرتو درمانی شده مبتلا به خشکی دهان (میانگین سنی ۶۹/۱±۱۴/۷ سال) انجام شد. بیماران به طور تصادفی ابتدا بزاق مصنوعی ایرانی و یا VA-OraLube را دریافت کردند. دوره مصرف هر دارو ۷ روز و دوره wash-out ۱۰ روز در نظر گرفته شد. برای سنجش میزان تاثیرگذاری هر دارو بر نمره کیفیت حیات از پرسشنامه سرطان‌های سر و گردن سازمان اروپایی تحقیقات و درمان سرطان "EORTC QLQ-H&N35" استفاده شد. پرسشنامه فوق در روزهای ۱، ۸، ۱۸ و ۲۵ توسط بیمار تکمیل گردید. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون Repeated Measurement Analysis of Variance استفاده شد و سپس مقایسه‌های دو به دو توسط آزمون Paired t و Wilcoxon و Friedman صورت گرفت. کلیه مراحل فوق به وسیله نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ انجام شد.

یافته‌ها: هر دو دارو تقریباً به یک میزان نمره کیفیت حیات وابسته به سلامت دهانی بیماران را بهبود بخشیدند و تفاوت معنی‌داری بین میزان اثربخشی دو دارو مشاهده نشد. از نظر بیماران هیچ کدام از داروها در برطرف کردن درد در ناحیه دهان موثر نبودند. در مورد بهبود حواس بویایی و چشایی، بیماران داروی خارجی را ترجیح دادند.

نتیجه‌گیری: با توجه به بهبود مشهود نمره استاندارد شده در گروه‌های مختلف پرسشنامه قبل و بعد از مصرف دارو، مصرف بزاق مصنوعی‌های فوق در کاهش علائم خشکی دهان و نزدیکتر شدن بیماران به زندگی طبیعی به طور برابر موثر می‌باشند.

کلید واژگان: خشکی دهان، جانشین‌های بزاق، کیفیت حیات، سلامت

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۳/۱ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۸/۷/۶ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۸۸/۷/۱۶

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۷، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۸، ۱۴۵-۱۳۶

### مقدمه

می‌دهند(۱). نخستین راهکارهای درمان سرطان‌های این ناحیه، جراحی و پرتودرمانی می‌باشد. اکثر بیماران تحت

سرطان‌های ناحیه سر و گردن به طور متوسط در حدود ۵ درصد موارد تشخیص سرطان در سال را تشکیل

<sup>□</sup> طرح مصوب مرکز تحقیقات دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

\* نویسنده مسئول: استاد گروه بیماری‌های دهان و تشخیص، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

E-mail: surinasahba@sbm.ac.ir

\*\* استادیار گروه دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

\*\*\* استاد گروه رادیولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی.

\*\*\*\* دانشیار گروه رادیوتراپی-انکولوژی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

\*\*\*\*\* استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی.

بیماران پرتودرمانی شده مبتلا به سرطان حنجره و هیپوفارنکس از پرسشنامه QLC-C30 استفاده کردند. کیفیت حیات بیماران بعد از پایان پرتودرمانی حداقل ۲۵٪ کاهش یافت و بین افزایش خشکی دهان و افت کیفیت حیات یک رابطه خطی گزارش شدند (۱۱).

خشکی دهان، احساسی ناخوشایند و آزاردهنده‌ای است، به ویژه اگر دائمی باشد. یکی از راه‌های برطرف کردن نشانه‌های خشکی دهان استفاده از بزاق مصنوعی یا سایر جانشین‌های بزاق می‌باشد. بزاق مصنوعی VA-OraLube، pH خنثی دارد و به دلیل وجود فلوراید باعث رمینرالیزه شدن سطح دندان‌ها می‌شود (۱۲، ۱۳).

بزاق مصنوعی VA-OraLube اولین بار توسط Shannon و همکاران در سال ۱۹۷۷ ساخته شد که حاوی سوربیتول و کربوکسی متیل سلولز بود. بعد از تجویز این دارو به مدت ۴ هفته تا ۳ ماه تمامی بیماران از مصرف دارو اظهار رضایت کردند. تا به امروز عوارض جانبی خاصی برای این دارو گزارش نشده است. وجود فلوراید در ترکیب این دارو در رمینرالیزاسیون مینای دندان‌ها موثر گزارش شده است (۱۴). Meyer و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که بین سه نوع بزاق مصنوعی Biotene و Glandosane و VA-OraLube، کارایی ترکیب VA-OraLube رمینرالیزه کردن سطح دندان‌ها بهتر است (۱۲). طلایی پور و همکاران در سال ۱۳۷۶ به بررسی کارایی VA-OraLube در بیماران پرتو درمانی شده در ناحیه سرو گردن پرداختند. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که VA-OraLube در بهبود عوارض دهانی و درمان خشکی دهان بسیار موثرتر از پلاسبو یا آب معمولی است و با توجه به دارا بودن فلوراید و نداشتن عوارض جانبی، تجویز آن در مبتلایان به خشکی دهان توصیه شده است (۱۵).

از آنجا که قیمت بالای محصولات و مدت زمان طولانی مصرف دارو هزینه سنگینی را به بیمار تحمیل می‌کند تولید محصول ایرانی با کیفیت مناسب و هزینه پایین می‌تواند کمک بزرگی برای این بیماران باشد.

هدف از این تحقیق مقایسه تاثیر بزاق مصنوعی ایرانی با VA-OraLube در بهبود کیفیت حیات وابسته به سلامت دهانی بیماران مبتلا به خشکی دهان ناشی از پرتو درمانی

پرتودرمانی نوعی از مشکلات دهانی را تجربه می‌کنند که خشکی دهان از شایع‌ترین و حادث‌ترین آنها است (۲). بیشتر این عوارض با گذشت زمان برطرف می‌شوند اما خشکی دهان می‌تواند تا آخر عمر ادامه داشته، به دشواری در بلع، پوسیدگی دندان‌ها، تطابق نامناسب دندان مصنوعی، افزایش ریسک عفونت کاندیدیایی، ناراحتی در حفره دهان، تغییر در حس چشایی و وضعیت تغذیه بیمار را سبب گردد. در مجموع مشکلات دهانی-دندانی از طریق لطمه بر کارایی جسمانی، کارایی اجتماعی و اعتماد به نفس بیمار تاثیر منفی بر کیفیت حیات فرد می‌گذارند (۳، ۴).

سازمان اروپایی تحقیقات و درمان سرطان (European Organization for research and treatment of cancer=EORTC) راهکار کاربردی برای سنجش کیفیت حیات در بیماران مبتلا به سرطان ارائه داده است (۵). این راهکار به صورت پرسشنامه‌های اختصاصی برای هر نوع سرطان می‌باشد. پرسشنامه‌های فوق جهت ارزیابی کارایی درمان، تأثیرات جانبی درمان و بررسی دو یا چند پروتکل درمانی طراحی شده‌اند. آنچه یک محقق از یک پرسشنامه تکمیل شده به دست می‌آورد یک کمیت عددی است که به آن نمره کیفیت حیات می‌گویند. پرسشنامه‌ها معمولاً طوری طراحی می‌شوند که نمره بالاتر نشان دهنده کیفیت حیات پایین‌تر است (۵).

Bjoridal و همکاران (۲۰۰۰) در یک تحقیق مشترک بین ۱۲ کشور اروپایی، پایایی و روایی پرسشنامه‌های EORTC به شماره‌های QLQ-H&N35 و QLQ-C30 را در ارزیابی کیفیت حیات و عوارض دهانی بیماران رادیوتراپی شده در ناحیه سر و گردن مورد تایید قرار دادند (۶). همچنین روایی و پایایی پرسشنامه‌های فوق در جوامع آماری مختلف و به زبان‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته، تأیید شده است (۷-۹). Epstein و همکاران (۱۹۹۹) کیفیت حیات بیماران رادیوتراپی شده در ناحیه سر و گردن را با استفاده از پرسشنامه EORTC مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان داد که ۹۱/۸٪ خشکی دهان، ۷۵/۴٪ تغییر حس چشایی، ۵۰/۸٪ مشکل در صحبت کردن، ۴۸/۵٪ مشکل با دندان مصنوعی و ۴۳٪ بیماران مشکل در جویدن و بلع داشته‌اند و پوسیدگی دندان در جامعه آماری ۳۸/۵٪ رشد نشان داد (۱۰). Allal و همکاران (۲۰۰۰) در بررسی کیفیت حیات

ناحیه سر و گردن بود.

نیاز پیدا کند.

۳- سابقه شیمی درمانی در طول ۶ ماه گذشته

۴- وجود بیماری‌های بافت همبند و کلاژن، بیماری‌های زمینه‌ای درگیر کننده غدد بزاقی، دیابت و بیماری‌های ایجاد کننده دهیدراتاسیون مانند اسهال مزمن و ...

۵- عدم تمایل به ادامه شرکت در مطالعه

به منظور عدم اطلاع محقق و بیماران داروها توسط آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی در بطری‌های یکسان بسته‌بندی و کد گذاری شدند. بعد از گرفتن شرح حال بیمار، پر کردن فرم مشخصات و فرم رضایت‌نامه، پرسشنامه توسط بیمار تکمیل گردید. سپس، بیماران براساس گروه‌بندی تصادفی، داروی A یا B را ظرف ۲۴ ساعت پس از تکمیل پرسشنامه به صورت رایگان دریافت کردند و از آنها خواسته شد برای مدت یک هفته روزی ۵ نوبت در هر نوبت ۳ بار (پاف) دارو را در انتهای دهان خود اسپری کنند و سپس ۱ الی ۲ دقیقه دارو را در دهان نگه دارند تا به ناحیه قدام برسد و بعد آن را بلعند. توصیه شد که پس از مصرف دارو دهان خود را نشویند و در صورت ابتلا به دیسفاژی، دارو را پیش از غذا مصرف کنند. پس از یک هفته مصرف دارو، کیفیت حیات بیماران از طریق تکمیل مجدد پرسشنامه دوباره ارزیابی شد. برای رفع پدیده carry over (باقی ماندن اثر داروی اول و تاثیر آن بر نتایج داروی بعدی) برای هر بیمار ده روز دوره عدم مصرف دارو (wash out) در نظر گرفته شد. پس از طی این مدت داروی نوع دیگر به بیماران داده شد و مراحل کار دوباره تکرار شد. از تمام بیماران خواسته شد تا در صورت مصرف هر گونه داروی جدید و یا تغییر قابل توجه در وضعیت سیستمیک و رژیم غذایی آن را اطلاع دهند.

در این مطالعه متن اصلی پرسشنامه QLQ-H&N35 EORTC به صورت دقیق به فارسی برگردانده شد. این پرسشنامه به طور جداگانه به یک متخصص بیماری‌های دهان و تشخیص و یک مشاور متدولوژی تحقیقات پزشکی داده شد. پس از حذف تعدادی از سئوالات، در نهایت ۲۴ سؤال باقی مانده پس از ویرایش به تایید دو مشاور فوق رسید. پرسشنامه در روزهای ۱، ۸، ۱۸ و ۲۵ (۴ نوبت) توسط بیماران تکمیل گردید. نوبت پیش از مصرف هر دارو

## مواد و روشها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور و به صورت cross-over طراحی شد. بیماران مبتلا به سرطان مراجعه کننده به بخش رادیوتراپی بیمارستان‌های امام خمینی و شهدای تجریش که غدد بزاقی آنها در فیلد تابش قرار داشت، جامعه آماری مورد مطالعه را تشکیل می‌دادند. با استفاده از نتایج مطالعه آزمایشی روی هر دو گروه ۵ نفره و براساس فرمول مقایسه دو عدد در نرم‌افزار MiniTab حجم نمونه محاسبه شد. براین اساس ۳۰ بیمار با توجه به معیارهای ورود به مطالعه و خروج از مطالعه انتخاب و به صورت تصادفی به ۲ گروه ۱۵ نفری تقسیم شدند. گروه ۱؛ ابتدا داروی خارجی بعد داروی ایرانی و گروه ۲؛ ابتدا داروی ایرانی بعد داروی خارجی را دریافت نمودند.

منظور از داروی خارجی، بزاق مصنوعی VA-OraLube ساخت شرکت Orion استرالیا و منظور از داروی ایرانی بزاق مصنوعی ساخته شده توسط شرکت داروسازی آترا با فرمول مشابه می‌باشد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

۱- احساس ناراحتی به صورت خشکی دهان (براساس اظهار بیمار)  
۲- قرار گرفتن غدد بزاقی پارتید با یا بدون تحت فکی در محدوده تابش اشعه به میزان حداقل ۵۰ Gy به دلیل بدخیمی‌های ناحیه سر و گردن

۳- سپری شدن حداقل سه ماه از آغاز پرتودرمانی

۴- امید به زندگی بیش از سه ماه بر اساس برآورد پزشک یا تیم درمانی

۵- توانایی جسمی و ذهنی تکمیل پرسشنامه

۶- تمایل به شرکت در مطالعه

همچنین، معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

۱- مصرف الکل یا داروهای تاثیرگذار بر جریان بزاق یا انواع دهان‌شوویه و بزاق مصنوعی

۲- تغییر ناگهانی شرایط سیستمیک به گونه‌ای که بیمار به مداخلات وسیع پزشکی نظیر شیمی درمانی و عمل جراحی

به دو به وسیله آزمون جفتی T انجام شد. در مواردی که تنها دو گروه مقایسه شدند (تفاوت خام و درصد تفاوت نمرات) از ابتدا از آزمون جفتی T استفاده شد. در غیر این صورت از آزمون فریدمن و بعد آزمون جمع رتبه‌های ویلکاکسون استفاده شد. کلیه مراحل فوق توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۹ انجام شد و خطای نوع اول ( $\alpha$ ) برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از بین ۳۰ بیمار تحت بررسی ۲ بیمار در دوره wash out به علت مشکلات سیستمیک بستری شدن و شروع شیمی درمانی از مطالعه خارج شدند و یک بیمار نیز به علت تداخل دارویی (استفاده از داروی ضد افسردگی که موجب خشکی دهان می‌گردد) از مطالعه حذف گردید. از ۲۷ بیمار بررسی شده در این مطالعه ۱۶ نفر مرد (۵۹/۳٪) و ۱۱ نفر زن (۴۰/۷٪) بودند. میانگین سن این افراد  $49/14 \pm 7$  بود. ۳ بیمار به دلیل مشکلات سیستمیک، بستری شدن و تداخل دارویی از مطالعه خارج شدند.

ضریب آلفای کرونباخ برای نمرات خام هر چهار پرسشنامه محاسبه شد که در تمام موارد این ضریب بیش از ۰/۷ (حداقل قابل قبول) و حداقل ۰/۸۱ بود. برای بررسی پایایی پرسشنامه، در پیش آزمون داروی ایرانی میانگین مجموع نمرات خام سئوال‌ات فرد و زوج با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند (تست جفتی  $T=1/171$ ،  $T=0/252$ ) ولی ضریب همبستگی پیرسون بین دو نیمه بسیار قوی بود ( $r=0/881$ )،  $P<0/001$  و ضریب پایایی اسپیرمن- براون برابر ۰/۹۴ محاسبه شد. در پیش آزمون داروی خارجی نیز بین میانگین مجموع نمرات خام سئوال‌ات فرد و زوج تفاوت معنی‌داری دیده نشد (تست جفتی  $T=0/940$ ،  $T=0/356$ )، در این مورد نیز ضریب همبستگی پیرسون بین دو نیمه ( $r=0/723$ )،  $P<0/001$  و ضریب پایایی اسپیرمن- براون برابر ۰/۸۴ به دست آمد.

برای تعیین اثر آزمون‌های قبلی بر پس آزمون دوم فرد و نیز اثر گروهی که فرد در آن قرار گرفته بود از معادله رگرسیون خطی چند گانه به صورت قدم به قدم استفاده شد و مشخص شد تنها پیش آزمون دوم بر پس آزمون دوم

به نام "پیش‌آزمون" آن دارو و نوبت پس از مصرف هر دارو به نام "پس‌آزمون" آن دارو نامیده شد. برای سنجش روایی و پیوستگی داخلی (internal consistency) پرسشنامه، در هر ۴ نوبت از ضریب  $\alpha$  کرونباخ استفاده شد. برای سنجش پایایی آزمون‌ها، دو پیش آزمون را برحسب شماره زوج و فرد سئوال‌ات به دو نیمه هم ارز تقسیم و علاوه بر سنجش مجموع نمرات در دو زیر گروه با استفاده از آزمون جفتی T، ضریب همبستگی پیرسون برای آنها محاسبه شد. ضریب پایایی نیز براساس فرمول اسپیرمن- براون محاسبه گردید. از تبدیل خطی برای تعیین نمرات کل استاندارد شده و نمرات گروه‌های علامتی (symptom items) به صورت زیر استفاده شد:

$$\text{Raw Score (RS)} = \frac{\sum I_n}{n}$$

$$\text{Symptom Scales (S)} = \frac{\text{RS} - 1}{\text{Range}} \times 100$$

که در آن  $\text{Range} = 5 - 1 = 4$  است.

برای سنجش تأثیر احتمالی پرسشنامه اول (پیش آزمون اول) بر آخرین پرسشنامه (پس آزمون دوم) از معادله رگرسیون خطی استفاده شد که در آن سه پرسشنامه قبلی و گروهی که فرد در آن قرار گرفته بود به عنوان رگرسور و پرسشنامه آخر به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد. از ضریب همبستگی پیرسون برای سنجش همبستگی خطی و مجزا بین ۴ پرسشنامه استفاده شد. علاوه بر توصیف آماری داده‌ها با استفاده از میانگین و انحراف معیار در کنار دامنه تغییرات (حداقل و حداکثر داده‌ها) در مورد کمیت‌ها و فراوانی، میانه و نما در مورد داده‌های کیفی- رتبه‌ای (شامل عناوین مجزا)، دو نمره جدید محاسبه شد. اولین نمره تفاوت خام نمره‌های استاندارد شده پیش آزمون و پس آزمون و دومین نمره درصد تفاوت نمره پس آزمون نسبت به پیش آزمون در مورد هر دارو بود که به صورت زیر محاسبه شد:

$$\text{Difference} = \text{pretest} - \text{posttest}$$

$$\text{Percent} = \frac{\text{pretest} - \text{posttest}}{\text{pretest}} \times 100$$

در مواردی که استفاده از آزمون‌های پارامتری مجاز بود، برای مقایسه چند گروه وابسته از Repeated Measurement Analysis of Variance استفاده شد و سپس مقایسه‌های دو

شده گروه‌های علامتی (شامل درد، بلع، حواس بویایی و چشایی بیمار، سخن گفتن، خوردن و برخوردهای اجتماعی) نشان داده شده است. در جداول ۳ و ۴ نتایج دو آزمون دارویی ایرانی و خارجی مشاهده می‌شود.

عناوین مجزا (شامل سئوال‌ات ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۴) توسط آزمون‌های فریدمن و جمع رتبه‌های ویلکاکسون با یکدیگر مقایسه شدند. جداول ۵ و ۶ این مقایسه‌ها را نشان می‌دهند. در این جداول رتبه‌های بالاتر به مفهوم بدتر بودن وضعیت بیمار است.

در مقایسه تک موارد توجه به این نکته ضروری است که هدف استفاده از پرسشنامه، بررسی کیفیت حیات بوده است. ایجاد رویی سازه‌ای برای پرسشنامه ایجاب می‌کند که طراحان با دخیل نمودن تک موارد پرسشنامه را تکمیل نمایند اما این موارد تکی قابل مقایسه مورد به مورد نیستند. مقیاس ۵-۱ به کار گرفته شده نیز خود باعث اختلاف واریانس زیاد در این موارد می‌شود. در کل از مقایسه تک موارد انتظار نتیجه معنی‌دار و تفسیرپذیری نمی‌رود.

#### بحث

خشکی دهان از عمده‌ترین مشکلات پس از پرتودرمانی ناحیه سر و گردن است که بر کیفیت حیات بیمار تأثیر منفی شدید می‌گذارد. بحث برانگیز بودن مفهوم کیفیت حیات ایجاب می‌کند تا از یک ابزار قدرتمند در سنجش کیفیت حیات و کیفیت حیات وابسته به سلامت دهانی استفاده شود. در تحقیق حاضر از پرسشنامه EORTC QLQ-H&N35 استفاده شده که پرسشنامه اختصاصی برای سرطان‌های ناحیه سر و گردن است.

تأثیر داشته است. به طوری که  $R=0/633$  محاسبه شد ( $R^2=0/401$  و  $\text{adjusted } R^2=0/377$ ). معادله نهایی به صورت زیر تعریف شد:

$731 + 0/052 \times 2$  نمره پیش آزمون  $2 \times 0/452 =$  نمره پس آزمون ۲ بررسی توصیفی نمرات کل استاندارد شده در ۴ بار استفاده از پرسشنامه در جدول ۱ مشاهده می‌شود. همچنین آزمون جفتی T اختلاف آماری معنی‌داری را بین نمرات استاندارد شده در مورد دو پیش آزمون ( $T=1/096$  و  $P=0/283$ ) و در مورد دو پس آزمون ( $T=0/966$  و  $P=0/343$ ) نشان نداد. در عین حال در هر دو مورد ضریب همبستگی معنی‌داری بین آزمون‌ها دیده شد.

در هر دو مورد تأثیر مثبتی از دو دارو دیده شد، به طوری که کیفیت حیات براساس پرسشنامه به کار رفته بهبود یافته بود. اما تغییر نمره ایجاد شده توسط داروی خارجی با داروی ایرانی اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (در مورد اختلاف خالص نمرات  $T=0/093$ ،  $P=0/927$  و در مورد درصد اختلاف نمرات  $T=0/319$  و  $P=0/752$ ).

در مورد هر دو دارو هرچه نمره پیش آزمون بالاتر بود، اختلاف دو آزمون نیز بالاتر بود، به طوری که در مورد داروی خارجی ضریب همبستگی پیرسون بین پیش آزمون و اختلاف دو آزمون (تفاوت خالص)  $0/641$  ( $P<0/001$ ) و در مورد داروی ایرانی این ضریب  $0/699$  ( $P<0/001$ ) بود. با این حال، چنین اختلافی بین نمره پیش آزمون و درصد اختلاف دو آزمون وجود نداشت (در مورد داروی خارجی  $T=0/294$  و  $P=0/136$  و در مورد داروی ایرانی  $T=0/194$  و  $P=0/333$ ). به این ترتیب مشخص می‌شود میزان واقعی بهره‌بری بیماران از داروها به میزان نمره آنها پیش از استفاده از دارو ارتباطی ندارد. در جدول ۲ نمرات استاندارد

جدول ۱- بررسی توصیفی نمرات کل استاندارد شده در ۴ بار استفاده از پرسشنامه

پرسشنامه	محدوده تغییرات	میانگین $\pm$ انحراف معیار
پیش آزمون داروی ایرانی	۶/۳-۵۷/۳	$29/75 \pm 15/42$
پیش آزمون داروی خارجی	۵/۲-۵۹/۴	$32/18 \pm 13/49$
پس آزمون داروی ایرانی	۲/۱-۴۱/۷	$17/21 \pm 11/52$
پس آزمون داروی خارجی	۳/۱-۴۶/۹	$19/41 \pm 10/69$

جدول ۲- بررسی توصیفی نمرات استاندارد شده در گروه‌های علامتی در چهار بار استفاده از پرسشنامه

شماره سئوالات	گروه علامتی	پیش آزمون داروی خارجی		پس آزمون داروی خارجی		پیش آزمون داروی ایرانی		پس آزمون داروی ایرانی	
		$\mu \pm SD$	$\frac{1}{3}$	$\mu \pm SD$	$\frac{1}{3}$	$\mu \pm SD$	$\frac{1}{3}$	$\mu \pm SD$	$\frac{1}{3}$
۴،۲،۳،۱	درد	۱۵/۷۴±۱۴/۷۵	۴۳/۷۵	۱۱/۱۱±۱۴/۸۴	۵۶/۲۵	۱۳/۸۹±۱۴/۷۴	۵۰	۱۱/۳۴±۱۴/۴۰	۵۰
۵،۶،۷،۸	بلع	۳۱/۷۱±۱۷/۶۷	۷۵	۱۷/۳۶±۱۵/۹۲	۵۶/۲۵	۲۸/۹۴±۲۰/۰۸	۷۵	۱۲/۷۳±۱۴/۹۴	۵۰
۱۲،۱۳	حواس	۳۴/۷۲±۳۰/۲۹	۱۰۰	۲۱/۷۶±۲۵/۶۲	۷۵	۳۰/۵۶±۳۰/۸۸	۱۰۰	۲۲/۲۲±۲۹/۲۸	۱۰۰
۱۵،۲۰،۲۱	سخن گفتن	۳۷/۳۵±۲۴/۲۸	۱۰۰	۱۷/۲۸±۱۸/۳۳	۸۳/۳۳	۳۴/۲۶±۲۹/۱۷	۹۱/۶۷	۱۸/۵۲±۲۲/۳۲	۷۵
۱۶،۱۷،۱۸،۱۹	خوردن	۳۴/۴۹±۲۹/۳۹	۸۷/۵	۱۸/۹۸±۱۹/۴۹	۸۱/۲۵	۳۲/۱۸±۲۹/۶۶	۱۰۰	۱۷/۱۳±۱۸/۳۱	۵۰
۲۲،۲۳،۲۴	برخورد اجتماعی	۲۳/۴۶±۲۵/۷۴	۸۳/۳۳	۱۶/۶۷±۲۱/۰۶	۷۵	۲۷/۷۴±۲۷/۶۲	۹۱/۶۷	۱۳/۵۸±۲۰/۳۰	۷۵

جدول ۳- مقایسه پیش آزمون و پس آزمون داروی ایرانی و خارجی توسط آزمون جفتی t

گروه	مقایسه دو آزمون داروی ایرانی		مقایسه دو آزمون داروی خارجی	
	P	t	P	t
درد	۰/۳۴۲	۰/۹۶۷		
بلع	<۰/۰۰۱	۴/۴۹۰	<۰/۰۰۱	۴/۷۵۷
حواس	۰/۰۵۳	۲/۰۲۶		
سخن گفتن	<۰/۰۰۱	۴/۸۰۱	۰/۰۰۱	۳/۷۴۴
خوردن	۰/۰۰۳	۳/۲۸۴	۰/۰۰۴	۳/۱۷۱
برخورد اجتماعی	۰/۰۴۶	۲/۰۹۶		

\* در مواردی که به علت نرمال نبودن توزیع حداقل یکی از گروه‌ها خانه‌های جدول خالی مانده است، از جدول ۴ استفاده می‌شود.

جدول ۴- آزمون جمع رتبه‌های ویلکاکسون

مقایسه	رتبه‌های منفی			رتبه‌های مثبت			برابری رتبه‌ها		آزمون ویلکاکسون
	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	Z	P		
دو آزمون داروی خارجی در مورد درد	۴	۱۲	۱۱	۱۱	۱۱	۱/۶۸۰	۰/۰۶۳		
دو آزمون داروی خارجی در مورد حواس	۲	۱۳	۱۲	۱۲	۱۲	۲/۵۴۴	۰/۰۱۱		
دو آزمون داروی ایرانی در مورد برخورد اجتماعی	۲	۱۴	۱۱	۱۱	۱۱	۰/۹۱۰	۰/۰۰۴		

رتبه منفی: پیش آزمون < پس آزمون؛ رتبه مثبت: پیش آزمون > پس آزمون

جدول ۵- نتایج آزمون فریدمن

شماره سؤال	متن	رتبه‌ها			آزمون فریدمن		
		پیش آزمون ایرانی	پس آزمون ایرانی	پیش آزمون خارجی	پس آزمون خارجی	درجه آزادی	p value
۹	باز کردن کامل دهان	۲/۸۳	۲/۷۰	۲/۱۳	۲/۳۳	۱۰/۹۳۷	۰/۰۱۲
۱۰	خشکی دهان	۳/۳۰	۳/۱۱	۱/۹۱	۱/۶۹	۴۲/۵۳۴	<۰/۰۰۱
۱۱	چسبناکی بزاق	۳/۰۰	۲/۵۰	۲/۵۹	۱/۹۱	۱۲/۷۰۰	۰/۰۰۵
۱۴	سرفه کردن	۳/۰۰	۲/۳۹	۲/۲۸	۲/۳۳	۱۱/۲۵۰	۰/۰۱۰

جدول ۶- آزمون جمع رتبه‌های ویلکاکسون

مقایسه سؤال	رتبه‌های منفی تعداد	رتبه‌های مثبت تعداد	برابری رتبه‌ها تعداد	Z	p value	توضیح
۹	۱۱	۱	۱۵	۲/۸۱۲	۰/۰۰۵	دو آزمون داروی خارجی
۹	۸	۲	۱۷	۲/۱۵۳	۰/۰۳۱	دو آزمون داروی ایرانی
۱۰	۲۱	۱	۵	۳/۹۹۴	۰/۰۰	دو آزمون داروی خارجی
۱۰	۲۰	۱	۶	۳/۹۱۴	۰/۰۰	دو آزمون داروی ایرانی
۱۱	۱۶	۷	۴	۱/۱۵۲	۰/۲۴۹	دو آزمون داروی خارجی
۱۱	۱۲	۴	۱۱	۲/۰۵۰	۰/۰۴۰	دو آزمون داروی ایرانی
۱۴	۱۱	۱	۱۵	۲/۸۱۴	۰/۰۰۵	دو آزمون داروی خارجی
۱۴	۵	۴	۱۸	۰/۵۷۷	۰/۰۱۹	دو آزمون داروی ایرانی

پرسشنامه به خوبی از جانب بیماران مورد پذیرش قرار گرفت.

بر طبق مطالعه Wijers و همکاران (۲۰۰۲)، ۶۵٪ بیماران بعد از پرتودرمانی دچار خشکی دهان متوسط تا حاد بودند و این مشکل در بلند مدت برطرف نشده بود (۱۶). در بررسی‌های انجام شده روی کیفیت حیات (QoL) بیماران، ۹۵٪ از خشکی دهان شکایت داشته، ۷۰٪ آنها خشکی دهان در حد متوسط تا شدید داشتند (۱۷). در این مطالعه نیز ۷۷/۸٪ از بیماران احساس خشکی دهان خود را خیلی زیاد یا زیاد اظهار نمودند.

Janda و همکاران (۲۰۰۲) در بررسی میزان کیفیت حیات بیماران پرتودرمانی ۷۸/۶٪ افت در نمره خام کیفیت حیات بیماران (پیش از پرتودرمانی و هفته آخر پرتودرمانی) گزارش نمودند (۱۸). همچنین نتایج Ohm و همکاران (۲۰۰۱) در بررسی نمره کیفیت حیات بیماران مبتلا به سرطان‌های ناحیه سر و گردن با پرسشنامه EORTC QLQ-H&N35 نشان داد که نمره مربوط به هر کدام از قسمت‌های پرسشنامه از آغاز تا انتهای درمان به شدت افزایش می‌یابد (نمره بیشتر پرسشنامه فوق نشانگر کیفیت حیات پایین‌تر است). اما در فاصله یک ماه پس از پایان پرتودرمانی به طرز چشمگیری کاهش می‌یابد (۱۹). Logemann و همکاران (۲۰۰۳) در بررسی‌های خود روی خشکی دهان و عوارض ناشی از آن در بیماران پرتودرمانی شده در ناحیه سر و گردن، عدم پایداری در شرایط دهانی-دندانی بیماران بعد از

مطالعه Bjordal و همکاران (۲۰۰۰) نشان داد که بیماران در پاسخ‌گویی به تعدادی از سئوالات این پرسشنامه با مشکل مواجه شدند. براساس توصیه مشاور مؤسسه اروپایی تحقیقات و درمان سرطان که مسئولیت طراحی پرسشنامه فوق را دارد، حذف ۵ سئوال آخر و سئوالات مربوط به مسائل جنسی با توجه به مورد مطالعه لطمه‌ای به اعتبار محتوایی پرسشنامه وارد نمی‌آورد (۵). در تحقیق حاضر با توجه به فرهنگ اجتماعی درباره مسائل جنسی، عدم تفسیرپذیری ۵ سئوال آخر و توصیه‌های متخصصین متدولوژی تحقیقات پزشکی و بیماری‌های دهان و تشخیص و توصیه‌های مشاور مؤسسه EORTC، در نهایت با حذف سئوالات انتهایی، ۲۴ سئوال در پرسشنامه ترجمه شده باقی ماند.

در تجربه Bjordal و همکاران (۲۰۰۰) زمان لازم برای تکمیل دو پرسشنامه EORTC QLQ-C30 و EORTC QLQ-H&N35 کمتر از ۲۰ دقیقه در ۹۵ درصد بیماران گزارش شده است. زمان لازم برای تکمیل پرسشنامه به کار رفته در تحقیق حاضر (۲۴ سئوال)، ۸ دقیقه در ۹۵٪ بیماران بدست آمد که به نحوی بیانگر توانایی این پرسشنامه برای بکارگیری در مطالعات کلینیکی است. یافته‌ها نشان می‌دهد که روش مقیاس‌بندی و تبدیل خطی توصیه شده توسط QL Coordinator مستقر در بلژیک برای تبدیل داده‌ها از مقیاس (۱ تا ۵) به مقیاس (۰ تا ۱۰۰) کارآیی مناسبی دارد. هیچ موردی از عدم تمایل به تکمیل پرسشنامه مشاهده نشد و

در هر دو مورد براساس پرسشنامه و کاهش علائم خشکی دهان تأثیر مثبتی بر کیفیت حیات دیده شد که نتایج به دست آمده مشابه تحقیق طلایی پور و همکاران بود (۱۵). هیچکدام از داروها بر احساس درد تأثیرگذار نبوده، نمره مربوط به گروه درد را کاهش نداد. طبیعت و فرمولاسیون داروها خاصیت ضد درد نداشته، انتظار کاهش درد از آنها نمی‌رفت. چون تصور می‌شد بهبود کیفیت حیات بیمار و کاهش احساس ناراحتی در ناحیه دهان ممکن است تحمل بیمار را در مقابل درد بیشتر کند و بدینسان بر نمره مربوط به گروه درد اثرگذار باشد، محقق سؤالات مربوط به گروه درد را از پرسشنامه حذف نکرد. همچنین، داروی خارجی حواس بویایی و چشایی بیماران را به نحو معنی‌داری بهبود بخشیده بود. در مورد داروی ایرانی اختلاف پیش‌آزمون و پس‌آزمون در سؤالات مربوط به حواس بویایی و چشایی قابل توجه بوده، اما از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی نشد. می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نتایج قطعی‌تر با افزایش حجم نمونه حاصل خواهد شد. در مطالعه Jellema و همکاران (۲۰۰۱) بررسی کارایی بزاق مصنوعی Xialine به بهبود کیفیت حیات و حواس چشایی و بویایی منجر شده بود، همچنین، این محققین تأثیر مثبتی بر سخن گفتن را گزارش کردند ولی تجزیه و تحلیلی روی سؤالات درد پرسشنامه انجام ندادند (۲۲). در مقایسه اثرات کلینیکی Oralbalance با BioXtra، هر دو مورد در کاهش خشکی دهان موثر بودند اگرچه BioXtra تاحدی بهتر گزارش شد (۲۲).

### نتیجه‌گیری

در کل نتایج نشانگر موثر بودن هر دو داروی ایرانی و خارجی بود و استفاده از داروها بهبود نمره کیفیت حیات وابسته به سلامت دهانی بیماران را سبب شده بود. همچنین، یافته‌ها نشانگر مستقل بودن میزان اثربخشی داروها از وضعیت بیمار است و همبستگی بین درصد بهبود نمره کیفیت حیات و نمره کسب شده در پیش‌آزمون مشاهده نشد. در نتیجه داروها برای تمام بیماران پرتودرمانی شده در ناحیه سر و گردن و با هر میزان خشکی دهان اثر بخش ارزیابی شدند. در پایان بررسی‌های بلندمدت برای اثبات کارایی و مقبولیت داروها و عدم ایجاد نوعی مقاومت

پرتو درمانی را گزارش کردند (۲۰). بعلاوه، Carl و همکاران (۱۹۹۱) آغاز بروز موکوزیت را هفته‌های اول پرتودرمانی و برطرف شدن علائم آن را تا یک ماه پس از پایان پرتودرمانی گزارش کردند (۲۱). در تحقیق حاضر با توجه به یافته‌های محققین فوق شرط سپری شدن حداقل ۳ ماه از آغاز پرتودرمانی، جزو شرایط ورود بیماران به مطالعه تعیین گردید. چون cross over بودن مطالعه ایجاب می‌کرد که بیماران شرایط به نسبت پایداری در طول مطالعه داشته باشند. عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو پیش‌آزمون نیز موید این مطلب است. همچنین نتایج رگرسیون خطی چندگانه قدم به قدم نشانگر آن است که تنها پیش‌آزمون دوم بر پس‌آزمون دوم تأثیر داشته و دوره ۱۰ روزه wash out برای رفع پدیده carry over و عدم ایجاد اختلال داروی اول در نتایج داروی دوم کفایت می‌کند. در مطالعات دیگری نیز جهت بررسی کارایی بزاق مصنوعی طول مدت مصرف دارو و دارونما ۷ روز و نیز یک دوره ۷ روزه wash out در نظر گرفته شد. در مطالعه Jellema و همکاران (۲۰۰۱) جهت بررسی کارایی بزاق مصنوعی Xialine با استفاده از پرسشنامه QLQ-H&N35، طول مدت مصرف دارو و دارونما ۷ روز و نیز یک دوره ۷ روزه wash out در نظر گرفته شد (۲۲). Shahdad و همکاران (۲۰۰۵) نیز در مقایسه اثرات کلینیکی Oralbalance با BioXtra مدت مصرف هر یک را ۲ هفته و دوره wash out را ۷ روز در نظر گرفتند (۲۳).

مصرف بزاق مصنوعی بیش از هرچیز با حفظ محتوای رطوبت حفره دهان در حد طبیعی به راحتی بیمار کمک می‌کند. آنچه که باعث تمایل بیمار به مصرف دارو می‌شود دوام بیشتر رطوبت حاصل از داروها در دهان نسبت به آب است. با این حال، نتایج تحقیق حاضر امکان هیچ داوری یا پیش‌داوری در ارتباط با مصرف بلند مدت داروها را فراهم نمی‌آورد. تمایل بیماران به مصرف دارو و میزان رضایتشان از داروها در درازمدت نیاز به بررسی دارد.

داروی ایرانی از روی فرمولاسیون داروی خارجی ساخته شده بود و در نتیجه داروها پایه و ترکیبات یکسان داشتند. بنابراین، از دو دارو مکانیسم عملکرد مشابهی انتظار می‌رفت و یکسان بودن میزان اثربخشی دو دارو دور از انتظار نبود.



آقای رامین بهبهانی و آقای دکتر علوی نیز که در طراحی و آنالیز آماری این تحقیق تاثیر بسزایی داشتند، قدردانی می‌شود. همچنین، با تشکر فراوان از پرسنل محترم مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امام خمینی (ره) که نهایت همکاری و صمیمیت را در طول انجام این طرح داشتند. در نهایت از شرکت Orion به دلیل همکاری صمیمانه و بی‌دریغ قدردانی می‌گردد.

دارویی (روانی یا فیزیولوژیک) در مصرف طولانی مدت این داروها توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است که بدین وسیله مراتب قدردانی و سپاس از آن مرکز و به ویژه جناب آقای دکتر صفوی ابراز می‌گردد. از زحمات

### References

1. Schwartz S, Patrick DL, Yueh B: Quality-of-life outcomes in the evaluation of head and neck cancer treatments. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:673-678.
2. Kusler DL, Rambur BA: Treatment for radiation-induced xerostomia. An innovative approach. Cancer Nurs 1992; 15:191-195.
3. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW: Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. Head Neck 2004;26:796-807.
4. Sahba S, Ghadimi S: The Efficacy of Iranian Made Saliva Substitute vs. Va- oralube in improvement of Oral-health- Related Quality of life in Radiotherapy- Induced Xerostomia. Beheshti Dent J 2005;4:599-605.(Persian).
5. Fayers P, Bottomley A: EORTC Quality of Life Group, Quality of Life Unit: Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer 2002;38 Suppl 4:S125-133.
6. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al: A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer 2000;36:1796-1807.
7. Chaukar DA, Das AK, Deshpande MS, Pai PS, Pathak KA, Chaturvedi P, et al : Quality of life of head and neck cancer patient: validation of the European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30 and European organization for research and treatment of cancer QLQ-H&N 35 in Indian patients. Indian J Cancer 2005;42:178-184.
8. Zhao H, Kanda K: Translation and validation of the standard Chinese version of the EORTC QLQ-C30. Qual Life Res 2000;9:129-137.
9. Hoopman R, Muller MJ, Terwee CB, Aaronson NK: Translation and validation of the EORTC QLQ-C30 for use among Turkish and Moroccan ethnic minority cancer patients in the Netherlands. Eur J Cancer 2006;42:1839-1847.
10. Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P, et al: Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck 1999;21:1-11.
11. Allal AS, Dulguerov P, Bieri S, Lehmann W, Kurtz JM: Assessment of quality of life in patients treated with accelerated radiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Head Neck 2000;22:288-293.

12. Meyer-Lueckel H, Schulte-Mönting J, Kielbassa AM: The effect of commercially available saliva substitutes on predemineralized bovine dentin in vitro. *Oral Dis* 2002;8:192-198.
13. Kielbassa AM, Shohadai SP, Schulte-Mönting J: Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel. *Support Care Cancer* 2001;9:40-47.
14. Shannon IL, McCrary BR, Starcke EN: A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;44:656-661.
15. Talaeipour AR, Jalayer T: Evaluation of artificial saliva (VA-Oralube) application on decreasing head and neck radiotherapy side-effects. *Tehran University Dent J* 1998;11(1):78-87. (Persian).
16. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI: Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 2002; 24:737-47.
17. Epstein J, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P: Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:389-398.
18. Janda M, Johnson D, Woelfl H, Trimmel M, Bressmann T, Schröckmayr H, et al: Measurement of quality of life in head and neck cancer patients utilizing the quality of life radiation therapy Questionnaire. *Strahlenther Onkol* 2002;178:153-158.
19. Ohrn KE, Sjöden PO, Wahlin YB, Elf M: Oral health and quality of life among patients with head and neck cancer or haematological malignancies. *Support Care Cancer* 2001;9:528-538.
20. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Mittal B, Gaziano J: Xerostomia: 12-month changes in saliva production and its relationship to perception and performance of swallow function, oral intake, and diet after chemoradiation. *Head Neck* 2003;25:432-437.
21. Carl W, Emrich LS: Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J Prosthet Dent* 1991;66:361-369.
22. Jellma AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, van der Reijden W, Leemans R, Smeele L, et al: The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol* 2001;59:157-160.
23. Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM: A double-blind, crossover study of Biotène Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14:319-326.