

## بررسی اثر هیپوترمی موضعی دهان در پیشگیری یا کاهش علائم موکوزیت ناشی از شیمی درمانی

دکتر جمیله بیگم طاهری\*، دکتر سیدمحسن رضوی\*\*، دکتر صالحه هژیر\*\*\*، دکتر پژمان وزیری\*\*\*\*، دکتر صدیقه بختیاری\*\*\*\*\*

### چکیده

**سابقه و هدف:** استفاده از داروهای کموتراپی در برخی موارد با ایجاد موکوزیت در دهان همراه است. در مطالعه حاضر انقباض عروقی ناشی از سرد کردن دهان با استفاده از قطعات کوچک یخ در پیشگیری از بروز موکوزیت و یا کاهش شدت آن ارزیابی شده است. **مواد و روشها:** در این کارآزمایی بالینی نیمه تجربی، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطانهای Solid در قسمت‌های مختلف بدن مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌گیری به صورت غیر تصادفی ساده انجام شده و ۱۴ بیمار مبتلا به موکوزیت دهانی در ۳ سیکل متوالی مورد بررسی قرار گرفتند و شدت موکوزیت براساس قضاوت بیمار و سیستم WHO در آنها تعیین گردید. اطلاعات با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۴ تحلیل شده و با توجه به ماهیت رتبه‌ای موکوزیت از مقایسه میانگین شدت؛ ضریب گاما آزمون فریدمن و  $p$  value استفاده گردید. مقادیر  $p$  کمتر از ۵٪ از لحاظ آماری معنی‌دار دانسته شد. **یافته‌ها:** از ۱۰۰ بیمار مبتلا به شدت‌های مختلف موکوزیت دهانی گشتند. مقایسه میانگین شدت موکوزیت در سیکل اول و دوم نشان داد که شدت موکوزیت به صورت معنی‌داری در سیکل دوم کاهش یافته است ( $P < 0/01$ )، اما براساس ضریب گاما سرد کردن دهان در ۵٪ موارد بی‌تاثیر بوده است. ضریب گاما برابر یک نشان دهنده این واقعیت است شدت موکوزیت در سیکل سوم درمان بدون استفاده از یخ مشابه شدت آن در سیکل دوم می‌باشد. **نتیجه‌گیری:** بر خلاف گزارشات منتشر شده؛ سرد کردن دهان با استفاده از یخ تاثیری در جلوگیری یا کاهش شدت موکوزیت ناشی از شیمی درمانی ندارد.

**کلید واژگان:** هیپوترمی، موکوزیت، شیمی درمانی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۸/۵ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۸/۲/۹ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۸۸/۳/۳۰

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۷، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۸، ۱۵۴-۱۴۶

### مقدمه

افزایش داده، زمان ماندگاری در بیمارستان را جهت انجام درمان‌های جنبی حمایتی طولانی می‌نماید زیرا باعث درد و محدودیت در تغذیه بیمار شده و در حالت شدید، بیمار مجبور به استفاده از تغذیه داخل وریدی و استفاده از داروهای ضد درد مخدر می‌گردد. زخم‌های دهانی راهی برای ورود فلور میکروبی دهان به خون و ایجاد سپتی‌سمی بخصوص در شرایط ضعف سیستم ایمنی می‌گردد. همه این

در اکثر بیماری‌های بدخیم داروهای کموتراپی به‌عنوان جزء اصلی یا به‌عنوان روش تکمیلی درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها عوارض مختلفی دارند، بنابراین جهت اجرای یک درمان کامل برای بیمار، نباید آنها را از نظر دور داشت. از جمله این عوارض می‌توان به پیدایش التهاب و زخم‌های دهانی اشاره کرد که از آن به‌عنوان موکوزیت یاد می‌شود. موکوزیت احساس ابتلا به بیماری را در فرد مبتلا

\* نویسنده مسئول: دانشیار گروه بیماری‌های دهان و تشخیص، دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.  
e-mail: J\_taheri@sbm.ac.ir

\*\* استادیار گروه آنکولوژی و هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران.

\*\*\* متخصص بیماری‌های دهان و تشخیص.

\*\*\*\* استادیار گروه بیماری‌های دهان و تشخیص، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه شاهد.

\*\*\*\*\* استادیار گروه بیماری‌های دهان و تشخیص، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

میکروتروما در اثر فعالیت‌های روزانه فرد مانند تکلم، بلع و جویدن، زمینه تبدیل این شرایط را به زخم فراهم می‌آورد. در این مرحله احتمال خطر عفونت‌های سیستمیک بخصوص در مواردی که سیستم ایمنی تضعیف شده، افزایش می‌یابد. علاوه بر این، باکتری‌ها با عوامل سمی خود باعث تشدید تولید cytokines و در نتیجه افزایش آسیب بافتی می‌گردند (۷،۸).

چنین فرض شده است که وجود یا تأثیر متقابل این عوامل به افزایش بروز موکوزیت در بعضی افراد می‌گردند در حالی که افرادی هستند که با رژیم درمانی مشابه به دلیل عدم وجود این عوامل، علائم موکوزیت را از خود نشان نمی‌دهند (۸).

از طرفی به خوبی ثابت شده است  $\alpha$ -2adrenergic که به میزان بالایی در شریان‌ها و وریدهای سطحی وجود دارد (۹)، به عنوان تنظیم کننده حرارتی جریان خون جلدی و مخاطی عمل می‌کند و طی سرد کردن موضعی اندام با انقباض عروق مانع از دست رفتن حرارت می‌گردد. با پذیرفتن این واقعیت محققان چندی این فرضیه را مطرح کردند که کاهش دمای دهان و کاهش جریان خون باعث تماس کمتر دارو با مخاط دهان گشته، عوارض ناشی از داروهای شیمی درمانی در دهان کاهش می‌یابد (۷،۹،۱۰). در همین رابطه تحقیقات متعددی با طرح یکسان پی‌ریزی شد و نتایج مثبت و موفقیت‌آمیز آن باعث شد تا سرد نمودن دهان، در پیشگیری از موکوزیت دهانی بخصوص در مورد داروهایی با نیمه عمر کوتاه مانند 5-Fu مورد قبول قرار گیرد. در حالی که بر اساس فرضیه‌های شکل گرفته در رابطه با اتیولوژی موکوزیت، بروز این عارضه را نمی‌توان تنها به اثر موضعی دارو بر بافت مرتبط دانست بلکه عوامل سیستمیک پیچیده‌ای در بروز آن دخالت دارند (۹-۷). بنابراین، برخلاف تحقیقات انجام شده، تکنیک کرایوتراپی یا سرد نمودن دهان که باعث کاهش جریان خون و کاهش تماس موضعی دارو با مخاط می‌گردد نمی‌تواند باعث کاهش احتمال بروز موکوزیت در دهان گردد. بر این اساس، بررسی‌های Worthington و همکاران، که مکیدن یخ را، راه ثابت شده جهت پیشگیری از موکوزیت مطرح کرده است (۱۱)، مورد شک و تردید قرار می‌گیرد.

هدف از این تحقیق، بررسی مجدد اثر یخ درمانی یا سرد

موارد همچنین باعث افزایش هزینه‌های اقتصادی برای بیمار می‌گردد (۴-۱).

تخمین زده شده است که در ایالات متحده آمریکا در هر سال ۴۰۰/۰۰۰ بیمار دچار عوارض حاد یا مزمن شیمی درمانی به صورت موکوزیت دهان می‌گردند. به هر حال احتمال بروز این عوارض در پروتکل‌های درمانی مختلف متفاوت بوده و حتی دیده شده است که در بیماران هم سن با تومورهای مشابه و رژیم درمانی یکسان و وضعیت یکنواخت بهداشت دهان شدت بروز آن به طور چشمگیری متفاوت می‌باشد. این اختلاف را به تفاوت‌های ژنتیکی افراد و سایر عوامل نامشخص مربوط دانسته‌اند. در سطح جهانی هم ترسیمی مشابه با وضعیت ایالات متحده آمریکا به چشم می‌خورد (۵-۳).

شیوع موکوزیت در کموتراپی با دوزهای بالا در حدود ۸۰-۱۰۰٪ گزارش شده و در مواردی که از دوزهای استاندارد استفاده می‌گردد، ۴۰٪ بیماران به موکوزیت دهانی مبتلا می‌گردند. در رژیم‌های درمانی با ریسک پایین (low risk) (تجویز دارو با مقادیری پایین جهت تسکین علائم بیماری نه به منظور درمان) شیوع آن ۱۵-۱۰٪ ذکر شده است (۴).

در رابطه با اتیولوژی موکوزیت، چنین در نظر گرفته شده است که بلافاصله بعد از تماس با داروهای cytotoxic رادیکال‌های اکسیژن تولید شده به طور مستقیم باعث آسیب اجزای محاذ می‌گردند. سپس فعال شدن عوامل نسخه‌برداری (transcription factor) به خصوص (nuclear factor  $\beta$ ) باعث فعال شدن بیش از ۲۰۰ ژن شده که با القای مرگ گروهی سلول و apoptosis و آسیب بافتی در این تلیوم و بافت همبندی، باعث از هم پاشیده شدن مخاط می‌گردند. فعال شدن  $\beta$  Nfk باعث تولید عوامل cytokine مانند (IL-6), (Interleukine-1B) (Tumor necrosis factor) می‌گردد. سپس با ایجاد مکانیسم بازخورد مثبت، عوامل cytokine باعث فعالیت بیشتر  $\beta$  Nfk گشته، در اثر فعالیت بیشتر NfkB عوامل cytokine بیشتری تولید می‌شوند و بدین ترتیب آغاز یک زنجیره التهابی به فعال شدن آنزیم‌های matrix metalloproteinase منجر گشته که خود باعث افزایش آسیب‌های بافتی می‌گردد (۶-۴).

پذیرفت. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

از ۱۰۰ بیمار سرپایی که به تومورهای solid در نواحی مختلف بدن مبتلا بوده، رژیم‌های مختلف درمانی را در سیکل‌های متعدد دنبال می‌نمودند (۲۵ مرد و ۷۵ زن) تنها در ۲۰ بیمار (۱۹ زن و ۱ مرد) در سیکل اول درمانی، علائم موکوزیت ظاهر گردید و ۸۰ بیمار فاقد هر گونه علائم بالینی موکوزیت و مشکلات تغذیه‌ای ناشی از آن بودند (شیوع موکوزیت ۲۰٪).

۶ بیمار، از این گروه که علائم خفیف موکوزیت را به صورت زخم کوچک در مخاط لب پایین نشان دادند تمایلی به انجام Icy-therapy نداشتند ولی با کنترل این ۶ بیمار در سیکل‌های بعدی بدون Icy-therapy مشخص گردید که علائمی از موکوزیت در آنها ظاهر نشده است.

از میان ۱۴ بیمار باقیمانده، در ۸ بیمار علائم موکوزیت grade 3، در ۳ بیمار grade 2 و در ۳ بیمار دیگر شدت موکوزیت در حد grade I مقیاس WHO ظاهر گردید. این ۱۴ بیمار در سیکل دوم شیمی درمانی از یخ برای خنک سرد کردن دهان استفاده نمودند (جدول ۴).

جدول ۱- جدول فراوانی انواع سرطان‌های مختلف

محل ابتلا	تعداد	درصد
سینه	۳۹	۳۹٪
کولورکتال	۲۹	۲۹٪
رحم	۱۲	۱۲٪
معهده	۷	۷٪
ریه	۶	۶٪
پروستات	۳	۳٪
تخمدان	۲	۲٪
مری	۲	۲٪
جمع	۱۰۰	۱۰۰٪

کردن دهان با قطعات یخ روی بروز موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی می‌باشد تا با کاهش جریان خون و در نتیجه کاهش تماس موضعی دارو با مخاط دهان، چگونگی بروز موکوزیت در مخاط دهان مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد.

#### مواد و روش‌ها

در این تحقیق که به روش کارآزمایی بالینی نیمه تجربی صورت گرفت، ۱۰۰ بیمار مبتلا به تومورهای بدخیم solid در نواحی مختلف بدن به جز دهان که برای اولین بار تحت شیمی درمانی بودند، وارد مطالعه شدند. این بیماران در مدت ۴ ماه از مرکز سانترال شماره ۲ امام خمینی و بخش انکولوژی بیمارستان مسیح دانشوری انتخاب شدند. هر بیمار در جلسه اول شیمی درمانی به عنوان شاهد در نظر گرفته شده، در صورت بروز علائم موکوزیت در سیکل دوم درمانی خود که معمولاً ۲۱ روز بعد انجام می‌گرفت. در گروه مورد وارد می‌شد و همراه با کموتراپی، Icy-therapy نیز در مورد او انجام می‌گرفت. برای انجام این تکنیک، قطعات کوچک یخ در بسته‌های بهداشتی، ۵ دقیقه قبل از شروع کموتراپی، در طول مدت تزریق و تا ۱۰ دقیقه پس از پایان کموتراپی در دهان بیمار، در حد تحمل او اما به طور مداوم گذاشته می‌شد تا محیط دهان سرد نگه داشته شود. شدت موکوزیت ایجاد شده بر اساس معیارهای WHO در روزهای ۷ و ۱۰ بعد از شروع کموتراپی با استفاده از پرسشنامه و تماس با بیمار تعیین می‌گردید. کلیه بیماران با رضایت شخصی خود و صلاحدید پزشک معالج وارد مطالعه گردیدند و مجاز بودند هر زمان که خواستند از مطالعه خارج شوند. علاوه بر این در مطالعات قبلی تأثیر منفی از کاربرد یخ روی بیماران گزارش نگردیده بود و منع مصرف خاصی نیز برای آن در نظر گرفته نشده است. داده‌های جمع‌آوری شده با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۴ تحلیل شد. برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی ساده و درصد فراوانی و در مورد شدت ضایعات با توجه به ماهیت رتبه‌ای آن از مقایسه میانگین شدت و آزمون فریدمن استفاده شد. همبستگی شدت ضایعات در ارزیابی‌های اول و دوم و سوم به کمک ضریب همبستگی Kendall's صورت

۲- در یک بیمار موکوزیت با شدت grade III به grade II تنزل نمود که در سیکل سوم بدون ice- therapy نیز مجدداً همان شدت از موکوزیت ظاهر گشت.

۳- در ۳ بیمار با موکوزیت grade II در سیکل دوم همراه با ice- therapy، علائم موکوزیت ظاهر نگشت اما همین بیمار در سیکل سوم و سیکل‌های بعدی بدون سرد کردن دهان نیز علائمی از موکوزیت را نشان نداد.

۴- از لحاظ آماری مقایسه میانگین شدت موکوزیت در سیکل اول و دوم نشان داد که این شدت در سیکل دوم با کاربرد روش یخ درمانی نسبت به سیکل اول کاهش داشته (P=۰/۰۱) و مقدار ضریب همبستگی Kendall's برابر ۰/۹۵ نشان داد که شدت موکوزیت به صورت معنی‌داری کمتر از سیکل اول می‌باشد. ضریب  $\lambda$  بین سیکل اول و دوم برابر ۰/۶۵ با  $P < ۰/۰۰۱$  نشان می‌دهد که یخ درمانی در سیکل دوم در ۶۵٪ موارد بی‌تأثیر بوده و شدت موکوزیت را تغییر نداده است. تحلیل رگرسیون خطی نیز رابطه مشابهی را نشان داد.

۵- مقایسه میانگین شدت موکوزیت در سیکل دوم و سوم معنی‌دار نبود (P=۰/۰۱۵) و میزان ضریب Kendall's برابر ۰/۹۵ و ضریب  $\lambda$  برابر یک ۱ بدست آمد و نشان دهنده این واقعیت است که شدت موکوزیت در سیکل سوم مشابه شدت آن در سیکل دوم درمان بوده و نسبت به آن تغییری پیدا نکرده است.

با توجه به این نکته که اثر یخ در ایجاد انقباض عروقی، اثر موقتی و ناپایداری است، به هیچ وجه نمی‌توان کاهش شدت موکوزیت در سیکل سوم را به اثر ice- therapy سیکل دوم وابسته دانست، بلکه می‌توان کاهش شدت موکوزیت در سیکل‌های پی‌درپی شیمی درمانی را یک روند وابسته به شرایط سیستمیک در بدن بعضی از بیماران دانست. همان‌گونه که عدم سیر نزولی شدت موکوزیت در سیکل‌های دوم و سوم در بیش از نیمی از بیماران (۸ نفر از ۱۴ بیمار) را می‌توان به شرایط سیستمیک خاص آنان نسبت داد.

از آنجا که در بازبینی مقالات، تجویز داروی 5-Fu همراه با Leucourin به‌عنوان عامل مهم و اصلی در بروز موکوزیت دهانی مطرح شده است، بیماران تحت درمان منفرد با این دارو یا درمان ترکیبی 5-Fu، جداگانه مورد بررسی قرار

جدول ۲- مقیاس سازمان بهداشت جهانی (WHO) جهت تعیین

شدت موکوزیت	علائم
۰	بدون علائم
۱	سرخ‌ی و اریتم
۲	اریتم- زخم قادر به خوردن غذای معمول و جامد می‌باشد.
۳	زخم- تنها از مایعات تغذیه می‌کند
۴	برقراری تغذیه از راه دهان امکان‌پذیر نمی‌باشد.

جدول ۳- فراوانی شدت موکوزیت در سیکل اول درمان بر

اساس مقیاس WHO		
شدت موکوزیت	تعداد	درصد
۱	۳	۱۵٪
۲	۹	۴۵٪
۳	۸	۴۰٪
۴	۰	۰٪

جدول ۴- فراوانی شدت موکوزیت در ۳ سیکل متوالی درمان بر

اساس مقیاس WHO			
تعداد بیماران در سیکل سوم	تعداد بیماران در سیکل دوم	تعداد بیماران در سیکل اول	Grade
۳	۵	۰	۰
۲	۳	۳	۱
۱	۱	۳	۲
۵	۵	۸	۳
۱۱	۱۴	۱۴	تعداد کل

چنانکه در جدول ۴ دیده می‌شود:

۱- در ۸ بیمار مبتلا به موکوزیت با شدت grade I و III، این شدت در سیکل دوم با استفاده از یخ تغییری ننمود (۳ بیمار با شدت grade I و ۵ بیمار با شدت grade III) و علائم موکوزیت با همان شدت ظاهر گردید. از این ۸ نفر، ۷ نفر در سیکل سوم بدون استفاده از یخ، موکوزیتی با همان شدت را تجربه کردند.

جدول ۶- فراوانی بروز موکوزیت در درمان با 5-Fu

Treatment protocol		WHO Grading				
		0	1	2	3	4
جلسه اول	5-FU.Leuovorin شاهد	18	-	1	1	-
جلسه دوم		19	-	-	1	-
	5-FU+Leuovorin مورد					

در ۱۶ بیمار با درمان ترکیبی همراه با 5-Fu، ۲ بیمار با رژیم درمانی (CTX / 5-Fu/Epirubicin) مبتلا به موکوزیت گشتند (۱۲/۵٪). در یک بیمار موکوزیت با شدت 3 grade بروز نمود که در سیکل بعدی با استفاده از یخ، شدت موکوزیت کاهشی نشان نداد و استفاده از یخ اثر مثبتی بر روی بیمار نداشت. اما بیمار دوم که در سیکل دوم همراه ice-therapy دچار موکوزیت نگشت، در سیکل سوم درمان نیز بدون استفاده از یخ علائمی از موکوزیت را نشان نداد.

جدول ۷- فراوانی بروز موکوزیت در درمان ترکیبی

Treatment protocol		5-Fu با WHO Grading				
		0	1	2	3	4
جلسه اول	CTX/5-Fu /Epi شاهد	5	-	1	1	-
جلسه دوم		6	-	-	1	-
	CTX/5-Fu /Epi مورد					

در مجموع از ۳۶ بیمار تحت درمان منفرد با 5-Fu یا درمان ترکیبی آن، که در ۳ سیکل متوالی درمان مورد بررسی قرار گرفتند تنها ۴ نفر دچار علائم موکوزیت گشتند (۱۱/۱٪) و تنها ۲ بیمار علائم 3 grade موکوزیت را بر اساس مقیاس WHO داشتند که با استفاده از یخ و سرد کردن دهان بهبودی در وضعیت آنها بدست نیامد. در دو بیمار دیگر که فاقد علائم بودند یک بیمار از عامل رشد G-CSF استفاده نمود و بیمار دیگر در سیکل‌های بعدی نیز فاقد علائم موکوزیت بود.

گرفتند. در بخش سانترال شماره ۲ امام خمینی و بخش انکولوژی بیمارستان مسیح دانشوری، درمان متداول و رایج تومورهای بدخیم دستگاه گوارش بخصوص سرطان colorectal، تجویز 5-Fu همراه با Leuovorin به صورت تزریق نیم ساعته در یک چند روز متوالی می‌باشد. همچنین 5-Fu در ترکیب با cyclophosphamid (CTX) و Epirubicin، برنامه مشخص درمانی در تومورهای بدخیم پستان می‌باشد. در این مطالعه ۲۰ بیمار مبتلا به کارسینوم دستگاه گوارش که تحت درمان 5-Fu - Leuovorin بودند، شرکت داشتند که تنها ۲ نفر علائم موکوزیت را نشان دادند (۱۰٪). شدت آنها در حد 2 grade و 3 grade مقیاس WHO قرار داشت و در ۱۸ بیمار دیگر هیچگونه علائمی از موکوزیت حتی به صورت قرمزی و اریتم و سوزش بدست نیامد. سیکل دوم درمانی، در این ۲ بیمار همراه با یخ درمانی انجام شد. هیچگونه تغییری در موکوزیت با شدت 3 grade بوجود نیامد. اما بیمار دیگری که فاقد علائم موکوزیت بود از تزریق عامل رشدی G-CSF به دستور انکولوژیست استفاده کرده بود.

جدول ۵- شدت موکوزیت در ۳ سیکل متوالی به تفکیک بیماران

PATIENTS	CYCLE I	CYCLE II	CYCLE I
۱	۳+	۲+	۳+
۲	۳+	۲+	۳+
۳	۳+	۲+	۳+
۴	۳+	۲+	۳+
۵	۳+	۲+	۳+
۶	۳+	۲+	۳+
۷	۳+	۰	۰
۸	۳+	۰	-
۹	۲+	۰	۰
۱۰	۲+	۰	-
۱۱	۲+	۰	-
۱۲	۱+	۰	۰
۱۳	۱+	۱+	۱+
۱۴	۱+	۱+	۱+

جدول ۸ - پروتکل‌های درمانی

Treatment protocol	WHO Grading	0	1	2	3	4
5-FU+Leucovorin		۱۸	-	۱	۱	-
CTX,5-FU,Epirorubicin		۵	-	۱	۱	-
CTX, ADR, TXT		۳	۱	-	۲	-
CTX, ADR		۲	۱	-	۱	-
CTX, Epirorubicin		۶	-	-	۱	-
ADR, CTX, Vincristine		-	-	۱	-	-
Taxol		۱	-	-	۱	-
TXT		۲	-	-	۱	-
Navelbine		-	-	-	۱	-
جمع		۴۰	۲	۳	۹	-

از شیمی درمانی را آشکار نمود (۱۴). Karagozoglu (۱۹۹۱) ۶۰ بیمار را به‌طور تصادفی در دو گروه ۳۰ تایی مورد و کنترل مورد مطالعه قرار داد. شدت موکوزیت با دادن پرسش‌نامه به بیمار و آموزش اندازه‌گیری شدت موکوزیت از روز اول شیمی درمانی تا شروع دومین سیکل اندازه‌گیری شد. در مطالعه او خنک کردن دهان به‌عنوان یک روش کم هزینه و با کاربرد آسان در پیشگیری از بروز موکوزیت معرفی شد (۱۵).

Mahood و همکاران (۱۹۹۱)، ۹۵ بیمار را که اولین سیکل شیمی درمانی را با داروی 5-Fu شروع کرده بودند انتخاب کرده، به‌طور تصادفی به دو گروه مجزای مورد و شاهد تقسیم نمودند. گروه مورد که از قطعات یخ در حین تزریق دارو استفاده نمودند کاهش چشمگیری را در شدت موکوزیت نشان دادند (۱۶).

Rocke و همکاران (۱۹۹۳) ۱۷۸ بیمار را که برای اولین جلسه شیمی درمانی داروی 5-Fu دریافت نموده بودند، انتخاب و به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم نمودند. در یک گروه کرایوترابی به مدت ۳۰ دقیقه و در گروه دیگر به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. نتایج در هر گروه به‌طور یکسان پدیدار گشت. بنابراین، ایشان برای راحتی بیمار و سهولت انجام کار، انجام کرایوترابی ۳۰ دقیقه‌ای را پیشنهاد نمودند (۱۷). Lilleby و همکاران در سال ۲۰۰۶ با انتشار مقاله‌ای بررسی

البته با توجه به تعداد اندک نمونه‌ها، از لحاظ آماری امکان بررسی تأثیر یخ درمانی به تفکیک داروهای مورد استفاده فراهم نگردید.

در مجموع پروتکل‌های مختلف درمانی را که در سیکل اول آنها موکوزیت دهانی بروز نمود می‌توان در جدول ۸ خلاصه نمود.

### بحث

پیشگیری از بروز موکوزیت دهانی توسط یخ به سبب سادگی و ارزانی قیمت و در عین حال بی‌خطر بودن جذابیت زیادی دارد. موافقان درمان با یخ روند جلوگیری از بروز موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی را بر اساس انقباض موضعی عروق و در نتیجه کاهش جریان خون در مخاط می‌دانند که به کاهش مقدار دارویی که به مخاط می‌رسد، می‌انجامد (۱۳-۱۰).

Baydar و همکاران (۲۰۰۵) مطالعه‌ای را روی ۹۹ سیکل کموترابی با داروی 5-Fu و ice-therapy با الگوی تصادفی روی ۴۰ بیمار مبتلا به بدخیمی‌های دستگاه گوارش به انجام رساندند، بدین ترتیب که اگر اولین سیکل شیمی درمانی با یخ درمانی همراه بود سیکل بعدی بیمار بدون یخ درمانی به انجام می‌رسید و برعکس. نتایج بدست آمده در مطالعه وی، اثرات حمایتی استفاده از یخ در مقابل بروز موکوزیت ناشی

میان شواهدی به نفع استفاده از قطعات یخ در پیشگیری و کاهش شدت موکوزیت وجود داشت. اما نظر به این که بررسی‌های انجام شده از همه نظر کامل نبودند، همچنین با تأکید بر این نکته که شواهد مثبت ممکن است در رابطه با نوع سرطان یا درمان خاصی باشند، Cochrane لزوم بررسی‌های بیشتر و انجام تحقیق با تعداد کافی نمونه و تشکیل زیرگروه‌هایی بر اساس نوع بیماری و نوع دارو را مورد تأکید قرار داده است (۱۱).

در مطالعه حاضر، بروز موکوزیت حدود ۲۰٪ بود و پیگیری هر بیمار در ۳ سیکل متوالی بدون انجام کرایوتراپی و همراه آن نشان داد که عدم استفاده از یخ نیز باعث افزایش شدت موکوزیت نمی‌گردد به عبارت دیگر تفاوتی در کاربرد یا عدم کاربرد آن وجود ندارد.

علاوه بر این در پروتکل‌های درمانی مختلف که در بعضی بیماران باعث بروز موکوزیت گشته‌اند، بیمارانی با همان برنامه درمانی فاقد علائم موکوزیت بودند، هر چند به دلیل تعداد کم این نتایج امکان بررسی آماری روی آنها وجود نداشت اما می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که اثر موضعی دارو یا اثر مستقیم در بروز موکوزیت دهانی به اهمیت سایر عوامل نبوده، در اکثر موارد شدید موکوزیت (grade 3) یخ در کاهش شدت آن تأثیری نداشته است. به نظر می‌رسد شرایط سیستمیک حاکم بر بدن بیمار تعیین‌کننده بروز علائم موکوزیت می‌باشد و در حقیقت بیشترین اثر دارو تضعیف شرایط سیستمیک فرد بخصوص ایجاد myelosuppression و نوتروپنی (اثر غیرمستقیم) است که باعث بروز موکوزیت می‌گردد.

### نتیجه‌گیری

از تحقیق حاضر چنین نتیجه‌گیری می‌شود که کاربرد یخ جهت کاهش تماس دارو با مخاط دهان از طریق انقباض عروقی نمی‌تواند تأثیری در کاهش شدت موکوزیت دهانی داشته باشد.

خود را روی ۴۰ بیمار با رژیم دارویی Melphalan گزارش نمودند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه مورد جهت بررسی اثر کرایوتراپی و گروه شاهد با انجام شستشوی دهان با نرمال سالین تقسیم گشتند. شدت موکوزیت بر اساس مقیاس National cancer institute (NCI) مورد مقایسه قرار گرفت. گزارش بیماران در مورد وجود و بروز موکوزیت در گروه مورد، به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از گروه شاهد بوده و کیفیت زندگی بهتری را نسبت به گروه شاهد بیان نمودند (۱۸).

Takehiko Mori در مقاله منتشر شده در سال ۲۰۰۶ تأثیر انجام کرایوتراپی در دو زمان ۶۰ و ۹۰ دقیقه را مورد بررسی قرار داد و اختلافی بین دو گروه مشاهده نکرد. بنابراین، به دلیل راحتی و سهولت انجام یخ درمانی در زمان کوتاه‌تر، خنک کردن دهان به مدت ۶۰ دقیقه را ارجح دانست (۱۹).

بای بوردی (۱۳۷۳) در تحقیقی مشابه، ۴۰ بیمار را در دو گروه مورد و شاهد، به صورت یک در میان به تعداد ۲۰ نفر از هر گروه جمع‌آوری نمود. ۸۵-۸۰ درصد بیماران دو گروه به سرطان پستان مبتلا بوده، به صورت سرپایی تحت شیمی درمانی قرار داشتند. تکنیک کرایوتراپی ۵ دقیقه قبل از شروع شیمی درمانی تا ۳۰ دقیقه بعد از آن بکار گرفته شد و در این تحقیق این فرضیه که کرایوتراپی، استوماتیک را در بیماران تحت شیمی درمانی کاهش می‌دهد، پذیرفته شد (۲۰). انجمن بهداشت سرطان و انجمن بین‌المللی انکولوژی دهان با برگزاری همایشی در ژوئن ۲۰۰۵ و ارزیابی مدارک و تحقیقات، راهکارهایی را برای پیشگیری و درمان موکوزیت ارائه نمودند. از توصیه‌های این جمع جهت پیشگیری یا کاهش شدت موکوزیت دهانی با دوزهای استاندارد کموتراپی، استفاده از قطعات یخ ۳۰ دقیقه قبل از شروع درمان به منظور سرد کردن دهان بود (۲۱).

گروه بهداشت و سلامت دهان Cochrane، تحقیقات controlled trials را پیرامون مداخلات جهت کاهش موکوزیت را مورد بررسی قرار داده، کلیه مقالات مربوط در این زمینه را جمع‌آوری نمود. ۷۱ مطالعه قابل استفاده که اطلاعات موجود در آن کامل بودند، انتخاب شدند. در این

## References

1. Pico LJ, Garavito AA, Naccach P: Mucositis occurrence; consequences & treatment in the oncology setting. *The Oncologist* 1998;3:446-451.
2. Kwong KKF: Prevention & treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy. Are there new approaches? *Cancer Nurs* 2004;27:183-205.
3. Woo SB, Treister NS: Chemotherapy -induced oral mucositis. *The medicine world medical library*, 2008. Available at:<http://www.emedicine.com>. [date: 2006/06/07].
4. Tunc I, Oren H, Uysal K: The acute effects of chemotherapy upon oral cavity: prevention & management. *Turk J Cancer* 2001;31:93-105.
5. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM: The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models & Cytotoxic drugs. *Cancer Treatment Reviews* 2007 Available at: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
6. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C: Oral mucositis complicating chemotherapy & /or radiotherapy: Options for prevention & treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290-315.
7. Maddireddy U, Venkat R: Chemotherapy-induced & /or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004;6:423-431.
8. Flavahan NA: The role of vascular Alpha -2 Adrenoceptors as cutaneous thermosensors. *News Physiol Sci* 1991;6: 251-255.
9. Chotani MA, Flavahan S, Mitra S, Duan TD, Flarahan NA: Silent Alpha -2- Adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in coetaneous arteries. *Am J Physiol Heart Cricphysiol* 2000;278:1075-1083.
10. Neville BW, Dam D: Oral & maxillofacial pathology. 2nd Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 2002;Chap8:265.
11. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB: Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *The Cochrane Database of systematic reviews*. 2006; Issue 2, available at: <http://www.Cochrane.org>
12. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST: Updated Clinical practices Guidelines for the prevention & treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-831.
13. Alterio D, Jerezek-Fossa BA, Fiore MR, Piperno G: Cancer treatment –induced oral mucositis. *Anticancer Res* 2007;27:1105-1125.
14. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Aydogdu I: Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy. *J Natl Med Assoc* 2005;97:1161-1164.
15. Karagozoglu S, Ulusoy MF: Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *J Clin Oncol* 1991;9:449-445.
16. Mahood DJ, Loprinzi CL: Inhibition of Fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy, *J Clin Oncol* 1991; 9:449-445.
17. Roche LK, Loprinzi CL, Lee JK: A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993;101:2234-2238.
18. Lilleby K, Gracia P: A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high dose melphalan to decrease the severity & duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous

- peripheral blood stem cell transplantation Bone marrow transplantation 2006;37:1031-1035. (Fred Hutchinson cancer research center).
19. Mori T, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Kudo M, Yashima T, et al: Brief oral cryotherapy for the prevention of high dose Melphaian-induced stomatitis in allogenic hematopoietic stem cell transplant recipients. J Support Care Cancer 2006;14:392-395.
20. Syadati A, Bay Bverdi A: Evaluation of effectiveness of cryotherapy in prevention of stomatitis in patients under chemotherapy. Thesis for nursing PhD. Tarbiat Modarres University 1994.
21. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment cancer therapy induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 2006;100:2026-2046.

Archive of SID