

## بررسی تأثیر استفاده از عسل در پیشگیری از بروز و کاهش شدت موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی در کودکان مبتلا به سرطان

کیفبات قدیری<sup>۱</sup>؛ علیرضا فرخی<sup>۲\*</sup>؛ رضا اکرمی‌پور<sup>۳</sup>؛ منصور رضایی<sup>۴</sup>؛ رضا رازقی<sup>۵</sup>

### چکیده

زمینه: یکی از عوارض شایع شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی در تومورهای سر و گردن، ایجاد موکوزیت است که در شرایط حاد می‌تواند باعث وقفه در روند درمان و تغذیه بیمار گردد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر عسل در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی‌درمانی در کودکان مبتلا به سرطان است.

روش‌ها: در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده انجام گردید. ۳۹ بیمار که تحت درمان کموتراپی بودند در سه گروه دسته‌بندی شدند. گروه اول از عسل طبیعی، گروه دوم از نرمال‌سالین و گروه سوم به عنوان گروه شاهد فقط از مسواک جهت شستشوی دهان استفاده کردند. سپس وجود و شدت موکوزیت و مدت‌زمان باقی‌ماندن ضایعات و سایر مشخصات مربوط به آن براساس پرسشنامه دوقسمتی (جمعیت‌شناختی و بالینی) و چک‌لیست تهیه‌شده از پروتکل‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO) در هر یک از گروه‌ها بررسی شد.

یافته‌ها: در گروهی که از عسل به عنوان دهانشویه استفاده کردند تنها یک نفر (۷/۷٪)، در گروه دوم که از نرمال‌سالین استفاده کردند ۱۰ نفر (۷۷/۱٪) و در گروه شاهد ۹ نفر (۶۹/۲٪) دچار موکوزیت شدند. اختلاف معنادار آماری بین گروهی که از عسل استفاده نمودند با گروه‌های دیگر وجود داشت ( $P < 0/05$ ). در نهایت ۱۹ مورد از بیماران هیچ‌گونه زخمی را نشان ندادند (۴۸/۷٪).

نتیجه‌گیری: عسل در کاهش شدت موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی در کودکان مؤثر است و جهت بررسی‌های بیشتر پیشنهاد می‌شود مطالعات با حجم نمونه بیشتر و زمان استفاده طولانی‌تر انجام گیرد.

کلیدواژه‌ها: عسل، نرمال‌سالین، موکوزیت، سرطان

«دریافت: ۱۳۹۲/۷/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۲۰»

۱. مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۴. گروه آمارزیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۵. دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار زکریای رازی، بیمارستان امام رضا (ع)، واحد توسعه تحقیقات بالینی، تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۳۴۲

Email: novakoh\_24@yahoo.com

### مقدمه

استفاده از شیمی‌درمانی است. یکی از اثرات سمی بالقوه شیمی‌درمانی، موکوزیت دهانی یا پاسخ التهابی بافت‌های دهانی است. این عارضه در بیش از ۷۵ درصد بیماران تحت شیمی‌درمانی ایجاد می‌شود (۱ و ۲). در برخی

سرطان‌ها یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت به‌شمار می‌آیند و راه‌های مختلفی جهت درمان آن‌ها به‌وجود آمده است. یکی از روش‌های سیستمیک جهت درمان سرطان،

این مطالعه تمام بیماران تحت درمان با عسل توانستند در عرض ۲ هفته بهبودی کامل به دست آورند، این بررسی نشان داد که استفاده از عسل، روشی ارزان و مؤثر در بهبودی زخم بوده و از سوتور مجدد که نیازمند بیهوشی کامل است جلوگیری می‌کند (۷). با توجه به این که موکوزیت در بیماران تحت شیمی‌درمانی، عارضه شایعی است و عوارض آن باعث ایجاد علایم آزاردهنده به خصوص در کودکان بیمار و نگرانی والدین آنها می‌شود و از طرفی با توجه به مشخصات عسل طبیعی به عنوان ماده‌ای طبیعی و در دسترس، همچنین مطالعاتی که خاصیت ضد میکروبی و تسکین درد را در مورد عسل به اثبات رسانده است (۵) این مطالعه با هدف بررسی اثر عسل در پیشگیری از بروز و کاهش شدت موکوزیت دهانی ناشی از شیمی‌درمانی در کودکان مبتلا به سرطان انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی شده و یک سوکور بر روی کودکان سنین ۱۷-۶ سال مراجعه‌کننده به بیمارستان امام رضا (ع) انجام شد. این کودکان به علت ابتلا به سرطان با پروتکل‌های یکسان تحت شیمی‌درمانی بودند و موکوزیت دهانی در آنها ایجاد شده بود. در ابتدا بیمارانی که دارای بیماری‌های کبدی، کلیوی، دیابت و یا سابقه هیپرگلیسمی بودند یا برای آنها رادیوتراپی سرگردن انجام شده بود از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۳۹ کودک بیمار وارد پژوهش شدند. تمام بیماران به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول از عسل و گروه دوم از نرمال سالین به عنوان دهان‌شویه استفاده کردند. در ضمن هر دو گروه فوق همزمان از مسواک استفاده کردند. گروه سوم به عنوان گروه شاهد فقط از مسواک جهت شستشوی دهان استفاده می‌کردند. به دو گروه اول، پروتکل مربوط به نحوه استفاده و مقدار مصرف عسل و نرمال سالین داده شد. مقدار عسل استفاده شده ۱۰ میلی‌لیتر (یک قاشق

مطالعات میزان بروز موکوزیت در کودکانی که مورد شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند بین ۵۲-۸۰ درصد گزارش شده است (۳). از نظر بالینی، موکوزیت گوارشی می‌تواند مشکلات عمده از جمله سمپتوم‌های ناتوان‌کننده متعدد و اختلالات عملکردی مختلف مانند درد، دیس‌فاژی، کاهش وزن و سوء تغذیه در طول دوره درمان در بیمار ایجاد کند، در موارد حاد، بیماران ممکن است به خاطر اختلال در عملکرد از نظر اجتماعی سرخورده شوند و حتی افسردگی بالینی را تجربه کنند (۱ و ۲). امروزه بیماران تحت شیمی‌درمانی یا پرتو درمانی هنوز به صورت روتین با درمان‌های سنتی مانند دهان‌شویه آب و نمک درمان می‌شوند، این در حالی است که تأثیرگذاری این روش‌ها در تحقیقات مبتنی بر شواهد هنوز به اثبات نرسیده است (۴). عسل به علت دارا بودن خاصیت نم‌گیری، اسیدی بودن pH که مانع رشد باکتری‌های روی مخاط می‌شود، تولید پراکسید هیدروژن از گلوکز اکسیداز (Glucose Oxidase) و گلوکونیک اسید (Gluconic Acid) به علت وجود آنزیم‌ها و مینرال‌ها و وجود ویتامین‌های مغذی می‌تواند به طور مستقیم باعث بهبود و ترمیم بافت آسیب‌دیده شود. همچنین استفاده از عسل به علت جلوگیری از رسیدن هوا به بافت‌ها باعث تأخیر در Tissue Oxygenation شده و موجب کاهش درد در زخم پوشیده از عسل می‌گردد. از سوی دیگر نتایج برخی مطالعات نشان داده است که عسل رشد بیشتر باکتری‌ها و قارچ‌های موثر در ایجاد زخم را مهار می‌کند. بنابراین عسل می‌تواند به عنوان یک پانسمان زخم موضعی در جلوگیری از عفونت‌های ناشی از زخم جراحی و سوختگی مناسب باشد (۵). برخی مطالعات نشان داده است که عسل باعث مهار بیشتر و کامل‌تری در مقایسه با محلول اشباع گلوکز بر روی باکترئوئیدها می‌شود که نشان می‌دهد اثر مهاری آن منحصراً به محتوی قند بالا یا pH اسیدی آن نیست (۶).

Phuapradit و همکارانش در مطالعه‌ای به بررسی اثر عسل بر روی زخم باز شده متعاقب سزارین پرداختند. در

داروی ضد التهاب و زخم دهان بود. همچنین جهت بررسی وجود موکوزیت در مخاط دهان و یا حلق، شدت موکوزیت و مدت زمان باقی ماندن ضایعات، چک لیستی براساس معیارهای ارایه شده توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO)، مرکز ملی معیارهای مسمومیت‌های شایع National Center Institute of Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) و معیار بررسی موکوزیت دهان Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)، با نظر انکلوژیست راهنمای مطالعه و بر اساس معیارهای به کاررفته در سایر مطالعات تهیه و هر هفته یک بار برای بیماران تکمیل شد (تصویر و جدول ۱). همچنین در طی مطالعه، موارد تب خال و آفت با هماهنگی و تشخیص متخصص عفونی کودکان و دندانپزشک طرح از مطالعه کنار گذاشته شدند. سپس کلیه اطلاعات به دست آمده از پرسشنامه‌ها وارد نرم افزار Spss 16 شد و جهت تجزیه و تحلیل آماری از تست‌های *t-test*، *tukey test* و *Anova test* استفاده شد.

جدول ۱- ویژگی‌های بالینی موکوزیت دهانی بیماران با استفاده از امتیازبندی سازمان بهداشت جهانی WHO mucositis scale (WHO 1979)

ویژگی‌های بالینی	گرید
بدون موکوزیت	۰
اریتم بدون زخم. قرمزی. دردناکی، حساسیت	۱
اریتم. قرمزی. زخم و کمی قادر به خوردن جامدات	۲
اولسر. ولی نیاز به رژیم مایعات	۳
عدم امکان تغذیه خوراکی	۴

### یافته‌ها

در این مطالعه ۳۹ کودک شامل ۱۰ دختر و ۲۹ پسر که تحت شیمی‌درمانی بودند شرکت داشتند. بیماران به‌طور تصادفی در سه گروه ۱۳ نفری قرار گرفتند. گروه اول از عسل و گروه دوم از نرمال سالین به‌عنوان

غذاخوری بزرگ) بود که کاملاً در یک لیوان آب ولرم حل می‌شد. در گروه دهان‌شویه مقدار ۶۰ میلی‌لیتر (یک چهارم لیوان) محلول نرمال سالین سه بار در روز (قبل از صبحانه و نیم ساعت پس از خوردن هر وعده غذا و قبل از خواب) به مدت ۳۰ ثانیه به شکل قرقره کردن و نگه داشتن در دهان به صورتی که تمام قسمت‌های دهان و لثه‌ها و زبان به آن آغشته شود استفاده شد. جهت تقویت اجرای پروتکل، معاینات دوره‌ای در هر جلسه توسط فوق تخصص عفونی و انکلوژی انجام و چک لیست تهیه شده تکمیل گردید. مدت زمان اجرای طرح برای هر بیمار از روز اول شیمی‌درمانی تا روز بیست و یکم پس از شیمی‌درمانی بود. از والدین کودکان خواسته شد که دفعات استفاده از دهان‌شویه (نرمال سالین یا عسل) را براساس پروتکل ارایه شده در چک لیست تهیه شده تکمیل نمایند. همچنین وجود یا عدم وجود موکوزیت دهانی در هر بیمار از طریق معاینات دهان و دندان توسط دندانپزشک بررسی شد.

نرمال سالین مورد استفاده، محلول مخصوص شستشو بود که در مقادیر نیم‌لیتری (۵۰۰cc) تهیه گردید و همچنین عسل استفاده شده در این پژوهش، از کندوداران عسل طبیعی تهیه شد. جهت کنترل خلوص و اطمینان از طبیعی بودن عسل استفاده شده، علاوه بر تهیه آن از مکان مطمئن، بررسی‌های شیمیایی، اندازه‌گیری غلظت و DENSITY، VISCOSITY و pH انجام شد. جهت تعیین انواع قندها و مواد شیمیایی موجود در عسل از روش HPLC در آزمایشگاه کنترل مواد غذایی استفاده شد. عسل تهیه شده پس از تصفیه به صورت خالص در شیشه‌هایی نیم‌کیلویی با جدار تیره در اختیار گروه اول قرار گرفت.

ابزار گردآوری پژوهش شامل یک پرسشنامه دوقسمتی شامل مشخصات جمعیت‌شناختی (سن، جنس، وضعیت تحصیلات و وزن بیمار) و سؤالاتی در مورد تشخیص نوع و سابقه بیماری، مدت شیمی‌درمانی، رژیم شیمی‌درمانی (نام و میزان داروهای مصرفی)، نوع رژیم

دارای زخم گرید دو (۷/۷٪) و ۲ مورد زخم گرید سه (۶/۱٪) داشتند (تصویر ۱).

جدول ۲- میانگین سنی، وزنی، قند و WBC در گروه‌های مختلف

مشخصات بالینی بیماران	وضعیت درمانی		
	عسل	نرمال سالین	مسواک
میانگین سنی (سال)	۹/۶۱	۹/۱۵	۸/۸۴
میانگین وزنی (کیلوگرم)	۳۱	۲۷/۱۵	۲۶/۰۷
WBC	۴/۸	۳/۶۵	۳/۴۲
قند اولیه	۹۹	۸۴	۸۴
قند ثانویه	۸۵	۸۴	۸۰

دهان‌شویه استفاده می‌کردند و گروه سوم تنها از مسواک استفاده کردند. میانگین قندخون اولیه قبل از شروع درمان ۸۴ و پس از درمان ۸۹/۲ بود و اختلاف معناداری بین این دو قند خون در بین گروه‌ها و مقایسه آن‌ها با هم مشاهده نشد. میانگین سن در گروه مسواک ۸/۸۴، عسل ۹/۶۱ و نرمال‌سالین ۹/۱۵ سال بود و اختلاف بین این گروه‌ها از لحاظ سن معنادار نبود. بین تعداد WBCها و وزن هم در گروه‌های مختلف تفاوت معنادار وجود نداشت (جدول ۲).

یافته‌ها نشان داد که در کل شرکت‌کنندگان پژوهش حاضر، ۱۹ مورد (۴۸/۷٪) هیچ‌گونه زخمی را نشان ندادند، ۱۵ مورد دچار زخم گرید یک (۳۸/۵٪)، سه نفر



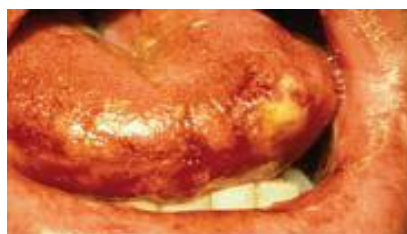
Grade: 2



Grade: 1



Grade: 3



Grade: 4

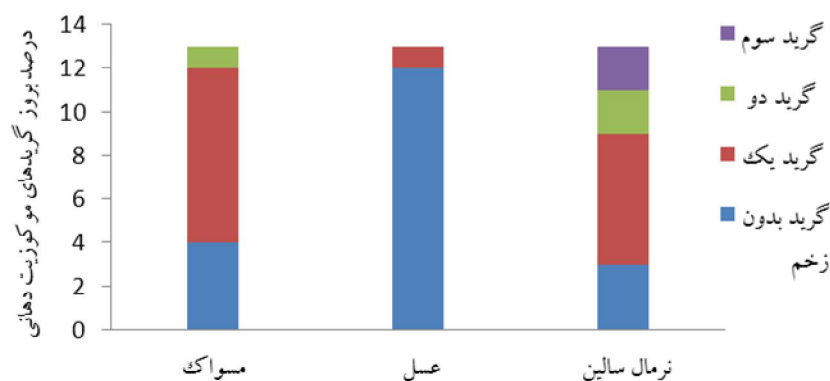
تصویر ۱- انواع زخم‌های گرید مشاهده‌شده در بیماران مورد مطالعه

جدول ۳- موارد زخم در گروه‌های مختلف براساس وضعیت

درمانی

ویژگی بیماران تحت شیمی‌درمانی	درمانی		
	عسل	نرمال سالین	مسواک
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
گرید (بدون زخم)	۱۲ (۹۲/۳)	۳ (۲۳)	۴ (۳۰/۸)
گرید ۱	۱ (۷/۷)	۶ (۴۶/۲)	۸ (۶۱/۵)
گرید ۲	-	۲ (۱۵/۴)	۱ (۷/۷)
گرید ۳	-	۲ (۱۵/۴)	-
جمع	۱۳ (۱۰۰)	۱۳ (۱۰۰)	۱۳ (۱۰۰)

نتایج نشان داد که تنها یک نفر از بیمارانی که از عسل استفاده می‌کردند دچار زخم از نوع گرید یک شده بود. در گروه نرمال‌سالین ده نفر دچار زخم شدند که ۶ مورد در گرید یک، ۲ نفر در گرید دو و ۲ مورد در گرید سه بودند. در گروه مسواک ۹ مورد دچار زخم شدند که ۸ مورد گرید یک و یک مورد گرید دو بود. یافته‌های فوق نشان می‌دهد که اختلاف گروه مصرف‌کننده عسل از نظر ایجاد زخم با دیگر گروه‌ها معنادار است (جدول ۳ و نمودار ۱).



نمودار ۱- بروز و فراوانی گریدهای موکوزیت دهانی در گروه‌های مختلف درمانی

## بحث

همکارانش استفاده از عسل در بیماران تحت درمان

رادیوتراپی بود (۱۲).

Bardy و همکاران به بررسی مقایسه نقش عسل و روش‌های استاندارد مراقبتی در جلوگیری از موکوزیت دهانی در ۱۳۱ بیماری که به علت ابتلا به سرطان سر و گردن تحت درمان رادیوتراپی بودند پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان موکوزیت دهانی ایجاد شده در دو گروه با هم تفاوت معنادار ندارد و استفاده از عسل و شربت دهان شویه باعث کاهش عفونت باکتریال شده بود (۱۳).

Khanal و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در یک مطالعه به صورت تک‌سوکور و تصادفی به بررسی نقش عسل و lignocaine در کاهش شدت موکوزیت در بیماران سرطانی که تحت درمان با پرتودرمانی قرار گرفته بودند پرداختند. نتایج این بررسی نشان داد که از ۲۰ نفر گروه عسل تنها یک بیمار افزایش شدت موکوزیت را نشان داد و ارتباط معناداری بین استفاده عسل و کاهش شدت موکوزیت دهانی دیده شد (۱۴). نتایج یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی تک‌سوکور که توسط مطلبی‌نژاد و همکاران انجام شد کاهش قابل توجهی در شدت موکوزیت دهانی در بیمارانی که عسل دریافت کردند نسبت به گروه استفاده‌کننده از نرمال‌سالین

پژوهش‌های مختلفی خاصیت ضدباکتریایی و تسکین درد عسل را گزارش کرده‌اند. در سال ۲۰۰۸ Bardy و همکارانش گزارش کردند که عسل یک درمان مناسب جایگزین برای ترمیم زخم سوختگی و دیگر زخم‌های پوستی در بیماران سرطانی است. همچنین مطالعه Rashac و همکارانش نشان داد که استفاده از عسل به عنوان پروفیلاکسی علیه موکوزیت ناشی از رادیوتراپی در سرطان‌ها مفید است (۱۰ و ۱۱).

نتایج مطالعه Biswal و همکاران نشان داد که استفاده موضعی از عسل طبیعی در موکوزیت ناشی از رادیوتراپی بسیار مؤثر است. در مطالعه فوق از بیماران خواسته شد که از ۲۰ میلی‌لیتر عسل خالص قبل و بعد از رادیوتراپی به صورت موضعی استفاده کنند. در نهایت نتایج این پژوهش نشان داد میزان شیوع موکوزیت در گروهی که از عسل استفاده کردند ۲۰ درصد و در گروه شاهد ۷۵ درصد است. در مطالعه حاضر در گروهی که از عسل استفاده کرده بودند تنها ۷/۷ درصد بیماران دچار موکوزیت شدند که همگی در گرید یک بود ولی در دو گروه دیگر تنها حدود ۳۰-۲۳ درصد دچار موکوزیت نشده بودند. تفاوت مطالعه حاضر با مطالعه Biswal و

### نتیجه گیری

استفاده از عسل در جلوگیری از موکوزیت در بیماران سرطانی که تحت درمان قرار می‌گیرند، مؤثر است و می‌تواند در ایجاد موکوزیت دهانی با گرید (شدت) پایین و تأخیر در بروز آن نقش داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

از پرسنل بخش اطفال و مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) که در انجام این پژوهش همکاری داشته‌اند، قدردانی می‌کنیم.

گزارش گردید (۱۵). از طرفی مطالعه حاضر نشان داده که از ۳۹ بیمار ۱۹ مورد (۴۸/۷٪) هیچ‌گونه زخمی ناشی از موکوزیت دهانی نداشتند. از طرف دیگر در گروه عسل از ۱۳ بیمار تحت درمان فقط یک مورد زخم مشاهده شد و در ۱۲ مورد هیچ‌گونه زخمی مشاهده نشد. در طول مطالعه شدت موکوزیت نسبت به زمان قبل از مطالعه کاهش چشم‌گیری داشت که نمایانگر مؤثر بودن روش‌های مختلف در جلوگیری از شدت موکوزیت است. همچنین نتایج این پژوهش با مطالعات مورد اشاره تا حدود زیادی مطابق و همسو و نشان‌دهنده اثر مطلوب عسل بر روی موکوزیت دهانی می‌باشد.

### References

1. Ashktorab T, Yazdani Z, Mojab F, Alavi Majd H, Madani H. [Effect of peppermint mouthwash on the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis (Persian)]. Journal of Semnan Medical Sciences Univesity. 2010;12(1):8-13.
2. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006;12(3):229-41.
3. Lalla RV, Schubert MM, Bensadoun RJ, Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. Support Care Cancer. 2006;14(6):558-65.
4. Cheng KK, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. Eur J Cancer. 2004;40(8):1208-16.
5. Migliorati CA, Oberle EL, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. Support Care Cancer. 2006;14:533-40.
6. Asadi Pooya AA, Pnjehshahin MR, Beheshti S. The Antimycobacterial effect of honey: An in vitro Study. Riv Biol. 2003;96(3):491-5.
7. Al-Waili NS. Investigating the antimicrobial activity of natural honey and its effects on the pathogenic bacterial infections of surgical wounds and conjunctiva. J Med Food. 2004;7(2):210-22.
8. Phuapradit W, Saropala N. Topical application of honey in treatment of abdominal wound disruption. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1992;32(4):381-4.
9. Vokurka S, Bystricka E, Koza V, Scudlova J, Pavlicova V, Valentova D, et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT results of a randomized multicentre study. Support Care Cancer. 2005;13(7):554-8.
10. Bardy J, Slevin NJ, Mais KL, Molassiotis A. A systematic review of honey uses and its potential value within oncology care. J Clin Nurs. 2008;17(19):2604-23.
11. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radio chemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. J Laryngol Otol. 2009;123(2):223-8.
12. Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. Support Care Cancer. 2003;11(4):242-8.
13. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012;50(3):221-6.
14. Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation induced oral mucositis: an intervention study. Int J Oral Maxillofac. 2010;39(12):1181-5.
15. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. [The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial (Persian)]. J Contemp Dent Pract. 2008;9(3):40-7.