پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال سيزدهم, شماره ۳ , پي در پي ۶۳ ، صفحات ۱۸۳ تا ۱۹۱
مرداد و شهريور ۱۳۸۷

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۴/۱۹
تاريخ تجديد نظر ۸۵/۵/۲۰
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۱۲/۸

تأثير دهان شويه بنزيدامين در پيشگيري از موكوزيت ناشي از راديوتراپي در تومورهاي سر و گردن؛ كارآزمايي باليني دو سو كور

دكتر شقايق كاميان[۱]، دكتر علي كاظميان[۲] *، دكتر مهدي عقيلي[۳]، دكتر فرناز آموزگار هاشمي[۴]، دكتر پيمان حداد [۵]

چكيده

سابقه و هدف: *اين تحقيق با هدف بررسي تأثير مصرف دهان شويه بنزيدامين در پيشگيري از موكوزيت ناشي از راديوتراپي كانسرهاي سر و گردن انجام گرفت.*

مواد و روش ها: *اين تحقيق با طراحي كارآزمايي باليني دوسوكور بر روي بيماران مبتلا به بدخيمي‌هاي سر و گردن كه در سال ۸۳ و ۸٤ جهت پرتودرماني به درمانگاه راديوتراپي انستيتو كانسر مراجعه نموده بودند، انجام گرفت. در گروه مورد دهان شويه بنزيدامين و درگروه شاهد دارونماي آن به مقدار ۱۵ سي سي ٤ بار در روز از آغاز تا پايان دوره درمان تجويز شد. ميزان بروز موكوزيت گريد ۳ و بيش تر بين دو گروه مقايسه و مورد قضاوت آماري قرار گرفت.*

يافته ها: *از تعداد ۱۰۰ بيمار وارد شده به مطالعه ۱۹ بيمار به علت عوارض مخاطي و تهوع ناشي از مصرف دارو، فوت و قطع درمان راديوتراپي از آناليز آماري خارج گرديدند. در بين ۸۱ بيمار كه مورد ارزيابي قرار گرفتند، بروز موكوزيت گريد ۳ و بيش تر در گروه بنزيدامين (۳۹ بيمار) ٤۳/۶% بود كه اين رقم در گروه پلاسبو (٤۲ بيمار) ۷۸/۶% بود (P < ۰/۰۰۵). هم چنين در بيماراني كه حين راديوتراپي بنزيدامين دريافت نكردند، شانس بروز موكوزيت ۱/۸ برابر افزايش پيدا كرد (Relative Risk = ۱/۸) و خطر منتسب به عدم دريافت دهان شويه بنزيدامين با بروز موكوزيت گريد ۳۵/۳% بود (Attributive Risk= ۳۵%). ميانگين رتبه گريد موكوزيت در بيماران گروه شاهد بعد از هفته سوم درمان بيش تر از ۲ بود، ولي در گروه تجربي در تمام طول درمان كم تر از ۲ باقي ماند (P< ۰/۰۰۱).*

نتيجه گيري: *با توجه به نتايج به دست آمده به نظر مي رسد بنزيدامين در پيشگيري از موكوزيت ناشي از راديوتراپي سر و گردن نقش چشم گيري داشته و بهتر است مطالعه ديگري با حجم نمونه بيش تر در ايران جهت تأييد بيش تر دارو انجام شود.*

واژگان كليدي: *بنزيدامين ، موكوزيت ، تومورهاي سر و گردن*

مقدمه

بدخيمي‌هاي سر و گردن از جمله شايع ترين سرطان ها در انسان مي‌باشند كه نقاط آناتوميك متعددي از سر و گردن را درگير مي‌كنند. اغلب اين تومورها علاج‌پذير هستند و روش‌هاي درماني مختلف از جمله جراحي، راديوتراپي و كموتراپي در درمان آن ها به كار مي‌رود. در اين ميان راديوتراپي نقش مهمي را ايفا مي‌كند و اغلب به عنوان تنها روش درماني يا درمان قطعي و گاهي به همراه كموتراپي به كار مي‌رود. يكي از عوارض شايع راديوتراپي سر و گردن

۱ . استاديار ، گروه راديوتراپي ، دانشگاه علوم پزشكي تهران
۲ * . نويسنده مسؤول : استاديار ، گروه راديوتراپي- انكولوژي ، سازمان انرژي اتمي ايران . آدرس براي مكاتبه: تهران ، انتهاي بلوار كشاورز ، بيمارستان امام خميني ، انستيتو كانسر ، مركز تحقيقات انستيتو كانسر . دورنما : ۸۸۰٤٦۱۵۵ . پست الكترونيك : dr_kamian @ yahoo.com
۳ . استاديار ، گروه راديوتراپي ، دانشگاه علوم پزشكي تهران
٤ . استاديار ، گروه راديوتراپي ، دانشگاه علوم پزشكي تهران
۵ . دانشيار ، گروه راديوتراپي ، دانشگاه علوم پزشكي تهران

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

ايجاد التهاب مخاطي دهان يا موكوزيت مي‌باشد كه به شكل ضايعات دردناك بهمراه اختلال بلع نمايان مي‌گردد و گاهي آن قدر شديد مي‌باشد كه نياز به قطع درمان راديوتراپي مي‌باشد (۱) . هم چنين ممكن است موكوزيت باعث ايجاد مشكلاتي حين درمان مانند ناتمام ماندن درمان به علت عدم تحمل يا پذيرش بيمار، كاهش وزن و سوء تغذيه و نياز به مصرف داروهاي متعدد گردد. شيوع موكوزيت طبق منابع مختلف از ٤٠% در كساني كه كموتراپي دريافت مي‌كنند (۲) تا ۸۰% در كساني كه راديوتراپي با يا بدون كموتراپي مي‌شوند گزارش شده است (۳).

علت اصلي موكوزيت هنوز هم ناشناخته است، ولي اختلال در فاز اپي‌تليالي سلول‌ها را در اين امر دخيل دانسته شده است (۱). براي درمان و پيشگيري از ايجاد موكوزيت درمان هاي مختلفي پيشنهاد شده است، اما هنوز هيچ روش قطعي اثبات نشده است (۱). از جمله اقدامات انجام شده رعايت بهداشت دهان و دندان، استفاده از دهان شويه‌هاي مختلف من جمله كلرهگزيدين، بي‌حس‌كننده‌هاي موضعي مانند ليدوكائين، آنتي‌اسيدهاي حاوي منيزيم، ديفن‌هيدارمين، نيستاتين، سوكرال فيت و روان درماني قابل ذكر است (۱). درمان هاي رايج كنوني تأثير قابل توجهي در درمان و پيشگيري نداشته و گاهي خود باعث ايجاد عوارض ناخواسته مي‌شوند. با توجه به اين كه قطع درمان راديوتراپي در كنترل تومور اثرات سوء داشته، به كارگيري روش مؤثري براي كنترل اين عارضه در تغيير سير بيماري اهميت ويژه‌اي خواهد داشت.

دهان شويه بنزيدامين يك داروي ضد التهابي غيراستروئيدي موضعي با اثرات بي‌حس كننده و نيز آنتي‌باكتريال است كه عوارض جانبي سيستميک و موضعي چنداني براي آن تا به حال گزارش نشده است. در مطالعات مختلفي از اين دارو بعد از ايجاد موكوزيت به عنوان راه درماني استفاده شده است (۵-۳). در يک مطالعه از آن به عنوان داروي پيشگيري كننده از بروز موكوزيت استفاده شده (٦) كه نتايج حاصله بيان گر آن بود كه بنزيدامين باعث كاهش چشمگيري در بروز اين عارضه گشته است. متأسفانه در ايران به نظر مي رسد تا به حال مطالعه‌اي درباره اين دارو انجام نشده است، درحالي كه اين دارو به راحتي در ايران در دسترس است و هزينه بالايي نيز براي بيمار ندارد. لذا در اين تحقيق از دهان شويه بنزيدامين جهت ارزيابي اثر آن در پيشگيري از بروز موكوزيت در بيماران مبتلا به تومورهاي سر و گردن كه تحت راديوتراپي قرار مي گرفتند، استفاده شده است.

مواد و روش ها

اين مطالعه به صورت يك كارآزمايي باليني تصادفي شده دوسوكور بر روي بيماران مبتلا به بدخيمي‌هاي سر و گردن مراجعه كننده به درمانگاه راديوتراپي انستيتو كانسر جهت پرتو درماني در سال هاي ۸٤-۱۳۸۳ انجام گرفت. اين بيماران جهت درمان دوز راديوتراپي حداقل ۵۰ گري با دوز روزانه استاندارد به ناحيه مخاط دهان و اوروفارنكس را دريافت نمودند. معيارهاي عدم ورود به طرح وجود موكوزيت قبلي ناشي از راديوتراپي، كموتراپي يا هر علت ديگر، سابقه راديوتراپي به سر و گردن، نمره كارنوفسكي زير ۷۰، مصرف مزمن NSAIDS يا استروئيد يا ساير آنالژزيك ها و زنان باردار بود. به تمام بيماران روند كار توضيح داده و رضايت‌نامه كتبي اخذ شد. با توجه به شيوع ۸۰-٤۰% موكوزيت در مطالعات قبلي، شيوع ۸۰% براي گروه شاهد و ٤۰% براي گروه بنزيدامين در نظر گرفته شد و با اين فرض كه ميزان بروز موكوزيت با مداخله به نصف كاهش مي يابد، حجم نمونه ٤٤ نفر در هر گروه محاسبه گرديد. در كل ۱۰۰ بيمار جهت انجام طرح در نظر گرفته شد و بيماران به صورت تصادفي در دو گروه ۵۰ نفري دريافت‌كننده داروي بنزيدامين (گروه مورد) و دريافت‌كننده پلاسبو (گروه شاهد) قرار گرفتند.

بيماران پيش از شروع راديوتراپي توسط دندانپزشكي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

معاينه و وضعيت بهداشت دهان و دندان آن ها بر اساس سيستم غربالگري و ثبت پريودنتال (PSR) Periodontal Screening & Recording به سه گروه خوب، متوسط و ضعيف تقسيم شدند (۸-۷):

۱- وضعيت بهداشت دهان و دندان خوب: بافت لثه سالم- جرم و يا مارژين پرکردگي ندارد- لقي دندان ندارد- درگيري فورکا ندارد- تحليل استخواني ندارد.

۲- وضعيت بهداشت دهان و دندان متوسط: بافت لثه کمي ملتهب- جرم و يا مارژين پرکردگي در تعدادي از دندان ها- تعدادي از دندانها لق هستند- درگيري فورکا درجه ۱- ساپورت استخواني باقي مانده کم تر از حد قابل قبول است.

۳- وضعيت بهداشت دهان و دندان بد: بافت لثه کاملاً ملتهب- جرم و يا مارژين پرکردگي در اکثريت دندان ها - لقي دندان در اکثريت دندان ها- درگيري فورکا درجه ۲و۳- تحليل استخواني متوسط تا پيشرفته دارد.

به بيماران توصيه مي‌شد از روز شروع درمان راديوتراپي تا انتهاي درمان روزانه ٤ بار هر بار ۱۵ سي‌سي از محلول دريافتي را به مدت ۲ دقيقه غرغره نمايند. در هر دو گروه پس از ايجاد موکوزيت گريد ۲ درمان هاي ديگر شامل ديفن هيدرامين، آنتي‌اسيد و نيستاتين داده مي شد. افراد مورد مطالعه به صورت هفتگي ويزيت و معاينه شده، عوارض جانبي ايجاد شده دارو و گريد (Grade) موکوزيت براساس معيارهاي RTOG (گريد ۰ تا ٤) در فرم اطلاعاتي آنان ثبت مي گرديد و دارو به اندازه لازم در اختيار آنان قرار مي‌گرفت. معيارهاي RTOG جهت درجه بندي گريد موکوزيت در جدول ۱ آمده است.

ميزان بروز موکوزيت گريد۳ (در دو گروه ۲≤ و گروه ۳ ≤) با آماره هاي Chi-square مورد قضاوت قرار گرفت. هم چنين نقش جنسيت، مصرف سيگار، شيمي درماني قبل از راديوتراپي، شيمي درماني حين راديوتراپي و وضعيت بهداشت دهان و دندان قبل از شروع راديوتراپي در بيماران دريافت کننده بنزيدامين با تست هاي آماري Chi-square و Fisher Exact Test مورد تجزيه و تحليل آماري قرار گرفت.

جدول ۱- درجه بندي گريد موکوزيت بر اساس معيارهاي RTOG

گريد	تعريف
صفر	مخاط بدون تغيير
۱	التهاب مختصر مخاطي گاهي با درد مختصر که نياز به داروي ضددرد ندارد
۲	موکوزيت نقطه‌اي که ممکن است با ترشحات سروزي و التهابي مختصر همراه باشد و درد خفيف که احتياج به داروي ضددرد دارد
۳	موکوزيت پيوسته و منتشر با ترشحات فيبريني که همراه با درد شديد باشد که نياز به مسکن داشته باشد
۴	زخم و خونريزي يا نکروز

يافته ها

از بين ۱۰۰ بيمار مورد بررسي در دو گروه ۵۰ نفره، تعداد ۱۹ بيمار به دلايل مختلف از مطالعه حذف شدند که شامل موارد ذيل بود: ۱۲ بيمار (۷ نفر در گروه بنزيدامين و 5 بيمار در گروه پلاسبو) به علت عوارض جانبي دارو مثل تهوع و سوزش مخاطي با رضايت شخصي خود از طرح خارج شدند و 5 بيمار نيز (۲ نفر در گروه بنزيدامين و ۳ بيمار در گروه پلاسبو) درمان راديوتراپي را قطع کردند. هم چنين ۲ بيمار در گروه بنزيدامين فوت نمودند و تعداد کل بيماران در انتهاي مطالعه به ۸۱ نفر تقليل يافت. به دليل محدوديت زماني آناليز آماري مطالعه با ۸۱ بيمار (٤۲ بيمار در گروه شاهد و ۳۹ بيمار در گروه مورد) انجام شد.

ارزيابي توزيع مبتلايان به تومورهاي سر و گردن و تحت درمان راديوتراپي بر حسب خصوصيات و به تفکيک گروه هاي درماني (در جدول ۲) نشان مي دهد که بيماران ۲ گروه از نظر جنسيت، مصرف سيگار، دريافت شيمي درماني قبل از راديوتراپي، دريافت شيمي درماني حين راديوتراپي و وضعيت بهداشت دهان و دندان قبل از

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

شروع راديوتراپي مشابه بوده و اختلاف آن ها به لحاظ آماري معني دار نبود (P <۰/٤). هم چنين بيماران ۲ گروه از نظر زمان مراجعه و مكان مراجعه (درمانگاه راديوتراپي انستيتو كانسر) مشابه بودند.

جدول ۲- توزيع بيماران تحت راديوتراپي در تومورهاي سر و گردن بر حسب خصوصيات و به تفكيک گروه درماني

خصوصيات	بنزيدامين	دريافت نكرده n =۴۲ تعداد (%)	دريافت كرده n =۳۹ تعداد (%)
جنس	مرد	۲۷ (۶۴/۳)	۲۷ (۶۹/۲)
	زن	۱۵ (۳۵/۷)	۱۲ (۳۰/۸)
سن		۵۷/۲ ± ۱۸/۶	۵۵/۶ ± ۱۴/۱
مصرف سيگار	نداشته	۳۳ (۷۸/۶)	۲۸ (۷۱/۸)
	داشته	۹ (۲۱/۴)	۱۱ (۲۸/۲)
دريافت شيمي درماني قبل از راديوتراپي	نداشته	۳۱ (۷۳/۸)	۳۰ (۷۶/۹)
	داشته	۱۱ (۲۶/۲)	۹ (۲۳/۱)
دريافت شيمي درماني حين راديوتراپي	نداشته	۲۵ (۵۹/۵)	۲۶ (۶۶/۶)
	داشته	۱۷ (۴۰/۵)	۱۳ (۳۳/۴)
وضعيت بهداشت دهان و دندان قبل از شروع راديوتراپي	خوب	۲۲ (۵۲/۴)	۲۱ (۵۳/۹)
	متوسط و پايين	۲۰ (۴۷/۶)	۱۸ (۴۶/۱)

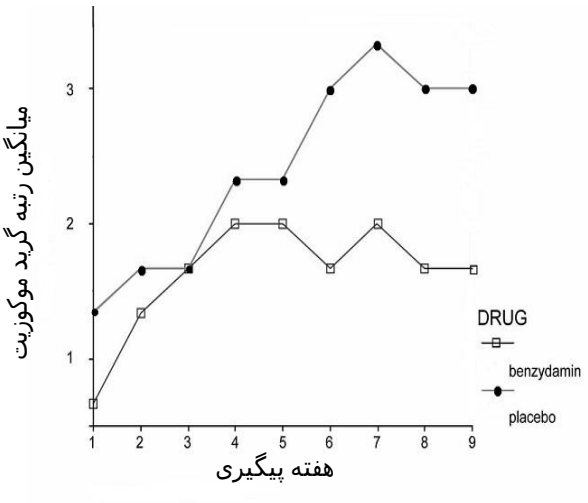
محل اوليه تومورها حفره دهان ۲۳%، اوروفارنكس ۳%، نازوفارنكس و سينوس‌هاي پارانازال ۲۸%، هيپوفارنكس ۱٦%، غدد بزاقي ۱۱% و لارنكس و گردن ۱۹% بود. از نظر درصد فراواني پاتولوژي كارسينوم‌ها ۹۵%، ملانوم ۲/۵% و ساركوم ۲/۵% بود.

۲۰ بيمار (۹ نفر در گروه شاهد و ۱۱ نفر در گروه بنزيدامين) روزانه حداقل ۲ عدد سيگار مصرف مي‌كردند كه ميانگين مصرف سيگار ٦ عدد در روز با انحراف معيار ۱۲ عدد بود. ۲۰ بيمار (۱۱ نفر در گروه شاهد و ۹ نفر در گروه بنزيدامين) نيز طي يك ماه گذشته شيمي درماني دريافت نموده بودند و ۳۰ بيمار (۱۷ بيمار در گروه شاهد و ۱۳ بيمار در گروه بنزيدامين) نيز تحت كمورادياسيون با سيس پلاتين قرار گرفتند.

بررسي تأثير مصرف دهان شويه بنزيدامين در پيشگيري از موكوزيت گريد ۳ و بيشتر (جدول ۳) نشان مي دهد كه در ۷۸/٦% بيماراني كه پلاسبو دريافت نموده اند و ٤۳/٦% بيماراني كه دهان شويه بنزيدامين دريافت داشتند، موكوزيت گريد ۳ و بيش تر بروز كرد (P < ۰/۰۰۵). در بيماران تحت درمان راديوتراپي در تومورهاي سر و گردن كه بنزيدامين دريافت نكردند شانس بروز موكوزيت ۱/۸ برابر افزايش پيدا كرد (Relative Risk = ۱/۸) و خطر منتسب به عدم دريافت دهان شويه بنزيدامين با بروز موكوزيت گريد ۳۵/۳% بود (Attributive Risk = %۳۵).

جدول ۳- توزيع بيماران تحت راديوتراپي در تومورهاي سر و گردن بر حسب بروز موكوزيت گريد ۳ و بيش تر به تفكيک گروه درماني

پيشگيري از موكوزيت گروه ۳ گروه درماني	داشته تعداد (%)	نداشته تعداد (%)	جمع تعداد (%)
شاهد	۹ (۲۱/۴)	۳۳ (۷۸/۶)	۴۲ (۱۰۰)
بنزيدامين	۲۲ (۵۶/۴)	۱۷ (۴۳/۶)	۳۹ (۱۰۰)



نمودار ۱- رابطه ي ميانگين رتبه گريد موكوزيت با هفته هاي درمان راديوتراپي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

ارزيابي ميانگين رتبه گريد موکوزيت ايجاد شده در بيماران بر حسب زمان هاي پيگيري و به تفکيک گروه درماني (نمودار ۱) بيان گر آن است که در بيماران گروه پلاسبو گريد موکوزيت بيش تر از ۲ بوده است ولي در گروه بنزيدامين هميشه کم تر از ۲ باقي مانده است (P < ۰/۰۰۱).

بررسي نقش عوامل مرتبط با بروز موکوزيت گريد ۳ و بيش تر در مبتلايان به تومورهاي سر و گردن تحت راديوتراپي که بنزيدامين مصرف کرده بودند بر حسب عوامل مرتبط (جدول ٤) نشان مي دهد که جنسيت، وضعيت بهداشت دهان و دندان قبل از شروع راديوتراپي و دريافت شيمي درماني قبل از راديوتراپي نقشي در رابطه با بروز موکوزيت گريد ۳ و بيش تر نداشته اند. در ميان بيماراني که بنزيدامين مصرف کرده و موکوزيت گريد ۳ و بيش تر بروز کرد، فقط ۱۱/۸% سيگاري بوده اند ولي در ۸۸/۲% آن هايي که سيگاري نبوده اند اين عارضه بروز کرد (P <۰/۰۲) و به عبارتي خاصيت محافظتي سيگار در بروز موکوزيت در بين بيماران سيگاري ٦/۲ برابر بيش تر از غير سيگاري ها است (OR =٦/۲). هم چنين ٤۱/۲% کساني که موکوزيت گريد ۳ و بيش تر داشته اند، در حين راديوتراپي شيمي درماني دريافت کرده اند در حالي که آن هايي که موکوزيت گريد ۳ و بيش تر را بروز نداده اند ۲۷/۲% شيمي درماني حين راديوتراپي دريافت داشته اند (P <۰/۰۱) و به تعبيري ديگر اگر حين راديوتراپي شيمي درماني نيز انجام بگيرد، شانس بروز موکوزيت گريد ۳ و بيش تر ۱/۹ برابر بالاتر است (OR=۱/۹).

جدول ۴- توزيع بيماران تحت راديوتراپي در تومورهاي سر و گردن و مصرف کننده بنزيدامين بر حسب بروز موکوزيت و به تفکيک عوامل

بروز موکوزيت گريد ۳ و بيشتر		نداشته n =۲۲ تعداد (%)	داشته n =۱۷ تعداد (%)	نتيجه آزمون	Odd Ratio
عوامل مرتبط					
جنس	مرد	۱۶(۷۲/۸)	۱۰(۵۸/۸)	P <۰/۴	-
	زن	۶(۲۷/۲)	۷(۴۱/۲)		
مصرف سيگار	نداشته	۱۲(۵۴/۵)	۱۵(۸۸/۲)	P <۰/۰۲	۶/۲
	داشته	۱۰(۴۵/۵)	۲(۱۱/۸)		
وضعيت بهداشت دهان و دندان قبل از شروع راديوتراپي	خوب	۱۳(۵۹/۱)	۸(۴۴/۱)	P < ۰/۳	-
	متوسط و پايين	۹(۴۰/۹)	۹(۵۵/۹)		
دريافت شيمي درماني قبل از راديوتراپي	نداشته	۱۷(۷۷/۳)	۱۴(۸۲/۳)	P <۰/۴	-
	داشته	۵(۲۲/۷)	۳(۱۷/۷)		
دريافت شيمي درماني حين راديوتراپي	نداشته	۱۶(۷۲/۸)	۱۰(۵۸/۸)	P <۰/۰۱	۱/۹
	داشته	۶(۲۷/۲)	۷(۴۱/۲)		

بحث

اين تحقيق نشان مي دهد که تجويز دهان شويه بنزيدامين در بيماران مبتلا به تومورهاي سر و گردن که تحت راديوتراپي قرار مي گيرند، موجب کاهش بروز موکوزيت گريد ۳ شده است. بنزيدامين مشتق دي متيل پروپيل آمين يک داروي غيراستروئيدي با خواص آنالژزيک، بي‌حس‌کننده ضد التهابي و ضد ميکروبي است که در پيشگيري و درمان استوماتيت ناشي از راديوتراپي مؤثر بوده است (۱و۹) و به صورت محلول موضعي دهان شويه ۰/۱۵% موجود مي باشد (۹). از موارد مصرف آن پيشگيري از موکوزيت ناشي از راديوتراپي تومورهاي سر و گردن، تسکين التهاب دردناک ناحيه دهان و حلق و لثه و حفظ بهداشت

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

دهان و لثه مي باشد (۹). هم چنين به صورت پماد موضعي جهت رفع دردهاي عضلاني استخواني و بافت نرم در غلظت ۵-۳% استفاده مي شود (۱۰). از عوارض جانبي آن مي توان به اختلالات گوارشي (شايع ترين)، بي حسي يا احساس سوزش در دهان، اريتم، راش و حساسيت به نور (photosensitivity) در موارد مصرف موضعي پوستي اشاره كرد (۹و۱۰).

در مطالعه اپشتاين و همكارانش در سال ۲۰۰۱ بر روي ۱۴۵ بيمار در دو گروه پلاسبو و بنزيدامين، اين دارو به صورت پيشگيرانه از روز اول درمان تا ۲ هفته پس از پايان راديوتراپي به بيماران داده شد كه منجر به كاهش علايم و اولسر مخاطي در دهان تا حدود ۳۰% نسبت به گروه پلاسبو شد (P = ۰/۰۰۲). بيش از ۳۳% مصرف‌كنندگان بنزيدامين بودن زخم مخاطي باقي ماندند، در حالي كه ۱۸% گروه پلاسبو دچار زخم مخاطي شدند (P = ۰/۰۳۷) و نيز استفاده از مسكن‌هاي سيستميك به نحو چشم گيري در گروه مورد نسبت به گروه شاهد به تأخير افتاد (P< ۰/۰۵) (۶). اين مطالعه داراي طراحي مشابهي با تحقيق ما بود و نتايج حاصله از آن نيز با نتايج مطالعه ما مشابه بوده و همگي حاكي از اين است كه تجويز بنزيدامين به صورت پيشگيرانه به طور چشم گيري باعث كاهش بروز موكوزيت حين راديوتراپي مي شود.

اپشتاين و همكارانش در سال ۱۹۸۶ نيز يك مطالعه دوسوكور (كنترل با پلاسبو) انجام داده بودند كه در گروهي كه از دهان شويه بنزيدامين استفاده مي‌كردند، كاهش درد و ميزان اولسر مخاطي به نحو چشمگيري از نظر آماري ديده شد (۱۱).

در مطالعات ديگر نيز بنزيدامين وقتي به صورت درماني پس از ايجاد موكوزيت به كار رفته است، كاهش چشم گيري در پيشرفت موكوزيت ايجاد كرده است. در مطالعه kim JH و همكارانش در سال ۱۹۸۶ بر روي ۶۷ بيمار تحت راديوتراپي ناحيه سر و گردن در دو گروه پلاسبو و بنزيدامين ديده شد كه بنزيدامين باعث كاهش قابل توجه و چشمگيري از نظر آماري در علايم موكوزيت اوروفارنژيال شد و هيچ عارضه سيستميكي نيز در رابطه با مصرف دارو ديده نشد (٤).

در سال ۱۹۸۵ نيز بيش از ٤٠ مطالعه مختلف دوسوكور با كنترل پلاسبو و در مورد اثر بنزيدامين موضعي توسط Mahon WA جمع‌آوري شد و وي پس از بررسي اين مطالعات به اين نتيجه رسيد كه بنزيدامين باعث بهبود چشم گيري در اثرات التهابي راديوتراپي مي‌گردد و عوارض بنزيدامين ناشايع است (۵). در اين بررسي مطالعه اي كه نشان دهد مصرف بنزيدامين باعث افزايش يا عدم تغيير گريد موكوزيت در طول درمان راديوتراپي مي شود، وجود نداشت.

اين تحقيق هم چنين نشان داد در افراد سيگاري كه حين راديوتراپي بنزيدامين مصرف كنند، شانس بروز موكوزيت گريد ۳ و بالاتر، كم تر مي شود. علي رغم اين كه طبق مطالعات قبلي سيگار باعث اختلال در ترشح بزاق مي شود، اما باعث كاهش بروز موكوزيت مي گردد (۲و۱۰). بر اساس مطالعه Orellano Bustos و همكاران ديده شد كه درصد سلول هاي كراتينيزه و فعاليت هسته اي سلول ها در مخاط دهان افراد سيگاري بيش تر بوده است (۱۲). از طرفي مخاط غيركراتينيزه بيش تر تحت تأثير اثرات مخرب داروهاي سايتوتوكسيک شيمي درماني قرار مي گيرند (۱) بنابراين مي توان تصور نمود كه راديوتراپي نيز با مكانيسم مشابه با شيمي درماني در افراد سيگاري كم تر باعث ايجاد موكوزيت شود كه با يافته هاي اين مطالعه هم خواني دارد و به نظر مي رسد مصرف سيگار نقش محافظتي داشته باشد.

يكي ديگر از يافته هاي مهم اين تحقيق اين بود كه شانس بروز موكوزيت گريد ۳ و بيش تر در بيماراني كه شيمي درماني حين راديوتراپي بگيرند، افزايش مي يابد. ريسك فاكتورهاي مرتبط با استوماتيت ناشي از شيمي درماني طبق مطالعات مختلف كمي مبهم و بحث برانگيز هستند، ولي ديده شده است كه احتمال استوماتيت در بچه‌ها ۳ برابر بالغين است كه به علت پرولیفراسیون بالاتر

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

سلول‌هاي بازال است و هم چنين كاهش متابوليسم داروهاي شيمي درماني در كساني كه اين داروها به ميزان كافي متابوليزه و دفع نمي‌شود، در افزايش بروز و شدت استوماتيت تأثير دارد (۱). تقريباً ٤٠% بيماران تحت درمان با كموتراپي دچار استوماتيت شده و نيمي از اين افراد دچار ضايعات دردناك مي‌شوند كه احتياج به تعديل درمان و يا تجويز مسكن‌هاي تزريقي دارند (۱).

در بين اين بيماران مخاط غيركراتينزه بيش ترين آسيب را مي‌بينند كه شامل لب ها، مخاط لوكال، مخاط كام نرم، كف دهان و سطح قدامي (ونترال) زبان مي‌باشد. استوماتيت يك عارضه محدودكننده دوز راديوتراپي كانسرهاي سر و گردن است كه در مواردي كه فيلد راديوتراپي شامل نواحي دهان و اوروفارنكس مي‌شود، ديده مي‌شود. شدت موكوزيت بستگي به نوع اشعه يونيزان، حجم بافت تحت درمان، دوز روزانه (دوز پرفراكشن)، دوز تجمعي و مدت درمان راديوتراپي دارد. راديا‌سيون به طور مستقيم روي DNA اثر گذاشته و باعث آسيب كروموزوم‌ها و ميتوز سلول‌ها مي‌شود. با اين وجود پاتوژنز استوماتيت ناشي از شيمي درماني و راديوتراپي هنوز به طور كامل شناخته شده نيست (۱). سيكل‌هاي تيپيك دهاني ناشي از داروهاي سايتوتوكسيك و راديوتراپي شامل هيپرپلازي اپي‌تليالي، دژنراسيون كلاژن و گلاندولر، ديسپلازي اپي‌تليالي، آتروفي و اولسر لوكالیزه يا منتشر مخاطي است. هر يک از اين فازها ناشي از عملكرد سايتوكاين ها مانند فاكتور نكروزان تومور ($TNF - \alpha$)، اينترلوكين ۶ (IL-6) و اينترلوكين ۱ (IL-1) و اثرات مستقيم شيمي درماني و راديوتراپي بر روي اپي تليوم و هم چنين وضعيت مغز استخوان و فلور باكتريال دهان مي باشد (۱). راديوتراپي و شيمي درماني باعث افزايش و طولاني شدن ترشح سايتوكاين ها و در نتيجه افزايش تخريب بافتي مي شوند (۱). در اين مطالعه نيز دريافت شيمي درماني حين راديوتراپي موجب افزايش بروز موكوزيت شد.

يكي از محدوديت هاي مطالعه ما از دست دادن ۱۹ بيمار به دلايل ذكر شده در متن مي باشد كه شايد اگر نتايج آماري ۱۰۰ بيمار آناليز مي شد، نتايج درماني چشمگيرتري از مصرف بنزيدامين به دست مي آمد. هم چنين اگر متغيرهاي ديگري مانند رعايت بهداشت دهان و دندان حين راديوتراپي، مصرف داروهاي شيمي درماني ديگر به جز سيس پلاتين، سطح فرهنگي و تحصيلي بيماران، وجود بيماري هاي زمينه اي مانند ديابت و بيماري هاي عروقي نيز بررسي مي شد، تأثير عوامل ديگر نيز درايجاد موكوزيت قابل ارزيابي بود. با اين وجود با توجه به شيوع بالاي موكوزيت و تعداد بيماران ساير مطالعات، تعداد نمونه ۵۰ بيماري كه ما در ابتداي تحقيق در نظر گرفتيم تا حدود زيادي منطقي به نظر مي رسد و با وجود كاهش تعداد نمونه در حين آناليز آماري توانستيم نتايج قابل توجهي از اثر مصرف بنزيدامين در بيماران گروه تجربي به دست بياوريم كه قابل مقايسه با مطالعات مشابه بود. هم چنين طراحي مطالعه به صورت كارآزمايي باليني دوسوكور توانست نتايج قابل قبول آماري به دست دهد.

با توجه به اين كه راديوتراپي در تومورهاي سر و گردن نقش بسيار مهمي دارد، جلوگيري از ايجاد عوارض ناخواسته آن باعث كاهش ميزان قطع درمان، تحمل بهتر بيمار جهت ادامه درمان و بالطبع افزايش تأثير راديوتراپي در كنترل موضعي تومور و نيز در پاره‌اي از موارد افزايش بقا مي‌شود. با توجه به مطالعات قبلي انجام گرفته كه نقش بنزيدامين را به صورت پيشگيرانه و درماني در كاهش شدت موكوزيت ناشي از راديوتراپي سر و گردن نشان داده‌اند و مطالعه حاضر با نتايج مشابه در ايران به نظر مي‌رسد استفاده از اين دارو به صورت پيشگيرانه در كاهش اين عارضه ناتوان‌كننده تأثيرات قابل توجهي داشته باشد، به خصوص اين كه دهان شويه بنزيدامين توسط شركت دارويي در ايران ساخته و توزيع شده و به راحتي در بازار دارويي ايران وجود دارد و تأمين اين دارو جهت هفته‌هاي متعدد درمان هزينه سنگيني به

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

بيمار تحميل نمي‌كند. از طرف ديگر كاهش شدت موكوزيت باعث كاهش مصرف داروهاي ديگر جهت درمان علامتي موكوزيت مي‌گردد. به نظر مي رسد اگر مطالعه بزرگتري با تعداد نمـونه ي بيـش تر و بررسي متغيـرهاي احتمالي ديگر دخيل در بروز موكوزيت انجام گردد، گام مهمي در پيشگيري و درمان اين عارضه شايع راديوتراپي برداشته شود.

تشكر و قدرداني

از كليه ي اساتيد و دسـتياران محتـرم بخـش راديـوتـراپي بيمارستان امام‌خميني كه در امر ارجاع بيماران تلاش و دقت نمودند، تشكر مي‌كنيم. هم چنين از شركت داروپي اكسير كه توليدكننده داروي بنزيدامين بوده و مقدار لازم دارو و پلاسبو را به صورت رايگان در اختيار اين طرح قرار دادند و همكاري خالصانه داشتند، كمال سپاسگزاري را داريم. هم چنين از سركار خانم دكتر ماني فر كه در امر معاينه دندانپزشكي بيماران همكاري صميمانه داشتند، بسيار قدرداني مي نماييم. در پايان از مركز تحقيقات سرطان انستيتو كانسر كه در زمينه تأمين هزينه مطالعه ما را ياري نمودند، كمال تشكر را داريم.

REFERENCES

1. Berger Ann M, Fall-Dickson Jane M. Oral complications. In: Vincent T DeVita, editors. Devita: Principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; PP: 2523-35.
2. Berger Ann M, Kilroy Thomas J. Oral complications. In: Vincent T. DeVita, editors. Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; PP: 2881-8.
3. Trotti A, Bellm LA, 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.
4. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cancer 2001; 92(4): 875-85.
5. Kim JH, Chu FC, Lakshmi V, Houde R. Benzydamine Hcl, a new agent for the treatment of radiation mucositis of the oropharynx; Am J Clin Oncol 1998; 9(2): 132-4.
6. Mahon WA, De Gregorio M. Benzydamine: a critical review of clinical data; Int j Tissue React 1985; 7(3): 229-35.

۷. خرسنـد افشين ، سليمـاني شايسـته يدالله. تشخيـص كلينيكي. در كتاب پريودنتولوژي بـاليني، مـولفين: مايكـل نيـومن، هنري تاكه اي، فرمين كارانزا. چاپ دوم، تهران، انتشارات شايان نمودار، ۱۳۸۱، صفحه ۴۳۰.

۸. خرسنـد افشين ، سليمـاني شايسـته يدالله. تعيين پيش آگهي. در كتاب پريود نتولوژي با ليني، مـولفين: مايكـل نيـومن، هنري تاكه اي، فرمين كارانزا. چاپ دوم، تهران، انتشارات شايان نمودار، ۱۳۸۱، صفحات ۴۵۴ تا ۴۵۵.

۹. حاج رحيم خان سعيد، خسرو گرجي فائزه، مهرگان شروينه، مرتضوي نگار، شفيعي اكبر. كتـاب ايـران فارمـا، دستنـامه جامـع داروهاي رسمـي ايران. چـاپ دوم، تهران. انتشارات تيمورزاده، ۱۳۸۵، صفحه ۱۱۲.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

10. Raynolds JEF, Parfitt K, Parsons AV, Switchman SC. Martindale: The extra pharmacopoeia. 31st ed. England: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.1996; P: 25.

11. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Benzydamine hydrochloride in prevention and management of pain in mucositis associated with radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 62: 145.

12. Orellana-Bustons AI, Espinoza-Santander IL, Franco-Martinez ME, Lobos- James-Freyre N, Ortega- Pinto AV. Evaluation of keratinization and AgNORs count in exfoliative cytology of normal oral mucosa from smokers and non-smokers. Med Oral 2004; 9(3): 197-203.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]