Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

The Effect of Iranian Propolis on Oral Mucositis Induced by X-Ray Irradiation in Rats

M. Rouhi (DDS, MS)[1,2], M. Motallebnejad (DDS, MS)[3], H. R. Nouri (PhD)[4], M. Seyedmajidi (DDS, MS)[5], D. Moslemi (MD)[6], A. Bijani (MD, PhD)[7], S. Kazemi (PhD)[4], F. Asgharpour (PhD)[*4]

1.Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
2.Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, I.R.Iran.
3.Oral Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
4.Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
5.Dental Material Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
6.Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
7.Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

***Corresponding Author: F. Asgharpour (PhD)**
Address: Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
Tel: +98 (11) 32190072. **E-mail:** f_asgharpour@yahoo.com

Article Type
Research Paper

Received:
Sep 7th 2024
Revised:
Nov 17th 2024
Accepted:
Jan 20th 2025

ABSTRACT

Background and Objective: Ionizing radiation has destructive effects on the oral mucosa during head and neck cancer treatment, the most common complication of which is oral mucositis. The present study was conducted to investigate the effect of Iranian propolis as a natural substance on the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in rats.

Methods: In this experimental study, 48 adult Wistar rats were randomly divided into 4 groups receiving normal saline (C), propolis 400 mg/kg (P), propolis 400 mg/kg + X-ray irradiation (PR), and normal saline + X-ray irradiation (SR). PR and SR groups were exposed to 15 Gy of X-rays. Rats were injected intraperitoneally with propolis every day (P and PR groups), and the severity of oral mucositis was recorded after irradiation using the Parkins scale until day 10. Histopathological samples were prepared from the middle third of the tongue of the rats on day 5 and 10 and were then examined.

Findings: The severity of mucositis increased from day 1 to day 10 in each group separately and was significantly lower in the PR group than the SR group on days 4 and 6 to 10 ($p<0.001$). The changes in the histopathological appearance of the samples in the irradiated groups were more severe than in the non-irradiated groups ($p<0.001$). Furthermore, the SR group showed the lowest body weight compared to the other groups on day 10 ($p<0.001$).

Conclusion: According to the results of this study, it seems that Iranian propolis plays an effective role in the treatment and control of radiotherapy-induced oral mucositis and is recommended as a suitable medicine to relieve the symptoms of mucositis and reduce oral ulcers.

Keywords: *X-Ray, Propolis, Mouth, Mucositis.*

Cite this article: Rouhi M, Motallebnejad M, Nouri HR, Seyedmajidi M, Moslemi D, Bijani A, et al. The Effect of Iranian Propolis on Oral Mucositis Induced by X-Ray Irradiation in Rats. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e73.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

تأثیر بره موم ایرانی بر موکوزیت دهانی ناشی از پرتودهی اشعه ایکس در موش‌های صحرایی

مهسا روحی (DDS, MS)[۱،۲]، مینا مطلب نژاد (DDS, MS)[۳]، حمیدرضا نوری (PhD)[۴]،
مریم سیدمجیدی (DDS, MS)[۵]، داریوش مسلمی (MD)[۶]، علی بیژنی (MD, PhD)[۷]،
سهراب کاظمی (PhD)[۴]، فریبا اصغرپور (PhD)[۴*]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲.گروه دندانپزشکی دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
۳. مرکز تحقیقات سلامت بهداشت و دهان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۵. مرکز تحقیقات مواد دندانی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۶. گروه رادیوانکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۷. مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۳/۶/۱۷
اصلاح:
۱۴۰۳/۸/۲۷
پذیرش:
۱۴۰۳/۱۱/۱

چکیده

سابقه و هدف: اشعه یونیزان در درمان سرطان‌های سر و گردن باعث ایجاد اثرات مخربی بر روی مخاط دهان می‌شود، که شایع‌ترین عارضه آن ایجاد موکوزیت دهانی است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر بره موم ایرانی به عنوان یک ماده طبیعی بر پیشگیری و درمان موکوزیت ناشی از پرتودهی در موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش بالغ صحرایی نژاد ویستار به طور تصادفی به ۴ گروه دریافت کننده نرمال سالین (C)، گروه دریافت کننده بره موم ۴۰۰ mg/kg (P)، گروه دریافت کننده بره موم ۴۰۰ mg/kg و تابش اشعه ایکس (PR) و گروه دریافت کننده نرمال سالین و تابش اشعه ایکس (SR) تقسیم شدند. گروه‌های PR و SR در معرض ۱۵ گری اشعه ایکس قرار گرفتند. به موش‌ها هر روز بره موم به صورت داخل صفاقی تزریق شد (گروه‌های P و PR) و شدت موکوزیت دهان با استفاده مقیاس Parkins بعد از تابش اشعه تا روز دهم ثبت شد. در روز پنجم و دهم، نمونه هیستوپاتولوژی از یک سوم میانی زبان موش‌ها تهیه و بررسی گردید.

یافته‌ها: شدت موکوزیت از روز اول تا روز دهم در هر گروه به طور جداگانه افزایش یافت و در روز چهارم و ششم تا دهم به طور معنی‌داری در گروه PR کمتر از SR بوده است ($p<۰/۰۰۱$). بررسی تغییرات نمای هیستوپاتولوژیک نمونه‌ها در گروه‌های تحت تابش شدیدتر از گروه‌های بدون تابش بود ($p<۰/۰۰۱$). همچنین گروه SR کمترین وزن بدن را نسبت به بقیه گروها در روز دهم نشان داد ($p<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد بره موم ایرانی نقش موثری در درمان و کنترل موکوزیت ناشی از رادیوتراپی داشته و به عنوان دارویی مناسب جهت رفع علایم موکوزیت و کاهش زخم‌های دهانی توصیه می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: اشعه ایکس، بره موم، دهان، موکوزیت.

استناد: مهسا روحی، مینا مطلب نژاد، حمیدرضا نوری، مریم سیدمجیدی، داریوش مسلمی، علی بیژنی و همکاران. تأثیر بره موم ایرانی بر موکوزیت دهانی ناشی از پرتودهی اشعه ایکس در موش‌های صحرایی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: e۷۳.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

▣ این مقاله مستخرج از پایان نامه دکتر مهسا روحی دانشجوی رشته تخصصی تشخیص بیماری‌های دهان و دندان و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۹۱۱۱۲۰ دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر فریبا اصغرپور
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی. تلفن: ۳۲۱۹۰۰۷۲-۰۱۱ رایانامه: f_asgharpour@yahoo.com

مقدمه

امروزه پرتوهای یونیزان (اشعه ایکس و گاما) کاربرد گسترده‌ای در علوم مختلف به ویژه پزشکی دارند به طوری که از آن‌ها برای تشخیص و درمان بیماری‌هایی مانند سرطان استفاده می‌شوند (۱). در رادیوتراپی سلول‌های سالم می‌توانند با مواد سمی تولید شده توسط یونیزاسیون آسیب ببینند (۳و۲). موکوزیت دهان ناشی از شیمی درمانی و رادیوتراپی، یکی از شایع‌ترین و قابل توجه‌ترین عوارض جانبی در بیماران سرطانی است (۵و۴). تقریباً همه بیمارانی که برای سرطان‌های سر و گردن پرتودرمانی دریافت می‌کنند، دچار موکوزیت دهان می‌شوند (۷و۶). شدت موکوزیت به اندازه ناحیه تحت تابش، فاصله بین تابش‌ها، دوز تابش، سابقه اکسپوژر قبلی و یا وجود بیماری زمینه‌ای مثل دیابت و بیماری‌های بافت همبند وابسته است (۸). بنابراین، شناسایی موثرترین روش‌ها برای پیشگیری یا کاهش شدت موکوزیت ناشی از تشعشع می‌تواند اهمیت بالینی بالایی داشته باشد (۴).

مطالعات زیادی از بره موم به عنوان یک ماده طبیعی و غیر سمی با اثرات ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد قارچی، ضد سرطانی و ضد التهابی انجام شده است (۱۱–۹). حدود ۳۰۰ ترکیب شیمیایی در بره موم بسته به محیط و نوع پوشش گیاهی منطقه شناسایی شده است که شامل رزین (۵۵٪)، موم زنبور عسل (۳۰٪)، اسانس (۱۰٪)، گرده زنبور عسل (۵٪)، و ترکیبات آلی مانند اسیدهای فنولیک و فلاونوئیدها (۵٪) می‌باشد (۱۲–۱۰). در مطالعه Severo و همکاران، بره موم در درمان موکوزیت دهانی مرتبط با ۵–فلوراوراسیل (OM) در موش‌های صحرایی موثر بود و بیان ایمنی در روز هشتم درمان و سطح آنتی اکسیدان گلوتاتیون (GSH) در روز چهاردهم نسبت به شاهد افزایش یافت (۱۳). در مطالعه دیگر تاثیر بره موم بر مخاط دهان نشان داد که شاخص موکوزیت دهان (OMI) و نشانگرهای پیش التهابی در گروه‌های دریافت کننده بره موم به طور معنی‌داری کاهش یافت (۱۴). همچنین استفاده از ژل بره موم به عنوان یک داروی موضعی بالقوه برای جلوگیری از موکوزیت دهانی ناشی از تشعشع در بیمارانی که برای انجام پرتو درمانی سرطان دهان انتخاب شده بودند، موثر بود و بیشتر بیماران دچار موکوزیت نشدند (۱۵). علاوه برآن، استفاده از دهانشویه بره موم نیز به عنوان یک داروی موثر و بی خطر نشان داد که می‌تواند برای کاهش موکوزیت و دیسفاژی دهان در بیماران تحت رادیوتراپی سر و گردن مورد استفاده قرار گیرد (۱۶). مطالعات متعددی در مدل حیوانی در رابطه با اثر خوب بره موم در کاهش موکوزیت دهان ناشی از رادیوتراپی وجود دارد، اما علی رغم انجام مطالعات بسیار هنوز هیچ درمان مستقیم و قطعی معرفی نشده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر عصاره الکلی بره موم ایرانی که از کوه‌های البرز در استان مازندران (منطقه پلور) تهیه شده بود، به عنوان یک ترکیب طبیعی غنی از ترکیبات فنلی و فلاونوئید (۱۰)، بر موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی در موش صحرایی تحت تابش اشعه ایکس انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه تجربی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.REC.1399.403 و رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی بر روی ۴۸ سر موش بالغ صحرایی نژاد ویستار با میانگین سنی ۱۱–۷ هفته و محدوده وزنی ۲۰±۱۶۰ گرم انجام گرفت. موش‌ها در درجه حرارت ۲±۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۵–۴۵٪ و نسبت نور/تاریکی روزانه ۱۲:۱۲ نگهداری شدند (۱۷). موش‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه آزمایشی شامل ۱۲ عدد موش در هر گروه تقسیم شدند:

گروه اول: گروه دریافت کننده نرمال سالین (گروه کنترل، C)

گروه دوم: گروه دریافت کننده بره موم ۴۰۰ mg/kg (گروه P)

گروه سوم: گروه دریافت کننده بره موم ۴۰۰ mg/kg و تابش اشعه ایکس (گروه PR)

گروه چهارم: دریافت کننده نرمال سالین و تابش اشعه ایکس (گروه SR)

تهیه پروپولیس: برای به دست آوردن محلول بره موم همگن از توئین ۸۰، آب و اتانول استفاده شد. برای دستیابی به یک مخلوط یکنواخت، بره موم در ۵ میلی‌لیتر اتانول، ۱۰ میلی‌لیتر توئین ۸۰ و آب مقطر بر روی هات پلیت در دمای ۶۰–۵۰ درجه سانتیگراد مخلوط و به مدت شش ساعت هم زده شد. قبل از هر تزریق، مخلوط در دمای اتاق قرار گرفته و به موش‌ها روزانه به صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شد (۱۸).

پرتودهی: یک مطالعه مقدماتی برای مشاهده روند پرتو، شروع موکوزیت ناشی از تشعشع، تعیین حداکثر اثرات تشعشع و بهبودی از موکوزیت (روز دهم) مطابق مطالعه Molania و همکاران انجام شد (۱۷). قبل از پرتودهی، همه موش‌ها تحت وزن‌گذاری قرار گرفتند و گروه‌های PR و SR تعیین شده برای قرار گرفتن در معرض پرتو به بیمارستان شهید رجایی بابلسر منتقل شدند. موش‌ها در روز اول با دوز ۱۰۰ mg/kg کتامین به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند و بعد از آن بر روی صفحه مخصوص در معرض اشعه ایکس به میزان ۱۵ گری (Siemens 6MV, 15 Gy, 884 Mu) در یک تابش قرار گرفتند. موقعیت قرارگیری تیوب به این صورت بود که کل کرانیال موش‌ها در فیلد تابش اشعه قرار گرفت (شکل ۱). دو گروه تحت تابش اشعه قرار گرفتند (PR و

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

SR) و دو گروه اشعه نگرفتند. پس از پایان پرتودهی، موش‌ها به مرکز نگهداری از حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بابل بازگردانده و در طول دوره آزمایشی ۱۰ روز وزن‌گذاری شدند. به موش‌های گروه P و PR روزانه با دوز ۴۰۰ mg/kg بره موم به صورت داخل صفاقی (IP) و گروه‌های C و SR نرمال سالین تزریق شد (۱۷).



شکل ۱. آماده سازی موش برای تابش اشعه ایکس

بررسی موکوزیت دهانی: بررسی‌ها روزانه موکوزیت دهان موش‌ها بر اساس معیار PARKINZ (۱۹) توسط دو دندانپزشک متخصص پاتولوژی به صورت جداگانه انجام و نتایج مقایسه شد. عدد صفر: نرمال، عدد ۰/۵: صورتی کم رنگ، عدد ۱: قرمز کم رنگ، عدد ۲: قرمز پررنگ، عدد ۳: پوسته شدن موضعی، عدد ۴: ترشح و پوسته شدن کمتر از نصف لب، عدد ۵: ترشح و پوسته شدن بیش از نصف لب.

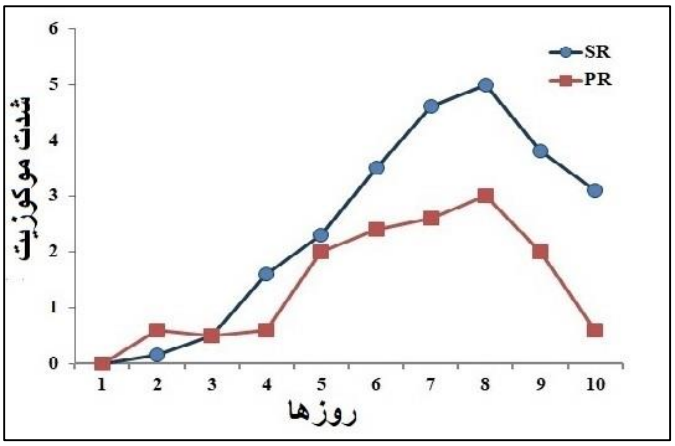
بررسی هیستوپاتولوژی: نصف رت‌ها (در هر چهار گروه) در روز پنجم و نصف دیگر در روز دهم با کتامین (IP ۱۰۰ mg/kg) بیهوش و نمونه بافتی (از یک سوم میانی زبان) برای بررسی شدت موکوزیت تهیه شد و سپس موش‌ها با گیوتین sacrificed شدند. بعد از جدا نمودن کل زبان رت، نمونه‌های بافتی از یک سوم میانی زبان تهیه و به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین ۱۰٪ (pH=۷/۴) تثبیت شدند، سپس بلوک‌های پارافینی تهیه شد. مقاطع بافت شناسی به ضخامت ۵ میکرومتر بودند که با روش H&E رنگ آمیزی و توسط پاتولوژیست دهان با استفاده از میکروسکوپ نوری 10X (Olympus BX41, Tokyo, Japan) ارزیابی شدند (۱۸). مناطق آسیب دیده بر اساس پنج مقیاس ترتیبی ایجاد شده به وسیله Ertekin (۲۰) طبقه بندی شدند: 0 (نرمال)، I (حداقل، ≤۵٪)، II (خفیف، ۲۰-۶٪)، III (متوسط، ۵۰-۲۱٪)، IV (مشخص، ۷۵-۵۱٪)، V (شدید، ۱۰۰-۷۶٪) درجه بندی شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با بسته نرم افزاری آماری SPSS V.20 انجام شد. برای مقایسه وزن، از آنالیز One-Way ANOVA به همراه Post-Hoc Bonferroni استفاده شد. برای مقایسه شدت موکوزیت بین هر دو گروه Mann-Whitney استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

چهل و هشت موش نر در طول ۱۰ روز مورد مطالعه قرار گرفتند. به جز یک موش در گروه SR و دو موش در گروه PR که بعد از پرتودهی مردند، بقیه موش‌ها زنده ماندند. نتایج مطالعه نشان داد که شدت موکوزیت افزایش قابل توجهی را از روز اول تا روز دهم در هر دو گروه PR و SR داشت ($p<۰/۰۰۱$) (شکل ۲). همچنین با مقایسه شدت موکوزیت بین دو گروه در هر روز مطالعه، مشخص شد که گروه PR شدت کمتری نسبت به گروه SR در روزهای چهارم و ششم تا دهم داشته است ($p<۰/۰۰۱$) (شکل ۲). میانگین مدت زمان لازم جهت بروز موکوزیت در گروه تزریق سرم با تابش اشعه ۰/۵±۶/۵۰ روز و در گروه تزریق بره موم با تابش اشعه ۰/۵±۹/۶۰ روز بوده است که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($p<۰/۰۰۱$) (جدول ۱). هیستوپاتولوژی مخاط زبان در چهار گروه در روزهای پنجم و دهم نشان داد که تغییرات هیستوپاتولوژیک در گروه‌های تحت تابش شدیدتر از گروه‌های بدون تابش بود (شکل ۳). اما شدت این تغییرات در گروه SR بیشتر از گروه PR بود (جداول ۳و۲). همچنین در روز صفر مطالعه، وزن موش‌ها در گروه‌های با تابش اشعه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد، اما گروه SR کمترین وزن بدن را در روز دهم نشان داد ($p<۰/۰۰۱$) (جدول ۴).

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

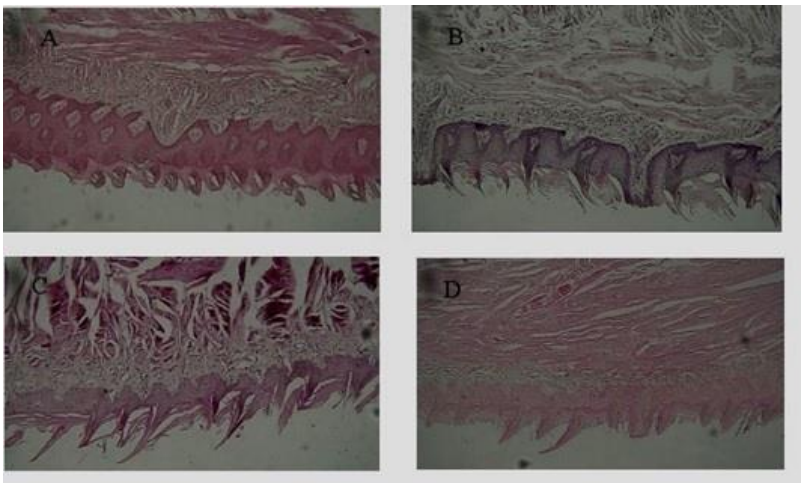


شکل ۲. روند موکوزیت در گروه‌های SR و PR طی ارزیابی ده روز

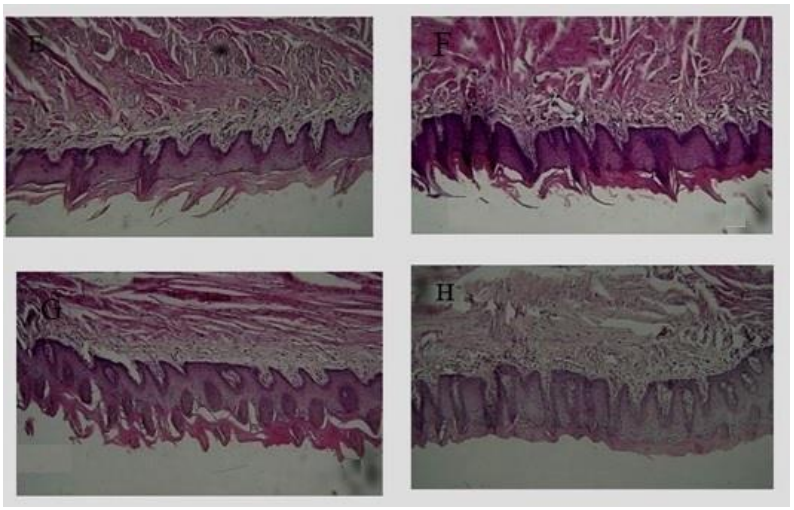
جدول ۱. میانگین شدت موکوزیت بر اساس مقیاس Parkins در روزهای اول تا دهم در بین دو گروه تحت تابش اشعه

	SR (n=۱۱) Mean±SD	PR (n=۱۱) Mean±SD	p-value
روز اول	۰	۰	–
روز دوم	۰/۲۲±۰/۳۴	۰/۴±۰/۳۹	۰/۲۹
روز سوم	۰/۵۴±۰/۴۱	۰/۴۵±۰/۴۳	۰/۶۱
روز چهارم	۱/۷۲±۰/۶۴	۰/۷±۰/۳۴	<۰/۰۰۱
روز پنجم	۲/۰۰±۰/۷۷	۱/۹±۰/۷۳	۰/۷۶
روز ششم	۳/۵±۰/۵۴	۲/۴±۰/۵۴	۰/۰۰۹
روز هفتم	۴/۶۶±۰/۵۱	۲/۰±۶۰/۵۴	<۰/۰۰۱
روز هشتم	۵/۰۰±۰۰/۰۰	۳/۰۰±۰/۷۰	<۰/۰۰۱
روز نهم	۳/۸۳±۰/۷۵	۲/۰۰±۰/۷۰	۰/۰۰۳
روز دهم	۳/۱۶±۰/۴۰	۰/۶۰±۰/۲۲	<۰/۰۰۱

داده‌های نشان داده شده میانگین±انحراف معیار از سه تکرار می‌باشند.



[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]



شکل ۳. هیستوپاتولوژی مخاط زبان در چهار گروه. A. گروه کنترل، روز پنجم، B. گروه P، روز پنجم، C. گروه PR، روز پنجم، D. گروه SR، روز پنجم (کاهش ضخامت اپی تلیوم یا فقدان آکانتوز، هایپرکراتوز، جدا شدگی کراتین از سطح پاپیلاها، ارتشاح التهابی زیر مخاط و عروق خونی محتقن قابل رویت است)، E. گروه شاهد، روز دهم، F. گروه P، روز دهم، G. گروه PR، روز دهم (جدا شدگی کراتین از سطح اپی تلیوم، ارتشاح التهابی خفیف در زیرمخاط به همراه عروق خونی ظریف پراکنده قابل مشاهده است)، H. گروه SR، روز دهم (تغییرات آتروفیک پاپی‌ها، دژنرسانس طبقه بازال، ارتشاح التهابی در زیر مخاط به همراه عروق خونی محتقن قابل رویت است).

جدول ۲. مقایسه تغییرات نمای هیستوپاتولوژیک سطح پشتی زبان در روز پنجم بین گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه C تعداد(درصد)	گروه P تعداد(درصد)	گروه PR تعداد(درصد)	گروه SR تعداد(درصد)	p-value
آکانتوز					
ندارد	۴(۶۶/۷)	–	۵(۱۰۰)	۴(۸۰)	۰/۰۰۱
دارد	۲(۳۳/۳)	۶(۱۰۰)	–	۱(۲۰)	
هایپرکراتوز					
ندارد	۴(۶۶/۷)	–	–	–	۰/۰۰۵
دارد	۲(۳۳/۳)	۶(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	
تغییرات پاپی					
ندارد	۶(۱۰۰)	۳(۵۰)	–	–	۰/۰۰۱
دارد	–	۳(۵۰)	۵(۱۰۰)	۵(۱۰۰)	
تغییرات لایه بازال					
ندارد	۶(۱۰۰)	۶(۱۰۰)	–	–	<۰/۰۰۱
۲۰-۶٪	–	–	۱(۲۰)	۱(۲۰)	
۵۰-۲۱٪	–	–	۳(۶۰)	۲(۴۰)	
۷۵-۵۱٪	–	–	۱(۲۰)	۱(۲۰)	
>۷۵	–	–	–	۱(۲۰)	
احتقان					
ندارد	۶(۱۰۰)	۶(۱۰۰)	–	–	<۰/۰۰۱
خفیف	–	–	۳(۶۰)	۳(۶۰)	
متوسط	–	–	۲(۴۰)	۱(۲۰)	
شدید	–	–	–	۱(۲۰)	

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

آماس زیر مخاط					
ندارد	۴(۶۶/۷)	۵(۸۳/۳)	–	–	۰/۰۰۲
خفیف	۲(۳۳/۳)	۱(۱۶/۷)	۲(۴۰)	۲(۴۰)	
متوسط	–	–	۲(۴۰)	۳(۶۰)	
شدید	–	–	۱(۲۰)	–	
آسیب بر اساس معیار Ertekin					
نرمال	–	–	۱(۲۰)	–	<۰/۰۰۱
خفیف	–	–	۱(۲۰)	–	
متوسط	–	–	۲(۴۰)	۲(۴۰)	
علامت دار شدید	–	–	۱(۲۰)	۳(۶۰)	

جدول ۳. مقایسه تغییرات نمای هیستوپاتولوژیک سطح پشتی زبان در روز دهم بین گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروهC تعداد(درصد)	گروه P تعداد(درصد)	گروه PR تعداد(درصد)	گروه SR تعداد(درصد)	p-value
آکانتوز					
ندارد	۵(۸۳/۳)	۱(۱۶/۷)	۵(۱۰۰)	۴(۶۶/۷)	۰/۰۲
دارد	۱(۱۶/۷)	۵(۸۳/۳)	–	۲(۳۳/۳)	
هایپرکراتوز					
ندارد	۵(۸۳/۳)	–	۲(۴۰)	۱(۱۶/۷)	۰/۰۱
دارد	۱(۱۶/۷)	۶(۱۰۰)	۳(۶۰)	۵(۸۳/۳)	
تغییرات پاپی					
ندارد	۶(۱۰۰)	۵(۸۳/۳)	۳(۶۰)	–	۰/۰۰۲
دارد	–	۱(۱۶/۷)	۲(۴۰)	۶(۱۰۰)	
تغییرات لایه بازال					
ندارد	۶(۱۰۰)	۶(۱۰۰)	–	–	<۰/۰۰۱
۶–۲۰ درصد	–	–	۳(۶۰)	–	
۲۱–۵۰ درصد	–	–	۲(۴۰)	۴(۶۶/۷)	
۵۱–۷۵ درصد	–	–	–	۱(۱۶/۷)	
۷۵ درصد به بالا	–	–	–	۱(۱۶/۷)	
احتقان					
ندارد	۴(۶۶/۷)	۵(۸۳/۳)	۴(۸۰)	۴(۶۶/۷)	۰/۸۸
خفیف	۲(۳۳/۳)	۱(۱۶/۷)	۱(۲۰)	۲(۳۳/۳)	
متوسط	–	–			
شدید	–	–			
آماس زیر مخاط					
ندارد	–	–	۴(۸۰)	–	۰/۰۰۳
خفیف	۶(۱۰۰)	۵(۸۳/۳)	۱(۲۰)	۶(۱۰۰)	
متوسط	–	۱(۶۶/۷)	–	–	
شدید	–	–			
آسیب بر اساس معیار Ertekin					
نرمال	۱(۱۶/۷)	۵(۸۳/۳)	–	–	۰/۰۰۱
خفیف	۵(۸۳/۳)	۱(۱۶/۷)	۴(۸۰)	۱(۱۶/۷)	
متوسط	–	–	۱(۲۰)	۲(۳۳/۳)	
علامت دار شدید	–	–	–	۳(۵۰)	

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

جدول ٤. مقایسه میزان تغییرات وزن در روزهای صفر، پنجم و دهم در بین گروه‌های مختلف

گروه‌ها بازه زمانی	تزریق سرم Mean±SD	تزریق پروپولیس Mean±SD	تزریق پروپولیس+تابش اشعه Mean±SD	تزریق سرم+تابش اشعه Mean±SD	p-value*
روز صفر	۱۷۲/۰۸±۳/۱۱	۱۷۱/۰۸±۲/۶۰	۱۷۱/۷۵±۲/۰۵	۱۷۰/۰۸±۲/۶۷	۰/۲۷۴
روز دهم	۱۸۰/۱۶±۲/۲۲^{a**}	۱۷۷/۵۰±۲/۷۳^{a}	۱۶۲/۲۰±۱/۹۲^{b}	۱۵۷/۵۰±۲/۸۸^{c}	<۰/۰۰۱

***با استفاده از آزمون Oneway ANOVA، **حروف غیرمشابه نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین دو به دوی گروه‌ها در سطح α=۰/۰۵ با استفاده از آزمون Tukey می‌باشد.**

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، مقایسه شدت موکوزیت دهان در بین گروه‌ها نشان داد که بره موم می‌تواند ظهور موکوزیت را به تعویق بیاندازد و اوج آن را کاهش داده و روند بهبود موکوزیت را تسریع کند. مطابق مطالعه ما، Akhavan Karbasi و همکاران (۲۱) و Guler و همکاران (۱۴) گزارش کردند که استفاده از بره موم به طور سیستمیک می‌تواند با خاصیت ضد التهابی خود موجب کاهش شدت موکوزیت حاد گردد (۲۲). توجیه این مسئله می‌تواند احتمالاً به دلیل حذف جزء عفونی روند التهاب، تنظیم سیتوکاین‌های التهابی، فاکتورهای رشد، افزایش آنژیوژنزیس برای ترغیب ترمیم زخم باشد (۲۳). همچنین، مطالعه Hamzah و همکاران نشان داد که دهانشویه ۲/۵٪ بره موم در کاهش شدت موکوزیت دهان موثر بوده و استفاده از آن در بیماران (Nasopharyngeal Carcinoma) NPC هیچ عارضه جانبی نامطلوبی مشاهده نشد (۲۴). علاوه بر این، استفاده از دهانشویه‌های بره موم در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن توانست موکوزیت ناشی از تابش را بهبود ببخشد (۲۵و۱۶). در مطالعه‌ای دیگر، میانگین بروز موکوزیت و شدت آن در گروه کنترل تحت تابش نسبت به گروه دریافت کننده سینامالدئید (۵۰ mg/kg) به همراه تابش به طور معنی‌داری بیشتر بود (۱۷). از طرفی، در مطالعه Tomaževič و همکاران (۲۶) و Salehi و همکاران (۱۸) بره موم در روند التیام موکوزیت، نتیجه مثبتی در بر نداشت. به نظر می‌رسد دوز و مدت زمان مورد استفاده بره موم در تاثیرگذاری این ماده بر روند التهاب، نقش بسزایی دارد. از این رو، زمان ارزیابی ظهور موکوزیت در گروه‌های تحت تابش یکی دیگر از نکات مفید در مطالعه ما بود و از این نظر نشان داده شده است که بره موم زمان بروز موکوزیت را طولانی‌تر می‌کند، بنابراین موکوزیت ناشی از تشعشع را کاهش داده و یا به تاخیر می‌اندازد.

مقایسه تغییرات هیستوپاتولوژیک در بین گروه‌های مختلف در مطالعه ما نشان دهنده کاهش تغییرات بافتی ناشی از تشعشع در سطوح پشتی زبان توسط بره موم بود. به طور کلی، داروهای شیمی درمانی و رادیوتراپی بیشتر بر تکثیر سلول‌هایی با فعالیت میتوزی بالا از جمله سلول‌های مخاط دهان تأثیر می‌گذارند (۲۷) و در نتیجه می‌توانند منجر به تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت‌های دهان شوند (۲۸). بررسی هیستوپاتولوژیک در مطالعه Salehi و همکاران (۱۸) نشان داد که بره موم می‌تواند درجه دیسپلازی را در دوزهای ۱۰۰ mg/kg، ۲۰۰ mg/kg و ۴۰۰ mg/kg نسبت به شاهد کاهش دهد و در گروهی که ۴۰۰ mg/kg بره موم دریافت کرده بودند تنها دو موش دیسپلازی خفیف نشان دادند و بقیه نرمال بودند. این نشان می‌دهد که افزایش غلظت بره موم منجر به کاهش درجه دیسپلازی می‌شود که نشان دهنده اثرات وابسته به دوز بره موم است. بره موم از نظر ترکیبات پلی فنلی و فلاونوئیدی به دلیل تفاوت در پوشش‌های گیاهی محلی متفاوت است و فعالیت دارویی‌اش بسته به منشاء جغرافیایی آن بسیار متغیر است (۲۹).

در بررسی تغییرات وزن موش‌ها بین گروه‌های تحت تابش اشعه و بدون تابش بدیهی است تابش اشعه موجب کاهش وزن موش‌ها می‌شود که به دلیل کاهش توانایی در تغذیه می‌باشد. در بررسی تغییر وزن موش‌ها در مطالعه Molania و همکاران، افزایش قابل توجهی در گروه کنترل نسبت به گروه دریافت کننده سینامالدئید (۵۰ mg/kg) مشاهده شد. چنین کاهش وزنی را به ماهیت آلرژیک و سمی سینامالدئید در مقایسه با تزریق نرمال سالین طبیعی نسبت دادند. اما تغییر وزن در گروه‌های تحت تابش معنی‌دار نبوده است (۱۷).

موکوزیت دهان می‌تواند بسیار دردناک باشد و به دلیل مصرف نامناسب خوراکی منجر به سوء تغذیه و کاهش وزن قابل توجهی شود. این می تواند کیفیت زندگی را تحت تاثیر قرار دهد و پروتکل درمان سرطان را مختل کند (۲۳). بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد بره موم ایرانی نقش موثری در درمان و کنترل موکوزیت ناشی از رادیوتراپی داشته و به عنوان دارویی مناسب جهت رفع علایم موکوزیت و کاهش زخم‌های دهانی توصیه می‌گردد. اگرچه علی رغم مطالعات فراوان، شواهد مشخصی جهت کنترل مستقیم موکوزیت ارائه نشده است با این وجود راهکارهایی در این رابطه وجود دارد و تحقیقات نیز جهت استفاده از مواد رادیوپروتکتیو مانند بره موم، ادامه می‌یابد اما پیشگیری و درمان حمایتی از موکوزیت دهانی به انجام مطالعات بیشتری نیاز دارد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به جهت حمایت از تحقیق، همچنین از زحمات همکاران مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آقای مصطفی شیخ زاده و سایر همکارانی که در انجام این مطالعه ما را یاری کرده‌اند، قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

References

1.Aghel S, Pouramir M, Moghadamnia AA, Moslemi D, Molania T, Ghassemi L, et al. Effect of Iranian Propolis on Salivary Total Antioxidant Capacity in Gamma-irradiated Rats. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2014;8(4):235-9.

2.Alfouzan AF. Radiation therapy in head and neck cancer. Saudi Med J. 2021;42(3):247-54.

3.Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. CA Cancer J Clin. 2021;71(5):437-54.

4.Pulito C, Cristaudo A, Porta C, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. J Exp Clin Cancer Res. 2020;39(1):210.

5.Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis. JCO Oncol Pract. 2020;16(3):103-9.

6.Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(13):1801-7.

7.Pai RR, Ongole R, Banerjee S, Prasad K, George LS, George A, et al. Oral Care Protocol for Chemotherapy- and Radiation Therapy-Induced Oral Complications in Cancer Patients: Study Protocol. Asia Pac J Oncol Nurs. 2019;6(4):417-23.

8.Lorini L, Perri F, Vecchio S, Belgioia L, Vinches M, Brana I, et al. Confounding factors in the assessment of oral mucositis in head and neck cancer. Support Care Cancer. 2022;30(10):8455-63.

9.Asgharpour F, Moghadamnia AA, Zabihi E, Kazemi S, Ebrahimzadeh Namvar A, Gholinia H, et al. Iranian propolis efficiently inhibits growth of oral streptococci and cancer cell lines. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):266.

10.Asgharpour F, Moghadamnia AA, Kazemi S, Nouri HR, Motallebnejad M. Applying GC-MS analysis to identify chemical composition of Iranian propolis prepared with different solvent and evaluation of its biological activity. Caspian J Intern Med. 2020;11(2):191-8.

11.Asgharpour F, Moghadamnia AA, Kazemi S, Nouri HR, Pouramir M, Mousavi SN, et al. Chemical composition analysis and in vitro investigation of cytotoxic and antioxidative activities of Iranian propolis against breast cancer cell line, MCF-7. ChemistrySelect. 2018;3(39):10857-63.

12.Asgharpour F, Moghadamnia AA, Motallebnejad M, Nouri HR. Propolis attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through intracellular ROS and NO levels along with downregulation of IL-1β and IL-6 expressions in murine RAW 264.7 macrophages. J Food Biochem. 2019;43(8):e12926.

13.Severo MLB, Thieme S, Silveira FM, Tavares RPM, Gonzaga AKG, Zucolotto SM, et al. Comparative study of royal jelly, propolis, and photobiomodulation therapies in 5-fluorouracil-related oral mucositis in rats. Support Care Cancer. 2022;30(3):2723-34.

14.Guler Avci G, Erdim I, Ozmen ZC, Gevrek F, Colak S, Demirsoy MS, et al. The effect of systemic application of propolis on tongue damage and oral mucositis in rats exposed to radiation. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(2):1043-52.

15.Noronha VR, Araujo GS, Gomes RT, Iwanaga SH, Barbosa MC, Abdo EN, et al. Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. Curr Clin Pharmacol. 2014;9(4):359-64.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]

16.Dastan F, Ameri A, Dodge S, Hamidi Shishvan H, Pirsalehi A, Abbasinazari M. Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; A randomized, double blind clinical trial. Rep Pract Oncol Radiother. 2020;25(6):969-73.
17.Molania T, Moghadamnia AA, Pouramir M, Aghel S, Moslemi D, Ghassemi L, et al. The effect of Cinnamaldehyde on mucositis and salivary antioxidant capacity in gamma-irradiated rats (a preliminary study). Daru. 2012;20(1):89.
18.Salehi M, Saeedi M, Ghorbani A, Ghodrati P, Moosazadeh M, Rostamkalaei S, et al. The Effect of Propolis Tablet on Oral Mucositis Caused by Chemotherapy. Gazi Med J. 2018;29(3):196-201.
19.Parkins CS, Fowler JF, Yu S. A murine model of lip epidermal/mucosal reactions to X-irradiation. Radiother Oncol. 1983;1(2):159-65.
20.Ertekin MV, Tekin SB, Erdogan F, Karslioglu I, Gepdiremen A, Sezen O, et al. The effect of zinc sulphate in the prevention of radiation-induced dermatitis. J Radiat Res. 2004;45(4):543-8.
21.Akhavan Karbasi MH, Forat Yazdi M, Ahadian H, Jalili Sadrabad M. Evaluating Baremoom Mouthwash Efficacy in Treatment of Chemotherapy-Induced Mucositis. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci. 2016;23(12):1202-14. [In Persian]
22.Yang J, Pi A, Yan L, Li J, Nan S, Zhang J, et al. Research Progress on Therapeutic Effect and Mechanism of Propolis on Wound Healing. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:5798941.
23.Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 2020;10(9):200223.
24.Hamzah MH, Mohamad I, Musa MY, Abd Mutalib NS, Siti-Azrin AH, Wan Omar WA. Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma. Med J Malaysia. 2022;77(4):462-7.
25.Javadzadeh Bolouri A, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Fathi Najafi M, Delavarian Z, et al. Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Iran J Cancer Prev. 2015;8(5):e4019.
26.Tomaževič T, Jazbec J. A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. Complement Ther Med. 2013;21(4):306-12.
27.Gul OV, Parlak K, Yerlikaya Aydemir FH, Babalıoglu I, Ozdemir U, Koc M, et al. Protective effect of melatonin against radiobiological damage in the brain of rats exposed to low and high dose rate radiotherapy. Radiat Phys Chem. 2024;224:112098.
28.Taheri J, Razavi M, Hazhir S, Vaziri P, Bakhtiari S. Evaluation of oral hypothermia effect on prevention or reduction of chemotherapy induced mucositis symptoms. Shahid Beheshti Dent Facul Med Univ. 2010;3(27):146-54.
29.Hossain R, Quispe C, Khan RA, Saikat ASM, Ray P, Ongalbek D, et al. Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. Chin Med. 2022;17(1):100.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.73]