مقاله مروری کوتاه

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۹، شهریور ۱۳۹۳، صفحه ۲۰-۱۴

یافته های نو از مواد طبیعی در کنترل موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی

مینا مطلب نژاد(DDS,MS)[۱]، علی اکبر مقدم نیا(PhD)[۲]، آتنا شیرزاد(DDS,MS)[۳*]

۱- مرکز تحقیقات مواد دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- گروه فارماکولوژی و فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- گروه بیماریهای دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۲/۱۲/۴، اصلاح: ۹۲/۲/۲۴، پذیرش: ۹۳/۴/۴

خلاصه

سابقه و هدف: موکوزیت دهانی دردناک ترین عارضه حین و پس از پرتو درمانی در ناحیه سر و گردن می باشد که مکررا منجر به وقفه دوره درمانی مـی شـود. محققـین همواره به دنبال داروهایی برای پیشگیری و درمان این عارضه بوده اند. در این میان، بسیاری از مواد و داروهای طبیعی و گیاهی پیشنهاد شده است که به علت کـم عارضـه بودن، در دسترس و قابل پذیرش بودن آنها مورد توجه قرار گرفته است. این مقاله، مروری بر برخی از این عوامل، می باشد.

مواد و روشها: برای دستیابی به منابع مورد نیاز از موتور جستجوی google, pubmed و بانکهای اطلاعاتی Iranmedex و SID با استفاده از واژه هـای کلیـدی، موکوزیت دهانی، رادیوتراپی، داروهای گیاهی، پروپولیس، بابونه، عسل، آلوئه ورا، شیرین بیان، گل همیشه بهار استفاده شد و داروهای گیاهی چینی محدود شـده در عنـوان و چکیده مقاله فارسی و انگلیسی طی سالهای ۲۰۱۳-۱۹۹۵ بررسی شدند.

یافته ها: بعد از مرور عناوین و چکیده ها، از مجموع ۸۹ مقاله، ۲۷ مقاله اصلی و مروری در مورد اثر مواد و داروهای طبیعی متنوع بر موکوزیت دهانی ناشی از رادیاسیون مورد مطالعه قرار گرفتند.

نتیجه گیری: با توجه به شواهد ناکافی در مورد اثر داروهای طبیعی بر موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی، پیشنهادات و راهنماییهای مناسب در این زمینه ارائه نمی شود.

واژه های کلیدی: موکوزیت دهانی، داروی گیاهی، رادیوتراپی.

مقدمه

موکوزیت دهانی یکی از شایع ترین عوارض جانبی پرتودرمانی در ناحیه سر و گردن و نوعی مسمومیت وابسته به دوز بوده که مانع از درمان ایده آل رادیوتراپی در بیمار مبتلا به سرطان دهان و یا سر و گردن می گردد. بیماران با موکوزیت دهانی از درد شدید، زخم های گسترده، خونریزی، ناتوانی در خوردن غذا، اختلال در بلعیدن و صحبت کردن و بهداشت دهانی نامناسب شکایت دارند. از سوی دیگر گسترش زخم های موکوزیت سبب افزایش ریسک عفونت به صورت موضعی و یا حتی سیستمیک در افراد نوتروپنیک می شود (۷-۱). از دیرباز تاکنون استراتژی های متفاوتی برای درمان و کنترل موکوزیت به کار گرفته شده است که شامل استفاده از داروهای ضدالتهاب، آنتی بیوتیک ها، عوامل بیولوژیک، عوامل محافظت کننده سلولی و محافظت کننده مخاط و غیره می باشد (۱۴-۷). علاوه بر داروهای شیمیایی، داروهای گیاهی متنوعی وجود دارند که با مکانیسم های متفاوتی می توانند بر موکوزیت اثر بگذارند. بسیاری از مطالعات، داروهای گیاهی را با توجه به طبیعی بودن و یا احتمالاً کمتر مضر بودن، مورد بررسی قرار دادند. لذا در این مطالعه مروری، داروهای گیاهی و محصولات طبیعی که برای کنترل موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی مورد استفاده قرار گرفته اند، بررسی می شود.

پاتوژنز موکوزیت: پنج مرحله در پاتوژنز موکوزیت دهانی نقش دارند. در مرحله اولیه یا مرحله التهابی، آسیب زنجیره DNA از طریق اثر مستقیم رادیوتراپی یا اثر رادیکال های آزاد روی می دهد و منجر به افزایش فعالیت فاکتورهای نسخه برداری و آنزیم ها می گردد. در نهایت در مرحله دوم یا مرحله اپیتلیالی ژن های تولیدکننده سیتوکاین های التهابی مانند TNF_{α}، $IL_{1\beta}$، IL_6 افزایش می یابند و سلول های لایه بازال و زیر مخاط آسیب می بینند. به دنبال فرآیند التهاب و صدمه بافتی، فاز زخمی و عفونی روی می دهد. مرحله زخمی موکوزیت مسیری برای ورود میکروب می گردد که سبب عفونت موضعی و گاهی سیستمیک می شود. میکروب های مقیم در سطح زخم، ایجاد یک منبع پر از فرآورده های دیواره سلولی می کند که باعث استرس به سلول های مجاور می شود و این استرس مکانیسم را تقویت می کند. بدین ترتیب یک سیکل معیوب سیتوکاین های

* مسئول مقاله: دکتر آتنا شیرزاد
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده دندانپزشکی، گروه بیماریهای دهان، فک و صورت، تلفن: ۹-۰۱۱-۳۲۲۹۱۴۰۸
Email:ats60dent@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.9.2.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.9.14]

التهابی القا شده توسط آسیب ایجاد می شود. مرحله نهایی یا بهبود، از طریق پیام های ماتریکس خارج سلولی ایجاد می شود که سبب پرولیفراسیون سلول های اپیتلیوم و پایداری دوباره سد مخاطی می گردد (۲۱-۱۵).

عسل: تحقیقات متعددی اثرات درمانی عسل را در موارد بهبود زخمها و ضایعات پوستی، سوختگی ها، التهاب و تورم و درد تایید می کند (۲۳و۲۲). خاصیت آنتی باکتریال عسل مربوط به گلوکز اکسیداز موجود در آن می باشد که سبب تبدیل گلوکز به پراکسید هیدروژن می شود. پراکسید هیدروژن رشد سلول ها را در جایگزینی بافت آسیب دیده تحریک می کند و با اثری مشابه انسولین بر سلولها، به روند ترمیم کمک می کند. این ماده، تشکیل عروق خونی را تحریک کرده و آنزیم هایی که در روند ترمیم نقش دارند را فعال می کند (۲۴و۲۳). آنتی اکسیدان های موجود در عسل از شکل گیری رادیکال های آزاد که مسئول اثرات التهابی هستند، جلوگیری می کند. است. عسل با خاصیت اسیدی (pH=۳-۴)، اثرات سوء آمونیاک تولید شده توسط باکتریها را خنثی می کند. خاصیت اسموتیک عسل ناشی از قند بالای آن است که منجر به خارج شدن سریع مایع سرمی به بافتها و تامین مواد غذایی برای سلولها میشود. خاصیت اسموتیک بالای عسل باعث کاهش تورم در بافتهای التهابی شده که درد را کاهش می دهد. میزان قند بالای عسل با تاثیر دهیدراتاسیون مانع از رشد برخی باکتریها نیز می شود (۲۵-۲۲).

با توجه به خواص فوق، مطالعات متعددی از جمله Biswal و همکاران، Motallebnejad و همکاران و Jayachandran و همکاران اثر این ماده را در درمان و یا پیشگیری موکوزیت ناشی از رادیوتراپی به طور جداگانه بررسی کرده اند (۲۸-۲۶). از طرفی مطالعات دیگر گزارش کردند که عسل مانوکا بر پیشگیری و درمان موکوزیت ناشی از پرتودرمانی موثر نمی باشد (۳۰و۲۹) وجود یافته های متناقض ممکن است به این دلیل باشد که عسلهای مناطق جغرافیایی مختلف دارای اثرات متفاوتی می باشد. از سوی دیگر، بر اساس بررسی های سیستماتیک شواهد موجود هنوز کارآزمایی بالینی با توان و دقت بالا انجام نشده است و بررسی های بیشتری باید انجام شود تا اثرات عسل به خوبی شناخته شود (۳۱-۲۴).

پروپولیس (Propolis): پروپولیس یک فرآورده شبه رزین است که از موم زنبور عسل تهیه میشود. این فرآورده براساس فصل و پوشش گیاهی منطقه ای، دارای رنگ و خصوصیات متنوع می باشد (۳۳و۳۲). پروپولیس از گذشته به عنوان یک داروی گیاهی سنتی جهت بهبود و ترمیم زخم و یک ماده ضد باکتری مورد مصرف قرار می گرفته است. مهمترین ماده فعال آن phenol و flavonoid می باشد که مطالعات مختلف به صورت invitro نشان داده اند که خواص ضد میکروبی (ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچ)، آنتی اکسیدان، ترمیم زنجیره DNA، ضد التهاب، تقویت سیستم ایمنی سلولی، بازسازی مجدد اپیتلوم، ساخت کلاژن و فعال کردن تیموس مربوط به این مواد در پروپولیس می باشد (۳۹-۳۴). این ماده دارای حداقل اثرات سمیت است. در یک مطالعه نیمه تجربی جهت بررسی اثر پروپولیس بر روی موکوزیت ناشی از رادیاسیون نشان داده شد که اثر این ماده بر تاخیر موکوزیت، وابسته به دوز می باشد و همچنین با افزایش دوز پروپولیس شدت موکوزیت بیشتر کاهش می یابد (۴۰).

بابونه(Chamomile): از دیر باز این گیاه برای زخم معده، پوست حساس، مورد استفاده قرار می گرفته است. ترکیبات این گیاه شامل chamazulen, flavonoid polyins levomenol, می باشد و خواص آن تسریع در اپیتلیالیزاسیون، کاهش التهاب، تصحیح pH نرمال دهان، ضد باکتری و ضد قارچ می باشد (۴۱). از ویژگیهای مهم این گیاه سمیت کم آن است. در یک مطالعه اثر بابونه بر موکوزیت ناشی از رادیاسیون بررسی شد و نتیجه آن تاخیر در شروع موکوزیت و کاهش شدت آن بود (۴۱). در مطالعه دیگری که اثر این گیاه را روی موکوزیت ناشی از رادیوتراپی و کموتراپی بررسی کرده بود نشان داده شد که دهانشویه بابونه تنها بر موکوزیت ناشی از پرتو درمانی اثر دارد و سبب بهبود موکوزیت می شود (۴۲).

گل همیشه بهار(Calendula officinalis): این گیاه از گذشته تا به حال در درمان درماتیت آلرژیک، تسکین و پیشگیری از التهاب پوست در کودکان، آفتاب سوختگی و درماتیت حاد ناشی از رادیاسیون مورد استفاده قرار گرفته است. خواص آنتی اکسیدان، ضد التهاب، ضد باکتری، ضد قارچ، ضد ویروس و سیتوتوکسیسیتی علیه سلولهای سرطانی به این گیاه دارویی نسبت داده شده است (۴۴و۴۳). در مطالعه ای از این گیاه در کنترل موکوزیت ناشی از رادیاسیون استفاده شد و نتیجه آن کاهش شدت موکوزیت گزارش شده است (۴۵).

شیرین بیان (Glycyrrhizaglabra): این گیاه از گذشته در درمان زخمهای دهانی و گوارشی مورد استفاده قرار می گرفته است (۴۶). در یک مطالعه اثر شیرین بیان برای درمان موکوزیت ناشی از پرتو درمانی مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه آن به صورت کاهش قابل ملاحظه موکوزیت گزارش شد (۴۶).

آلوئه ورا(Aloevera): فرآورده آلوئه ورا در درمان پوست خشک و حساس، درماتیت تماسی، درماتیت ناشی از رادیاسیون و سوختگی استفاده می شود (۴۷). گفته شده است که مکانیسم این گیاه دارویی، خاصیت ضد التهابی، کاهش انقباض عروق و تجمع پلاکتی در محل زخم، بهبود اکسیژناسیون زخم، مهار کلاژناز و برداشت رادیکال آزاد می باشد (۴۸). در یک مطالعه استفاده از ژل آلوئه ورا، بررسی شد، اما نتیجه این مطالعه اثر مشخصی را در بهبود موکوزیت و کاهش زخم نشان نداد. در مطالعه دیگری که از عصاره آلوئه ورا استفاده شده بود، شدت موکوزیت به طور مشخصی کاهش یافت. اما این گیاه سبب تاخیر در شروع موکوزیت نشد (۴۹).

سایر موارد

داروهای گیاهی چینی شامل گونه های متنوع دارویی است که با توجه به مکانیسمهای هر گونه در کنترل بیماریها بکار گرفته میشود. تنها در یک مطالعه از دهانشویه گیاهی چینی برای زخمهای دهانی بیماران مبتلا به لوکمی استفاده گردید و گزارش کردند که این دهانشویه ها بر بهبود موکوزیت افراد موثر بوده است (۵۱و۵۰). با توجه به مطالعات اندک در مورد این داروها، شواهد کافی در مورد اثر بخشی آنها وجود ندارد.

نتیجه گیری

در دهه های اخیر، استفاده از داروهای گیاهی و مواد طبیعی، در زمینه های گوناگون علم پزشکی به تدریج در حال افزایش بوده است. چرا که عقیده عمومی بر آن است که این داروها در مجموع بی خطر هستند. از آنجا که اکثر فرآورده های گیاهی به صورت مکمل های غذایی مورد توجه هستند و به عنوان دارو، تنظیم و استاندارد نشده اند. از سوی دیگر بدون تجویز نسخه در اختیار افراد عادی قرا می گیرند. لذا گسترش میزان مصرف این داروها در غیاب شواهد علمی رخ می دهد. بهر حال، این تولیدات می توانند برای سلامت، خطرات جدی به صورت عوارض مستقیم جانبی یا از طریق تداخل با سایر داروها به صورت غیر مستقیم

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.9.2.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.9.14]

ایجاد کنند. این احتمالات، می تواند در بیماران با سرطان در طول دوره درمان فعال ضد نئوپلاستیک، وقتی که موکوزیت ایجاد می شود مشخص تر باشد (۵۴-۵۲). داروهای گیاهی متنوعی جهت جلوگیری و درمان موکوزیت دهانی مانند عسل، پروپولیس، آلوئه ورا، بابونه، شیرین بیان، گل همیشه بهار و داروهای گیاهی چینی مورد آزمایش قرار گرفته اند. مطالعات و شواهد ناکافی در این زمینه مانع از ارائه پیشنهادات و راهنماییهای مناسب جهت کنترل موکوزیت دهانی می شود.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.9.2.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.9.14]

New Findings of Natural Agents for the Management of Radiotherapy Induced Oral Mucositis

M. Motallebnejad (DDS, MS) [1], A.A. Moghadamnia (PhD) [2], A. Shirzad (DDS, MS) [3*]

1. Dental Materials Research Center, Dental School, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran
2. Department of Pharmacology & Physiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran
3. Department of Oral & Maxillofacial Medicine, Dental School, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(9); Sep 2014; pp:14-20

Received: Feb 23rd 2014, Revised: May 14th 2014, Accepted: Jun 25th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Oral mucositis is the most common painful complication during and after radiotherapy in head and neck region causing to stop course of radiation frequently. Researchers have been continuously looking for drugs to prevent and treat this complication. However many natural and herbal agents have been suggested, some of which are attractive because of their safety, accessibility and availability. This study reviewed a number of these agents.

METHODS: Literature search was done in PubMed, Google, Iran Medex, and SID. The MeSH keywords used for the search were oral mucositis, radiotherapy, herbal medicine, propolis, chamomile, honey, aloevera, Glycyrrhizaglabra, calendula officinalis, Chinese herbal drugs limited to the topics and abstracts in English and Persian articles published 1995-2013.

FINDINGS: After sifting through the topics and abstracts, eventually 27 articles were selected which were related to the effect of various natural agents on radiation mucositis.

CONCLUSION: According to inadequate evidences about effect of natural agents on oral mucositis, there is not appropriate guideline for management of oral mucositis.

KEY WORDS: *Oral mucositis, Radiotherapy, Natural agents.*

Please cite this article as follows:

Motallebnejad M, Moghadamnia AA, Shirzad A. New findings of natural agents for the management of radiotherapy induced oral mucositis. J Babol Univ Med Sci 2014;16(9):14-20.

* **Corresponding Author; A. Shirzad (DDS, MS)**

Address: Department of Oral & Maxillofacial Medicine, Dental School, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

Tel: + 98 11 32291408-9

E-mail: ats60dent@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.9.2.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.9.14]

References

1.Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositi. Oral Dis 2006;12(3):229-41.

2.Mead GM. Management of oral mucositis associated with cancer chemotherapy. Lancet 2002;359(9309):815-16.

3.Sonis ST. Oral mucositis. Anticancer drugs 2011;22(7):607-12.

4.Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. Semin Oncol 1998;25: 538-51.

5.Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. Oncology 2002;16(5):680-6.

6.Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. Oral Oncol 2010;46(6):452-6.

7.Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. Oral Dis 2010;16(7):597-600.

8.Bowen JM, Elad S, Hutchins RD, Lalla RV. mucositis study group of the multinational association of supportive care in cancer/international society of oral oncology (MASCC/ISOO). Methodology for the MASCC/ISOO mucositis clinical practice guidelines update. Support Care Cancer 2013;21(1):303-8.

9.Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. Oncologist 2008:13(8):886-98.

10.Rosenthal C, Karthaus M, Ganser A. New strategies in the treatment and prophylaxis of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis. Antibiot Chemother 2000;50:115-32.

11.Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev 2011;13(4):CD000978.

12.Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2009;19(1):29-34.

13.Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2, diagnosis and management of mucositis. Head Neck 2004;26(1):77-84.

14.Elad S, Bowen J, Zadik Y, et al. Development of the MASCC/ISOO clinical practice guidelines for mucositis: considerations underlying the process. Support Care Cancer 2013;21(1):309-12.

15.Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. Head Neck 2003;25(12):1057-70.

16.Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007;109(5):820-31.

17.Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, Pistevou-Gompaki K, Papanikolaou A. Oral mucositis: understanding the pathology and management. Hippokratia 2012;16(3):215-6.

18.Jansma J, Vissink A, Bouma J, Vermey A, Panders AK, Gravenmade EJ. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24(2):359-67.

19.Herrstedt J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. Int J Antimicrob Agents 2000;16(2):161-3.

20.Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, 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.

21.Sonis ST . The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer 2004;4(4):277-84.

22.Molan PC .The role of honey in the management of wounds. J Wound Care 1999;8(8):415-8.

23.Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. Int J Oral Maxillofac Surg 2010;39(12):1181-5.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.9.2.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.9.14]

24.Song JJ, Twumasi-Ankrah, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. Adv Skin Wound Care 2012;25(1):23-8.
25.Ovington LG. Honey: ancient cure or modern alternative? Wound Care Newsletter 1999;4:1-3.
26.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.
27.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. J Contemp Dent Pract 2008;9(3):40-7.
28.Jayachandran S, Balaji N. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. Indian J Palliat Care 2012:18(3):190-5.
29.Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. Support Care Cancer 2014;22(3):751-61.
30.Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. Br J Oral Maxillofac Surg 2012;50(3):221-6.
31.Richards D. Evidence to support the use of honey for prevention of oral mucositis in cancer patients is limited. Evid Based Dent 2012;13(3):74.
32.Ghasem YB, Ownagh A, Hasanloei M. Antibacterial and antifungal activity of Iranian propolis against Staphylococcus aureus and Candida albicans. Pak J Biol Sci 2007;10(8):1343-5.
33.Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (Propolis). Food Chem Toxicol 1998;36(4):347-63.
34.Park Y, Koo MH, Abreu JA, Ikegaki M, Cury JA, Rosalen PL. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. Curr Microbiol 1998;36(1):24-8.
35.Sforcin M. Propolis and the immune system: a review. J Ethnopharmacol 2007;113(1):1-14.
36.Cuesta A, Rodríguez A, Esteban MA, Meseguer J. In vivo effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immune responses. Fish Shelfish Immunol 2005;18(1):71-8.
37.Montoro A, Almonacid M, Serrano J, et al. Assessment by cytogenetic analysis of the radioprotection properties of propolis extract. Radiat Prot Dosimetry 2005;115(1-4) :461-4.
38.Benkovic V, Knezevic AH, Orsolic N, et al. Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid constituents: in vitro study on human white blood cells. Phytother Res 2009;23(8):1159-68.
39.Chen CN, Weng MS, Wu CL, Lin JK. Comparison of radical scavenging activity, cytotoxic effects and apoptosis induction in human melanoma cells by Taiwanese propolis from different sources. Evidenced Based Complement Alternat Med 2004;1(2):175-85.
40.Motallebnejad M, Ghassemi L, Zabihi E, Moslemi D, Seyedmajidi M, Moghadamnia AA. Dose-dependent profile of ethanolic extracts of Iranian propolis on radiation induced mucositis in rats. Saudi Med J 2011;32(11):1196-8.
41.Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. J Prosthet Dent 1991;66(3):361-9.
42.Talaipour A, Hadad P, Sahba S, Bashizadeh fakhar H, Sakhdari S. Chamomile mouth rinse effects on mucositis reduction after radiotherapy. JDM 2000;13(1) :57-62. [in Persian]
43.Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. J Clin Oncol 2004;22(8):1447-53.
44.Chandran PK, Kuttan R. Effect of calendula officinalis flower extract on acute phase proteins, antioxidant defense mechanism and granuloma formation during thermal burns. J Clin Biochem Nutr 2008;43(2):58-64.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.9.2.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.9.14]

45.Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. Daru 2013;21(1):18.

46.Das D, Agarwal SK, Chandola HM. Protective effect of Yashtimadhu (Glycyrrhiza glabra) against side effects of radiation/chemotherapy in head and neck malignancies. Ayu 2011;32(2):196-9.

47.Richardson J, Smith JE, McIntyre M, Thomas R, Pilkington K. Aloe Vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review. Clin Oncol (R Coll Radiot) 2005;17(6):478-84.

48.Su CK, Mehta V, Ravikumar L, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral Aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(1):171-7.

49.Salazar-Sánchez N, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sánchez-Siles M. Efficacy of topical Aloe vera in patientswith oral lichen planus: a randomized double-blind study. J Oral Pathol Med 2010;39(10):735-40.

50.Zhu H, Zhang J. Treatment of stomatological complications in 31 cases of acute leukemia with Chinese herbal drugs. J Tradit Chin Med 1993;13(4):253-6.

51.You WC, Hsieh CC, Huang JT. Effect of extracts from indigowood root (Isatis indigotica Fort.) on immune responses in radiation-induced mucositis. J Altern Complement Med 2009;15(7):771-8.

52.De Smet PA. Herbal remedies. N Engl J Med 2002; 347(25):2046-56.

53.Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013;21(11):3209-21.

54.Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. Support Care Cancer 2006;14(6):533-40.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.9.2.8]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.9.14]