

## تأثیر دهان شویه زینک گلوکونات در پیشگیری از بروز موکوزیت به دنبال دریافت دوز بالای متوتروکسات در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد

حسین کرمی<sup>۱</sup>، ابراهیم صالحی فر<sup>۲</sup>، فاطمه داغمه چی<sup>۳</sup>، محمد نادری سورکی<sup>۴</sup>\*

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۶/۰۳ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۱۰/۰۱

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** به التهاب مخاط دهان موکوزیت گفته می‌شود که از عوارض شایع درمان‌های غیر جراحی سرطان است. بعضی از مطالعات گذشته عنصر زینک را جهت پیشگیری و کاهش سیر موکوزیت دهانی مناسب دانسته‌اند. با توجه به شیوع بسیار بالای این پدیده بر آن شدیم که در این مطالعه تأثیر زینک را بر پدیده موکوزیت بررسی کنیم.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۴۷ کودک مبتلا به ALL که تحت درمان با دوز بالای متوتروکسات بودند انجام شد. ۲۵ بیمار در گروه مورد قرار گرفتند که دهان‌شویه حاوی زینک گلوکونات دریافت می‌کردند و ۲۲ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند که دهان‌شویه فاقد زینک دریافت می‌کردند. بیماران در روز ۳ و ۷ پس از شروع درمان با متوتروکسات از جهت موکوزیت معاینه شدند.

**یافته‌ها:** بروز موکوزیت طی درمان با متوتروکسات به‌طور معناداری در گروه روی کمتر از گروه پلاسبو بود. در بررسی شدت موکوزیت در روز سوم درمان به‌طور کلی در گروه روی گریدهای پایین‌تر موکوزیت و در گروه پلاسبو گریدهای بالاتر موکوزیت بیشتر مشاهده شد. در گروه روی هیچ بیماری دچار موکوزیت گرید ۳ و ۴ نشد. میزان تهوع و استفراغ به‌طور معناداری در گروه دهان‌شویه زینک کمتر بود. هیچ اختلاف معناداری از جهت وضعیت هماتولوژیک بین دو گروه دیده نشد. تغذیه با مایعات به‌طور معناداری در گروه زینک بیشتر بوده ولی تغذیه با جامدات از لحاظ آماری معنادار نبود.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه ما نشان می‌دهد استفاده از دهان‌شویه زینک به‌طور معناداری میزان بروز، سیر و شدت موکوزیت در طی شیمی‌درمانی را کاهش می‌دهد. **کلیدواژه‌ها:** موکوزیت، لوسمی، متوتروکسات، روی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره هشتم، ص ۵۹۶-۵۸۹، آبان ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات تالاسمی، انستیتو هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

Email:

### مقدمه

برای هیدراتاسیون یا تغذیه تزریقی می‌شود. (۱) موکوزیت از چهار مرحله التهابات اولیه/ عروقی، تجزیه اپی تلیال، ایجاد زخم یا عفونت و مرحله بهبودی تشکیل شده است. در مرحله اول عوارضی مانند درد و مشکلات در غذا خوردن، بلع و گفتگو ممکن است رخ دهد بنابراین، بیماران باید مسکن و پشتیبانی غذایی دریافت کنند. علاوه بر این، مراقبت‌های بهداشتی و بستری شدن در بیمارستان ممکن است در نتیجه موکوزیت افزایش یابد (۲، ۳).

علائم موکوزیت شامل ترک خوردگی و التهاب مخاط دهان، درد، خونریزی و زخم هست. شیوع موکوزیت دهانی را در بیماران

به التهاب مخاط دهان و حنجره موکوزیت گفته می‌شود که از عواقب مهم و شایع درمان سرطان سیتوتوکسیک و پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (Transplantation) در بزرگسالان و کودکان است. ورم مخاط دهان یک پدیده پیچیده است که طیف گسترده‌ای از سلول‌ها و بافت‌های مخاط دهان را درگیر می‌کند و ممکن است باعث درد شدید در دهان و گلو شده و منجر به عدم توانایی در خوردن و آشامیدن شود و در بعضی از موارد منجر به بستری در بیمارستان

<sup>۱</sup> دانشیار، فوق تخصص خون و سرطان کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی، انستیتو هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>۲</sup> استاد، داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>۳</sup> دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>۴</sup> استادیار، فوق تخصص خون و سرطان کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی، انستیتو هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران (نویسنده مسئول)

در میلی‌لیتر قبل از شروع متوتروکسات، توانایی استفاده از دهان‌شویه به مدت ۳۰ ثانیه هر ۸ ساعت.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: عدم استفاده از دهان‌شویه به مدت حداقل ۳۰ ثانیه و هر ۸ ساعت، بروز تب، استفاده از آنتی‌بیوتیک سیستمیک یا موضعی، استفاده از دهان‌شویه غیر از دهان‌شویه مورد آزمون، عدم انجام معاینه دندان‌پزشکی روز، وجود موکوزیت در ویزیت اولیه دندان‌پزشک.

هر بیمار مبتلا به ALL در مرحله Interim maintenance 1 نیازمند دریافت ۵ اپیزود داروی متوتروکسات با دوز بالا هست. بر اساس مشاوره آمار و بر اساس مطالعات قبلی ۴۵ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که بر اساس جدول اعداد تصادفی در دو گروه ۲۵ نفره مورد و ۲۲ نفره شاهد قرار گرفتند. هر بیمار قبل از دریافت دارو، توسط دندان‌پزشک همکار طرح از نظر وجود و میزان شدت (Grading) موکوزیت مورد بررسی قرار گرفتند. دندان‌پزشک از گروهی که بیمار در آن قرار می‌گرفت (مورد یا شاهد) اطلاعی نداشت. برای هر بیمار از زمان شروع انفوزیون ۲۴ ساعته متوتروکسات، هر ۸ ساعت و حداقل به مدت ۳۰ ثانیه دهان‌شویه تجویز شد. هم‌زمان با دریافت دهان‌شویه، درمان استاندارد لوکورین که در بیماران دریافت‌کننده دوز بالای متوتروکسات صورت می‌گیرد، DNA (حاوی نیستاتین ۱۰۰۰۰۰ واحد در سی‌سی + دیفن هیدرامین ۲،۵ میلی‌گرم در سی‌سی + ۲۶۰ سی‌سی شربت آلومینیوم ام‌جی) دریافت کردند. این ترکیب توسط داروساز همکار طرح تهیه گردید و دهان‌شویه استاندارد در پیشگیری از بروز موکوزیت در کلیه بیماران لوکمی تحت درمان است. گروه مورد در هر نوبت دهان‌شویه‌ای در ظرف مشابه، حاوی موارد فوق به‌اضافه ۱ میلی‌گرم در سی‌سی گلوکونات روی که توسط داروساز مشاور طرح تهیه شده بود را به‌صورت مشابه استفاده کردند. ظرف حاوی هر دو دهان‌شویه مشابه بود و با اعداد بر روی هر ظرف نوع آن فقط برای مجری طرح مشخص بود. بیمار و دندان‌پزشک معاینه‌کننده از نوع دهان‌شویه مطلع نبودند.

بیماران مورد مطالعه نیز از نوع دهان‌شویه مصرفی در هر بیمار- اپیزود مطلع نبودند. در هر دو گروه تعداد دفعات تهوع و استفراغ و مصرف غذای روزانه ثبت شد. بیماران مجدداً روز ۳ پس از شروع متوتروکسات توسط دندان‌پزشک همکار طرح ویزیت شده و موکوزیت طبق کرایتریای WHO ثبت شد. در صورت وجود موکوزیت ضمن انجام درمان استاندارد، بیمار مجدداً در روز ۷ توسط دندان‌پزشک همکار از نظر وجود و شدت موکوزیت بررسی شد.

شدت موکوزیت: یا گرید موکوزیت بر اساس تقسیم‌بندی who به‌صورت زیر است:

تحت رادیوتراپی ۸۰ درصد و در بیماران دریافت‌کننده شیمی‌درمانی ۴۰ درصد گزارش شده و علاوه بر این طی شیمی‌درمانی با دوز بالا در بیماران پیوند مغز استخوان، موکوزیت در ۱۰۰ درصد موارد دیده شده است. موکوزیت می‌تواند تمام سطوح پوشیده از غشاهای مخاطی از دهان تا راست روده را تحت تأثیر قرار دهد. از آنجاکه در دوز بالای شیمی‌درمانی موکوزیت یک عارضه شایع است باعث می‌شود که نتوانیم از دوز بالای شیمی‌درمانی استفاده کنیم و به همین علت به‌طور غیرمستقیم بر زنده ماندن بیماران تأثیر می‌گذارد. به‌منظور دستیابی به نتایج درمانی بهتر، برخی از محققان سولفات روی را پیشنهاد کرده‌اند. زینک برای فعالیت‌های سلولی متعدد مورد نیاز است و سیستم ایمنی بدن به میزان کافی این عنصر کمیاب حیاتی وابسته است. (۴-۷) روی همچنین یک فاکتور مهم برای سنز DNA، ترمیم زخم و بهبود سیستم ایمنی بدن است (۸-۱۰). با این حال، چگونگی تأثیر عنصر روی، روی موکوزیت کاملاً مشخص نشده است (۱۱). روی باعث افزایش عملکرد سد اپی تلیال دستگاه گوارش و در نتیجه کاهش مرگ سلولی و جدا شدن آن می‌شود (۱۰) و ممکن است باعث کاهش شدت موکوزیت در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی شود. (۹) با توجه به شیوع بسیار بالای موکوزیت حین درمان سرطان، بر آن شدیم که در این مطالعه تأثیر زینک را بر پدیده موکوزیت در بیماران تحت درمان شیمی‌درمانی بررسی کنیم.

## مواد و روش کار

این مطالعه به روش کار آزمایشی بالینی تصادفی در بخش خون و سرطان بیمارستان بوعلی سینا ساری انجام شد. مطالعه با کد IR.MAZUMS.REC.1399.5689 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران و کد IRCT20190202042583N3 از مرکز ثبت کارآزمایی بالینی انجام گردیده است.

بیماران مورد مطالعه کودکان ۵ تا ۱۵ سال مبتلا به ALL بستری شده و درمان شده در بخش خون و سرطان بوعلی بودند که در طی شیمی‌درمانی طبق پروتکل، تحت درمان با دوز بالای متوتروکسات وریدی (۵ گرم به ازای سطح بدن انفوزیون ۲۴ ساعته) قرار می‌گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن بین ۵ تا ۱۵ سال، ابتلا به ALL تحت درمان با پروتکل شیمی‌درمانی COG، درمان با دوز بالای متوتروکسات، عدم وجود موکوزیت قبل از دریافت متوتروکسات، عدم وجود تهوع و استفراغ قبل از شروع متوتروکسات، عدد پلاکت بالای ۱۰۰ هزار در میکرولیتر قبل از شروع متوتروکسات، تعداد مطلق نوتروفیل (ANC) بالای ۱۵۰۰ در میکرولیتر قبل از شروع متوتروکسات، همگلوبین بالای ۸ میلی‌گرم

کیفی از Chi - Square استفاده شد.

### یافته‌ها

۲۵ بیمار در گروه دریافت‌کننده دهان‌شویه زینک گلوکونات و ۲۲ بیمار در گروه پلاسبو قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه زینک ۶،۴ سال و در گروه پلاسبو ۵،۸ سال بود و تفاوت دو گروه از نظر سنی از لحاظ آماری معنادار نبود ( $P=0.6$ ). در بررسی‌ها بین یافته‌های هماتولوژیک و بیوشیمی بیماران هیچ ارتباط معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. (جدول ۱).

0-No symptoms

1- Sore mouth, no ulcers

2- Sore mouth with ulcers, but able to eat normally

3- Liquid diet only

4-Unable to eat or drink

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS20 آنالیز شده و داده‌های کمی بر اساس  $Mean \pm SD$  گزارش می‌شوند. برای مقایسه داده‌های کمی از Independent T Test و برای مقایسه داده‌های

جدول (۱): ارتباط نوع دهان‌شویه با یافته‌های هماتولوژیک و بیوشیمی

P value	گروه‌های مورد مطالعه		متغیر
	گروه پلاسبو	گروه روی	
۰/۷۸۲	۲۴۳۲/۹۳۷۰ ± ۴۲۱۷/۲۷۳	۲۰۴۸/۱۳۳۹ ± ۴۱۷۲/۴۰۰	WBC (تعداد در هر میکرولیتر)
۰/۴۷۰	۱۲۴۱/۶۴۲ ± ۱۷۴۵/۴۲	۱۴۶۲/۷۳۴ ± ۱۵۵۲/۵۳	ANC (تعداد در هر میکرولیتر)
۰/۸۵۶	۵۲۵ ± ۳/۷۲	۴۰۴ ± ۳/۷۲	RBC (تعداد در هر میکرولیتر $\times 10^6$ )
۰/۹۳۲	۱/۱۶۹ ± ۱۰/۴۵	۱۴/۶۱۸ ± ۱۳/۲۴	Hb (هموگلوبین) (g/dl)
۰/۶۹۳	۷/۱۶۲ ± ۸۳/۸۷	۱۷/۰۱۱ ± ۷۹/۷۸	MCV (fl)
۰/۸۶۴	۲/۴۱۶ ± ۲۸/۲۲	۴/۰۱۱ ± ۲۷/۹۸	MCH (pg)
۰/۷۰۱	۱۴۸۹۱۷/۵۶۶۳ ± ۳۱۱۱۸۱/۸۱۸	۱۶۸۵۰۵/۶۱۸۱ ± ۳۲۶۶۸۰/۰۰۰	PLT (تعداد در هر میکرولیتر)
۰/۷۹۰	۲۰/۹۵۵ ± ۶/۷۴۳۴	۲۱/۵۴۰ ± ۹/۳۳۸۵	BUN (mg/dl)
۰/۲۷۳	۰.۵۲ ± ۱.۰۷	۰.۶۰ ± ۱.۰۶	کراتینین (mg/dl) (cr)
۰/۷۹۸	۴۱/۱۳۶ ± ۳۴/۴۰۹۷	۳۷/۶۰۰ ± ۲۶/۹۸۹۲	ALT (IU/L)
۱/۰۰	۴۰/۰۹۱ ± ۲۹/۱۲۰۳	۵۱/۴۰۰ ± ۸۰/۳۰۰۵	AST (IU/L)
۰/۵۴۵	۴۳۹/۷۵ ± ۱۴۳/۷۵۱	۴۴۵/۸۸ ± ۱۱۵/۷۵۹	LDH (U/L)
۰/۳۱۷	۱۳۹/۳۶۴ ± ۲/۱۰۵۴	۱۳۴/۷۷۶ ± ۲/۷۲۵	Na (mEq/L)
۰/۵۳۳	۴/۱۳ ± ۲۹۲	۴/۲۰ ± ۰۴۶	K (mEq/L)
۰/۸۷۲	۹/۴۲ ± ۴۵۷	۹/۴۸ ± ۳۸۰	Ca (mg/dl)
۰/۵۶۴	۴/۸۱ ± ۶۶۱	۴/۸۲ ± ۱/۱۳۷	P (mg/dl)
۰/۸۲۳	۴۲۴/۳۶۴ ± ۱۳۳/۹۱۰۳	۴۱۲/۸۱۶ ± ۱۶۴/۰۰۶۰	ALP (IU/L)
۰/۱۱۶	۳/۲۰ ± ۱/۰۰۴	۳/۵۰ ± ۰۹۸۷	اوریک اسید (mg/dl)

برای روز اول تا سوم به ترتیب ۰،۰۴، ۰،۰۲ و ۰،۰۳ در روز چهارم اختلاف دو گروه از لحاظ آماری معنادار نبوده است ( $p=0.1$ ). در بررسی شدت موکوزیت در روز سوم درمان به‌طور کلی در گروه روی‌گرفته‌های پایین‌تر موکوزیت و در گروه پلاسبو‌گرفته‌های بالاتر موکوزیت بیشتر مشاهده شد. ۳ بیمار (۱۲ درصد) از ۲۵ بیمار گروه روی فاقد موکوزیت بودند (گرید ۰) ولی در بین ۲۲ بیمار گروه پلاسبو بیماری در گرید صفر مشاهده نشد. شیوع موکوزیت گرید ۱

در گروه روی در مقایسه با گروه پلاسبو میزان احساس تهوع در روزهای اول تا سوم شیمی‌درمانی به‌طور معناداری کمتر بوده است ( $P$ -value برای روزهای اول تا سوم به ترتیب ۰،۰۰۵، ۰،۰۰۱ و ۰،۰۰۱) ولی در روز چهارم درمان اختلاف دو گروه از جهت میزان تهوع از لحاظ آماری معنادار نبوده است ( $p=0.3$ ). میزان بروز استفراغ در روز اول تا سوم شیمی‌درمانی در گروه پلاسبو نسبت به گروه روی به‌طور معناداری بیشتر بوده است. ( $p$ )

در گروه روی بیشتر از گروه پلاسبو بوده به طوری که ۷۶ درصد در گروه روی و ۵۹٫۱ درصد در گروه پلاسبو در روز سوم موکوزیت گرید ۱ داشتند. ۱۲ درصد از بیماران گروه روی و ۳۶٫۴ درصد از گروه پلاسبو نیز دچار موکوزیت گرید ۲ شده بودند. در گروه روی هیچ بیماری دچار موکوزیت گرید ۳ و ۴ نشده بود ولی گروه پلاسبو در ۴٫۵ درصد موارد موکوزیت گرید ۳ پیدا کرده بودند (جدول ۲).

جدول (۲): ارتباط بین شدت موکوزیت در روز سوم شیمی درمانی با نوع دهان شویه

P value	گرید ۴	گرید ۳	گرید ۲	گرید ۱	گرید ۰	
	۰/۰	۰/۰	۳	۱۹	۳	گروه روی
	%۰	%۰	%۱۲/۰	%۷۶/۰	%۱۲/۰	۲۵ نفر
	۰/۰	۱	۸	۱۳	۰	گروه پلاسبو
۰/۰۰۹	%۰	%۴/۵	%۳۶/۴	%۵۹/۱	%۰/۰	۲۲ نفر
	۰/۰	۱	۱۱	۳۲	۳	کل بیماران
	%۰	%۲/۱	%۲۳/۴	%۶۸/۱	%۶/۴	۴۷ نفر

نیز در موکوزیت وضعیت گرید ۱ قرار داشتند. در هر دو گروه هیچ بیماری در گرید ۲ الی ۴ قرار نداشت. اختلاف دو گروه از جهت گرید موکوزیت در روز هفتم از لحاظ آماری معنادار نبوده است (جدول ۳) (P=0.083).

در بررسی شدت موکوزیت در روز هفتم درمان نیز، ۹۲ درصد بیماران گروه روی و ۷۲٫۷ درصد از گروه پلاسبو در گرید صفر قرار داشته و ۸ درصد از بیماران گروه روی و ۲۷٫۳ درصد از گروه پلاسبو

جدول (۳): ارتباط بین شدت موکوزیت در روز هفتم شیمی درمانی با نوع دهان شویه

P value	گرید ۴	گرید ۳	گرید ۲	گرید ۱	گرید ۰	
	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۲	۲۳	گروه روی
	%۰	%۰	%۰	%۸/۰	%۹۲/۰	۲۵ نفر
	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۶	۱۶	گروه پلاسبو
۰/۰۸۳	%۰	%۰	%۰	%۲۷/۳	%۷۲/۷	۲۲ نفر
	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۸	۳۹	کل بیماران
	%۰	%۰	%۰	%۱۷/۰	%۸۳/۰	۴۷ نفر

گروه پلاسبو گریدهای بالاتر موکوزیت بیشتر مشاهده شد در مطالعه ما در گروه روی هیچ بیماری در روز سوم درمان دچار موکوزیت گرید ۳ و ۴ نشده بود ولی گروه پلاسبو در ۴٫۵ درصد موارد موکوزیت گرید ۳ پیدا کرده بودند. مطالعات گذشته نیز نتیجه مشتبهی را دال بر کاهش شدت موکوزیت حین شیمی درمانی در موارد استفاده از زینک نشان داده اند. زینک مانع از تأثیرات شدید درمان های شیمی درمانی بر چرخه و عملکرد سلولی می شود. (۸، ۱۵)

شیوع موکوزیت در مطالعه ما در گروه مصرف کننده دهان شویه زینک هم در روز سوم و هم در روز هفتم کمتر از گروه پلاسبو بوده

## بحث

شیوع موکوزیت در مطالعه ما در گروه مصرف کننده دهان شویه زینک هم در روز سوم و هم در روز هفتم کمتر از گروه پلاسبو بوده است. همه مطالعات گذشته از جهت تأثیر مثبت زینک بر جلوگیری از تأثیرات اکسیداتیو رادیوتراپی بر مخاط و در نتیجه جلوگیری از موکوزیت همسو هستند ولی نقش حفاظتی زینک بر مخاط بعد از شیمی درمانی با توجه به نتایج ناهمگون در مطالعات گذشته همچنان مبهم است. (۸، ۱۲-۱۴) در بررسی شدت موکوزیت در روز سوم درمان به طور کلی در گروه روی گریدهای پایین تر موکوزیت و در

تغذیه با مایعات و جامدات و در نتیجه وزن گیری نیاز است (۱۲)، (۱۸،۱۹).

بین میانگین تعداد RBC، هموگلوبین، WBC و پلاکت در دو گروه زینک و پلاسبو از لحاظ آماری ارتباط معنی داری مشاهده نشد. مطالعه Eby GA که بر روی یک کیس طی سه سال به ثبت مشاهدات پرداخته بود طی دوره سه ساله درمان کمورایوتراپی نسبت به دوره قبل این سه سال که زینک در طول درمان به بیمار داده نمی شد بهبود میزان خون سازی و تعداد WBC و وضعیت ایمنی بدن و نرمال بودن میزان آن در کل این دوره را نشان داده بود ولی مطالعه ما نتوانست شواهد همسویی با این مطالعه ارائه کند (۲۰). از آنجاکه مطالعه ما بیماران را تنها طی مدت یک هفته مورد بررسی قرار داده بود ممکن است در استفاده طولانی مدت از زینک تأثیرات قابل مشاهده‌ای بر میزان WBC، هموگلوبین و پلاکت خون رؤیت شود یا به عبارتی اثر زینک بر ساخت سلول های خونی یک اثر وابسته به دوز باشد.

بین میانگین میزان BUN و اوریک اسید در گروه روی و پلاسبو تفاوت معنی داری از لحاظ آماری مشاهده نشد. اما میانگین میزان Cr در بین دو گروه روی و پلاسبو تفاوت معناداری از لحاظ آماری داشته است. از آنجاکه در پاسخ به آسیب های نفروتوکسیک اولین فاکتوری که در آزمایش ها خودش را نشان می دهد کراتینین است، در مطالعه طولانی مدت ممکن بوده است که میزان اوریک اسید و BUN تغییرات معنی داری در نتیجه استفاده طولانی از زینک پیدا کنند. آنزیم های کبدی AST و ALT و ALP در گروه روی و گروه پلاسبو اختلاف معناداری نداشته است که نشان دهنده عدم وجود اثر حفاظتی زینک بر هپاتوتوکسیسیته ناشی از شیمی درمانی است و یا ممکن است مطرح کننده این باشد که به علت اثر هپاتوتوکسیسیته شدید متوتروکسات اثر آنتی اکسیدان زینک تأثیر چندانی بر پیشگیری از این آسیب نمی گذارد.

تفاوت میانگین میزان سدیم، پتاسیم، کلسیم و فسفر خون در گروه روی و در گروه پلاسبو از لحاظ آماری معنادار نبوده است. این احتمال وجود دارد که برای بررسی دقیق تر الکترولیت ها نیز نیاز به مطالعات با بازه زمان طولانی تر باشد.

### پیشنهادهات

با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می شود که دهان شویه زینک به طور روتین در بیماران تحت درمان شیمی درمانی و رادیوتراپی استفاده شود و با توجه به این که مطالعه ما طی مدت زمان کوتاهی به بررسی تأثیرات زینک بر وضعیت هماتولوژیک و بیوشیمی بیماران پرداخته، لازم است مطالعات آینده با دوره زمانی طولانی تری انجام شوند و در مطالعه علاوه بر دهان شویه، رژیم خوراکی مکمل

است. در مطالعات مشابه نیز ertekin و Yarom نیز نشان داده بودند که شیوع موکوزیت در گروه دریافت کننده زینک کمتر است. اما در مطالعه دیگری که توسط Vargas انجام شده بود، شیوع موکوزیت بین دو گروه زینک و پلاسبو معنی دار نبود. مطالعه Hoppe کاهش شیوع موکوزیت بعد از درمان رادیوتراپی را در همراهی استفاده از زینک نشان داده بود ولی ارتباط معناداری از شیوع موکوزیت در ارتباط با استفاده از زینک بعد شیمی درمانی نیافته بود. همه مطالعات گذشته همانند مطالعه ما از جهت تأثیر مثبت زینک بر جلوگیری از تأثیرات اکسیداتیو رادیوتراپی بر مخاط و در نتیجه جلوگیری از موکوزیت همسو هستند ولی نقش حفاظتی زینک بر مخاط بعد از شیمی درمانی با توجه به نتایج ناهمگون در مطالعات گذشته همچنان مبهم است (۱۶، ۱۷، ۱۸).

در بررسی شدت موکوزیت در روز سوم درمان به طور کلی در گروه روی گریدهای پایین تر موکوزیت و در گروه پلاسبو گریدهای بالاتر موکوزیت بیشتر مشاهده شد. در مطالعه ما در گروه روی هیچ بیماری در روز سوم درمان دچار موکوزیت گرید ۳ و ۴ نشده بود ولی گروه پلاسبو در ۴۵ درصد موارد موکوزیت گرید ۳ پیدا کرده بودند. این یافته با مطالعه Ertekin از جهت عدم مشاهده موکوزیت گرید ۳ و ۴ در گروه دریافت کننده زینک همخوانی داشت که نشان می دهد اثر آنتی اکسیدان زینک مانع از تأثیرات شدید درمان های شیمی درمانی بر چرخه و عملکرد سلولی می شود (۱۶، ۱۹).

در مطالعه ما گروه روی در مقایسه با گروه پلاسبو میزان احساس تهوع در روزهای اول تا سوم شیمی درمانی به طور معناداری کمتر بوده است و میزان بروز استفراغ در روز اول تا سوم شیمی درمانی در گروه پلاسبو نسبت به گروه روی به طور معناداری بیشتر بوده است. میانگین تعداد نوبت های تغذیه با مایعات و همین طور جامدات در روز اول تا سوم شیمی درمانی در گروه دریافت کننده دهان شویه زینک به طور معناداری بیشتر از گروه پلاسبو بوده است. در جستجوهای انجام شده ما مطالعات مشابهی که میزان تهوع، استفراغ و تغذیه را طی درمان اندازه گیری و ثبت کرده باشد یافت نشده و بیشتر مطالعات در قالب وزن گیری به بررسی این موارد پرداخته بودند. در مطالعه Lin و Hoppe ارتباط معناداری بین مصرف زینک با وزن گیری مشاهده نشده بود اما مطالعه Oshvandi در گروه استفاده کننده از دهان شویه های زینک میزان کاهش وزن کمتری را نسبت به گروه پلاسبو نشان داده بود. مطالعه ما به طور واضح با نشان دادن کاهش تهوع و استفراغ و در گروه زینک نسبت به گروه شاهد از نقش مؤثر زینک بر بهبود وزن گیری حمایت کرده بود ولی نتایج ناهمگون در بین مطالعات مذکور یادآور می شود که به مطالعات جامع تری برای یافتن ارتباط دقیق بین زینک با تهوع، استفراغ و

## تشکر و قدردانی

تشکر و سپاس ویژه از جناب آقای دکتر خوشگویان دندان‌پزشک محترم بیمارستان بوعلی ساری و کارکنان محترم بخش خون و سرطان بیمارستان بوعلی ساری.

زینک نیز در بیماران به آزمون گذاشته شود تا در صورت وجود تأثیرات مثبت احتمالی، در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به سرطان در آینده به کار گرفته شود.

## References:

- 1-Ethier M-C, Regier DA, Tomlinson D, Judd P, Doyle J, Gassas A, et al. Perspectives toward oral mucositis prevention from parents and health care professionals in pediatric cancer. *Support Care Cancer*2012;20 (8): 1771-7.
- 2-Jensen SB, Peterson DE. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. *J Oral Pathol Med*2014;43 (2): 81-90
- 3-Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs*2014;18:80 -96.
- 4-Chandra RK, McBean L. Zinc and immunity. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*1994;10 (1):79 -80.
- 5-Gomes AOF, Silva A, Noce CW, Ferreira M, Maiolino A, Torres SR. The frequency of oral conditions detected in hematology inpatients. *Hematol Transfus Cell Ther*2018;40(3):240-244.
- 6-Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*2013;37 (6): 802-7.
- 7-Baracos VE. Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2006;26:435-61.
- 8-Ertekin MV, Koç M, Karslioğlu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):167-74.
- 9-Lin L-C, Que J, Lin L-K, Lin F-C. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):745-50.
- 10-Skrovanek S, DiGuilio K, Bailey R, Huntington W, Urbas R, Mayilvaganan B, et al. Zinc and gastrointestinal disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*2014;5 (4):496.
- 11-Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *Onco Targets Ther* 2016;9:2007-16.
- 12-Hoppe C, Kutschan S, Dörfler J, Büntzel J, Huebner J. Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review. *Clin Exp Med* 2021;21(2):297-313.
- 13-Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*2019;27 (10): 3997-4010.
- 14-Gutiérrez-Vargas R, Villasis-Keever MÁ, Portilla-Robertson J, Ascencio-Montiel IDJ, Zapata-Tarrés M. Effect of zinc on oropharyngeal mucositis in children with acute leukemia undergoing chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*2020;25 (6):e791-e798.
- 15-Oshvandi K, Vafaei SY, Kamallan SR, Khazaei S, Ranjbar H, Mohammadi F. Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy. *BMC Oral Health*2021;21 (1): 364.
- 16-Ertekin MV, Koç M, Karslioğlu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled,

- randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58 (1): 167-74.
- 17-Hoppe C, Kutschan S, Dörfler J, Büntzel J, Huebner J. Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review. *Clin Exp Med* 2021;21(2):297-313.
- 18-Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer* 2019;27 (10): 3997-4010.
- 19-Oshvandi K, Vafaei SY, Kamallan SR, Khazaei S, Ranjbar H, Mohammadi F. Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy. *BMC Oral Health* 2021;21 (1):1-9.
- 20-Eby GA. Treatment of acute lymphocytic leukemia using zinc adjuvant with chemotherapy and radiation—a case history and hypothesis. *Med Hypotheses* 2005;64 (6): 1124-6.

# THE EFFECT OF ZINC GLUCONATE MOUTHWASH ON THE PREVENTION OF MUCOSITIS FOLLOWING HIGH-DOSE METHOTREXATE IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Hosein Karami<sup>1</sup>, Ebrahim Salehifar<sup>2</sup>, Fatemeh Daghmechi<sup>3</sup>, Mohammad Naderisorki<sup>4\*</sup>

Received: 25 August, 2021; Accepted: 22 December, 2021

## Abstract

**Background & Aims:** Inflammation of the oral mucosa is called mucositis, which is a common complication of non-surgical cancer treatments. Some previous studies have considered zinc to be suitable for preventing and reducing the course of oral mucositis. Due to the very high prevalence of this phenomenon, this study aimed to investigate the effect of zinc on the mucosal phenomenon.

**Materials & Methods:** This clinical trial study was performed on 47 children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) who were treated with a high dose of methotrexate. Twenty-five patients were included in the group receiving mouthwash containing zinc gluconate and 22 patients were in the control group receiving mouthwash without zinc. Patients were examined for mucositis on days 3 and 7 after starting methotrexate treatment. Data were analyzed using SPSS 20 software.

**Results:** The incidence of mucositis during treatment with methotrexate was significantly lower in the zinc group than in the placebo group. Results of mucositis severity on the third day of treatment showed that in the study group lower grades of mucositis were observed while higher grades of mucositis were observed in placebo group. In the zinc group, no patient had grade 3 and 4 of mucositis. The rate of nausea and vomiting was significantly lower in the zinc mouthwash group. There was no significant difference in hematological status between the two groups. Fluid nutrition was significantly higher in zinc group but solid nutrition was not statistically significant.

**Conclusion:** Findings showed that the use of zinc mouthwash significantly reduced the incidence, course, and severity of mucositis during chemotherapy.

**Keywords:** mucositis, leukemia, methotrexate, zinc

**Address:** Thalassemia Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, IR Iran

**Tel:** 989166042132

**Email:** dr.naderisorki@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(8): 596 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2021 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

<sup>1</sup> Associate Professor Of Pediatrics Hematology & Oncology, Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Professor of Clinical Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor Of Pediatrics Hematology & Oncology, Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran