

The effect of Licophar on prevention of oral mucositis caused by chemotherapy in cancer patients

Ghaderi B., MD¹, Aghayani Sh., MD², Daneshkhah N., MSc³, Moghimi N., MD⁴

1. Assistant professor, Liver and Digestive Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (Corresponding Author), Tel:+98-87-33664656, Email: bayazidg@yahoo.com.

2. Specialist in Internal Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

3. Instructor, Paramedical Faculty, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

4. Assistant professor, Liver and Digestive Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: Oral mucositis is a common and debilitating complication that can occur after administration of certain chemotherapy drugs. Yet, no preventive therapy has been recommended for this complication. This study aimed to determine the effect of licophar on prevention of chemotherapy-induced oral mucositis.

Methods and method: This was a double blind RCT which was performed in Sanandaj City and included 40 patients with colon and gastric cancer who had received chemotherapy for the first time between 1390 and 1391. 5-FU (FOLFOX4) was prescribed for the patients. Licophar was given to the intervention group, and control group received placebo. The patients were examined for the presence or absence of oral mucositis. Using SPSS.18 software, data were analyzed by descriptive statistics and Mann-Whitney tests, independent T test and chi square.

Results: In our study, 25 patients (62.5%) were male and 15 (37.5%) were female. The mean age of the participants was 53.20 ± 8.77 years and the mean duration of treatment was 5.05 ± 3.15 months. Oral mucositis was not observed in the intervention group, but 35% of the patients in the control group developed this disorder ($p < 0.01$). There were no statistically significant difference between the two groups in relation to age and gender ($p > 0.05$).

Conclusion: Licophar is effective for prevention of oral mucositis induced by chemotherapy.

Keyword: Licophar, Oral mucositis, Chemotherapy.

Received: Jul 14, 2016 **Accepted:** May 1, 2017

بررسی اثر لیکوفار در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی در بیماران

سرطانی

بایزید قادری^۱، شیلا آفایانی^۲، نسرین دانشخواه^۳، نسرین مقیمی^۴

۱. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مولف مسوول)، تلفن ۰۰۸۷۳۳۶۶۳۱۴۵، bayazidg@yahoo.com

۲. متخصص بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۳. مربی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۴. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: موکوزیت دهانی یک عارضه شایع و ناتوان کننده است که بدنبال برخی از داروهای شیمی درمانی ایجاد می شود و تاکنون درمان خاصی جهت پیشگیری از این عارضه پیشنهاد نشده است. این مطالعه به منظور تعیین میزان تاثیر لیکوفار در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی انجام شده است.

روش بررسی: این مطالعه یک کار آزمایشی بالینی RCT دو سوکور است که بر روی بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ و معده در سال ۹۱-۱۳۹۰ که در شهر سنندج برای اولین بار تحت شیمی درمانی قرار گرفتند، انجام شد. حجم نمونه برابر ۴۰ بیمار بود که تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی ۵- فلوئوراسیل (FOLFOX4) قرار گرفتند. به گروه مداخله داروی لیکوفار و به گروه کنترل شبه دارو داده شد و بیماران از نظر وجود یا عدم وجود موکوزیت دهانی تحت نظر قرار گرفتند. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS.18 و با استفاده از آمار توصیفی آزمونهای آماری من ویتنی یو، T تست مستقل و کای دو تحلیل شدند.

یافته ها: در مطالعه انجام شده ۲۵ نفر (۶۲/۵٪) از جمعیت مورد مطالعه مرد و ۱۵ نفر (۳۷/۵٪) زن بودند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۸/۷۷ ± ۵۳/۲۰ سال و میانگین مدت تشخیص درمان ۳/۱۵ ± ۵/۰۵ ماه بود. در گروه مداخله موکوزیت دهانی مشاهده نشد و در گروه شاهد ۳۵٪ دچار موکوزیت دهانی شدند (P=۰/۰۰۴). در دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت (P>۰/۰۵).

نتیجه گیری: لیکوفار در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی موثر می باشد.

کلیدواژه: لیکوفار، موکوزیت دهانی، شیمی درمانی

وصول مقاله: ۹۵/۴/۲۴ اصلاحیه نهایی: ۹۵/۹/۲۲ پذیرش: ۹۶/۲/۱۱

مقدمه

در بیماران مبتلا به سرطان، به دلیل عوارض بیماری و همچنین دریافت داروهای شیمی درمانی، سیستم ایمنی تضعیف می‌گردد. بنابراین بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های موضعی و منتشر می‌باشند (۱)، عفونت‌های دهانی در این بیماران شایع بوده و می‌تواند منجر به عفونت منتشر یا سپتی‌سمی و یا حداقل ایجاد درد و ناتوانی در بیماران به ویژه در هنگام غذا خوردن شود (۲). برای درمان موفقیت آمیز این بیماران، تشخیص صحیح و درمان به موقع ضایعات دهانی یک امر حیاتی است (۱).

استوماتیت یا موکوزیت دهانی، یک عارضه عمومی و ناتوان کننده شیمی درمانی می‌باشد (۳) داروهای شیمی درمانی بر روی سلول‌های سرطانی که تکثیر زیاد و عدم آپوپتوز دارند موثر است، بر همین اساس در سلول‌های طبیعی که دارای رشد سریع هستند مانند پوست و دستگاه گوارش نیز تاثیر می‌گذارند. از نظر کلینیکی تاثیر شیمی درمانی بر مخاط دهان از زمان کوتاهی پس از شیمی درمانی و نهایتاً هفت تا ده روز شروع شده و ممکن است تا دو هفته نیز اتفاق افتد (۴). استوماتیت در ده درصد بیماران دریافت کننده شیمی درمانی کمکی و ۴۰ درصد بیماران دریافت کننده شیمی درمانی اولیه اتفاق می‌افتد (۵). علت استوماتیت پیچیده بوده و در اثر عواملی مثل اینترلوکین 1 نوع، رادیکال‌های آزاد، پروستاگلاندینها، و فاکتور نکروزدهنده تومور نوع (Tumor Necrosis Factor-Alpha) ایجاد می‌شود (۶). استوماتیت از یک قرمزی خفیف (اریتم) آغاز می‌شود و ممکن است به طرف ادم، زخم‌های دردناک، زخم‌های خونریزی دهنده و عفونت ثانویه پیشرفت کند. به علت کاهش سیستم ایمنی در اثر شیمی درمانی ممکن است زخم‌ها در اثر عفونت‌های فرصت طلب عفونی شده و بیماری‌زایی را افزایش دهد (۳). به طوری که کاندیدا در این بیماران به آسانی گسترش یافته که بسیار دردناک بوده و زمانی که به طرف گلو

گسترش می‌یابد، خطرناک می‌شود (۷). همچنین این بیماران چهار برابر بیشتر مستعد سپتی سمی هستند (۴). عدم دریافت غذای کافی به علت استوماتیت ممکن است باعث سوء تغذیه و دهیدراتاسیون بیمار گردد (۳). بطوری که ۷۶ تا ۸۶ درصد بیماران استوماتیتی دارای درد هستند که باعث تغذیه ناکافی می‌شود (۵). استوماتیت در بعضی مواقع به قدری شدید است که به غیر از قطع درمان، نیازمند به بستری نمودن بیمار در بیمارستان می‌باشد (۷).

اثر ضد التهابی قابل ملاحظه‌ای اسید گلیسیریتینیک موجود در شیرین بیان به اثبات رسیده است. این اثر برای ترکیب ۱۸ آلفا گلیسیری تی نیک حتی قوی تر است. وقفه تولید لکوترین و افزایش غلظت cyclic adenosine monophosphat (CAMP) در نوتروفیل‌های پلی موفو- نوکلئر انسان در شرایط آزمایشگاهی به اثبات رسیده است. همچنین ترکیب کاپسیکوم لیکوفار در انسان، از تحریکات مخاطی جلوگیری کرده و التهاب را کاهش می‌دهد (۸). در یک مطالعه متا آنالیز، از مداخلات متعدد انجام شده تنها ده مداخله در پیشگیری و یا کاهش میزان موکوزیت موثر بودند که این موارد شامل: آلتو ورا، آمیفوستین، کرایوتراپی، فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت (G-CSF)، گلوتامین داخل وریدی، عسل، فاکتور رشد کراتینوسیت، لیزر، آنتی بیوتیک پولی میکسین / توبرامایسین / آمفوتریسین (PTA) / Paste / pastille و سوکرافیت می‌باشد (۹).

ایده این طرح از پیشنهادات داده شده مبنی بر موثر بودن لیکوفار بر التهاب مخاط گرفته شده است. این تحقیق برای اولین بار (با توجه به بررسی بانکهای اطلاعاتی موجود) به منظور تعیین میزان تاثیر آن بر پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه یک کار آزمایشی بالینی RCT دو سوکور می باشد که شامل بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ و معده

درجه یک: بدون زخم بوده و اریتم دارد.
 درجه دو: شامل زخمهای کوچک و اریتم می‌باشد ولی فرد توانایی خوردن دارد.
 درجه سه: زخمها وسیع بوده (بیشتر از ۲۵ درصد سطح دهان) و فرد فقط توانایی خوردن مایعات را دارد.
 درجه چهار: زخمها خونریزی دهنده بوده و بیمار قادر به دریافت مایعات و مواد غذایی نیست.
 در صورت بروز عوارضی مانند احتباس آب و سدیم و افزایش دفع پتاسیم، بیمار از مطالعه خارج می‌گردید. در ضمن در طول مطالعه، بیماران از نظر عوارض داروی مورد مداخله تحت مراقبت قرار گرفتند و عوارض ناخواسته‌ای که منجر به قطع درمان می‌گردید، مشاهده نشد. بیماران تا دو هفته بعد از اتمام شیمی درمانی به صورت حضوری از نظر وجود یا عدم وجود موکوزیت تحت بررسی قرار گرفتند.
 تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS.18 و با استفاده از آمار توصیفی برای بدست آوردن فراوانی مطلق و نسبی و میانگین و انحراف معیار و همچنین آزمون آماری من ویتنی یو برای مقایسه شدت موکوزیت دهانی، جهت مقایسه متغیرهای کمی پیوسته از آزمون T تست مستقل و برای تعیین رابطه متغیرهای کیفی اسمی از آزمون کای دو در دو گروه استفاده شد. نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی با آزمون کلموگراف اسمیرونوف یک جامعه تست گردید.

یافته ها

نتایج مطالعه نشان داد که ۲۵ نفر (۶۲/۵ درصد) از جمعیت مورد مطالعه مرد و ۱۵ نفر (۳۷/۵ درصد) زن بودند. میانگین و انحراف معیار جمعیت مورد مطالعه $8/77 \pm 53/20$ سال و میانگین و انحراف معیار مدت تشخیص درمان $3/15 \pm 5/05$ ماه بود. مقایسه میانگین سنی، جنس و مدت زمان تشخیص سرطان در دو گروه مورد مطالعه با $P > 0/05$ تفاوت معنی داری با هم نداشتند.

در سال ۹۱-۱۳۹۰ در شهر سنندج بود که برای اولین بار تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی ۵-فلوئوراسیل (FOLFOX4) قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه سن بین ۲۰ تا ۶۵ سال و معیارهای خروج شامل نوتروپنی، ابتلا به دیابت، داشتن ضایعات مخاطی در دهان، سابقه پرتو درمانی، مصرف داروهای هورمونی (با اثرات استروژنی و آنتی استروژن)، ابتلا به بیماران قلبی-عروقی، عدم رعایت بهداشت دهان، مصرف سیگار و مواد مخدر بود که بر اساس اظهار نظر فرد بیمار و یا معاینه توسط رزیدنت یا پزشک معالج مشخص گردید. با توجه به حجم نمونه در مطالعات کارآزمایی مشابه، حجم نمونه برابر ۴۰ نفر بود که به روش بلوک بندی ۴ تایی در دو گروه مداخله و کنترل به صورت تصادفی قرار گرفتند.

از بیماران رضایت آگاهانه با ارائه توضیحات کامل در خصوص کلیات تحقیق دریافت گردید، سپس به روش تصادفی بلوک بندی ۴ تایی، بیماران در یکی از دو گروه مداخله و کنترل قرار داده شدند.

شرکت بیماران در مطالعه اختیاری بود و آزاد بودند که در هر مرحله از تحقیق از آن خارج شوند. در گروه مداخله از داروی لیکو فار ساخت شرکت گل دارو که حاوی عصاره شیرین بیان، اکالیپتوس، فلفل قرمز، منتول می باشد و شامل قرص مکیدنی ۷۰۰ میلی گرمی که بصورت روزانه هر ۶ ساعت یک قرص ۷۰۰ میلی گرمی به مدت ۵ روز داده می شد. این دوز پیشنهاد شرکت دارو سازی بوده است. در گروه کنترل از شبه دارو که توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه ساخته شده بود (شامل قرص خنثی) به همان مقدار و روش داده شد. دهان بیماران توسط محقق که از نوع داروی دریافتی بیمار بی اطلاع بود، به طور روزانه براساس ابزارهای استاندارد شدت استوماتیت سازمان جهانی بهداشت (WHO) مورد بررسی قرار گرفت.

در این روش استوماتیت از نظر شدت به چهار درجه تقسیم شد:

کشیده است. همچنین از نظر نوع سرطان در دو گروه مورد مطالعه، در گروه مداخله ۵۰ درصد و در گروه شاهد ۴۵ درصد مبتلا به سرطان معده بوده‌اند. جدول ۱ نشان می‌دهد که ۱۰۰ درصد گروه مداخله فاقد موکوزیت دهانی بوده در حالیکه گروه شاهد ۱۵ درصد شدت در حد درجه ۳ داشته‌اند.

سایر نتایج نشان داد که گروه‌های سنی (زیر ۵۰ سال و ۵۰ سال و بیشتر) در دو گروه مورد مطالعه ۸۰ درصد گروه مداخله و ۷۵ درصد گروه شاهد ۵۰ سال و بیشتر سن داشته‌اند و از نظر مدت تشخیص سرطان در دو گروه مورد مطالعه ۳۰ درصد گروه مداخله و ۳۵ درصد گروه شاهد، مدت زمان تشخیص بیماری سرطان آنان بیش از ۶ ماه طول

جدول ۱: توزیع فراوانی شدت موکوزیت دهانی در دو گروه مورد مطالعه

گروه	شدت		جمع	درجه ۴	درجه ۳	درجه ۲	صفر
	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)					
مداخله	۲۰ (۱۰۰/۰)	۰ (۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)
شاهد	۱۳ (۶۵/۰)	۳ (۱۵/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	۱ (۵/۰)	۳ (۱۵/۰)	۳ (۱۵/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)
جمع	۳۳ (۸۲/۵)	۳ (۷/۵)	۴۰ (۱۰۰/۰)	۱ (۲/۵)	۳ (۷/۵)	۳ (۷/۵)	۴۰ (۱۰۰/۰)

جدول ۲ نشان می‌دهد که بین دو گروه از نظر شدت موکوزیت با $P=0/004$ تفاوت معناداری دیده می‌شود و مداخله موثر بوده است.

جدول ۲: مقایسه میزان شدت موکوزیت دهانی در دو گروه مورد مطالعه

گروه	فراوانی (نفر)	میانگین حسابی	میانگین رتبه ای	Mann-Whitney U	Z	P
شاهد	۲۰	۰/۹۵	۲۴/۰			

بحث

موکوزیت دهانی یکی از مشکلات اساسی بیماران تحت شیمی درمانی بوده و بخصوص در رژیم‌های دارویی با بلنومایسین، دوکسوروبیسین، سیکوفسفاماید، متوتروکسات و دانوروبیسین و ۵-فلوئوراسیل دیده می‌شود (۱۰). موکوزیت یک عارضه شایع است، بطوریکه ۱۰ درصد بیماران دریافت کننده شیمی درمانی کمکی، ۴۰ درصد بیماران دریافت کننده شیمی درمانی اولیه، ۸۰ درصد بیماران تحت درمان برای پیوند سلولهای بنیادی و ۱۰۰ درصد بیماران دریافت کننده رادیوتراپی سرگردن به این عارضه گرفتار می‌شوند (۱۱ و ۱۲). مطالعات متعددی جهت پیشگیری و یا درمان موکوزیت دهانی توسط پژوهشگران انجام شده است.

Worthington و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز، که ۱۳۱ مطالعه بر روی ۱۰۵۱۴ نفر را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند، نشان دادند که از مداخلات متعدد انجام شده، تنها ده مداخله در کاهش میزان موکوزیت موثر بود که این موارد شامل: آلتو ورا، amifostine، کرایوتراپی، فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت (G-CSF)، گلوتامین داخل وریدی، عسل، فاکتور رشد کراتینوسیت، لیزر، آنتی بیوتیک پولی میکسین/توبرامایسین/آمفوتریسین (PTA) Paste/pastille و سوکرافیت می‌باشد (۹). شبانلوئی با استفاده از دهان شویه آلپورینول با $P<0/05$ نشان داده که این ماده می‌تواند در پیشگیری از بروز استوماتیت موثر باشد (۱۳). همین نویسنده در مطالعه دیگر (۱۴) از دهان شویه حاوی عصاره گل بابونه جهت پیشگیری از استوماتیت

تحت شیمی درمانی و رادیوتراپی ترکیبی، ترکیب عسل و شیرین بیان تجویز نمودند که به طور معناداری ($P < 0.001$) در پیشگیری از شدت موکوزیت دهانی موثر بود (۲۰). در یک مطالعه متاآنالیز، در رابطه با تاثیر کرایوتراپی در پیشگیری و کاهش موکوزیت دهانی در بیماران با سرطان دستگاه گوارش تحت شیمی درمانی با رژیم ۵-فلوئوراسیل، خطر موکوزیت به ۳۹ درصد کاهش پیدا کرد ($RR=0.61$; 95%CL, 0.52 to 0.72) (۲۱). در پژوهش کویا و همکاران، عسل در پیشگیری و کاهش شدت موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی در بدخیمی‌های خونی اطفال به طور معناداری موثر بود ($P < 0.05$). همچنین عسل در بهبود موکوزیت ایجاد شده بدنبال شیمی درمانی نیز تاثیرگذار بود (۲۲) و از این نظر که در مطالعه ما نیز شدت موکوزیت کمتر بود، با این مطالعات همخوانی دارد. در این راستا لازم است اشاره شود که اثر ضد التهابی قابل ملاحظه-ای توسط اسید گلیسریتینیک موجود در شیرین بیان به اثبات رسیده است. این اثر برای ترکیب ۱۸ آلفا گلیسرین تی نیک حتی قوی‌تر است. وقفه تولید لکوترین و افزایش غلظت Cyclic adenosine monophosphat در نوتروفیل‌های پلی موفونوکلتر انسان در شرایط آزمایشگاهی به اثبات رسیده است. همچنین لیکوفار در انسان، از تحریکات مخاطی جلوگیری کرده و التهاب را کاهش می-دهد (۸). هر چند پژوهشگر تلاش زیادی در جستجوی مطالعات مشابهی انجام داد که از لیکوفار در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی در بیماران سرطانی استفاده کرده باشند، ولی مطالعه‌ای یافت نشد، در نتیجه امکان مقایسه با مطالعات مشابه میسر نگردید که این می‌تواند جزو محدودیتهای این مطالعه باشد. از طرف دیگر چون برای اولین بار از این دارو استفاده شده است، می‌تواند جزو نکات مثبت و قوی این تحقیق محسوب گردد.

ناشی از شیمی درمانی استفاده کرده که با $P < 0.05$ این ماده نیز موثر بوده است. یافته مطالعه ما نیز با $P < 0.01$ نشان داده که استفاده از لیکوفار می‌تواند در پیشگیری از بروز موکوزیت دهانی موثر باشد، بطوریکه در گروه مداخله حتی یک مورد موکوزیت دهانی مشاهده نشد که در مقایسه با مطالعاتی که در بالا به آن اشاره گردید و همچنین مطالعه علیجانی رنانی و همکاران (۱۵) که از عصاره بابونه جهت پیشگیری از استوماتیت ناشی از شیمی درمانی استفاده کرده بودند و با $P < 0.05$ اثر معناداری داشته است، هماهنگ می-باشد. این در حالی است که در مطالعه عشقیار و باطبی (۱۶) که به منظور بررسی شیوع عوارض دهانی در بیماران تحت شیمی درمانی در بیمارستان امام خمینی تهران انجام شده بود، مشخص گردید ۶۶/۲ درصد مبتلا به موکوزیتیس شده‌اند. این امر اهمیت مداخلات پیشگیرانه را به روشنی نشان می‌دهد. در مطالعه دیگری توسط اشک تراب و همکاران (۱۷) که اثر اسانس نعناع را در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی بررسی کرده بودند، در گروه مداخله ۱۵ درصد و در گروه شاهد ۵۰ درصد به موکوزیت دهانی مبتلا شده بودند که با $P < 0.05$ این تفاوت معنادار بوده است که در مقایسه با یافته‌های ما ضمن هماهنگی نشان از آن دارد که لیکوفار موثرتر است. روزن و همکاران، در بیماران با سرطان روده بزرگ متاستاتیک، پالفرمین (فاکتور رشد کراتینوسیت) را جهت پیشگیری از موکوزیت در بیماران تحت شیمی درمانی با رژیم ۵-فلوئوراسیل و لکورین تجویز کردند که در گروهی که پالفرمین دریافت کرده بودند نسبت به گروه دارونما، خطر موکوزیت درجه دو و بالاتر به طور معنی داری ($P < 0.05$) کمتر بود (۱۸) که در مطالعه ما نیز شدت موکوزیت کمتر بود. در پژوهش اسماعیل و همکاران، استفاده از دهانشویه شیرین بیان در کاهش شدت موکوزیت ناشی از شیمی درمانی و رادیوتراپی ترکیبی در تومورهای سر و گردن موثر بود (۱۹). داس و همکاران، در بیماران با سرطان سر و گردن

نتیجه گیری

با توجه به تاثیر لیکوفار در پیشگیری از موکوزیت دهانی، توصیه می‌گردد در رژیمهای شیمی درمانی مبتلایان به سرطان که خطر موکوزیت دهانی زیاد می‌باشد، مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله زحمات و همکاری پرسنل بخشهای شیمی درمانی و انکولوژی بیمارستان توحید سنندج که نهایت همکاری را در اجرای این طرح داشتند، مورد امتنان است.

Reference

- Holland JF, Bast RC. Cancer medicine. 4th ed. [S.L]: Williams & Wilkins, 2007; 3303-30, 3255-62.
- Lee GR, Bithel TC, Foerster J. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1998;1893.
- Kowanko I, Long L, Hodgkinson B, Evans DS. The effectiveness of strategies for preventing and treating chemotherapy and radiation induced oral mucositis in patients with cancer: a systematic review. The Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery, 1998.
- Pico L, Arila A, Vito G, Naccache P. Mucositis: Consequences and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist* 1998; 3:449-51.
- Armstrong JA, McCaffrey R. The effects of mucositis on quality of life in patients with head and neck cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2006 ;10:53-6.
- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 290-315.
- Hicks J, Sugarman L, Sugarman B. Chemotherapy induced mucositis; treatments and potential new therapies. *U.S. Pharmacist* 2003; 28: 1-12.
- Giles FJ, Rodriguez R, Weisdorf D, Wingard JR, Martin PJ, Fleming TR, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of iseganan for the reduction of stomatitis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy. *Leuk Res* 2004; 28: 559-65.
- Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4: CD000978.
- Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23: 921-7.
- Eilers J. When the mouth tells us more than it says-the impact of mucositis on quality of life. *Oncology Supportive Care Quarterly* 2004; 1: 31-43.
- Öhrn K. Oral Health and Experience of Oral Care among Cancer Patients during Radio or Chemotherapy. *Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine*, 2001.
- Shabanloei R, Ahmadi F, Vaez Gharamaleki J, Hajizadeh E, Javadzadeh Y. The effects of allopurinol mouthwash in the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. *Tehran Univ Med J* 2007; 65: 71-6. [In Persian]
- Shabanlouie R, Ahmadi F. Vaez Gharamaleki J, Hajizadeh E, Javadzadeh Y. The effect of chamomile mouthwash in the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. *Journal of Rehabilitation* 2006; 7: 70-5. [In Persian]

15. Alijani Renani H, Keikhai B, Ghadimi Mahani H, Latifi M. Effect of chamomile mouthwash for preventing chemotherapy-induced stomatitis in children. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 21: 19-25. [In Persian]
16. Eshghyar N, Bateby M. The prevalence of chemotherapy side effects of cancerous patients on oral health. *J Dent Med* 2001; 14: 32-7.
17. Ashktorab T, Yazdani Z, Mojab F, Alavi Majd H, Madani H. Preventive effects of an oral rinse Peppermint essence on Z-induced oral mucositis. *Koomesh* 2010; 12: 8-13. [In Persian]
18. Rosen L, Abdi E, Davis ID, Guteil J, Schnell F, Zalberg J, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patient with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5194-200.
19. Ismail AA, Behkete AA, Badria FM, Guemei AA. Licorice in prevention of radiation induced mucositis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 8268.
20. 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; 32:196-9.
21. Spivakovsky S. Oral cryotherapy reduced oral mucositis in patients having cancer treatments. *Evid Based Dent* 2016;17:80.
22. Kobya Bulut H, Güdücü Tüfekci F. Honey prevents oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A quasi-experimental study with a control group. *Complement Ther Med* 2016;29:132-40.