

بررسی اثر دهان شویه کلرهگزیدین ۲٪ در کنترل عوارض دهانی شیمی درمانی

* دکتر مهناز صاحب‌جمعی

** دکتر محمد جهانی

*** دکتر فاطمه خلیلی

چکیده

به منظور بررسی اثر دهان شویه کلرهگزیدین در کنترل عوارض دهانی ناشی از شیمی درمانی تعداد ۱۴۶ بیمار از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه خون بیمارستان دکتر شریعتی که برای اولین، دومین و سومین بار تحت مداوا با یکی از روش‌های شیمی درمانی متداول EBVD، CMF، (5-FU/Lucoverin) قرار می‌گرفتند مورد معاینه و بررسی قرار داده شدند.

بیماران فوق‌بودگروه تقسیم‌گردیدند یک گروه همزمان با شیمی درمانی مصرف دهان شویه کلرهگزیدین و گروه دیگر دارونما (Placebo) را آغاز کرده و به مدت یک هفته ادامه دادند. در نهایت چنین نتیجه گرفته شد که دهان شویه فوق با $P < 0.002$ در کاهش عوارض دهانی شیمی درمانی مؤثر می‌باشد.

مقدمه

سطح دندان و در سطح باکتریها باعث تشدید اثر آن و مانند بیشترش در حفره دهان می‌شود. از طرفی با این روش جذب پروتئین‌هایی را که برای تشکیل پلکسل دندان‌های لازم است را کاهش می‌دهد.

این ماده به علت طبیعت کاتیونیک میل ترکیبی زیادی با دیواره سلولی میکروارگانیسم‌ها داشته و ساختمان سطحی آنها را تغییر می‌دهد، قابل دسترسی است، مقرون به صرفه است. به همین دلیل به مدت ۷ ماه، بیمارانی که جهت شیمی درمانی به درمانگاه خون بیمارستان شریعتی مراجعه می‌کردند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این مدت ۱۴۶ بیمار بررسی شدند.

شیمی درمانی یکی از روشهای درمان بیماران سرطانی است و در عین حال که می‌تواند در بهبودی ضایعه سرطانی مؤثر باشد، عوارض دهانی نیز به همراه دارد. در بین این عوارض، بیماران بیش از همه از التهاب مخاط دهان، خونریزی و عفونت رنج می‌برند و تجویز دارویی که بتواند تا اندازه‌ای از عوارض دهانی داروهای ضدسرطانی بکاهد سبب کاهش درد و رنج بیماران خواهد شد.

ترکیب ۴-۶ کلروفنیل - دی‌گوناید و هگزان Chlorphenyl digunidohexan دارای خواص باکتریو استاتیک برجسته‌ای است. بنابراین کلرهگزیدین یک ماده ضدباکتریایی بسیار مؤثر بازی و مستعد ترکیب با چربی است.

این ماده از نظر شیمیایی یک آلکالین بیوگوانین قوی است که کاتیونیک بوده و از پایداری و دوام زیادی برخوردار است. توانایی کلرهگزیدین برای باندشدن به گروههای آمینونیک در

* دانشیار گروه بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
** استادیار گروه هماتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** دندانپزشک

روش پژوهش

مطالعه به صورت (RCT) Randomized Control Trial (کارآزمایی بالینی) بر روی مبتلایان به انواع سرطان انجام شد. بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه خون بیمارستان شریعتی بطور رندوم به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل بیمارانی می‌شد که به هنگام صبح به منظور شیمی‌درمانی به درمانگاه خون مراجعه می‌کردند و گروه دوم که بعد از ظهر به همین منظور مراجعه می‌کردند. از بین بیماران مراجعه‌کننده به هنگام صبح و بعد از ظهر، بیمارانی را که تحت درمان با یکی از رژیم‌های دارویی EBVD، $(\frac{5-FU}{Lucoverin})$ CMF انتخاب می‌شدند. از آنجایی که بیماران به دفعات مکرر شیمی‌درمانی می‌شدند، از بین افراد انتخاب شده تنها آنهایی را که برای اولین، دومین یا سومین بار درمان می‌شدند را بر می‌گزیدیم. بیماران گروه اول همزمان با آغاز شیمی‌درمانی استفاده از دهان‌شویه کلرهگزیدین ۰.۲٪ را نیز آغاز کرده و به مدت یک هفته آنرا مصرف می‌نمودند. روش استفاده از دهان‌شویه ضمن آموزش به بیماران به صورت مکتوب نیز در اختیار آنان قرار می‌گرفت. درگروه دوم بیماران از محلول آب مقطر که توسط کلم رنگین شده بود، استفاده می‌کردند. طرز تهیه دارونما (Placebo) به صورت ذیل بود:

۱۰۰ گرم کلم به مدت ۶۰ دقیقه به یک لیتر آب مقطر اضافه شده، سپس جهت استفاده بیماران در شیشه‌های دارو ریخته می‌شد. جهت جلوگیری از فاسدشدن دارو به بیماران توصیه می‌شد تا آن را در طول این مدت در یخچال نگهداری کنند. روش استفاده از این دارونما مشابه دهان‌شویه بود. بیماران هر دو گروه همزمان با آغاز شیمی‌درمانی و یک هفته پس از شیمی‌درمانی نیز معاینه می‌شدند. ضمناً بیماران دهان‌شویه کلرهگزیدین را از داروخانه تهیه می‌کردند، اما دارونما توسط محقق تهیه و در اختیارشان قرار می‌گرفت. بیماران باید دوبار در روز، یکبار بعد از صرف صبحانه و یکبار بعد از صرف شام (قبل از خواب) یک قاشق غذاخوری از

این دهان‌شویه را به مدت یک دقیقه در دهان خود نگاه دارند و پس از یک دقیقه دهان‌شویه را خالی کرده، و بدون اینکه دهان را با آب بشویند تا یکساعت از خوردن و آشامیدن امتناع ورزند. کلیه بیماران قبل از مصرف دهان‌شویه و دارونما از نظر وضعیت دهان و دندان مورد معاینه قرار گرفته و برای آنان پرسشنامه مربوط تکمیل می‌شد. متغیرهایی که مورد سؤال واقع می‌شدند عبارت بودند از:

- ۱ - سن بیمار براساس پاسخ فرد مورد پژوهش.
 - ۲ - علت مراجعه بیمار از نظر نوع سرطان و براساس پرونده بیمار
 - ۳ - نوع رژیم دارویی بیمار براساس پرونده وی
 - ۴ - تعداد دفعات مراجعه براساس پرونده بیمار
 - ۵ - استفاده از پروتز و نوع آن
 - ۶ - در صورت مثبت بودن پاسخ سوال ۵ وجود مشکل در رابطه با پروتز سؤال می‌شد
 - ۷ - وضعیت کلی مخاط دهان بیمار
- پس از یک هفته بیماران مجدداً مورد معاینه قرار گرفته و به موارد ذیل توجه می‌شد
- ۱ - احساس سوزش در زبان، مخاط لبها و دهان
 - ۲ - حساسیت نسبت به غذاهای تند
 - ۳ - خونریزی از لثه
 - ۴ - احساس خشکی دهان
 - ۵ - وضعیت کلی مخاط دهان بیمار

با توجه به اینکه اکثر بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه خون بیمارستان شریعتی تحت درمان با رژیم دارویی EBVD، $(\frac{5-FU}{Lucoverin})$ CMF، بودند، میزان تاثیر دهان‌شویه کلرهگزیدین ۰.۲٪ در کنترل ضایعات دهانی این دسته از بیماران مورد بررسی قرار گرفت و از طرف دیگر چون بیماران سرطانی به دفعات مکرر جهت شیمی‌درمانی مراجعه می‌کردند، میزان تاثیر این دهان‌شویه در کنترل ضایعات دهانی بیمارانی که برای اولین، دومین و سومین بار شیمی‌درمانی می‌شدند نیز مورد بررسی قرار گرفت.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، دو گروه مورد پژوهش با یکدیگر مقایسه و میزان تاثیر دهان شویه کلرهگزیدین ۰.۲٪ در کاهش هر یک از مشکلات دهانی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج یافته‌های بدست آمده با استفاده از بسته آماری of data

Statistical analysis (Pachage) و با استفاده از تستهای χ^2 و Mantel و Haenszel تجزیه و تحلیل شدند. در این پژوهش کلاً ۱۴۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند، که از این تعداد ۷۶ تن همزمان با آغاز شیمی درمانی از دهان شویه کلرهگزیدین ۰.۲٪ و ۷۰ نفر از دارونما استفاده کردند. جدول زیر توزیع فراوانی مطلق و نسبی این افراد را نشان می‌دهد.

جدول ۱ - توزیع فراوانی مطلق و نسبی افراد تحت پژوهش بر حسب نوع مداخله

نوع مداخله	تعداد	درصد
کلرهگزیدین	۷۵	۵۲/۰۵
دارونما	۷۰	۴۷/۹۵
جمع	۱۴۶	۱۰۰

۱ - وضعیت بهداشت دهان و دندان بیماران
 ۲ - ترتیب مراجعه بیماران
 ۳ - نوع رژیم دارویی
 ۴ - جنس بیماران
 ۵ - سن بیماران

که طی بررسی و رسم جداول و استفاده از معیارهای آماری مشخص گردید که بین هیچیک از عوامل فوق رابطه معنی‌دار آماری وجود ندارد و این بدان معنی است که در این بررسی عوامل فوق مخدوش‌کننده نیستند.

تصور می‌شد متغیرهایی مثل سن، جنس، وضعیت بهداشت دهان و دندان بیماران، ترتیب مراجعه بیماران و نوع رژیم دارویی بر اثر دهان‌شویه کلرهگزیدین در کاهش عوارض دهانی متعاقب شیمی درمانی تاثیر بگذارند. به همین دلیل اثر مخدوش‌کنندگی آنان مورد توجه و بررسی قرار گرفت. در ابتدای تجزیه و تحلیل آماری رابطه هر یک از فاکتورهای مستقل با دهان شویه کلرهگزیدین تست گردید تا اثر آنها به عنوان یک عامل مخدوش‌کننده مشخص گردد. این فاکتورها عبارت بودند از:

جدول ۲ - توزیع فراوانی التهاب مخاط دهان بر حسب دهان شویه کلرهگزیدین و دارونما در افراد تحت پژوهش

	کلرهگزیدین	دارونما	جمع
مبتلایان به التهاب مخاط دهان	۱۴	۲۹	۴۳
غیرمبتلایان به التهاب مخاط دهان	۶۲	۴۱	۱۰۳
جمع	۷۶	۷۰	۱۴۶
خطر بروز	۰/۱۸۴۲۱۰۵	۰/۴۱۴۲۸۵۷	۰/۲۹۴۵۲۰۵

P = ۰/۰۱

جدول ۳ - توزیع فراوانی کاندید یازیس حاد با غشای کاذب بر حسب دهان شویه کلرهگزیدین و دارونما در افراد تحت پژوهش

	کلرهگزیدین	دارونما	جمع
مبتلایان به کاندید یازیس حاد با غشای کاذب	۳	۱۲	۱۵
غیرمبتلایان به کاندید یازیس حاد با غشای کاذب	۷۳	۵۸	۱۳۱
جمع	۷۶	۷۰	۱۴۶
خطر بروز	۰/۰۳۹۴۷۳۷	۰/۱۷۱۴۲۸	۱۰۲۷۳۹۷

$p = ۰/۰۰۲$

جدول ۴ - توزیع فراوانی کاندید یازیس آتروفیک زیر پروتز بر حسب دهان شویه کلرهگزیدین و دارونما در افراد تحت پژوهش

	کلرهگزیدین	دارونما	جمع
مبتلایان به کاندید یازیس آتروفیک زیر پروتز	۴	۶	۱۰
غیرمبتلایان به کاندید یازیس آتروفیک زیر پروتز	۷۲	۶۴	۱۳۶
جمع	۷۶	۷۰	۱۴۶
خطر بروز	%۵۲۶۳۱۶	۰/۰۸۵۷۱۴۳	۰/۰۶۸۴۹۳۲

$p = ۰/۰۳۲۱۸$

جدول ۵ - توزیع فراوانی التهاب گوشه لب بر حسب دهان شویه کلرهگزیدین و دارونما در افراد تحت پژوهش

	کلرهگزیدین	دارونما	جمع
مبتلایان به التهاب گوشه لب	۳	۱	۴
غیرمبتلایان به التهاب گوشه لب	۷۳	۶۹	۱۴۲
جمع	۷۶	۷۰	۱۴۶
خطر بروز	۰/۰۳۹۴۷۳۷	۰/۰۱۴۲۸۵۷	۰/۰۲۷۳۹۷۳

$p = ۰/۰۳۴۱۶$

جدول ۶ - توزیع فراوانی Median Rhomboid Glossitis بر حسب دهان شویه

	کلرهگزیدین	دارونما	جمع
مبتلایان به MRG	۲	۰	۲
غیرمبتلایان به MRG	۷۴	۷۰	۱۴۴
جمع	۷۶	۷۰	۱۴۶
خطر بروز	۰/۰۲۶۳۱۵۸	۰	۰/۰۱۳۶۹۸۴

$p = ۰/۰۲۶۹۲$

جدول ۷- توزیع فراوانی خشکی دهان بر حسب دهان شویه کلرهگزیدین و دارونما در افراد تحت پژوهش

	کلرهگزیدین	دارونما	جمع
مبتلایان به خشکی دهان	۴	۰	۴
غیرمبتلایان به خشکی دهان	۷۲	۷۰	۱۴۲
جمع	۷۶	۷۰	۱۴۶
خطر بروز	۰/۰۵۲۲۶۳۱۶	۰	۱/۲۷۳۹۷۳

$p = ۰/۰۷۰۶$

جدول ۸- توزیع فراوانی پیگماتاسیون بر حسب دهان شویه و دارونما در افراد تحت پژوهش

	کلرهگزیدین	دارونما	جمع
غیر مبتلایان به پیگماتاسیون	۷۴	۶۹	۱۴۳
مبتلایان به پیگماتاسیون	۲	۱	۳
جمع	۷۶	۷۰	۱۴۶
خطر بروز	۰/۰۲۶۳۱۵۸	۰/۰۱۴۲۸۵۷	۲۰۵۴۷۹

$p = ۰/۰۵۳۱۰$

جدول ۹- توزیع فراوانی تب خال بر حسب دهان شویه کلرهگزیدین و دارونما در افراد تحت پژوهش

	کلرهگزیدین	دارونما	جمع
مبتلایان به تب خال	۲	۶	۸
غیر مبتلایان به تب خال	۷۴	۶۴	۱۳۸
جمع	۷۶	۷۰	۱۴۶
خطر بروز	۰/۰۲۶۳۱۵۸	۰/۰۸۵۷۱۴۳	۰/۰۵۴۷۹۴۵

$p = ۰/۰۱۱۲۶$

از طرفی وقتی میزان تأثیر این دهان شویه را در کنترل التهاب مخاط دهان مورد بررسی قرار دادیم به این نتیجه رسیدیم که در افراد با بهداشت دهانی بهتر، دهان شویه مؤثرتر است.

براساس این بررسی نتیجه می‌گیریم که بین مصرف دهان شویه کلرهگزیدین و بروز التهاب مخاط دهان و کاندیدیازیس حاد با غشای کاذب رابطه معنی‌دار آماری وجود دارد اما بین مصرف این دهان شویه و سایر ضایعات رابطه معنی‌داری وجود ندارد.

بحث

بدنبال بررسی انجام شده به این نتیجه رسیدیم که هر یک از عوامل سن، جنس، وضعیت بهداشت دهان و دندان، ترتیب مراجعه و نوع رژیم دارویی در دو گروه تحت مداخله و بدون مداخله (کنترل) یکسان توزیع شده و روی تأثیر کلرهگزیدین در کنترل ضایعات مخاط دهان تأثیر مخدوش‌کننده نداشته‌اند. و در اینجا می‌توان نتیجه گرفت که دو گروه بطور کاملاً تصادفی انتخاب شده و توزیع این متغیرها در دو گروه یکسان بوده است.

به عنوان مثال وقتی وضعیت بهداشت دهان، سن و جنس بیماران هر یک به طور جداگانه و مستقل در رابطه با میزان تأثیر دهان شویه کلرهگزیدین در کنترل ضایعات دهانی مورد بررسی قرار می‌گیرند، می‌بینیم که دهان شویه به طور یکسان بر مخاط دهان بیماران اثر کرده است.

به همین ترتیب در بیمارانی که تحت درمان با رژیمهای دارویی گوناگونی می‌باشند نیز دهان شویه بطور یکسان عمل می‌کند و مشاهده ضایعات دهانی در رابطه با مصرف بعضی از داروها، دلیل بر تأثیر غیریکسان دهان شویه نمی‌باشد. بلکه دلیل این امر می‌تواند ناشی از چگونگی اثر دارو بر سلولهای مخاط دهان و همچنین میزان تخریب این سلولها و سلولهای مغز استخوان باشد.

همچنین مشاهده بیشتر مشکلات دهانی در افرادی که به دفعات مکرر جهت شیمی‌درمانی مراجعه می‌کنند می‌تواند ناشی از تداوم اثر دارو بر سلولهای مخاط دهان و تخریب این سلولها و سلولهای مغز استخوان و تضعیف سیستم ایمنی این بیماران باشد، نه ناشی از اثر غیر یکسان دهان شویه در این بیماران به همین ترتیب در هر دو جنس مرد و زن، دهان شویه کلرهگزیدین به یک میزان بر مخاط دهان اثر کرده و جنسیت در تأثیر دهان شویه نقش تعیین‌کننده‌ای را دارا نمی‌باشد. در حقیقت مشاهده درصد متفاوتی از ضایعاتی دهانی در مردان و زنان به علت جنسیت آنها نبوده و علت این

امر می‌تواند ناشی از وجود عوامل یا سایر متغیرها باشد. بدنبال مصرف دهان شویه کلرهگزیدین در افرادی که شیمی‌درمانی می‌شدند، میزان ابتلاء به التهاب مخاط دهان کاهش پیدا کرد. یعنی افرادی که کلرهگزیدین مصرف می‌کردند کمتر دچار التهاب مخاط دهان شدند. این مسأله با اثرات دارویی دهان شویه کلرهگزیدین مطابقت دارد. همانطور که می‌دانید این دارو دارای خواص ضدالتهابی بوده و از عود و شدت التهاب مخاط دهان می‌کاهد.

از طرفی وقتی میزان تأثیر دهان شویه کلرهگزیدین را در کنترل التهاب مخاط دهان مورد بررسی قرار دادیم به این نتیجه رسیدیم، افرادی که بهداشت دهانی بهتری داشتند، تأثیر دهان شویه نیز بیشتر بوده است.

همانطوری که می‌دانیم محیط دهان بیمارانی که بهداشت دهانشان ضعیف است غنی از انواع باکتریها و میکروارگانیسمها می‌باشد که به علت فعالیتشان و ترشح توکسین باعث التهاب، ادم و پرخونی می‌شوند. این امر موجب تشدید التهاب مخاط ناشی از مصرف داروهای شیمی‌درمانی می‌شود. از طرفی این دهان شویه دارای خاصیت آنتی‌باکتریال و ضدالتهاب بوده و به سطح بافتهای دهانی همانگونه که به سطح دندانها جذب می‌شود نفوذ کرده و سپس به آهستگی و به فرم فعال آزاد می‌شود. بنابراین چون التهاب مخاط دهان متعاقب شیمی‌درمانی به علت بهداشت دهانی ضعیف تشدید می‌شود، اثر دهان شویه کلرهگزیدین در بیماران با بهداشت دهانی بهتر، بیشتر است.

از طرفی مصرف این دهان شویه میزان ابتلاء به کاندیدیازیس حاد با غشای کاذب را نیز کاهش داد. قبلاً کلرهگزیدین کاهش‌دهنده کلونیزاسیون قارچی نشان داده شده بود و نتیجه بدست آمده در این بررسی نیز تأییدی بر مطالعات قبلی است. مصرف این دهان شویه میزان ابتلاء به کاندیدیازیس آتروفیک زیر پروتز، التهاب‌گوشه لب، Median Rhomboid Glossitis و هرپس لیال را افزایش داده است. احتمال دارد

Summary

The effect of 0.2% chlorhexidine mouth - rinse on the oral complication of chemotherapy

On purpose of surveying the effect of CHx mouth - rinse on controlling of oral complication of chemotherapy, 146 patients of the Hematologic Clinic of Dr Shariati Hospital were examined .

The patients were going to be treated by chemical Agents, for the first, second & third times.

The patients were divided to two definite groups, the first group started to use CHx & the second , placebo for the first week of chemotherapy.

Finally, this experiment resulted in a conclusion that CHx mouth - rinse is totally effective on decreasing oral complication of chemotherapy. $p < 0.002$.

Dr. Mahnaz Sahebamee

Dr. Mohamad Jahani

Dr. Fatemeh Khalili

بدست آوردن این نتایج به دلیل کوچک بودن حجم افراد تحت مطالعه بوده باشد. زیرا به عنوان مثال تنها ۸٪ بیماران دچار کاندیدیازیس اتروفیک زیر پروتز شدند. از طرفی چون این دهان شویه آنتی باکتریال است، بنابراین مصرف آن می‌تواند میزان باکتریهای گرم مثبت و منفی را در محیط دهان کاهش داده و محیط مناسبی را جهت رشد قارچها فراهم کند. از طرفی این ضایعات اکثراً در بیمارانی مشاهده شدند که برای سومین بار شیمی درمانی می‌شدند. بنابراین افزایش بروز این مشکلات را می‌توانیم به تضعیف سیستم ایمنی سلولار ناشی از مصرف داروهای شیمی درمانی در این بیماران نسبت دهیم.

مشاهده پیگماتاسیون دردهان بیماران مصرف‌کننده دهان شویه به علت اثرات جانبی شناخته شده این دارو می‌باشد. در بیمارانی که از دارونما استفاده می‌کردند، خشکی دهان مشاهده نشد. می‌دانیم یکی از ترکیبات اصلی دارونما آب مقطر بود. از طرفی یکی از توصیه‌های ساده ما به بیماران برای رفع خشکی دهان مصرف مکرر آب است. بنابراین می‌توانیم عدم مشاهده خشکی دهان را در این گروه از بیماران به مصرف دارونما نسبت دهیم. نهایتاً دهان شویه کلرهگزیدین در کنترل مشکلات دهانی متعاقب شیمی درمانی مؤثر است. بنابراین می‌توان با اطمینان بالایی پیشنهاد کرد که مصرف همزمان دهان شویه کلرهگزیدین با آغاز شیمی درمانی تاثیر مثبتی در پیشگیری و بهبود ضایعات التهابی دهان و حذف مشکلات دهانی دارد.

قدردانی

بدینوسیله از زحماتی که سرکار خانم دکتر شریعتی در رابطه با رعایت اصول تحقیق و آماری کشیده‌اند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

REFERENCES

1. Bean, Fatt one L. R. Olser R. (1987): The Role of General Dentist in the Treatmend and Mangement of oral Complication of Chemotherapy. *J. General Dentistry* 374, 377.
2. Bechals, Joyston (1992): Prevention of Dental Disease Following Radiotherapy & Chemotherapy. *Int Dent J.* Feb,42(1): 47.53.
3. Emrichls, Carl. W. (1992): Management of Oral Mucositis During Local Radiation & Systemic Chemotherapy, A Study of 98 Patients. *J. Prosthet Dent*, 66(3), 361, 9. Sept
4. Jolkovshy, David. (1990): Clinical and Microbiological Effects of Subgingival & Gingival Marginal Irrigation With Chlorhexidine Glucorate; *J. Periodont*; 61: 663.
5. Lide Ho Heyden, (1976): Effects of Local Application of Chlorhexidine on the Oral Mucosa of the Hamster *J. Periodot Res* 5: 177.
6. Reithen, Grassman, E. Stuzenberger, G.(1986): Sixth Month Study of the Effects of a Chlorbexidine Mouthrinse on Gingivitis in Adult *J. Perio Supple*; 16/33.