

Review Paper

Comparison of Radiation-Induced Mucositis With Multiple Oral Ulcers Based on Iranian Traditional Medicine: A Review Study



Gholamreza MohammadSoltani¹, Simin Hemmati², Mohammad Kamali Nejad³, *Seied Amir Hossein Latifi⁴, Seyed Abdolali Moosavizadeh⁵

1. PhD. candidate in Iranian Medicine, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Department of Radiotherapy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3. Researcher, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4. MD-PhD. in Iranian Medicine, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

5. MD-PhD. in Iranian Medicine, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.



Citation: Mohammad Soltani Gh, Hemmati S, Kamali Nejad M, Latifi S, Moosavizadeh S. [Comparison of Radiation-Induced Mucositis With Multiple Oral Ulcers Based on Iranian Traditional Medicine: A Review Study (Persian)]. Complementary Medicine Journal. 2019; 9(3):3748-3759. <https://doi.org/10.32598/cmja.9.3.3748>

<https://doi.org/10.32598/cmja.9.3.3748>



Article Info:

Received: 17 May 2019

Accepted: 03 Aug 2019

Available Online: 01 Nov 2019

Key words:

Oral Ulcers, Ghola, mucositis, Head and neck cancer, Iranian Traditional Medicine, Iranian Medicine

ABSTRACT

Objective Radiation-Induced Mucositis (RIM) is more common in patients with head and neck cancers. Common medications have not been fully successful in preventing and treating RIM. We can use the potential of Iranian medicine for prevention and oral/topical treatment of these lesions.

Methods In this review study, the keywords of "Mucositis", "Head and Neck Radiotherapy", "Aphthous", and "Mouth Ulcers" (In Persian) were used for searching in books related to Iranian Traditional Medicine (ITM) and in related papers published online and indexed in Scopus, Web of Science and PubMed databases from 1995 to 2018.

Results According to ITM, RIM is mostly similar to a kind of aphthous oral ulcers called Ghola, both of which have the same treatment. For RIM treatment, various strategies for lifestyle modification have been recommended. Furthermore, considering that heat and dryness are the primary causes of RIM occurrence, the plants that cause damp feeling and produce moisture and maintain tissue integrity throughout the body and mouth can be used locally and orally for the prevention and treatment of RIM based on their anti-inflammatory, antioxidant and antibiotic properties.

Conclusion Due to different viewpoints of ITM on health and disease, lifestyle modification and herbal remedies along with therapeutic measures can be effective in controlling RIM.

Extended Abstract

1. Introduction

The prevalence of cancer is rapidly increasing all over the world. Head and neck tumors account for 4% of all malignant cancers [1]. In the United States, about 100000 new cases of head and neck cancers are diagnosed every year [2]. There are many different therapeutic modalities

for the control and treatment of these cancers, one of the most important of which is radiotherapy [3]. Radiation therapy concomitant with chemotherapy can destroy cancer cells by interfering with cell division and reducing cellular half-life [4].

Combined chemotherapy and radiotherapy have the greatest therapeutic effect on the patient, but complications such as oral mucositis are common in these treatments. The incidence of mucositis due to conventional chemotherapy is

* Corresponding Author:

Seied Amirhossein Latifi, MD - PhD.

Address: Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 (913) 3612815

E-mail: seiedalatifi@yahoo.com



about 40%, while in severe chemotherapy, it is about 75%, and in head and neck radiotherapy is about 30%-60%. For combined chemotherapy and radiotherapy, its prevalence is 90% [5]. Different interventions have been recommended for the prevention and treatment of radiotherapy-induced mucositis [11, 7].

These interventions mostly are supportive measures such as oral health, nutritional support, salivary status improvement, pain relief, and local anesthetics (e.g. lidocaine, magnesium with antacid and diphenhydramine, sucralfate), ice sucking, growth hormone, and steroidal and nonsteroidal anti-inflam-

Table 1. Characteristics of radiotherapy-induced mucositis based on Iranian traditional medicine and modern medicine

| Lesion | Color | Depth of Involvement and Odor | With/ Without Membrane | Severity of Pain | Extent of Spread | Associated Symptoms | Causes |
|-----------------------------------|---------------------|---|------------------------|--------------------|--|---|--|
| Radiation-induced acute mucositis | White or red | Involvement of the skin surface, red and odorless | With false membrane | Moderate to severe | From mouth to the bottom of the esophagus | Dryness, reduced saliva and impaired sense of taste | Heat and dryness caused by radiation therapy, salivary gland damage and physical injury |
| Basvar blister | White, red or black | Involvement of the skin surface and odorless | Without membrane | Moderate to severe | Mouth | Warm nose or stomach | Acute bleeding, warm nose, or warm stomach |
| Small purulent blisters | Red | Involvement of the skin surface, non-stinky, and odorless | Without membrane | Severe | Mouth | Red purulent blisters | Blister when becoming purulent |
| Damavi aphthous ulcer | Red | Involvement of the skin surface, non-stinky, and odorless | Without membrane | Severe | From mouth to esophagus and stomach | Warmth, redness and a swollen membrane | Acute bleeding |
| Balghami aphthous ulcer | White | Involvement of the skin surface, non-stinky, and odorless | With swollen membrane | Mild | From mouth to esophagus and stomach | Like painless swelling | Due to the concentration and heat of the heat, the salt moisture salt the balgham remains below the skin |
| Safravi aphthous ulcer | Yellow | Involvement of the skin surface, non-stinky, and odorless | Without membrane | Severe | From mouth to esophagus and stomach | Severe inflammation and bitterness of the mouth | Safravi bleeding |
| Saudavi aphthous ulcer | Black | Involvement of the skin surface, non-stinky, and odorless | Without membrane | Very severe | Wide and deep, from mouth to esophagus and stomach | Dry mouth, black tongue | Acute burning Sauda |
| Phagedenic ulcer | Like aphthous ulcer | Involvement of the skin surface, non-stinky, and odorless | Without membrane | Very severe | Wide and deep, from mouth to esophagus and stomach | High decay, rapid release and bad odor | Sputum from the nose or stomach |





matory drugs, cryotherapy, palifermin, low-level laser therapy, morphine and benzydamine mouthwash [7, 9, 11-13].

The purpose of this study is to compare the radiotherapy-induced mucositis oral ulcers in Iranian traditional medicine and modern medicine. We also review the lifestyle and medications (like mouthwash) recommended by Iranian traditional medicine to treat and prevent mucositis.

2. Materials and Methods

This is a review study. We used all the authentic books of Iranian traditional medicine that were written in Persian or Arabic from the 2nd to 14th centuries, including Canon, Exir-e-Azam, Tibbe-Akbari, Zakhireye Khwarazmshahi, Al-Hawi, Khulasat Al-Tajarob, Sharh Al-Asbab Wa Al-Alamat, Makhzan ul Adviya, and Khulasat ul-Hikmat that mentioned oral diseases. Noor Digital Library was used to study oral ulcers and oral diseases with the present ulcer. The search in these books was done with the keywords of “Dahan” (mouth), “fam” (mouth), “ghala/garhe” (wound), and “varam” (swelling). We also searched PubMed, Web of Science, and Scopus databases using keywords “radiation-induced oral mucositis” and “traditional medicine” for papers published from 1995 to 2018.

3. Results

The pathogenesis of radiotherapy-induced oral mucositis is still unclear. There are five stages involved in the development and recovery of oral mucositis: the inflammatory onset, early epithelial injury, developmental stage, ulcerative stage, and subsequent healing. Each stage results from the direct effect of radiotherapy on the epithelium and the response to cytokines considering the patient's oral bacterial flora status. The radiation on the mucous membrane of the mouth damages the DNA and mucous membrane and results in the release of oxygen free radicals. From the perspective of Iranian traditional medicine, oral ulcers are categorized based on color, depth, odor, pain severity, with/without membrane, the extent of spread, associated symptoms, and their possible causes. Table 1 presents this classification as well as the various characteristics of radiotherapy-induced mucositis.

Based on Iranian traditional medicine, characteristics of radiotherapy-induced mucositis are mostly similar to damavi (bloody) aphthous ulcer and small purulent blisters. Both of these lesions have the same treatment. Various strategies have been recommended for lifestyle modification to prevent and treat these wounds. Because heat, warmth, and dryness can cause mucositis, certain plants that can create cold and wet temperament and maintain tissue integrity

throughout the body and mouth can be used topically and orally for these lesions. These medications can prevent and treat mucositis with their anti-inflammatory, antioxidant and antibiotic properties.

4. Discussion

Given the different views of Iranian traditional medicine on health and disease and the results of various studies, lifestyle modification along with therapeutic measures can be helpful in the treatment of oral mucositis induced by head and neck radiotherapy. One of the limitations of the current study is the lack of studies on therapies for oral mucositis. Also, less attention has been paid to the prevention and treatment of this complication in Iranian traditional medicine. Therefore, it is recommended that various studies be conducted on the efficacy of oral medications and methods mentioned in Iranian traditional medicine resources for the treatment of oral mucositis.

Ethical Considerations

Funding

This article was extracted from a research proposal approved by Traditional and Complementary Medicine Research Center of Arak University of Medical Sciences (Code: 2836).

Authors' contributions

All authors had equally contributed in preparing this article.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Traditional and Complementary Medicine Research Center for their valuable cooperation.

مقایسه موکوزیت ناشی از رادیوتراپی سرطان‌های سر و گردن با انواع زخم‌های دهانی از منظر طب ایرانی و ارائه پیشنهاد‌های درمان دارویی و غیردارویی

غلامرضا محمدسلطانی^۱، سیمین همتی^۲، محمد کامالی‌نژاد^۳، سید امیر حسین لطیفی^۴، سید عبدالعلی موسوی‌زاده^۵

۱. دستیار طب ایرانی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. متخصص رادیوتراپی و اونکولوژی، گروه رادیوتراپی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳. پژوهشگر، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. متخصص طب ایرانی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۵. متخصص طب ایرانی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۷ اردیبهشت ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۱۲ مرداد ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱ آذر ۱۳۹۸

مقدمه: موکوزیت ناشی از رادیوتراپی سر و گردن شیوع بالایی دارد. با وجود این، طب رایج در پیشگیری و درمان این ضایعه کاملاً موفق نبوده است. بنابراین، می‌توان از توان بالقوه طب ایرانی، به منظور پیش‌گیری و درمان خوراکی یا موضعی این عارضه، استفاده کرد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کلیدواژه‌های موکوزیت، رادیوتراپی سر و گردن، قلاع و زخم‌های دهانی در بین کتاب‌های مرجع و معتبر طب سنتی ایران مانند کتاب قانون، ذخیره خوارزمشاهی، الحاوی، خلاصه التجارب، طب اکبری، اکسیر اعظم، خلاصه‌الحکمه و مخزن‌الادویه و همچنین پایگاه‌های اطلاعاتی اسکوپوس، وب‌آو ساینس و پایمد از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۱۸ بررسی شد.

یافته‌ها: با مقایسه زخم‌های دهانی، از دیدگاه طب ایرانی موکوزیت ناشی از رادیوتراپی، بیشترین شباهت بین موکوزیت با قلاع دموی و بثور صغار متفرح است که البته هر دوی این ضایعات، درمان یکسانی دارند. به منظور پیش‌گیری و درمان این زخم‌ها، راهکارهای مختلفی درخصوص اصلاح سبک زندگی توصیه شده است. علاوه بر این، با توجه به سبب گرمی و حرارت و خشکی در ایجاد موکوزیت، گیاهانی که باعث ایجاد خاصیت سردی و رطوبت و حفظ انسجام بافتی در کل بدن و ناحیه دهان می‌شوند، می‌توانند با خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌بیوتیکی به صورت موضعی و خوراکی در پیش‌گیری و درمان موکوزیت استفاده شوند.

نتیجه‌گیری: موکوزیت دهانی بیشترین شباهت را به قلاع دموی داشته و به دلیل دیدگاه متفاوت طب سنتی ایران به مقوله سلامت و بیماری، اصلاح سبک زندگی در کنار تدابیر درمانی در کنترل موکوزیت ناشی از رادیوتراپی سر و گردن می‌تواند راهگشا باشد.

کلیدواژه‌ها:

زخم‌های دهان، قلاع، موکوزیت، سرطان سر و گردن، طب ایرانی، طب سنتی ایران

مقدمه

دارد، ولی عوارضی از جمله موکوزیت^۱ دهانی نیز در این گونه درمان‌ها، خیلی بیشتر است. میزان بروز موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی معمول، حدود ۴۰ درصد است و در شیمی‌درمانی شدید حدود ۷۵ درصد است و در رادیوتراپی سر و گردن حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد است و در رادیوتراپی هم‌زمان با شیمی‌درمانی ۹۰ درصد است [۵].

درد ناشی از موکوزیت ناتوانی فرد مبتلا به سرطان را افزایش می‌دهد و نیاز به مسکن‌های ضددرد را افزایش می‌دهد، تا جایی که در بعضی از موارد، فرد به دلیل ناتوانی در غذاخوردن نیاز به تغذیه وریدی پیدا می‌کند موکوزیت‌های شدید، ممکن است

میزان سرطان به طور روزافزون و سریع، هر سال در دنیا در حال افزایش است. سرطان‌های سر و گردن حدود چهار درصد سرطان‌های بدخیم را تشکیل می‌دهند [۱]. در ایالات متحده هر سال حدود ۱۰۰ هزار مورد جدید سرطان سر و گردن تشخیص داده می‌شود [۲]. شیوه‌های درمانی متعدد و مختلفی برای کنترل و درمان این سرطان وجود دارد، که یکی از مهم‌ترین این شیوه‌ها، رادیوتراپی است [۳]. رادیوتراپی همراه با شیمی‌درمانی هم‌زمان، با مکانیسم مداخله در تقسیم سلولی و کاهش نیمه‌عمر سلولی، باعث تخریب سلول‌های سرطانی می‌شود [۴]. درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و رادیوتراپی بیشترین تأثیر درمانی را برای بیمار

1. Mucositis

* نویسنده مسئول:

دکتر سید امیر حسین لطیفی

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل.

تلفن: ۳۶۱۲۸۱۵ (۹۱۳) ۰۹۸

پست الکترونیکی: seiedalatifi@yahoo.com

به قانون، اکسیر اعظم، طب اکبری، ذخیره خوارزمشاهی، الحاوی، خلاصه التجارب، شرح الاسباب و العلامات، مخزن الادویه و خلاصه الحکمه اشاره کرد. همچنین برای بررسی زخم‌های دهانی و بیماری‌های دهان که در آن قرحه (زخم) وجود دارد، از نرم‌افزار کتابخانه جامع طب سنتی و اسلامی نور استفاده شد. جست‌وجو با واژه‌های دهان، فم، قلاع، قرحه، ورم انجام شد. همچنین در این مطالعه پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد، وب‌آو ساینس و اسکوپوس با کلیدواژه‌های Tradi-radiation-induced oral mucositis، Traditional Medicine از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۱۸ بررسی شدند.

اطلاعات به‌دست‌آمده از منابع طب ایرانی در مورد انواع ضایعات زخمی دهانی با اطلاعات به‌دست‌آمده در منابع علمی طب نوین در مورد موکوزیت ناشی از رادیوتراپی سرطان‌های سر و گردن مقایسه شدند. سپس با توجه به نتیجه حاصل از این مقایسه و با توجه به اصول درمان طب ایرانی، توصیه‌هایی که جهت اصلاح سبک زندگی برای پیش‌گیری و درمان زخم‌های حار دهان (دسته‌ای از زخم‌های مخاط دهان شامل آفت صغری و خونی و بثور متقرح صغری) وجود دارد، بررسی شد. در همین زمینه، انواع مفرد‌های کاربرد از منظر طب ایرانی برای درمان قلاع دموی همراه با مزاج دارو و بخش و شکل مورد استفاده و بعضی از تأثیرات دیگر دارو معرفی شدند.

یافته‌ها

سبب‌شناسی موکوزیت از نظر طب جدید

پاتوژن استوماتیت ناشی از رادیوتراپی هنوز به طور کامل مشخص نیست. پنج مرحله برای ایجاد استوماتیت و ترمیم آن ذکر شده است که شامل فاز شروع التهابی، آسیب اولیه اپی‌تلیالی، مرحله توسعه، مرحله اولسراتیو و سپس ترمیم است. هر مرحله نتیجه اثرات مستقیم ناشی از رادیوتراپی بر روی اپیتلیوم و واکنش ناشی از سایتوکین‌ها با توجه به وضعیت فلور باکتریال دهانی بیمار است. اثر تابش اشعه بر روی سلول مخاطی دهان باعث آسیب DNA و سلول مخاطی شده و منجر به آزاد شدن رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود.

فاز التهابی در مدت کوتاهی بعد از رادیوتراپی شروع می‌شود. سایتوکاین‌های ترشح‌شده از بافت اپی‌تلیالی عبارتند از فاکتور نکروز تومورال^۲ که باعث آسیب بافتی می‌شود و همچنین اینترلوکین ۶^۳ و اینترلوکین ۱^۴ که باعث پاسخ التهابی می‌شود. به دنبال فرایند التهاب و صدمه بافتی، فاز زخمی و عفونی روی می‌دهد. مرحله زخمی مسیری برای ورود میکروب می‌شود که سبب عفونت موضعی و سیستمیک است. میکروب‌های مقیم

باعث تغییر برنامه درمانی و عفونت ثانویه و حتی کاهش امید به زندگی بیمار شود. همچنین موکوزیت ممکن است باعث شکایاتی از قبیل تهوع، استفراغ، کاهش وزن و کاهش کیفیت زندگی در اثر بی‌خوابی، بی‌اشتهایی و کاهش وزن شود این عارضه هزینه زیادی نیز دارد و برآورد می‌شود که موکوزیت ناشی از رادیوتراپی برای هر بیمار ۱۷۰۰ دلار هزینه دارد [۶-۱۰].

مداخلات مختلفی بر اساس گایدلاین‌های مختلف برای پیشگیری و درمان موکوزیت ناشی از رادیوتراپی توصیه شده است [۷، ۱۱]. این مداخلات بیشتر شامل اقدامات حمایتی مانند تسکین درد، حمایت تغذیه‌ای و بهبود وضعیت بزاقی است این توصیه‌ها و مداخلات شامل رعایت بهداشت دهان و دندان، حمایت تغذیه‌ای، بهبود وضعیت بزاقی فرد، تسکین درد و بی‌حس‌کننده‌های موضعی (لیدوکائین، منیزیم همراه با آنتی‌اسید و دیفن هیدرامین، سوکرافات)، مکیدن یخ، هورمون رشد و ضدالتهاب‌های استروئیدی و غیراستروئیدی، کرایوتراپی، هورمون رشد انسانی، پالفرمین، لیزر کم‌انرژی، مورفین و دهان‌شویه بنزیدامین است [۷، ۹، ۱۱، ۱۲، ۱۳].

با وجود درمان‌های متعدد مطرح‌شده برای این عارضه، درمان واحد تأییدشده‌ای که به طور کامل عوارض موکوزیت را کاهش دهد، وجود ندارد، بعضی از داروهای موجود تأثیر درمانی قابل قبولی نداشته و گاهی عوارض جانبی نیز داشته است [۱۴، ۱۵]. با در نظر گرفتن اهمیت موضوع برای بیماران ضروری است که بهترین درمان را با کمترین عوارض جانبی برای پیشگیری و درمان بیماران در نظر بگیریم [۱۵]. راهکارهای مختلف درمانی برای کمک به حل این معضل بررسی شده‌اند. یکی از این راهکارها، استفاده از مواد طبیعی (به طور ویژه به منظور کاهش شدت موکوزیت) و راهکارهای طب ایرانی است. تاکنون ترکیبات طبیعی مختلفی از جمله کورکومین، آویشن، عسل، سیلیمارین، میخک، لیکوفار، ژل آلورا، موم عسل و فلفل استفاده شده است که همگی به صورت دهان‌شویه برای درمان موکوزیت استفاده شده‌اند [۴، ۷، ۱۵-۲۲].

در این مقاله با توجه به اهمیت موضوع، هدف این است که به مقایسه موکوزیت ناشی از رادیوتراپی و زخم‌های دهانی از نظر طب ایرانی و طب نوین بپردازیم. همچنین شیوه زندگی و داروهای توصیه‌شده از سوی طب ایرانی را، که بتواند برای درمان و پیش‌گیری از موکوزیت به صورت دهان‌شویه و خوراکی مؤثر باشد، عنوان، بررسی و اصلاح کنیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مروری است. در این مطالعه کتاب‌های معتبر طب سنتی ایران بررسی شده‌اند که طی قرون دوم تا چهاردهم هجری به زبان فارسی و عربی نگاشته شده‌اند و مبحث بیماری‌های دهان را در خود داشتند. از جمله این کتاب‌ها می‌توان

2. TNF- α

3. IL-6

4. IL-1

سبب‌شناسی ضایعات زخمی دهان از دیدگاه طب سنتی

اصلی‌ترین زخم‌های دهانی قلاع است، که بر اساس ماده به‌وجودآورنده آن، به چهار نوع تقسیم می‌شود [۲۴، ۲۵]. اگر مزاج ماده به‌وجودآورنده آن، خون باشد، ضایعه گرم و ملتهب است. اگر ماده به‌وجودآورنده آن، بلغم باشد، ظاهر سفید دارد. و اگر ماده به‌وجودآورنده آن سودا باشد، زخم، مایل به سیاه است. ماده به‌وجودآورنده بثور متقرح هم مانند قلاع دموی، خون حاد، همراه با اندکی صفرا است. اگر ماده به‌وجودآورنده ضایعه تیز و محرک و خورنده باشد، به طوری که ضایعه زخمی به‌سرعت گسترش یابد، آکله است [۲۴، ۲۵، ۲۸].

مقایسه موکوزیت ناشی از رادیوتراپی سرطان‌های سر و گردن با زخم‌های دهانی

زخم‌های دهانی از دیدگاه طب ایرانی با توجه به رنگ، عمق درگیری زخم، میزان بو، غشاءدار بودن یا بدون غشاء بودن، میزان

در سطح زخم خود باعث تقویت مکانیسم التهاب می‌شود. بدین ترتیب یک سیکل معیوب سیتوکاین‌های القاشده توسط آسیب ایجاد می‌شود. مرحله نهایی یا بهبود، از طریق پیام‌های ماتریکس خارج‌سلولی ایجاد می‌شود که سبب پرولیفراسیون سلول‌های اپیتلیوم و پایداری دوباره سد مخاطی می‌شود [۱۰، ۲۳].

انواع ضایعات دهانی زخمی از نظر طب ایرانی

با توجه به اهمیت ضایعات زخمی دهانی در طب ایرانی، این زخم‌ها در ذیل سه عنوان آمده‌اند: قلاع، بثور متقرح صغار، آکله [۲۴-۲۶]. قلاع نوعی از زخم است که سطح زبان و دهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و گاهی می‌تواند غیر از بافت دهان، به بافت مری هم گسترش یابد. ضایعه بثور متقرح صغار، همان ضایعه بثور زخمی شده است و از نظر شکل و سایر خصوصیات ظاهری مانند قلاع است و نهایتاً به قلاع دموی تبدیل می‌شود. آکله نوعی از زخم متعفن و بدبو است که به لایه‌های داخلی بافت دهان نفوذ می‌کند و تمام وسعت دهان را فرا می‌گیرد [۲۴، ۲۵، ۲۷].

جدول ۱. خصوصیات انواع ضایعات زخمی دهانی و موکوزیت ناشی از رادیوتراپی، بر اساس منابع طب نوین و طب ایرانی

| ضایعه | موکوزیت حاد ناشی از رادیوتراپی | بثور | بثور متقرح صغار | آفت دموی | آفت بلغمی | آفت صفراوی | آفت سوداوی | آکله |
|---------------------------|---|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|--|--|
| رنگ | سفید یا قرمز | سفید، سرخ یا سیاه | سرخ | سرخ | سفید | زرد | سیاه | شبیه قلاع |
| عمق درگیری زخم و میزان بو | برآمده از سطح جلد و قرمز و بدون بو | سطح جلد بدون بو | برآمده از سطح جلد و غیرمتعفن بدون بو | برآمده از سطح جلد و غیرمتعفن بدون بو | برآمده از سطح جلد و غیرمتعفن و بدون بو | برآمده از سطح جلد و غیرمتعفن و بدون بو | برآمده از سطح جلد و غیرمتعفن و بدون بو | فرو رفته از سطح جلد و بسیار و بدبو و متعفن |
| غشاء | گاهی غشای کاذب | بدون غشاء | بدون غشاء | بدون غشاء | غشای متورم و منتفخ | بدون غشاء | بدون غشاء | بدون غشاء و بدون غشای |
| میزان درد | متوسط تا شدید | خفیف تا شدید | شدید | شدید | کم | شدید | خیلی شدید | خیلی شدید |
| سطح گسترش | وسیع، از دهان تا پایین مری | دهان | دهان | دهان تا مری و معده | وسیع و عمیق از دهان تا مری و معده | وسیع و از دهان تا مری و معده | وسیع و عمیق از دهان تا مری و معده | وسیع و عمیق از دهان تا مری و معده |
| علائم همراه | خشکی و کاهش بزاق و اختلال حس چشایی | علائم گرمی دماغ یا گرمی معده | بثور متقرح قرمز رنگ | گرمی و سرخی و برآمدگی غشاء دهان | شبیه ورم رخو | التهاب شدید و تلخی دهان | خشکی دهان، سیاهی زبان | فساد زیاد، انتشار سریع و بوی بد |
| اسباب | حرارت و خشکی ناشی از پرتودرمانی، آسیب غدد بزاقی و آسیب‌های فیزیکی | خون حاد یا گرمی دماغ یا گرمی معده | همان بثور هنگامی که متقرح شود | خون حاد | بلغم مالح | خون صفراوی | سودای حاد محترق | خلط غرض لئاع حریف اکال از دماغ یا معده |

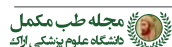
بثور متقرح: ضایعه پوسته‌ای شکل که زخمی شده است.

بثور: نوع ضایعه دهانی که در آن مخاط دهان پوسته پوسته می‌شود.

جدول ۲. مفرده‌های پرکاربرد در طب ایرانی در درمان قلاع دمووی و بثور متقرح صفار

| گیاه | نام علمی | مزاج | بخش استفاده شده | فرم استفاده شده | تأثیر طب ایرانی |
|------------|----------------------------|---|--|---|---|
| بارهنگ | <i>Plantago major linn</i> | سرد و خشک | دانه | مضمضه و شربت لعاب دانه | مؤثر در بهبود زخم، اورام، سوختگی، هموپتیزی، آسم |
| گلنار | <i>Punica granatum</i> | دوم سرد و خشک و قابض | گل | مضمضه | استحکام دندان و لثه و بدبویی دهان، بهبود زخم‌ها |
| گل سرخ | <i>Rosa damascene</i> | مرکب القوی اول سرد و دوم خشک | گلبرگ | ذرور | التیام زخم‌ها جهت تقویت لثه بهبود آفت مقوی قوی و ارواح و مفرح |
| پنیرک | <i>Malva sylvestris</i> | سرد و تر | گل برگ و دانه | مضمضه و شربت لعاب برگ و دانه | مؤثر در بهبود اورام مفید در بهبود ذات الریه (صاف کننده و پاک کننده ریه‌ها) خلط‌آور، اثر ضد سرفه |
| کافور | <i>Cinnamomum camphora</i> | سوم سرد و خشک با قوت ارضیت و ناریت و هوائیت | صمغ | غرغره | مؤثر در بهبود قلاع مؤثر در بهبود اورام بهبود جراحات سخت و زخم‌ها |
| گاوزبان | <i>Echium amoenum</i> | اول گرم و تر | برگ | ذرور سوخته برگ آن | مفرح و مقوی ارواح و حرارت غریزی و اعضای رئیس |
| شیرین بیان | <i>Glycyrrhiza glabra</i> | گرم و خشک با رطوبت غریه | ریزوم | ذرور سوخته آن | بهبود آسم و تنگی نفس و گرفتگی صدا |
| گشنیز | <i>Coriandrum sativum</i> | مرکب القوی و سرد و خشک | برگ و تخم | مضمضه جوشانده در سرکه سنون برگ | خواب‌آور مانع صعود بخارات به مغز مقوی معده |
| هلبله | <i>Terminalia chebula</i> | اول سردوخشک با قوت قفایضه | میوه | مضمضه جوشانده در سرکه | تقویت لثه و دندان مقوی حافظه |
| سرکه | <i>vingar</i> | مرکب القوی و سرد و خشک | به عنوان مبدرق و نفوذدهنده داروها به عضو | سرد و خشک | سریع‌النفوذ و رساننده قوه ادویه به اعضا محرک اشتها بهبود سینوزیت و گرفتگی بینی سنگینی گوش |
| طباشیر | <i>Bambusa arundinacea</i> | دوم سرد و خشک | صمغ | ذرور و شرباً | مؤثر در تپش قلب مؤثر در بهبود بی‌قراری و اضطراب |
| عدس | <i>Lens esculenta</i> | معتدل در حرارت و دوم خشک | دانه | ذرور سوخته غرغره آب طبیح آن | بهبود قلاع دهان تحلیل اورام تسکین اوجاع |
| خرقه | <i>Portulaca oleracea</i> | سرد و تر با اندک قوت قبض | دانه و برگ | مضمضه و شربت لعاب دانه (خوراکی) ذرور برگ آب برگ | بهبود قلاع بهبود هموپتیزی بهبود ورم تسکین عطش |
| به‌دانه | <i>Cydonia oblonga</i> | دوم سرد و تر با قوت قایضه | دانه | مضمضه و شربت لعاب دانه | مؤثر در بهبود زخم‌های بدخیم ملین، مؤثر در بهبود خشکی گلو صاف کننده نای مؤثر در رفع عطش اثر ضدسرفه |

| گیاه | نام علمی | مزاج | بخش استفاده شده | فرم استفاده شده | تأثیر طب ایرانی |
|------------|-------------------------------------|---|-----------------|---------------------------------|--|
| اسفرزه | <i>Plantago psyllium</i> | سرد و تر | دانه | مضمضه و شربت لعب دانه | مؤثر در بهبود اورام صاف کننده ریه ها مؤثر در رفع عطش مؤثر در بهبود تب |
| ختمی | <i>Althaea officinalis</i> Linn. | سرد و تر | برگ | مضمضه و شربت لعب برگ | ملین، مؤثر در بهبود اورام اثر ضد سرفه، خلط آور مؤثر در بهبود هموپیتری مؤثر در بهبود ذات الریه (صاف کننده ریه ها و گلو) |
| کتان | <i>Linum usitatissimum</i> | گرم و خشک | دانه | مضمضه و شربت لعب دانه | اثر ضد درد مؤثر در بهبود اورام اثر ضد سرفه |
| تخم مرو | <i>Salvia macrosiphon</i> Boiss | گرم و خشک | دانه | مضمضه و شربت لعب دانه | مؤثر در بهبود زخم مؤثر در بهبود اورام |
| عناب | <i>Ziziphus jujuba</i> | معتدل در حرارت و برودت، مایل به رطوبت | میوه | ذرور و برگ خشک نرم کوبیده آن | مؤثر در بهبود گرفتگی صدا مؤثر در بهبود آسم و سرفه |
| حنا | <i>Lawsonia alba</i> | مرکب القوی مایل به سردی و دوم خشک | برگ | مضمضه با عصاره، ضماد برگ خشک | مؤثر در بهبود سردرد مؤثر در بهبود سنگ کلیه |
| غوره | <i>Vitis vinifera</i> | دوم سرد و خشک | میوه نارس | مضمضه جوشانده در سرکه | مؤثر در بهبود بواسیر مؤثر در بدبویی عرق |
| عنب الثعلب | <i>Solanum nigrum</i> | دوم سرد و خشک | میوه | مالیدن عصاره | مؤثر در بهبود اورام دهان مؤثر در بهبود دل پیچه |
| سماق | <i>Rhus coriaria</i> | دوم سرد و خشک | پوست میوه | مضمضه جوشانده در سرکه | مؤثر در تقویت معده مؤثر در بهبود اسهال مؤثر در قطع ایستاکسی |



مرکب القوی: دارویی که از چند جزء تشکیل شده و این اجزا دارای مزاج مختلفی از یکدیگر هستند و اختلاط اجزای آن دارای استحکام نیست، بلکه سست و رخو است. به همین دلیل به محض ورود به بدن این، اجزا آثار متفاوتی بر بدن دارند.

تدابیر

بر اساس متون طب سنتی ایران، وظیفه اصلی طبیب، حفظ تندرستی و سلامتی قبل از بروز و ظهور بیماری است و تحقق آن منوط به اصلاح سته ضروریه (اصول ششگانه زندگی سالم) است. در صورت بروز بیماری نیز قدم اول درمان تدابیر است. تدبیر، دخل و تصرف و به اعتدال رسانیدن شش اصل آب و هوا، خوردنی و آشامیدنی ها، خواب و بیداری، حرکت و سکون، استفراغ و دفع و اعراض نفسانی است [۲۹، ۳۰].

یکی از مهم ترین اصول شش گانه که بیشترین امکان دخل و تصرف در آن توسط فرد وجود دارد، اصل «خوردنی ها و آشامیدنی ها» است [۳۲]. برای موکوزیت با توجه به حرارت و حدت القاشده چپن رادیوتراپی سر و گردن، تدابیر شامل استفاده از مواد غذایی مرطوب (رطوبت زا) مانند ماءالشعیر، برنج پخته شده با شیر، ماهی تازه، گوشت بز، غذاهایی که با کدو، اسفناج و

درد، سطح گسترش، علائم همراه و نهایتاً علت احتمالی ایجاد زخم تقسیم می شوند. این تقسیم بندی به همراه ویژگی های مختلف موکوزیت ناشی از رادیوتراپی در جدول شماره ۱ آورده شده است [۴۲-۶۲، ۸۲-۹۳].

پیشگیری و درمان موکوزیت ناشی از رادیوتراپی و زخم های دهانی حار (قلاع دمو)

در طب سنتی ایران درمان و پیشگیری از بیماری ها از سه جنبه اصلی تشکیل شده است؛ اول: تدابیر (تغییرات شیوه زندگی) است. دوم: استفاده از مفردات (داروهای ساده) است و بعد از آن استفاده از مرکبات (فرمولاسیون های دارویی) شامل دو یا تعداد بیشتر از مفردات است. سوم: استفاده از اعمال یدآوری است [۲۴، ۲۵].

و کمتر از آکله دارند [۲۴، ۲۵]. کمترین شباهت از لحاظ سبب، (بر اساس دو سبب حرارت و خشکی)، بین این ضایعات و آفت بلغمی بوده و از لحاظ بو و رایحه کمترین شباهت را با آکله دارند. علائم همراه در این ضایعات، کمترین شباهت را به قلاع سوداوی و صفراوی و آکله (سیاهی زبان و تلخی دهان) دارد [۲۴، ۲۵]. بنابراین، موکوزیت از لحاظ سبب، رنگ، وسعت و میزان درگیری و سایر شاخص‌ها، بیشترین شباهت را به قلاع دموی و بثور متفرح صغار و آکله دارد. آکله نوعی زخم خورنده و فرورونده در عضو بدبو و متعفن است. در کتاب اکسیر اعظم آمده است: هنگامی که بثور دموی متفرح شود، تبدیل به بثور متفرح صغار می‌شود که اکثراً به قلاع دموی تبدیل می‌شود [۲۴، ۲۵].

در جدول شماره ۲، تدابیر و درمان‌های دارویی برای این نوع زخم‌ها ذکر شد. در میان داروهای ذکر شده در بخش نتایج، بیشترین شکل استفاده از این داروها به صورت دهان‌شویه و مضمضه و خوراکی است. داروهای با مزاج گرم، با خاصیت نضج و تحلیل، خاصیت آنتی‌بیوتیکی و آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی داشته و داروهای با مزاج خشک، باعث خشک کردن مواد و تقویت عضو می‌شوند. داروهای با مزاج سرد، با خاصیت قبض و پاک‌کنندگی موجب تنظیم سیستم ایمنی شده و آنتی‌اکسیدان هستند و داروهای با مزاج تر با خاصیت رطوبت‌دهی و جلوگیری از تفرق اتصال و ایجاد شقاق در عضو به حفظ قوام عضو کمک می‌کنند [۲۴، ۳۳، ۳۴، ۳۶].

دسته‌ای از این گیاهان مانند گلنار، گشتیز، کافور، هلیله، سماق، غنبلثعلب، طباشیر، حنا و غوره مزاج سرد و خشک همراه با خاصیت قبض دارند. این گیاهان موجب پاک‌سازی عضو از مواد ایجاد قبض و تقویت و ایجاد قوام و تعدیل مزاج عضو ملتهب و حار و همچنین تنظیم سیستم ایمنی می‌شوند. دسته‌ای دیگر از این گیاهان مانند آویشن، شیرین بیان مزاج گرم و خشک دارند. این گیاهان باعث تحلیل و پاک‌سازی عضو از مواد می‌شوند و خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی و آنتی‌بیوتیکی دارند [۲۴، ۳۳].

طب سنتی توجه ویژه‌ای به مزاج بیماری‌ها داشته و یکی از شاخص‌های اصلی برای تعیین نوع درمان، سوءمزاج بیماری است که به طور معمول درمان به ضد، در این خصوص اثربخشی خوبی دارد. با توجه به سبب حرارت و حدت موکوزیت و آسیب سلولی و تفرق اتصال بافت پوششی دهان و متعاقب آن التهاب و تجمع مواد و نهایتاً ایجاد عفونت در حفره دهان، می‌توان از مفرداتی با مزاج سرد و خاصیت قبض جهت پیشگیری و درمان استفاده کرد. در این خصوص خوردن غذاها و میوه‌های مرطوب، خواب و استراحت کافی و پرهیز از خوردن غذاهای تند و تیز، گرما، حرارت خورشید و استرس‌های روحی و روانی از چند روز قبل و همزمان با رادیوتراپی احتمالاً نقش مهمی در پیشگیری و کاهش تظاهرات بالینی موکوزیت دارد [۲۴، ۳۱]. در خصوص درمان دارویی با توجه به پیش‌فرض ذکر شده،

خرفه است. بهترین میوه برای بیماران در طی رادیوتراپی، بادام، انجیر، انگور، هلو و باقلای تازه است. پرهیز از مصرف ترشیجات، شوربجات، ادویه‌جات تند و تیز، داشتن خواب و استراحت کافی، اجتناب از حرکت شدید و افراطی، ورزش شدید و خرفه و شغل و فعالیت و راه رفتن در معرض گرما و نور خورشید، اجتناب از اعراض نفسانی (استرس‌های روحی و روانی) مانند خشم، غم و اندوه و ترس بیش از حد هم از دیگر مواردی است که در بخش تدابیر بحث می‌شود [۲۵، ۲۶، ۳۱].

مفردات استفاده‌شده در درمان و پیش‌گیری از موکوزیت و قلاع دموی

باتوجه به منابع مختلف طب ایرانی، انواع مفرده‌های پرکاربرد از منظر طب ایرانی در جدول شماره ۲ آورده شده است [۲۴، ۲۵، ۳۳، ۳۴].

هر کدام از این مفرده‌ها که در جدول شماره ۲ ذکر شد، مزاج گرم و خشک و سرد و خشک و سرد و تر دارند. قسمت‌های مختلف این گیاهان شامل برگ، دانه و میوه جداگانه یا با هم در درمان استفاده می‌شود. گیاهانی از قبیل بارهنگ، خطمی، پنیرک، اسفرزه، خرفه، مرو، کتان، به‌دانه مزاج سرد دارند و جزء گیاهان لعاب‌دار هستند. داروهای لعاب‌دار می‌توانند به طور مشترک برای درمان بثور متفرح صغار و قلاع‌های دهانی مفید باشد. عمدتاً قسمت دانه یا برگ این گیاهان لعاب دارد. لعاب این گیاهان خاصیت رطوبت‌بخشی دارد و به صورت خوراکی و موضعی استفاده می‌شود، مصرف لعاب به صورت جداگانه یا همراه با گیاه و حتی مصرف خام گیاه، دارای خاصیت نضج و تحلیل و قبض و پاک‌سازی مواد از کل بدن و ترمیم‌کنندگی زخم است. خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی و آنتی‌بیوتیکی و تنظیم سیستم ایمنی این گیاهان نیز از نظر طب نوین تأیید شده است [۲۴، ۳۳-۳۸].

بحث

ازجمله عوارض رادیوتراپی سرطان‌های سر و گردن با توجه به گرمی و خشکی و حرارت ناشی از تابش اشعه به بافت‌های سالم اطراف ناحیه سرطان، آسیب ارتباطات سلول‌های بافت پوششی سالم دهان و ایجاد التهاب و زخم و نهایتاً ایجاد زخم عفونی حفره دهان است [۱۰، ۲۳].

حکمای طب ایرانی در کتب مختلف این طب، زخم‌ها و ضایعات را بر اساس اسباب، شکل، وسعت، عمق درگیری، رایحه و میزان عفونت تقسیم‌بندی کرده‌اند. رنگ ضایعات موکوزیت، بیشترین شباهت را به بثور متفرح صغار و قلاع دموی و آکله دارد. عمق درگیری این ضایعات، بیشتر مشابه بثور متفرح صغار و انواع قلاع است. وسعت زخم‌های موکوزیت، با انواع قلاع و آکله مشابهت بیشتری دارد. این ضایعات، دردی بیشتر از قلاع بلغمی

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل دانشگاه علوم پزشکی اراک اعلام می کنند..

مفرداتی که باعث ایجاد خاصیت سردی و رطوبت و حفظ انسجام بافتی در کل بدن و ناحیه دهان می شوند، می توانند با خاصیت ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی و آنتی بیوتیکی به صورت موضعی و خوراکی در پیش گیری و درمان موکوزیت استفاده شوند. از جمله داروهایی که در عین خاصیت ضدالتهابی، آنتی اکسیدانی و آنتی بیوتیکی خاصیت ترطیب و حفظ انسجام بافتی دارند، داروهای لعاب دار (لعابیات) مانند بارهنگ، اسفرزه، خطمی، پنیرک و خرفه هستند که در منابع طب ایرانی به خاصیت ضدالتهابی و ترمیم کنندگی زخم آن ها اشاره شده است و در بعضی مطالعات اثربخشی مصرف خوراکی و موضعی آن ها اثبات شده است [۲۴، ۲۵، ۳۳، ۳۴، ۳۹-۴۲].

نتیجه گیری

با توجه به دیدگاه متفاوت طب سنتی ایران به مقوله سلامت و بیماری و نتایج مختلف مطالعات صورت گرفته در این خصوص، اصلاح سبک زندگی در کنار تدابیر درمانی می تواند در درمان موکوزیت ناشی از رادیوتراپی سر و گردن راهگشا باشد.

ازجمله محدودیت های مطالعه فعلی، نادر بودن مطالعات صورت گرفته بر روی درمان های خوراکی در درمان موکوزیت است. همچنین در بررسی ها توجه کمی به تدابیر مطرح در طب ایرانی جهت پیش گیری و درمان این عارضه شده است. بنابراین پیشنهاد می شود مطالعات مختلفی بر روی اثربخشی تدابیر و داروهای خوراکی ذکر شده در منابع طب ایران برای درمان موکوزیت صورت بگیرد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش مطالعه ای مروری بوده است.

حامی مالی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب در مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل دانشگاه علوم پزشکی اراک با شماره طرح ۲۸۳۶ است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در همه بخش ها به یک اندازه مشارکت داشته اند.

تعارض منافع

طبق نظر نویسندگان این مقاله هیچ گونه تعارض منافی ندارد.



References

- [1] Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: A critical review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012; 41(2):225-38. [DOI:10.1016/j.ijom.2011.10.011] [PMID]
- [2] Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, Yeung KS, Lee JS, Garrity D, et al. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: Results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15):2565-70. [DOI:10.1200/JCO.2009.26.9860] [PMID] [PMCID]
- [3] Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, Limesand KH, Jensen SB, Fox PC, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: Successes and barriers. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010; 78(4):983-91. [DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.06.052] [PMID] [PMCID]
- [4] Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, 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 Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 21:18. [DOI:10.1186/2008-2231-21-18] [PMID] [PMCID]
- [5] Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004; 6(5):423-31. [DOI:10.1593/neo.04169] [PMID] [PMCID]
- [6] Ertekin MV, Koç M, Karslıoğlu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: A prospective, placebo-controlled, randomized study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004; 58(1):167-74. [DOI:10.1016/S0360-3016(03)01562-1]
- [7] Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi GR. Effect of oral silymarin administration on prevention of radiotherapy induced mucositis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2016; 30(11):1879-85. [DOI:10.1002/ptr.5704] [PMID]
- [8] Charalambous M, Raftopoulos V, Lambrinou E, Charalambous A. The effectiveness of honey for the management of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A systematic review of clinical trials. *European Journal of Integrative Medicine*. 2013; 5(3):217-25. [DOI:10.1016/j.eujim.2013.01.003]
- [9] Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: A review. *Oral Oncology*. 1999; 35(5):453-70. [DOI:10.1016/S1368-8375(99)00033-0]
- [10] Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7:89. [DOI:10.3389/fonc.2017.00089] [PMID] [PMCID]
- [11] Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 120(10):1453-61. [DOI:10.1002/cncr.28592] [PMID] [PMCID]
- [12] Rezaeipoor R, Saeidnia S, Kamalinejad M. The effect of *Plantago ovata* on humoral immune responses in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 72(1-2):283-6. [DOI:10.1016/S0378-8741(00)00224-5]
- [13] Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America*. 2008; 52(1):61-77. [DOI:10.1016/j.cden.2007.10.002] [PMID] [PMCID]
- [14] Nicolatou-Galitis O, Kouloulas V, Sotiropoulou-Lountou A, Dardoufas K, Polychronopoulou AP, Athanassiadou P, et al. Oral mucositis, pain and xerostomia in 135 head and neck cancer patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy. *The Open Cancer Journal*. 2011; 4:7-17. [DOI:10.2174/1874079001104010007]
- [15] Aghamohammadi A, Moslemi D, Akbari J, Ghasemi A, Azadbakht M, Asgharpour A, et al. The effectiveness of Zataria extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Clinical Oral Investigations*. 2018; 22(6):2263-72. [DOI:10.1007/s00784-017-2324-7] [PMID]
- [16] Kong M, Hwang DS, Yoon SW, Kim J. The effect of clove-based herbal mouthwash on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A single-blind randomized preliminary study. *OncoTargets and Therapy*. 2016; 9:4533-8. [DOI:10.2147/OTT.S108769] [PMID] [PMCID]
- [17] 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 Medical Journal*. 2018; 29(3):196-201. [DOI:10.12996/gmj.2018.55]
- [18] Co JL, Mejia MB, Que JC, Dizon JM. Effectiveness of honey on radiation-induced oral mucositis, time to mucositis, weight loss, and treatment interruptions among patients with head and neck malignancies: A meta-analysis and systematic review of literature. *Head Neck*. 2016; 38(7):1119-28. [DOI:10.1002/hed.24431] [PMID]
- [19] Cihan Y. The effects of royal jelly against radiation-induced acute oral mucositis. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2014; 24(1):45-53. [DOI:10.4999/uhod.11059]
- [20] Berger A, Henderson M, Nadoolman W, Duffy V, Cooper D, Saberski L, et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1995; 10(3):243-8. [DOI:10.1016/0885-3924(94)00130-D]
- [21] Najafi S, Koujan SE, Manifar S, Kharazifard MJ, Kidi S, Hajheidary S. Preventive effect of *Glycyrrhiza glabra* extract on oral mucositis in patients under head and neck radiotherapy: A randomized clinical trial. *Journal of Dentistry (Tehran)*. 2017; 14(5):267-74. [PMID] [PMCID]
- [22] Patil K, Gulegdud MV, Kulkarni PK, Keshari D, Tayal S. Use of curcumin mouthrinse in radio-chemotherapy induced oral mucositis patients: A pilot study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(8):ZC59-ZC62. [DOI:10.7860/JCDR/2015/13034.6345] [PMID] [PMCID]
- [23] Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8:354. [DOI:10.3389/fphar.2017.00354] [PMID] [PMCID]
- [24] Avicenna. [The canon of medicine (Arabic)]. Rome: Typographia Medicea; 1593.
- [25] Azamkhan M. [Aksir azam (Persian)]. Tehran: Institute of Medicine Studies and Islamic Medicine Press; 2004.
- [26] Arzani MA. Akbari's medicine. In Ehyā Teb e Tabiee O, editor. Prevention and Treatment of Flatulence From a Traditional Persian Medicine Perspective. Qom: Jaleleddin Press; 2008.
- [27] Arzani MA. [Mofarah al-Ghuloob (Persian)]. Lahore: Eslamiah Press; 1915.
- [28] Jorjani SE. [Zakhire Kharazmshahi (Persian)]. Qom: Ehyā Tebe Tabiee; 2012.



- [29] Aghili Shirazi MH. [Kholase al Hekmah (Persian)]. Nazem E, editor. Vol. 1. Qom: Esmailian; 2006.
- [30] Rezaeepour N. [Efficacy of the *Alcea digitata* & *Malva sylvestris* compound on prevention of radiation induced acute mucositis in head in head and neck cancer patients (Persian)] [PhD dissertation]. Tehran: Shahed University; 2016.
- [31] Gilani MK. Hefz al-Sehat Naseri. Choopani R, editor. Tehran: Almaee Press; 2009.
- [32] Zeinalian M, Eshaghi M, Naji H, Marandi SMM, Sharbafchi MR, Asgary S. Iranian-Islamic traditional medicine: An ancient comprehensive personalized medicine. *Advanced Biomedical Research*. 2015; 4:191. [DOI:10.4103/2277-9175.166151] [PMID] [PMCID]
- [33] Aghili MH. [Makhzan al-Advieh (Persian)]. Tehran. Iran: Tehran University of Medical Science Press; 2011.
- [34] Razi M. Al-Havi (The large comprehensive). Beirut: Dare Ehia Attorath Al Arabi; 2001.
- [35] Gandagule UB, Duraiswamy B, Zalke AS, Qureshi MA. Pharmacognostical and phytochemical evaluation of the leaves of *Ziziphus xylopyrus* (Retz) Willd. *Ancient Science of Life*. 2013; 32(4):245-9. [DOI:10.4103/0257-7941.131986] [PMID] [PMCID]
- [36] Hamed S, Sadeghpour O, Shamsardekani MR, Amin G, Hajighasemali D, Feyzabadi Z. The most common herbs to cure the most common oral disease: Stomatitis Recurrent Aphthous Ulcer (RAU). *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016; 18(2):e21694. [DOI:10.5812/ircmj.21694] [PMID] [PMCID]
- [37] Núñez Guillén ME, da Silva Emim JA, Souccar C, Lapa AJ. Analgesic and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of *Plantago major* L. *International Journal of Pharmacognosy*. 1997; 35(2):99-104. [DOI:10.1076/phbi.35.2.99.13288]
- [38] Chan K, Islam MW, Kamil M, Radhakrishnan R, Zakaria MNM, Habibullah M, et al. The analgesic and anti-inflammatory effects of *Portulaca oleracea* L. subsp. *sativa* (Haw.) Celak. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 73(3):445-51. [DOI:10.1016/S0378-8741(00)00318-4]
- [39] Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 71(1-2):1-21. [DOI:10.1016/S0378-8741(00)00212-9]
- [40] Gruenewald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines. 7th Edition: Toronto: Thomson Reuters Corporation; 2011.
- [41] European Scientific Cooperative on Phytotherapy. E/S/C/O/P monographs. 2nd ed. New York: Thieme; 2009.
- [42] Sweetman SC. Martindale the extra pharmacopoeia. 34th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2005.