



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

قسم طب الفم

فعالية مستخلص اكليل الجبل في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي المسبب بالعلاج
الكيميائي والشعاعي مقارنةً مع بيكربونات الصوديوم لدى مرضى سرطان الرأس والعنق

(دراسة مضبوطة معشاة)

رسالة أعدت لنيل درجة الماجستير في علوم طب الأسنان اختصاص طب الفم

إعداد الباحث:

أدهم طلال كنعان

المشرف المشارك المدرس الدكتور:

إشراف الأستاذ المساعد الدكتورة :

نسرين خازم

عبير أحمد الجوجو

رئيسة قسم الأورام _ كلية الطب البشري

أستاذ في قسم طب الفم

2024 م

تصريح

"لا يوجد أيُّ جزءٍ من هذه الرسالة أُخذَ بالكامل من عملٍ آخر أو أُنجِز للحصول على شهادةٍ أخرى في هذه الجامعة أو في أيّة جامعةٍ أخرى أو أيّ معهدٍ تعليمي"

الباحث

الشكر

"وكان فضل الله عليك عظيماً"

الحمد لله الذي يسر لي هذا ولا يسعني إلا ان أتوجه بخالص الشكر والامتنان لمن كان لها الفضل الأكبر بتوجيهي وتقديم كامل النصح والإرشاد لي.. التي لم تتوانى يوماً عن منح وقتها وجهدها في سبيل إظهار العمل بأبهى حلة.. لمن كانت لنا القدوة والناصحة.. فلها مني جزيل الشكر والامتنان للاستاذة المساعدة الدكتورة عبير الجوجو..

كما أتوجه بالشكر للقامة العلمية الدكتورة نسرين خازم لتفضلها بالإشراف على هذا البحث ومساعدتها الكبيرة في الجوانب العلمية والنظرية فكان لها من الفضل ما يستحيل نسيانه..

كما أتوجه بالشكر لعراب قسم الجراحة الأستاذ الدكتور منير حروفش الذي تفضل بالقبول على تحكيم هذا البحث واغناؤه من علمه ومعرفته فلك مني عظيم الشكر..

وللأستاذ الدكتور عمر حمادة رئيس قسم طب الفم.. صاحب اليد البيضاء على جميع طلاب الدراسات العليا والذي لا يألو جهداً في تقديم النصح والتوجيه والمساعدة.. والذي أغنى هذا البحث وتفضل بقبول التحكيم عليه.. فله مني جزيل الشكر..

وأتوجه بأجلّ تقديري للاستاذة الدكتورة ميس خازم من قسم العقاقير في كلية الصيدلة التي لم تبخل علي بتوجيهاتها ونصحها ورعايتها خلال القيام بالبحث وأعتز ببصماتها الواضحة في جميع مراحل القيام به..

أتقدم أيضاً بالشكر والتقدير لجهود رئاسة جامعة دمشق ممثلة بالاستاذ الدكتور محمد أسامة الجبان رئيس جامعة دمشق وجهود إدارة كلية طب الأسنان متمثلة بالإستاذ الدكتور خلدون درويش عميد كلية طب الأسنان والأستاذ الدكتور مهند لفلوف نائب العميد للشؤون العلمية والأستاذ الدكتور عمر حشمة نائب العميد للشؤون الإدارية لما يبذلونه من جهود في تطوير البحث العلمي في كلية طب الأسنان..

كما أتوجه بالشكر لقسم طب الفم متمثلاً بالاستاذ الدكتور عمر حمادة رئيس القسم.. وعلى جميع أساتذة القسم.. الأستاذ الدكتور محمود عبد الحق.. والأستاذ الدكتور عمار مشلح.. الأستاذ الدكتور محمد اياد الحفار..

المدرس الدكتور محمد أبو الحسن.. المدرسة الدكتور سامية الشاعر..

كما أتوجه بالشكر لقسمي العقاقير والكيمياء الصيدلانية في كلية الصيدلة وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور محمد عثمان على ما قدمه لي من تسهيلات في سبيل انجاز هذا البحث.

وكما أتوجه بالشكر لمشفى البيروني الجامعي في دمشق لتسهيل انجاز البحث وأشكر جميع الأطباء والعاملين فيه وأخص بالذكر قسم الهالسيون.

وأتوجه بالشكر العظيم لجميع زملائي في قسم طب الفم وبقيّة الأقسام وإلى أصدقائي الذين كانوا عون لي..

إهداء

الحمد لله حباً وشكراً وامتناناً على البدء والختام
الى النور الذي اضاء دربي الى العزيز الذي حملت اسمه فخراً
الرجل الذي سعى طوال حياته لأكون الأفضل

والدي الغالي

الى من علمتني معنى الحياة وأعطت فأجزلت العطاء
الى نبع المحبة والحنان صاحبة القلب الكبير

والدتي الحبيبة

الى من ملكت قلبي وشاركتني في صنع الحياة والمستقبل
الى شريكة العمر

زوجتي الغالية

الى اعلى ما أهداني الله
الى الشمعة التي أضاءت حياتي كالشمس

ابنتي الينا

الى من شاركوني مرارة الحياة وحلوها
الى من جعلهم الله سنداً وعوناً لي في هذه الحياة

اخوتي

الى صاحب السيرة العطرة والفكر المستنير

عمي د. علي كنعان

الى الذي مهد لي طريق العلم وأثار دروب علمي بنور لا ينطفئ
معلمي الأول

د. محمد اياد الحفار

الى الذين عانقهم المرض واحتضنهم الألم

الى الذين يرسمون بابتسامتهم أجمل صور الصبر وأعظم معاني الأمل
ويستيقظون كل صباح متعطشين لمزيد من الحياة
لمزيد من الهواء ولكل التفاصيل التي نظن أنها لا تستحق التأمل
الى من يرون الحياة في اهتزاز أوراق الشجر مع النسيم

الى مرضى السرطان

فهرس المحتويات

3	 Introduction المقدمة
4	Research Importance أهمية البحث
5	 Research Objectives أهداف البحث
5	Research Questions تساؤلات البحث
5	 Research Problem إشكالية البحث
6	Research Rationale مسوغات البحث
6	 Research Limitation محدودية البحث
6	Research Hypothesis فرضيات البحث
8	 Literature Review 1. الباب الأول: المراجعة النظرية
9	:Head and Neck Cancers 1. سرطانات الرأس والعنق
9	: 1,1 الانتشار والتصنيفات:
10	: 2,1 الأسباب:
12	: 3,1 المعالجة الكيميائية:
13	: 4,1 radiotherapy المعالجة الشعاعية:
14	: 5,1 الآثار الجانبية للمعالجة الشعاعية:
15	: 1,5,1 الآثار الجانبية الحادة:
19	: 2,5,1 الآثار الجانبية المزمنة (المتأخرة):
20	: 2. التهاب الغشاء المخاطي الفموي Oral mucositis :

- 20.....1,2.الغشاء المخاطي الفموي:
- 21.....1,1,2.البشرة الفموية Oral epithelium:
- 21.....2,1,2.الصفحة الخاصة Lamina Propria :
- 23.....2,2. التهاب الغشاء المخاطي الفموي Oral mucositis:
- 29.....3,2. المظهر السريري لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي:
- 30.....4,2. تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي:
- 33.....3. اكليل الجبل Rosemary:
- 36.....1,3. القيمة الدوائية:
- 38.....2,3. الاستخدامات الطبية لإكليل الجبل:
- 40.....3,3. التركيب الكيميائي لزيت إكليل الجبل:
- 41.....4,3. استخدامات اكليل الجبل في طب الأسنان:
- 42.....4.بيكربونات الصوديوم:
- 42.....1,4.التركيب الكيميائي لمادة بيكربونات الصوديوم:
- 43.....2,4. استخدامات بيكربونات الصوديوم في طب الاسنان:
- 45.....2. الباب الثاني المواد والطرائق Materials and Method :
- 46.....1,2. تصميم الدراسة Study Design :

46.....	2,2. عينة الدراسة Study Sample :
47.....	3,2. الحدود الزمانية والمكانية
47.....	4,2. معايير التضمن والاستبعاد Inclusion and Exclusion Criteria
48.....	5,2. العشوة Randomization :
49.....	6,2. مواد البحث :
54.....	7,2. تركيب مضامض اكليل الجبل :
54.....	8,2. تحضير محلول بيكرونات الصوديوم :
56.....	9,2. الجزء السريري من البحث :
57.....	10,2. تقييم التهاب الغشاء المخاطي الفموي وجلسات المتابعة :
60.....	الباب الثالث التحليل الإحصائي والنتائج Statistical Analysis and Results
61.....	1,3. عينة الدراسة :
61.....	2,3. المعالجة الاحصائية المستخدمة :
80.....	3,3. ملخص النتائج :
81.....	الباب الرابع المناقشة Discussion
83.....	1,4. مناقشة عينة البحث :
83.....	2,4. مناقشة معايير التضمن والاستبعاد :
84.....	3,4. مناقشة المشعرات المستخدمة :
85.....	4,4. مناقشة الفعالية لمجموعة اكليل الجبل مع التغيرات في شدة الالتهاب :

87.....	5,4. دراسة الفعالية لمجموعة اكليل الجبل مع التغيرات في شدة الألم
88.....	6,4. مناقشة الفعالية لمجموعة بيكربونات الصوديوم مع التغيرات في شدة الالتهاب
89.....	7,4. مناقشة الفعالية لمجموعة بيكربونات الصوديوم مع التغيرات في شدة الألم
90.....	8,4. مقارنة الفعالية بين المعالجتين من خلال التأثير على شدة الالتهاب:
92.....	Conclusions الباب الخامس الاستنتاجات
94.....	Suggestions & Recommendations الباب السادس المقترحات والتوصيات
95.....	1,6. التوصيات :
95.....	2,6. المقترحات :
96.....	References الباب السابع المراجع
113.....	Appendices الملاحق

قائمة الأشكال List of Figures

- الشكل (1) عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الرأس والعنق 12
- الشكل (2) المخاطية الماضغة والمخاطية المبطنة 20
- الشكل (3) الصفحة الخاصة 22
- الشكل (4) مرحلة البداية و مرحلة استجابة التخرب الأولية ومرحلة تضخيم الإشارة..... 27
- الشكل (5) مرحلة التقرح ومرحلة الشفاء 28
- الشكل (6) التهاب الغشاء المخاطي الفموي الواسع المغطى جزئيًا بغشاء فيبريني أصفر كاذب ، يؤثر على الشفاه والأغشية المخاطية الفموية بعد العلاج الإشعاعي لسرطان الفم..... 32
- الشكل (7) التهاب الغشاء المخاطي الفموي (باطن الخد) لدى مريض كان يتلقى علاجًا إشعاعيًا للرأس والعنق مع العلاج الكيميائي المتزامن..... 33
- الشكل (8) اكليل الجبل 35
- الشكل (9) حساب العينة على برنامج G*Power 47
- الشكل (10) العشوائية وتوزيع العينة..... 48
- الشكل (11) ميزان الكتروني حساس..... 50
- الشكل (12) محرك مغناطيسي 50
- الشكل (13) حمام أمواج فوق صوتية مائي 50
- الشكل (14) ببشر زجاجي 51
- الشكل (15) مغناطيس للمزح 51
- الشكل (16) عبوات زجاجية محكمة الإغلاق 51
- الشكل (17) إكليل الجبل 52

- الشكل (18) توين 80 52
- الشكل (19) سكرين _ بربولين غليكول _ توين 80 _ بنزوات الصوديوم 52
- الشكل (20) أدوات فحص داخل فموي 53
- الشكل (21) قفازات وحيدة الاستخدام 53
- الشكل (22) كمادات وحيدة الاستخدام 53
- الشكل (23) الخليط الأول المكون من بربولين غليكول مضاف إليه اكليل الجبل وتوين 80 54
- الشكل (24) مقاء مقطر لحل مادة بيكربونات الصوديوم 55
- الشكل (25) مضامض اكليل الجبل 56
- الشكل (26) مقياس VAS 58
- الشكل (27) حالة التهاب في الغشاء المخاطي الفموي من عينة مضامض بيكربونات الصوديوم 58
- الشكل (28) حالة التهاب في الغشاء المخاطي الفموي من عينة مضامض اكليل الجبل 59

قائمة الجداول List of Tables

- جدول 1 وصف العمر والجنس وفق مجموعتي الدراسة 62
- جدول 2 وصف مكان الورم ونمط الورم وفق مجموعتي الدراسة 63
- جدول 3 وصف درجات مشعر منظمة الصحة العالمية للتهاب الغشاء المخاطي الفموي عند أزمنة التقييم وفق مجموعتي الدراسة 64
- جدول 4 وصف مشعري شدة الألم ومشعر التهاب الغشاء المخاطي ومقدار تحسنهما خلال كامل فترة الدراسة عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل 65
- جدول 5 وصف مشعري شدة الألم ومشعر التهاب الغشاء المخاطي ومقدار تحسنهما خلال كامل فترة الدراسة عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم 66
- جدول 6 دراسة العلاقة بين إكليل الجبل وبيكربونات الصوديوم مع جرعة الأشعة ومقدارها اليومي 67
- جدول 7 نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل 68
- جدول 8 نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل 69

جدول 9 نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض

بيكربونات الصوديوم 70

جدول 10 نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات

الصوديوم..... 72

جدول 11 نتائج المقارنة بين المعالجتين في شدة التأثير على الالتهاب ومقدار تحسنه كامل مدة التقييم 73

جدول 12 نتائج المقارنة بين المعالجتين في شدة التأثير على الألم ومقدار تحسنه كامل مدة التقييم 75

جدول 13 نتائج دراسة العلاقة بين تحسن الالتهاب والجنس في مجموعة إكليل الجبل 76

جدول 14 المقارنة في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي بين اليوم الأول والرابع عشر في مجموعة المعالجة

بمضامض إكليل الجبل وفق الجنس 76

جدول 15 نتائج دراسة العلاقة بين تحسن الألم والجنس في مجموعة إكليل الجبل..... 77

جدول 16 المقارنة في شدة الألم بين اليوم الأول والرابع عشر في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل وفق

الجنس 78

جدول 17 نتائج دراسة العلاقة بين تحسن الالتهاب والتدخين في مجموعة إكليل الجبل 79

جدول 18 نتائج دراسة العلاقة بين تحسن الألم والتدخين في مجموعة إكليل الجبل 79

قائمة المخططات List of diagram

- المخطط 1 المتوسط الحسابي لشدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند أزمنة التقييم في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل 68
- المخطط 2 المتوسط الحسابي لشدة الألم عند أزمنة التقييم في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل .. 70
- المخطط 3 المتوسط الحسابي لشدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند أزمنة التقييم في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم 71
- المخطط 4 المتوسط الحسابي لشدة الألم عند أزمنة التقييم في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم 73

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

الاختصار	المصطلح باللغة الانكليزية	المصطلح باللغة العربية
SCC	squamous cell carcinomas	سرطانات الخلايا الشائكة
HPV	human papilloma virus	فيروس الحليمي البشري
EBV	Epstein-Barr virus	فيروس إبتاين بار
(HHV_8)	human herpesvirus 8	فيروس الحلاّ البشري 8
HBV	hepatitis B virus	فيروس التهاب الكبد B
(KSHV)	sarcoma herpesvirus Kaposi's	فيروس ساركوما كابوزي الهربس
HCV	hepatitis C virus	فيروس التهاب الكبد C
(HTLV_1)	T-lymphotropic	فيروس فيروس تي - الليمفاوي البشري من النمط الأول
(OM)	Oral mucositis	التهاب الغشاء المخاطي الفموي
NF- κ B	nuclear factor kappa-B	العامل النووي كابا - B
TNF- α	tumor necrosis factor- α	عامل التتخر الورمي الفا
IL-6	interleukin-6	انترلوكين - 6
IL-1 β	interleukin-1 beta	انترلوكين - 1 بيتا
(ROS)	Reactive oxygen species	عوامل الأكسجين التفاعلية
MMP	metalloproteinases	الميتالوبروتينازات
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer	المنظمة المتعددة الجنسيات للرعاية الداعمة لمرضى السرطان
(NCI-CTCAC)	The National Cancer common toxicity -Institute criteria	معايير السمية المشتركة للمعهد الوطني للسرطان
LPS	Lipopolysaccharide	عديد السكاريد الشحمي

المخلص

خلفية البحث وهدفه: يعاني معظم مرضى سرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الشعاعي والكيميائي من التهاب الغشاء المخاطي الفموي والذي يترافق مع الألم وصعوبة في البلع وسوء التغذية وزيادة خطر الإصابة بالإنذانات وانقطاع العلاج والذي يؤثر بشكل كبير على جودة حياة المرضى. حتى الآن، تم تقديم طرق مختلفة للوقاية ولتدبير التهاب الغشاء المخاطي ومع ذلك، لم تنجح أياً من هذه الطرق في تدبير التهاب الغشاء المخاطي بشكل كامل. هدف هذا البحث الى تقييم فعالية مضامض اكليل الجبل (التركيز 0.1%) في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند هؤلاء المرضى.

مواد البحث وطرائقه: شملت العينة 30 مريضاً (ذكور / إناث) بمتوسط اعمار 51.5 من المرضى المراجعين لمشفى البيروني الجامعي - دمشق المشخصين بسرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي ويعانون من التهاب الغشاء المخاطي الفموي. قسمت العينة الى مجموعتين، تضمنت عينة الدراسة 15 مريضاً تمت معالجتهم بمضامض اكليل الجبل. وتضمنت العينة الشاهدة 15 مريضاً تمت معالجتهم بمضامض بيكرينونات الصوديوم وتمت متابعة المرضى في اليوم الأول والثالث والسابع والرابع عشر، كما استخدم في الدراسة البرنامج الاحصائي (SPSS) النسخة 25

النتائج: وجد فرق جوهري بين مجموعتي الدراسة في مقدار تحسن التهاب الغشاء المخاطي الفموي خلال 14 يوم وكان الفرق جوهرياً لصالح مجموعة المعالجة بمضامض اكليل الجبل ($P \text{ value} < 0.001$).

كما وجد فرق جوهري بين مجموعتي الدراسة في شدة الألم في اليوم الثالث والسابع والرابع عشر لصالح مجموعة المعالجة بمضامض اكليل الجبل. ولم يكن للجنس تأثير على درجة التهاب الغشاء المخاطي الفموي وفي مجموعة اكليل الجبل ($P \text{ value} < 0.001$)

الاستنتاجات: أبدت مضامض اكليل الجبل 0.1% فعالية جيدة في تدبير التهاب الغشاء المخاطي المسبب بالعلاج الشعاعي والكيميائي لناحية تخفيف الالتهاب والألم مما يجعل منه خيار علاجي جيد.

كلمات مفتاحية: التهاب الغشاء المخاطي الفموي، سرطان الرأس والعنق، العلاج الشعاعي والكيميائي، اكليل الجبل.

تمهید

Introduction

المقدمة Introduction

تحتل سرطانات الرأس والعنق المرتبة السادسة بين أشيع السرطانات حدوثاً في أنحاء العالم (Taghipour,) يعتمد العلاج الإشعاعي وحده أو بالمشاركة مع العلاج الكيميائي أو الجراحي كعلاج أساسي لمرضى سرطان الرأس والعنق. (Paiair, Cristaudo et al. 2020).

يؤثر العلاج الشعاعي في الظهارة والنسيج الضام تحت المخاطي والذي قد يؤدي الى تطور التهاب الغشاء المخاطي الفموي. (Tian, Xu et al. 2020).

يعتبر التهاب الغشاء المخاطي الفموي من الاختلالات الأكثر شيوعاً وحتمية وإزعاجاً التي يعاني منها مرضى سرطان الرأس والعنق الذين تلقوا العلاج الشعاعي. (Rodríguez-Caballero, Torres-Lagares et al. 2012).

ذكرت الدراسات السابقة أن معظم مرضى سرطان الرأس والعنق الذين يخضعون للعلاج الإشعاعي سوف يعانون من التهاب الغشاء المخاطي الفموي, كما أشارت إلى أن حوالي نصف مرضى سرطان الرأس والعنق يعانون من التهاب الغشاء المخاطي الفموي من الدرجة الثالثة وما فوق إذا تعرض الغشاء المخاطي لإشعاع 66-70 جراي في 6-7 أسابيع بمعدل 1.8-2 جراي يومياً (Tian, Xu et al. 2020). يترافق التهاب الغشاء المخاطي الفموي مع الألم وصعوبة في البلع ومشاكل التغذية وزيادة خطر الإصابة بالعدوى وانقطاع العلاج. ويؤثر بشكل كبير على جودة حياة المرضى (QoL). (Mercadante, Aielli et al. 2015).

تم تقديم طرق مختلفة للوقاية ولتدبير التهاب الغشاء المخاطي (على سبيل المثال، الليزر والعلاج بالتبريد، والمضادات الحيوية والمطهرات، ومضادات الفطريات، والعوامل المضادة للالتهابات، ومثبطات المناعة، والمخدرات الموضعية، واستخدام غسولات الفم الملحية العادية، وبيكربونات الصوديوم، والبيتادين، والكورهيكسيدات)؛ ومع

ذلك، لم تنجح أي من هذه الطرق في تدبير التهاب الغشاء المخاطي بشكل كامل. (Ramezani, Ghadirian et al. 2023)

تعتبر مضامض بيكربونات الصوديوم أحد مكونات العناية الأساسية بالفم ، هو أحد أكثر العناصر المستخدمة فيما يتعلق بعلاج والوقاية من التهاب الغشاء المخاطي الفموي كما أنه يستخدم كعامل تطهير بسبب قدرته على تمديد المخاط والتخلص من البقايا الطعامية وأيضاً بسبب تأثيره القلوي (وبالتالي رفع درجة الحموضة في الفم) ، مما يمنع نمو البكتيريا ، وجعل اللعاب أكثر سيولة ومنع تراكم البقايا (Di Fede, Canepa et al. 2023)

وافقت هيئة سلامة الأغذية الأوروبية (EFSA) التابعة للاتحاد الأوروبي في عام 2008 على استخدام مستخلصات إكليل الجبل القياسية كمكملات غذائية. (Raadt, Wirtz et al. 2015). استخدم إكليل الجبل في الطب التقليدي لخصائصه المسكنة والمضادة للجراثيم والعضويات الممرضة والالتهابات وكونه مدر بولي.

يستخدم الزيت العطري لإكليل الجبل لعلاج الجروح والطفح الجلدي والصداع وعسر الهضم ومشاكل الدورة الدموية، وكمقشع ومدر للبول ومضاد للتشنج. كما ورد أن إكليل الجبل له خصائص مضادة للسرطان و لمرض السكري، وللعضويات الدقيقة الممرضة و للالتهابات و للسمنة و للأكسدة و لارتفاع سكر الدم و لارتفاع ضغط الدم و للتخثر. (Chan, Wong et al. 2021).

أهمية البحث :Research Importance

تكمن أهمية البحث في أن التهاب الغشاء المخاطي الفموي الناجم عن علاجات السرطان والتي تمتلك سمية خلوية هو مشكلة سريرية شائعة ومهمة. قد تؤدي أعراض التهاب الغشاء المخاطي، كالألم الشديد، وصعوبة التغذية إلى خفض الجرعة وانقطاعات غير مخطط لها للعلاج الكيميائي و/أو العلاج الإشعاعي، وغالبًا ما تؤثر على جودة حياة المرضى، لذلك كان هناك ضرورة في البحث عن البروتوكول الأفضل لتدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الكيميائي والإشعاعي وتخفيف الألم وتحسين جودة الحياة.

أهداف البحث Research Objectives:

تقييم فعالية مضامض اكليل الجبل في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند المرضى سرطانات الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والاشعاعي لناعية شدة الألم وشدة الالتهاب بالمقارنة مع مضامض بيكرينات الصوديوم

تساؤلات البحث Research Questions:

- (1) هل تقيد مضامض اكليل الجبل في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى السرطان المعالجين بالعلاج الكيميائي والاشعاعي؟
- (2) هل تعطي مضامض اكليل الجبل فائدة افضل من مضامض بيكرينات الصوديوم في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي؟

إشكالية البحث Research Problem

التهاب الغشاء المخاطي الفموي هو أحد الآثار الجانبية الرئيسية للمعالجات السرطانية والذي يترافق مع أعراض منهكة للمرض كالألم و عدم القدرة على تناول الطعام ، وفقدان الوزن وعلاوة على ذلك، المرضى المصابين بالتهاب الغشاء المخاطي من الدرجة العالية يجب ان يتم ايقاف العلاج الكيميائي او الشعاعي لهم والذي بدوره يؤدي الى تأخر علاج السرطان وانذار اسوء للمرض. كما أنه عامل مؤثر على نوعية حياة هؤلاء المرضى وعلى الرغم من وجود عديد من الدراسات حول العالم المتعلقة بعلاج وتدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي وتطبيق عديد من المعالجات المتعارف عليها ودمج طرق مختلفة منها، إلا أنه لا يوجد إلى الآن إجماع حول الخيار العلاجي الأفضل لهذا المرض ولا يوجد معيار ذهبي للمعالجة.

مسوغات البحث Research Rationale

- على الرغم من انتشار التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى سرطان الرأس والعنق الا وحتى الآن، لم يكن هناك معيار ذهبي فيما يتعلق بالوقاية من هذا المرض أو علاجه. لذلك كانت فكرة هذا البحث في تقييم فعالية مستخلص اكليل الجبل في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي وهي نبتة منخفضة التكلفة ومتوفرة وغير سامة ، كما ان مستخلصات إكليل الجبل تحتوي على مركبات فينولية عالية بالإضافة الى خصائص مضادة للالتهاب و مضادة للفطور و مضادة للاكسدة
- تعتبر هذه الدراسة هي الأولى من نوعها والتي تتحرى فعالية مستخلص اكليل الجبل في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الكيميائي والاشعاعي.

محدودية البحث Research Limitation

- اقتصرت فترة علاج التهاب الغشاء المخاطي لمدة 14 يوم
- اقتصرت عينة البحث على المرضى المصابين بسرطان الرأس والعنق والخاضعين للعلاج الشعاعي والكيميائي

فرضيات البحث Research Hypothesis

- لا تمتلك مضامض اكليل الجبل فعالية في تدبير التهاب الغشاء الفموي عند مرضى سرطانات الرأس و العنق
- تمتلك مضامض اكليل الجبل فعالية في تدبير التهاب الغشاء الفموي عند مرضى سرطانات الرأس و العنق
- لا توجد فروق دالة احصائياً بين فعالية مضامض اكليل الجبل ومضمض بيكربونات الصوديوم في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى سرطان الرأس والعنق.
- يوجد فروق دالة احصائياً بين فعالية مضامض اكليل الجبل ومضمض بيكربونات الصوديوم في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى سرطان الرأس والعنق.

لم ترد دراسات عن استخدام مستخلص اكليل الجبل في الوقاية من التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الكيميائي والاشعاعي.

الباب الأول:

المراجعة النظرية

Literature Review

1. سرطانات الرأس والعنق Head and Neck Cancers:

1.1. الانتشار والتصنيفات:

هناك العديد من أنواع السرطانات التي تصيب الرأس والعنق، والتي يتم تصنيفها بشكل منفصل على أساس موقعها التشريحي باستخدام التصنيف الدولي للأمراض (ICD-10) من منظمة الصحة العالمية (WHO). (Johnson, Burtneess et al. 2020) ونظرًا للاختلافات في الأعراض الظاهرة، وأنظمة العلاج

والتشخيص في كل موقع فرعي تشريحي، يتم اعتبارها كيانات منفصلة (Thomas, Penfold et al. 2018) تشكل سرطانات الرأس والعنق طيفًا متنوعًا من الأورام الخبيثة التي تنشأ من الممر الهضمي التنفسي العلوي، وتشمل مناطق مثل الحفرة الفموية والبلعوم والحنجرة والحفرة الأنفية والجيوب الأنفية والغدد اللعابية. حوالي 90% من سرطانات الرأس والعنق هي سرطانات الخلايا الشائكة squamous cell carcinomas (SCC) (Samara, Athanasopoulos et al. 2024).

وتشمل الأنماط المحتملة الأخرى السرطانات الغدية adenocarcinomas والسرطان الكيسي الغدي adenocystic carcinomas، والسرطان الغضروفي chondrosarcomas، والسرطان المخاطي البشري mucoepidermoid carcinomas، والسرطان البشري ذو الخلايا الغنية acinic والسرطان البشري الجرابي cell carcinomas follicular، والسرطان البشري الحليمي papillary، والسرطان البشري النقيوي medullary والسرطان البشري الكشمي anaplastic carcinomas للغدة الدرقية. (Hellström, Liedes et al. 2023)

سرطان الغدة الدرقية وسرطانات الجلد التي تصيب الرأس والعنق وسرطانات الأذن يتم علاجها بشكل منفصل عن سرطانات الرأس والعنق التقليدية، على الرغم من أنها تقع تشريحيًا في هذه المنطقة. بالإضافة إلى ذلك، فإن الأورام اللمفاوية، على الرغم من عدم تصنيفها تقليديًا على أنها سرطانات رأس وعنق، يمكن أن تؤثر أيضًا على منطقة الرأس والعنق. (Kamiński 2021)

يواجه العلاج السريري لسرطانات الرأس والعنق تحديات كبيرة بسبب مسبباتها المعقدة وطبيعتها غير المتجانسة واستجاباتها العلاجية المتنوعة (Li, Tie et al. 2023) وعلى الرغم من التقدم في التشخيص والعلاجات، تظل سرطانات الرأس والعنق تشكل عبئاً عالمياً، مع أكثر من 650.000 حالة جديدة و330.000 حالة وفاة سنوياً. (Sabatini and Chiocca 2020) كما أن سرطان الرأس والعنق هو سابع أكثر أنواع السرطان شيوعاً على مستوى العالم (Gormley, Creaney et al. 2022)

2.1. الأسباب:

على الرغم من أن المسببات الدقيقة لسرطان الرأس والعنق لم يتم توضيحها بالكامل بعد، إلا أن هناك أدلة كافية تشير إلى أن سرطان الرأس والعنق عبارة عن اضطرابات معقدة متعددة العوامل تتضمن عوامل وراثية ونمط حياة وعوامل بيئية.

في الماضي كانت العوامل المسببة الرئيسية المرتبطة بتطور سرطان الفم هي التبغ والكحول ونبذة جوز التتبول، حيث يعد استهلاك التبغ هو أهمها (Taneja and Solomon 2024) كما وجد أن فيروس الحليمي البشري human papilloma virus (HPV) يساهم بشكل كبير في تطور سرطان الخلايا الشائكة في البلعوم الفموي. وتشمل عوامل الخطر الأخرى، العوامل الوراثية والتعرض للمواد السامة والنظام الغذائي والعوامل البيئية (Taneja and Solomon 2024)

من بين العوامل المتعددة المساهمة في تطور سرطان الرأس والعنق، ظهرت الفيروسات المسببة للسرطان كعوامل رئيسية، تؤثر بشكل كبير على كل من بدء وتطور هذه الأورام الخبيثة (Payaradka, Ramesh et al. 2022) هناك حالياً سبعة فيروسات مسببة للسرطان معروفة لدى البشر، والتي تشمل خمسة فيروسات DNA: فيروس الورم الحليمي البشري human papillomavirus (HPV)، وفيروس إبشتاين بار Epstein–Barr virus (EBV)، وفيروس ساركوما كابوزي الهربس (KSHV) Kaposi's sarcoma herpesvirus أو فيروس الحلاى البشري 8 human herpesvirus (HHV-8)، وفيروس خلية ميركل Merkel cell polyomavirus (MCPV)، وفيروس التهاب الكبد B hepatitis B virus B (HBV). بالإضافة الى نوعان من فيروسات الحمض النووي

الريبي RNA: فيروس التهاب الكبد (HCV) hepatitis C virus C وفيروس فيروس تي- الليمفاوي البشري

من النمط الأول (HTLV-1) T-lymphotropic (Moore and Chang 2010).

تحفز هذه الفيروسات التحول الخلوي من خلال آليات مختلفة، بما في ذلك التدخل في تنظيم دورة الخلية، والتهرب

من المراقبة المناعية، وتعزيز عدم الاستقرار الجيني (Tempera and Lieberman 2021).

يتم دمج فيروس الحليمي البشري (HPV) حمضه النووي في الخلايا المضيفة، مما يؤدي إلى زيادة في التعبير عن

الجينات الورمية المبكرة E6 و E7، والتي تعمل على تعطيل بروتينات قمع الورم p53 و Rb، على

التوالي (Samara, Athanasopoulos et al. 2024).

ارتفع معدل الإصابة بسرطانات الرأس والعنق المرتبطة بفيروس الحليمي البشري (HPV)، وخاصة سرطان الخلايا

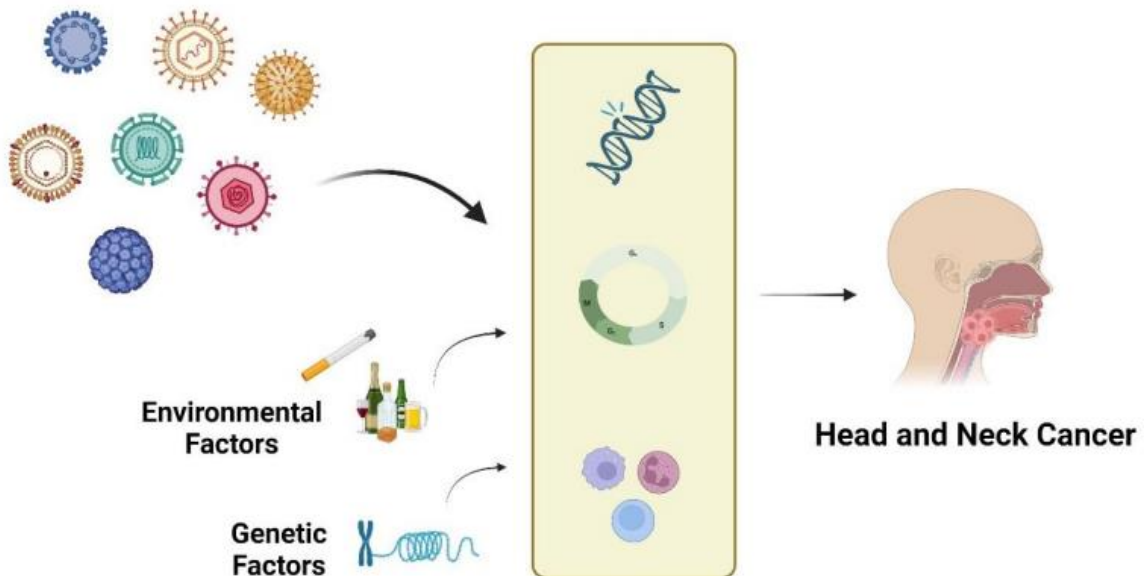
الشائعة في البلعوم الفموي (OPSCC)، بشكل كبير، حيث يُعزى حوالي 70٪ من سرطانات البلعوم الفموي في

الولايات المتحدة إلى فيروس الحليمي البشري (HPV) (Ndon, Singh et al. 2023). وبالمثل، يشارك فيروس

إبشتاين بار في جميع سرطانات البلعوم الأنفي تقريباً ونسبة كبيرة من أورام الغدد الليمفاوية في الرأس والعنق، مما

يوضح التفاعلات الفيروسية المعقدة داخل بيئة الورم (Prabhu and Wilson 2016).

Oncogenic Viruses



الشكل (1) عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الرأس والعنق
(Samara, Athanasopoulos et al. 2024)

3,1. المعالجة الكيميائية:

السيسبلاتين (سيس-ديامين-ديكلورو-بلاتينوم) هو مركب معدني ثقيل، مع ذرة بلاتين مركزية محاطة بذرتي كلور وجزيئين من الأمونيا. تقع ذرات الكلور على نفس جانب مركب البلاتين (موضع السيس). هناك خمس خصائص رئيسية تعتبر مسؤولة عن التأثيرات السامة للخلايا للسيسبلاتين:

محسس شعاعي من خلال تثبيط إصلاح الضرر المميت المحتمل والضرر شبه المميت*

/مسبب لحساسية الخلايا بسبب نقص الأكسجين، واضطراب دورة الخلية

، والقدرة على تكوين نواتج إضافة الحمض النووي، بالإضافة إلى ذلك، تم تحديد

قمع تكوين الأوعية الدموية الجديدة في الورم بواسطة السيسبلاتين (Marcu, van Doorn et al. 2003)

كان السيسبلاتين مثيلاً للاهتمام بشكل خاص لأنه أظهر نشاطاً مضاداً للسرطان في مجموعة متنوعة من الأورام

بما في ذلك سرطانات المبيض والخصيتين والأورام الصلبة في الرأس والعنق (Dasari and Tchounwou

2014)

4,1. المعالجة الشعاعية radiotherapy :

يمثل العلاج الشعاعي إلى جانب الجراحة أحد خيارات العلاج الرئيسية في تدبير سرطان الرأس والعنق في كل من المراحل المبكرة والمتقدمة بجرعات تتراوح من 54 إلى 70 جراي Gy ، يتم إعطاؤها وفقاً لجدول تجزئة قياسي يبلغ 2 جراي/يوم، 5 أيام في الأسبوع (Alterio, Marvaso et al. 2019).

في الحالات عالية الخطورة، فإن الجمع بين العلاج الشعاعي والسيسبلاتين **cisplatin** المتزامن (100 مجم/م²)

كل 3 أسابيع) هو العلاج غير الجراحي الأفضل (Thompson, Poortmans et al. 2018) .

العلاج الشعاعي هو طريقة علاج غير جراحية لها خواص تميزها عن العلاج الكيميائي أو الجراحة،

خاصة عندما لا يكون السرطان قابلاً للاستئصال، وهو العلاج الاختياري لغالبية سرطان الخلايا الشائكة في الرأس والعنق من أجل قتل الخلايا السرطانية، يتلف العلاج الشعاعي الحمض النووي DNA إما بشكل مباشر أو غير مباشر من خلال تأين جزيئات الماء (Hill 2020).

الهدف الأساسي من العلاج الشعاعي هو إحداث تلف كافٍ و/أو مستمر في الحمض النووي DNA في الخلايا السرطانية يتجاوز قدرة الخلايا على الإصلاح، مما يؤدي في النهاية إلى تحفيز استجابة موت الخلايا أو منع قدرتها على الانقسام. يمكن تحقيق هذا الهدف بشكل أكثر فعالية من خلال الجمع بين العلاج الشعاعي والعلاجات الكيميائية، وخاصة تلك التي تمنع إصلاح الحمض النووي أو آلية دورة الخلية (Fabbrizi and Parsons 2020).

إن نهج العلاج الشعاعي يتغير بشكل كبير وينتقل من مفهوم "مقاس واحد يناسب الجميع" نحو نهج علاجي شخصي. في الواقع، لم تعمل التطورات التكنولوجية في مجال الفوتونات على تحسين توافق توزيع الجرعة بشكل كبير فحسب، بل إن إدخال العلاج الإشعاعي بالجسيمات الثقيلة (العلاج بالهادرون) جنباً إلى جنب مع فهم أكبر للتفاعل بين الفوتونات واستجابة الورم/المضيف المناعية قد فتح مجالات جديدة مثيرة للأبحاث والاستثمارات المتقدمة بالإضافة لذلك، فإن زيادة حالات الإصابة بسرطانات البلعوم الأنفي المرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) قد قدمت إمكانية اختبار استراتيجيات علاجية جديدة منخفضة الكثافة deintensified treatment strategies (Alterio, Marvaso et al. 2019).

5.1. الآثار الجانبية للمعالجة الشعاعية:

غالبًا ما يستخدم العلاج الشعاعي لعلاج سرطان الرأس والعنق، ويمكن استخدامه كعلاج وحيد (de Souza 2011)، أو بالاشتراك مع العلاج الكيميائي، أو بعد الجراحة. والهدف من العلاج الشعاعي هو قتل الخلايا السرطانية. ولأن هذه الخلايا تنقسم وتنمو بمعدل أسرع من الخلايا الطبيعية، فمن المرجح أن يتم تدميرها بالإشعة.

يعتمد احتمال حدوث المضاعفات والاختلاطات وشدتها على عدد من العوامل، بما في ذلك الجرعة الإجمالية من الأشعة المقدمة، والوقت الذي تم فيه تقديمها، وأجزاء الرأس والعنق التي تلقت الأشعة (Stubblefield 2017). وتنقسم الآثار الجانبية للعلاج الشعاعي لسرطان الرأس والعنق إلى آثار مبكرة (حادة) وطويلة الأمد (مزمنة) (Sroussi, Epstein et al. 2017).

تحدث الآثار الجانبية المبكرة (الحادة) أثناء مسار العلاج وأثناء فترة ما بعد العلاج مباشرة (حوالي 2-3 أسابيع بعد الانتهاء من دورة العلاج الشعاعي). ويمكن أن تظهر الآثار المتأخرة في أي وقت بعد ذلك، من أسابيع إلى سنوات لاحقاً (Newhauser, De Gonzalez et al. 2016).

. وعادةً ما ينزعج المرضى من الآثار المبكرة للعلاج الشعاعي، على الرغم من أن هذه الآثار تختفي عمومًا بمرور الوقت. ومع ذلك، نظرًا لأن التأثيرات طويلة المدى قد تتطلب رعاية مدى الحياة، فمن المهم التعرف عليها من أجل منعها و/أو التعامل مع عواقبها. إن معرفة الآثار الجانبية للإشعاع يمكن أن تسمح بالكشف المبكر عنها وتبديرها بشكل صحيح (Chen, Chen et al. 2011).

تتعلق شدة هذه الآثار الجانبية بكمية وطريقة العلاج الشعاعي، وموقع الورم وانتشاره، والصحة العامة للمريض وعاداته (أي الاستمرار في التدخين، واستهلاك الكحول) (Brook 2021).

1,5,1 الآثار الجانبية الحادة:

- التهاب الجلد dermatitis:

يمكن أن يسبب العلاج الشعاعي تلفًا يشبه حروق الشمس (التهاب الجلد الشعاعي) في الجلد والذي يمكن أن يتفاقم أكثر بسبب العلاج الكيميائي. إنه أحد الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا للعلاج الإشعاعي ويمكن أن يسبب الألم وعدم الراحة (Iacovelli, Galaverni et al. 2017).

يعتمد التهاب الجلد على جرعة الإشعاع ويمكن أن يكون خفيفًا، متوسطًا أو شديدًا. تزداد شدة التهاب الجلد ووقت الشفاء بشكل كبير لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج بأدوية تزيد من حساسية الإشعاع (Rao, Hegde et al. 2017).

من المستحسن الحفاظ على المنطقة التي تتعرض للأشعة نظيفة وجافة، وارتداء ملابس فضفاضة لتجنب إصابات الاحتكاك، وغسل الجلد بالماء الفاتر والصابون المعتدل (يفضل الصابون الصناعي)، وتجنب التعرض للمواد الكيميائية ومهيجات الجلد (أي العطور والمستحضرات التي تحتوي على الكحول)، وأشعة الشمس المباشرة ، والتطبيق الموضعي للمستحضرات أو المراهم قبل العلاج الشعاعي والتي قد تغير عمق اختراق الأشعة (Franco, Potenza et al. 2014).

يمكن استخدام الستيروئيدات القشرية الموضعية أثناء وبعد الانتهاء من العلاج، وقد تمنع التهاب الجلد الإشعاعي الشديد وتقلل من الانزعاج والحكة. (B Ike*, Gerber* et al. 2008)

يبدأ التهاب الجلد الخفيف في التحسن بعد 10 أيام من الانتهاء من العلاج بالأشعة، بينما يستمر الالتهاب الشديد لفترة طويلة ويستغرق وقتًا للشفاء، مما يؤدي إلى تليف الجلد.

نادرًا ما يتطور سرطان الجلد في المناطق المعرضة للإشعاع (Brook 2021).

- تساقط الشعر Hair loss:

بصيلات الشعر حساسة جدًا للأشعة، كما أن المعالجة الشعاعية يمكن أن تسبب تساقط الشعر. يلاحظ عند معظم الأفراد تساقط الشعر في منطقة العلاج بعد حوالي ثلاثة أسابيع من بدء العلاج الشعاعي. قد يكون تساقط الشعر مؤقتًا أو دائمًا، اعتمادًا على الكمية الإجمالية من الإشعاع المتلقاة والعلاجات الأخرى مثل العلاج الكيميائي.

عندما يكون تساقط الشعر مؤقتًا، فمن المرجح أن ينمو مرة أخرى في غضون 3 إلى 6 أشهر بعد اكتمال العلاج. غالبًا ما يكون نمو الشعر مرة أخرى من بنية مختلفة (Freites–Martinez, Shapiro et al. 2019).

- الغثيان والإقياء Nausea and vomiting:

قد يسبب العلاج الشعاعي الغثيان مع أو بدون قيء. عندما يحدث، فإنه يحدث عادة من ساعتين إلى ست ساعات بعد جلسة العلاج الشعاعي ويستمر لمدة ساعتين تقريبًا. عند الشعور بالغثيان، قد يساعد التنفس بعمق وببطء والحصول على هواء نقي في تدبير الأعراض (Li, van der Velden et al. 2017).

يتضمن التدبير لهذا العرض:

• تناول وجبات صغيرة ومتكررة طوال اليوم بدلاً من ثلاث وجبات كبيرة. غالباً ما يكون الغثيان أسوأ إذا كانت معدة

الشخص فارغة

• تناول الطعام والشراب ببطء، ومضغ الطعام تماماً، والبقاء مسترخياً؛

• تناول الأطعمة الباردة أو بدرجة حرارة الغرفة. قد تسبب رائحة الطعام الدافئ أو الساخن الغثيان؛

• تجنب الأطعمة التي يصعب هضمها، مثل الأطعمة الحارة أو الأطعمة الغنية بالدهون أو المصحوبة بصلصات

غنية؛

• تجنب المشروبات والأطعمة التي تحتوي على الكافيين؛

• تجنب الروائح والعطور والبخور والروائح القوية الأخرى؛

• شرب السوائل بين الوجبات بدلاً من شربها فقط مع الوجبات؛

• تناول المزيد من الطعام في وقت من اليوم يكون فيه الشخص أقل غثياناً؛(McKenzie, Zaki et al. 2019)

- صعوبة البلع (عسر البلع) (Difficult swallowing (dysphagia):

إن عسر البلع الناجم عن الإشعاع مسؤول عن تغيير نوع النظام الغذائي وإطالة أوقات تناول الوجبات، الأمر الذي

قد يؤدي إلى فقدان الشهية وسوء التغذية الكامن بعد العلاج. ولأن تناول الطعام نشاط اجتماعي أساسي، فإن

اضطرابات الأكل يمكن أن تؤدي إلى عزلة المريض، مما يشكل عاملاً إضافياً لتدهور جودة الحياة (Servagi-

(Vernat, Ali et al. 2015)

تبدأ صعوبة البلع عموماً بعد حوالي 4 أسابيع من بدء العلاج الإشعاعي، وقد تستمر لمدة تصل إلى عامين. من

المهم الاستمرار في تناول الطعام أثناء العلاج الإشعاعي (Simental and Carrau 2004)

إن عدم استخدام العضلات الماضغة يضعفها. علاوة على ذلك، يتم تقليل الندبات التي تسببها المعالجة الإشعاعية

عن طريق المضغ. يمكن أن تحافظ تمارين البلع الوقائية أثناء العلاج الكيميائي و/أو الإشعاع على البلع

الطبيعي (Arends, Bachmann et al. 2017)

- التغيرات في التذوق (خلل التذوق) (Alterations in taste (dysgeusia) :

يمكن أن يسبب العلاج الشعاعي تغيرات في التذوق وألم اللسان (Deshpande, Blanchard et al. 2018). يمكن أن يؤدي العلاج الشعاعي بالإضافة للعلاج الكيميائي إلى إضعاف حاسة التذوق بسبب تأثيراتهما السمية على براعم التذوق في اللسان ومستقبلات ظهارة الأنف. تشمل العوامل الإضافية التي قد تساهم في تغير التذوق، الطعم المر الناتج عن أدوية العلاج الكيميائي، وسوء العناية الفموية، والعدوى، والتهاب الغشاء المخاطي (Ihara, 2018). يمكن أن تسبب هذه الآثار الجانبية نفورًا من الطعام، وتقليل تناوله، كما يؤدي الى فقدان الوزن (Martini, Iorio et al. 2019).

تبدأ تغيرات التذوق وألم اللسان الناتج عن العلاج الإشعاعي عادةً في التحسن بعد ثلاثة أسابيع إلى شهرين من انتهاء العلاج. قد يستمر التحسن لمدة عام تقريبًا، ولكن حاسة التذوق قد لا تعود تمامًا إلى ما كانت عليه قبل العلاج، خاصةً إذا كان هناك تلف في الغدد اللعابية (Brook 2021).

- التهاب النسيج حول السنينة Periodontitis :

التهاب النسيج حول السنينة هو مرض التهابي مزمن وشائع، يتميز بفقدان الأنسجة الداعمة للأسنان بما في ذلك العظم السنخي. قد ينتهي التهاب النسيج حول السنينة بالألم وإصابة العظم السنخي حول جذور الأسنان وفقدان الأسنان. لدى مرضى سرطان العنق، قد يكون التهاب النسيج حول السنينة محفزًا لنخر العظم الشعاعي (osteoradionecrosis ORN) (Katsura, Sasai et al. 2008).

المرضى الذين يتلقون الأشعة لعلاج سرطان الرأس والعنق معرضون لخطر متزايد للإصابة بأمراض النسيج حول السنينة مقارنة بالأصحاء لعدة أسباب، قد يعود ذلك الى إفراز اللعاب وفقدان التأثيرات الوقائية له إلى ممعا يرفع خطر الإصابة بالتهاب النسيج حول السنينة. علاوة على ذلك، فإن استخدام العلاج الإشعاعي في منطقة الرأس والعنق يسبب تغييرات في الغشاء الحيوي الفموي microbiome، مع التحول إلى الفلورا المرتبطة بأمراض النسيج حول السنينة (Al-Nawas and Grötz 2006).

ان تأثير العلاج الشعاعي على النسيج حول السنينة يعتمد على زيادة الجرعة ويرتبط بتراجع النسيج حول السنينة بعد بدء العلاج الشعاعي (Hommez, De Meerleer et al. 2012)

- جفاف الفم xerostomia:

تتأثر الغدد اللعابية بشكل مباشر بالأشعة مما يؤدي إلى التهاب الغدد اللعابية الناجم عن العلاج الشعاعي. يعد جفاف الفم أكثر المضاعفات طويلة الأمد شيوعاً للعلاج الشعاعي ويرتبط بجرعة الأشعة المُعطاة وحجم الأنسجة الغذائية اللعابية المُشععة. لدى بعض الأفراد، يمكن أن يصبح اللعاب سميكاً ويصعب بلعه. يبدأ جفاف الفم عمومًا بعد 4 أسابيع من بدء العلاج الشعاعي ويستغرق عمومًا ما يصل إلى ثمانية عشر شهرًا للتحسن (Mercadante, 2017 Al Hamad et al.).

على الرغم من أن جفاف الفم يتحسن عمومًا بمرور الوقت، إلا أنه ممكن أن يكون دائمًا و يؤثر سلبيًا على جودة حياة المريض (Gil-Montoya, Silvestre et al. 2016).

الغدد اللعابية المصلية (الغدة النكفية وتحت الفك السفلي) حساسة للغاية للأشعة. غالبًا ما يؤدي العلاج الشعاعي إلى تغييرات ملحوظة في كمية ونوعية اللعاب مما يغير قوامه. يترافق جفاف الفم مع خطر تطور الانتانات الانتهازية والتي تكون (فطرية في الغالب)، والتهاب الفم المسبب بالأجهزة السنينة، وتغيرات في درجة الحموضة ph ، وتغير في مستويات IgA الإفرازي، وتشكل الحصىات اللعابية، ومتلازمة الفم الحارق burning mouth syndrome (Brook 2020).

1,5,2. الآثار الجانبية المزمنة (المتأخرة):

- النخور السنينة Dental Caries :

تشمل العوامل التي تزيد من حدوث نخر الأسنان بعد العلاج الشعاعي زيادة عدد البكتيريا المسببة للنخر (Streptococcus mutans و Lactobacillus)، وانخفاض تركيزات البروتينات المضادة للميكروبات في اللعاب، وفقدان مكونات إعادة التمدن في اللعاب (Müller, Belibasakis et al. 2019).

- تنخر العظم الشعاعي Osteoradionecrosis:

قد يتطلب تنخر العظم الشعاعي التدخل الجراحي وإعادة البناء (Kojima, Yanamoto et al. 2017). اعتمادًا على موقعه وامتداده، قد تشمل الأعراض الألم ورائحة الفم الكريهة وخلل التذوق والخدر وتشنج العضلات وصعوبة المضغ والكلام وتطور النواسير والكسور المرضية والانتان الموضعي أو الجهازى. يعد نخر العظم الإشعاعي خطرًا مدى الحياة لأولئك الذين تلقوا جرعات عالية من الأشعة (Seo, Eo et al. 2020).

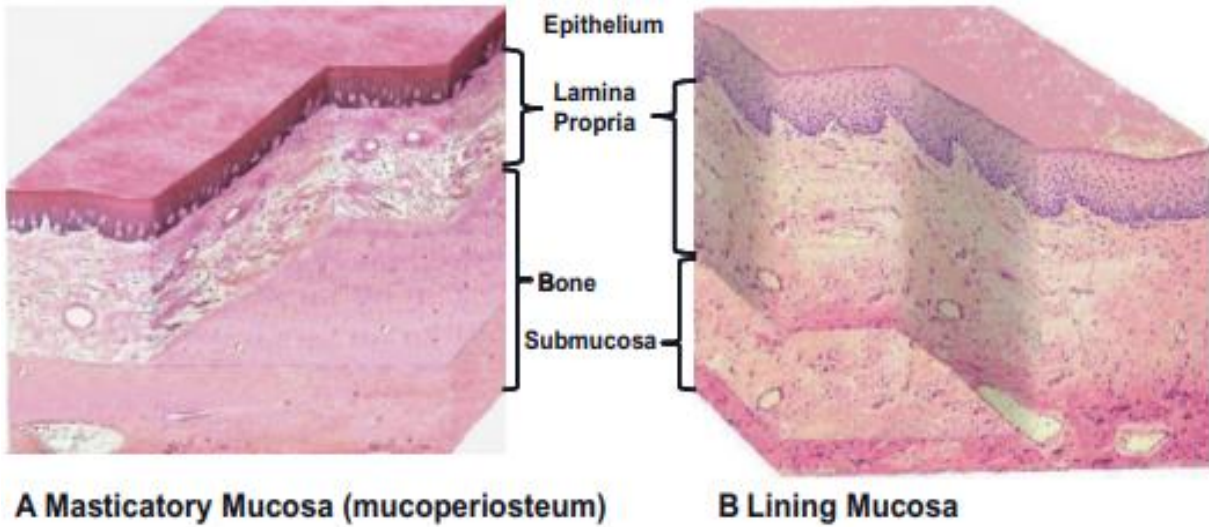
- الضزز Trismus:

يعد الضزز أو تشنج العضلات الماضغة شائعًا بعد التعرض للأشعة الذي يستهدف قاعدة اللسان واللوزتين والمثلث خلف الرحوي والحنك الرخو والعضلات الماضغة والمفصل الصدغي الفكي (Ortigara, Schulz et al. 2019). تزداد إمكانية الإصابة بالضزز مع زيادة جرعة الأشعة، ومن المرجح أن تتسبب جرعات الأشعة التي تزيد عن 60 جراي في حدوثه (Ortigara, Schulz et al. 2019). كما تشمل الاختلاطات المزمنة للعلاج الشعاعي تضيق البلعوم والمريء وأذية في الأذن و فقدان السمع والدوار والصداع بالإضافة إلى أذية عينية وضعف التئام الجروح (Brook 2020).

2. التهاب الغشاء المخاطي الفموي Oral mucositis :

1,2. الغشاء المخاطي الفموي:

يشير مصطلح الغشاء المخاطي للفم إلى الأنسجة التي تبطن تجويف الفم (Hovav 2014). يظهر الغشاء المخاطي للفم تباينًا بنيويًا كبيرًا في مناطق مختلفة من تجويف الفم، ولكن يمكن التعرف على ثلاثة أنماط رئيسية له، وفقًا للوظيفة الأساسية: الغشاء المخاطي الماضغ، والغشاء المخاطي المبطن، والغشاء المخاطي المتخصص الشكل (2). (Squier and Brogden 2010).



الشكل (2) المخاطية الماضغة والمخاطية المبطنة
(Squier and Brogden 2010)

. يشكل الغشاء المخاطي الماضغ اللثة ملتصقة والحنك الصلب، ويسمح بنيته بمقاومة تآكل جزيئات الطعام الخشنة. يمثل الغشاء المخاطي المبطن الجزء الأكبر من الغشاء المخاطي للفم، ويتكون من الغشاء المخاطي الشدقي، وقاع الفم ، والشفوي. الطبقتان الرئيسيتان للغشاء المخاطي للفم، وهما الظهارة والنسيج الضام الأساسي (يطلق عليه اسم الصفيحة الخاصة)، يعادلان البشرة والأدمة في الجلد. (Hovav 2014)

1,1,2. البشرة الفموية Oral epithelium:

تشكل البشرة الفموية الحاجز الأساسي بين البيئة الفموية والأنسجة العميقة. وهي نسيج بشروي مطبق يتكون من خلايا بشرية حرشيفة ملتصقة ببعضها البعض ومرتبطة في عدد من الطبقات. يمكن تقسيم البشرة الفموية إلى نوعين: النسيج البشروي المتقرن، الذي يغطي مناطق الغشاء المخاطي الماضغ، مثل الحنك الصلب واللثة، والنسيج البشروي غير المتقرن، الذي يغطي مناطق الغشاء المخاطي المبطن مثل الخدين والحنك الرخو وقاع الفم.

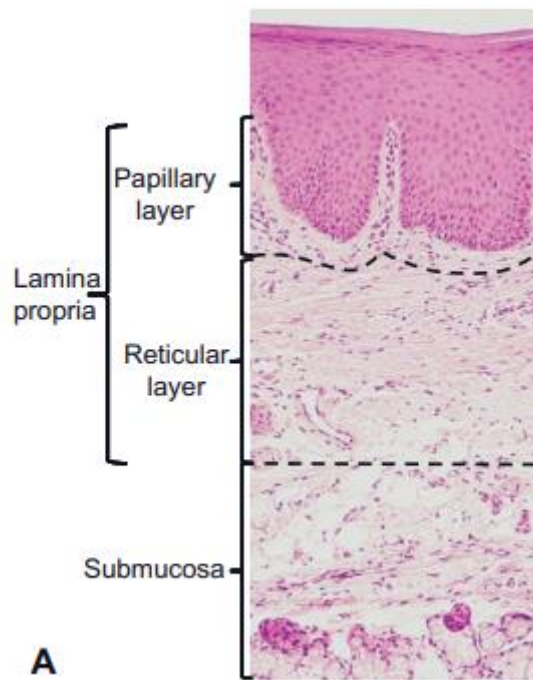
تحافظ البشرة الفموية، مثل غيرها من البشرة المغطية والمبطنة، على سلامتها البنيوية من خلال عملية التجديد المستمر حيث تهجر الخلايا المنتجة عن طريق الانقسامات الخلوية في الطبقات الأعمق إلى السطح لتحل محل

تلك التي تسقط (Squier and Brogden 2010)

2,1,2.الصفیحة الخاصة Lamina Propria :

يُطلق على النسيج الضام الذي يقع تحت البشرة الفموية اسم الصفیحة الخاصة ويمكن تقسيمه إلى طبقتين: الطبقة الحليمية السطحية superficial papillary layer (المرتبطة بالتلال الظهارية أو الحليمات) والطبقة الشبكية الأعماق reticular layer, التي تحتوي على الياف الكولاجين المرتبة بشكل يشبه الشبكية ؛ كما في

الشكل (3)



الشكل (3) الصفیحة الخاصة

(Squier and Brogden 2010)

تتكون الصفیحة الخاصة من خلايا وأوعية دموية والیاف عصبية والیاف مدمجة في مادة أساسية غير متبلورة وتشمل الخلايا :

1- مصورات الليف fibroblast: هي خلايا نجمية او مستطيلة تقوم بتوليد الیاف الكولاجين وتتواجد في كل انحاء الصفیحة الخاصة.

- 2- الخلايا المنسجة Histiocyte : هي خلايا مغزلية الشكل أو نجمية؛ غالبًا ما تكون النواة داكنة تعتبر طليعة البالعات الكبيرة وتتواجد في كل انحاء الصفيحة الخاصة.
- 3- البالعات الكبيرة maceophages: وهي خلايا مدورة ذات نواة شاحبة اللون؛ تحتوي على الليزوزومات والحوصلات البلعية وهي تقوم بالبلعمة وتقديم المستضد وتتواجد في أماكن الالتهاب المزمن.
- 4- خلية وحيدة النواة Monocyte: وهي خلايا مدورة تحوي نواة على شكل كلى وكمية معتدلة من السيتوبلازم وهي خلية بلعية متحركة؛ تشارك في بلعمة المستضد وتتواجد في مناطق الالتهاب
- 5- الخلايا البدنية mast cells: تنتج الوسائط الالتهابية مثل الهيبارين والسيرتونين والهيستامين وتتواجد في كل انحاء الصفيحة الخاصة.
- 6- العدلات neutrophils: تقوم ببلعمة وقتل الخلايا وتتواجد في أماكن الالتهاب الحاد ضمن الصفيحة الخاصة ومن الممكن أن تتواجد ضمن البشرة.
- 7- الخلايا اللمفاوية lymphocyte : يمكن أن تشارك في سبيلي المناعة الخلوية والخلوية وتتواجد في أماكن الالتهاب الحاد والمزمن وقد تتواجد ضمن البشرة.
- 8- الخلايا البلازمية plasma cells: تقوم بتصنيع الغلوبولينات المناعية وتتواجد في أماكن الالتهاب المزمن.
- 9- الخلايا البطانية endothelial: تقوم بتبطين الأوعية اللمفاوية والدموية وتتواجد في الصفيحة الخاصة.
- (Squier and Brogden 2010)

2.2. التهاب الغشاء المخاطي الفموي Oral mucositis:

التهاب الغشاء المخاطي الفموي هو أحد المضاعفات والاختلاطات الأكثر شيوعًا وإزعاجًا للمعالجات السرطانية. يمكن أن يصل معدل الإصابة بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي إلى ما يقرب من 100% في المرضى الذين يتلقون أنظمة علاجية لزراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم، أو العلاج الإشعاعي، مع أو بدون العلاج الكيميائي لسرطانات الفم والبلعوم. (Silverman Jr 2007)

يعتمد حدوث التهاب الغشاء المخاطي الفموي وشدته على نظام علاج السرطان. بالنسبة للعلاج الكيميائي، تشمل العوامل المرتبطة نوع العلاج الكيميائي المستخدم والجرعة والمدة.

أما بالنسبة للعلاج الشعاعي فإن عوامل الخطورة تتضمن الجرعة الكلية للأشعة والجرعة اليومية المجزأة، ومساحة الغشاء المخاطي الفموي المعرضة للأشعة بالإضافة إلى استخدام العلاج الكيميائي المزامن. (Lalla, Brennan et al. 2019)

إن التهاب الغشاء المخاطي يتطور كنتيجة لسلسلة من الأحداث البيولوجية المترابطة والمتفاعلة، والتي تنتهي بإصابة الخلايا الظهارية القاعدية وموتها، مما يؤدي إلى فقدان تجديد الخلايا الظهارية، وضمورها، ونقرحها. (Sonis 2007)

يرتفع خطر الإصابة بالتهاب الغشاء المخاطي عندما يرتبط العلاج الكيميائي بالعلاج الشعاعي. في الواقع، يصاب ما يقرب من 90% من مرضى سرطان الرأس والعنق بالتهاب الغشاء المخاطي عند علاجهم بالعلاج الكيميائي بالإضافة إلى العلاج الإشعاعي. والجدير بالذكر أن مرضى سرطان الرأس والعنق الذين عولجوا بالسيسلاتين بالإضافة إلى العلاج الإشعاعي يصابون على وجه التحديد بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي (Pulito, Cristaudo et al. 2020)

يحدث التهاب الغشاء المخاطي الفموي وفقاً 5 مراحل تتمثل :

1- البدء Initiation:

تبدأ هذه المرحلة فوراً بعد إعطاء العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي المرضى الذين يتلقون العلاج الشعاعي بجرعات مجزأة، ؛ يتم تفعيل سلسلة الأحداث المؤدية إلى التهاب الغشاء المخاطي الفموي في كل مرة يتلقى فيها المريض جرعة أشعة لاحقاً. (Denham and Hauer-Jensen 2002)

يمكن أن يؤدي الضرر المباشر الأولي للحمض النووي DNA الناتج عن العلاج الشعاعي إلى موت الخلايا الفوري في الخلايا القاعدية والخلايا تحت المخاطية، لكن موت الخلايا لا يمثل سوى عدد صغير من الخلايا المصابة ولا يكون بحجم كافٍ لإحداث الإصابة الكبيرة التي تميز العرض السريري لالتهاب الغشاء المخاطي.

إن العلاج الكيميائي والإشعاعي يولدان أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) Reactive oxygen species التي تسبب الأذية في النسيج الضام والحمض النووي DNA للخلايا والأغشية الخلوية؛ وتؤدي إلى تفعيل سلسلة من الآليات البيولوجية والجزيئية والمسارات مثل عمل النسخ p53، والعامل النووي (NF-κB)، ومسار السيراميد كما في الشكل (4). (Criswell, Leskov et al. 2003).

2- استجابة التخرّب الأولية Pimary damage response:

من خلال تنشيط عدد من مسارات الإشارة، يؤدي العلاج الكيميائي والإشعاعي وأنواع الأكسجين التفاعلية ROS (بشكل مباشر) والخلايا المصابة وحمضها النووي DNA (بشكل غير مباشر) إلى تسريع بدء العملية البيولوجية التي تنتهي بإصابة الغشاء المخاطي (Sonis, Haddad et al. 2007).

تتوسط عوامل النسخ المنشطة كل من التعبير المورثي وإطلاق الوسطاء النشطين بيولوجيًا الذين يؤثرون على قابلية بقاء البشرة القاعدية.

من بين عوامل النسخ الأكثر أهمية والمدرّسة جيدًا والتي يُعتقد أنها مهمة في تطور التهاب الغشاء المخاطي هو العامل النووي NF-κB.

ينظم العامل النووي NF-κB التعبير عن حوالي 200 جين، وقد يؤدي الكثير منها أدوارًا في التسبب في التهاب الغشاء المخاطي (Sonis 2002).

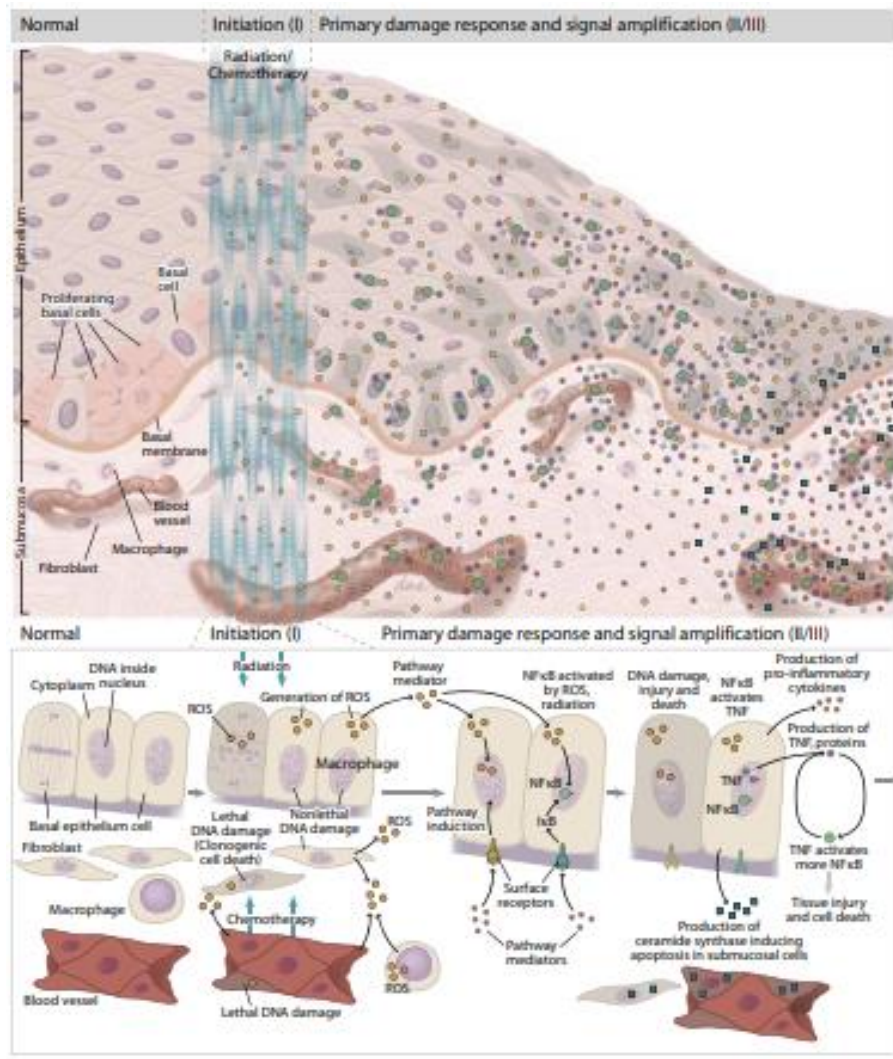
يعد العامل النووي NF-κB منظمًا مهمًا للستوكينات البادئة للالتهابات، مثل عامل التخرّب الورمي TNF و إنترلوكين (IL-6) وإنترلوكين IL-1β.

بالإضافة إلى ذلك، يؤثر NF-κB أيضًا على مورثات عائلة BCL2، مما يوفر آلية يمكن من خلالها لتحريض NF-κB أن يعزز الموت الخلوي المبرمج بشكل مباشر كما في الشكل (4).

من خلال العلاج الورمي يتم تنشيط كل من السفينغوميلايناز sphingomyelinase والسيراميد سينثيز ceramide synthase والذي يؤدي لبدء الموت الخلوي المبرمج بوساطة مسار السيراميد ceramide. كما تسبب المعالجات الشعاعية والكيميائية المباشرة أذية للخلايا مصورات الليف fibroblasts هن طريق تفعيل بروتين AP1 (activation protein 1) حيث يقوم هذا البروتين بتحفيز افراز الميتالوبروتينازات metalloproteinase (MMP) التي تسبب اذية في النسيج تحت المخاطي والغشاء القاعدي الذي يربط بين البشرة و النسيج تحت المخاطي. (Sonis 2007).

3- مرحلة تضخيم الإشارة signal amplification:

في المرحلتين الأولى والثانية، تؤدي مصادر متعددة للأذية إلى توليد رسائل تنشط مسارات الاستجابة الطبيعية للأذية على المستويين الخلوي والجزيئي، تعمل العديد من البروتينات المنتجة أثناء الاستجابة الأولية للضرر على تحفيز إصابة إضافية من خلال حلقات التغذية الراجعة الإيجابية حيث يعد السيتوكين البادئ للالتهابات TNF منشطاً قوياً لـ العامل النووي NF- κ B، والسفينغوميلايناز sphingomyelinase (Andrieu-Abadie and Levade 2002) ونتيجة لذلك، يمكن لوجود TNF أن يدفع مسارات NF- κ B والسيراميد لإنتاج وتسريع إصابة الأنسجة وبدء إشارات mitogen-activated protein kinase (MAPK) تعمل إشارات MAPK على تنشيط كيناز الأمين الطرفي c-JUN، الذي يلعب دوراً في تنظيم عامل النسخ AP1، والذي يُعتقد بدوره أنه يؤثر على إفراز metalloproteinase (MMP) كما في الشكل (4). تعمل حلقات التغذية الراجعة هذه على تكبير استجابة الإصابة الأولية من خلال تضخيم وتعزيز الإشارات البيولوجية الأصلية، كما تؤدي إلى زيادة إصابة الأنسجة، بالإضافة على إطالة أمد الضرر من خلال الاستمرار في توفير الإشارات لأيام بعد الإصابة الأصلية بالعلاج الكيميائي أو الشعاعي. (Sonis 2007).



(Lalla, Brennan et al. 2019)

الشكل (4) مرحلة البداية و مرحلة استجابة التخرب الأولية ومرحلة تضخيم الإشارة

4- مرحلة التقرح Ulceration:

من الناحية السريرية والأعراض، تعد المرحلة التقرحية هي الأكثر أهمية. تكون تقرحات التهاب الغشاء المخاطي عميقة وواسعة ومؤلمة بشكل عام. وعادة ما تكون مغطاة بغشاء كاذب pseudomembrane يتكون من خلايا متموتة وفبيرين، وهي بيئة مرغوبة للاستعمار الجرثومي الثانوي.

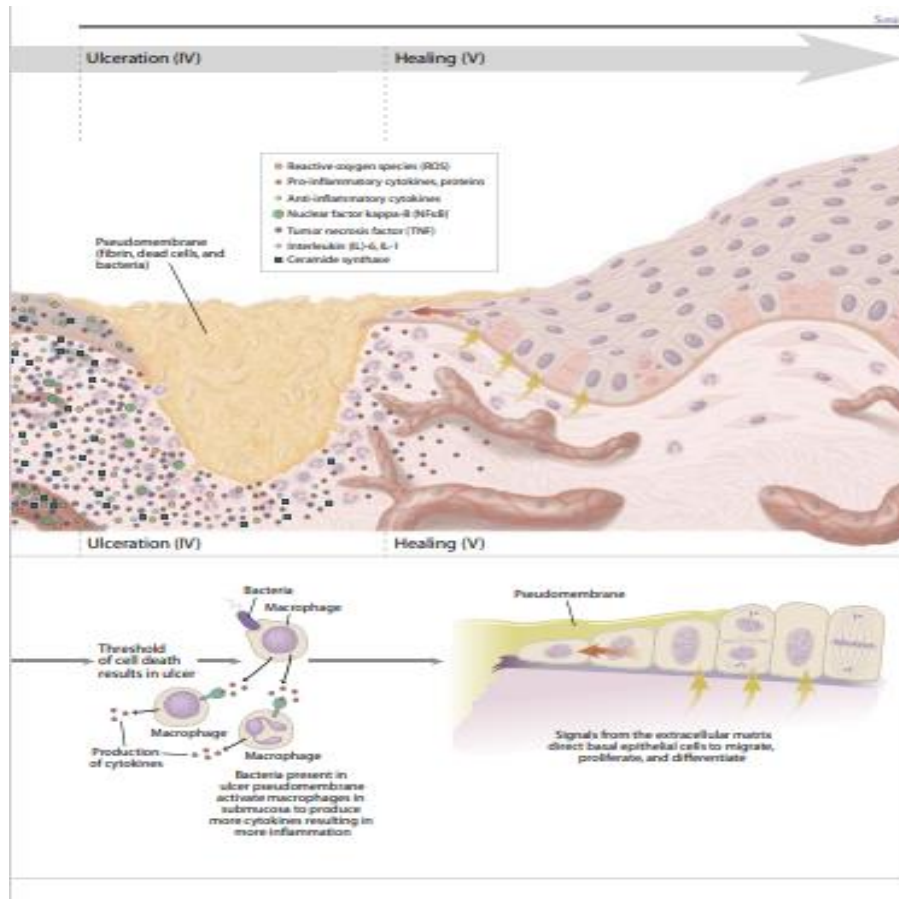
تنمو كل من الجراثيم إيجابية الجرام وسلبية الجرام داخل الغشاء الكاذب pseudomembrane وقد تخترق وتغزو أوعية الغشاء المخاطي القاعدي. في حالة مرضى نقص الكريات البيضاء المحببة granulocytopenic، تؤدي الاصابات الجرثومية الثانوية خطرًا كبيرًا للإصابة بتجرثم الدم. بالإضافة إلى ذلك، فإن منتجات جدار الخلية

الجراثمية التي تجد طريقها إلى الغشاء المخاطي القاعدي هي محفزات ممتازة لإنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات في الخلايا البلعمية وإطلاق MMPs المدمرة الإضافية كما في الشكل (4). (Sonis, O'donnell et al. 2004).

5- مرحلة الشفاء healing:

في أغلب الحالات، تختفي تقرحات الغشاء المخاطي تلقائيًا في غضون أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع بعد الانتهاء من العلاج.

قد تلعب السيكلوأكسجيناز-2 (COX-2)، المعبر عنها في الخلايا مصورات الليف fibroblasts والبطانة الوعائية، دورًا في تجديد الطبقة تحت المخاطية، حيث يعمل COX-2 على تعزيز تكوين الأوعية الدموية، وهي السمة المميزة لنهاية المرحلة التقرحية (Sonis, O'donnell et al. 2004)



(Lalla, Brennan et al. 2019)

الشكل (5) مرحلة التقرح ومرحلة الشفاء

3,2. المظهر السريري لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي clinical features of oral mucositis:

تشمل العلامات السريرية الأولية لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي احمرار الغشاء المخاطي وتقرح السطح، والذي قد يحدث مع جرعات إشعاعية تراكمية تتراوح بين 20 و30 جري، حيث يبدأ الغشاء المخاطي السليم في الانهيار؛ ويتبع ذلك التقرح وعادة ما تكون التقرحات مغطاة بغشاء ليفي كاذب أبيض. (Kawashita, Soutome et al. 2020)

تكون القرحة ذات شكل غير منتظم، ومحاطة بهالة حمراء، غالباً ما تتأثر الأغشية المخاطية غير المتقرنة للغشاء المخاطي للفم والشفة، وعلى جانبي اللسان، والحنك الرخو، وقاع الفم .
تقتصر آفات التهاب الغشاء المخاطي الفموي الناجم عن الأشعة على الأنسجة الموجودة ضمن مجال الأشعة، مع تراكم أثر الجرعات الشعاعية، تصبح القرحة أكثر عمقاً واتساعاً في المسافة ، مع حدوث الشفاء التلقائي عادةً بعد 2 إلى 4 أسابيع من الانتهاء من العلاج (Elad, Yarom et al. 2022)
أكثر أعراض التهاب الغشاء المخاطي شيوعاً هي الألم الشديد. وقد ارتبط التهاب الغشاء المخاطي الناجم عن العلاج الشعاعي في المرضى المصابين بسرطان الرأس والعنق، بفقدان الوزن بشكل كبير سريريًا والذي يتطلب في كثير من الأحيان اعتماد المريض على التغذية عبر (أنبوب التغذية) (Berger, Schopohl et al. 2018)
صنفت منظمة الصحة العالمية (WHO) التهاب الغشاء المخاطي الفموي الى عدة درجات حسب شدة الإصابة
يستخدم هذا التصنيف بشكل شائع في الأبحاث لتوحيد درجة الإصابة والتوصيات المناسبة للتدبير (Bissonnette, 2020)

تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي:

1. الدرجة الأولى: ألم وحمى في المخاطية الفموية.
2. الدرجة الثانية: قرحة على المخاطية الفموية و المريض قادر على تناول الأطعمة القاسية.
3. الدرجة الثالثة: قرحة على المخاطية الفموية و المريض قادر على تناول الأطعمة الطرية فقط.
4. الدرجة الرابعة: المريض غير قادر على تناول الطعام. (Kawashita, Soutome et al. 2020)

2,4. تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي oral mucositis:

1- المحافظة على الصحة الفموية:

يمكن أن يساعد الحفاظ على الصحة الفموية الجيدة في تخفيف شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي. بالإضافة إلى ذلك، قد تقلل إجراءات العناية الفموية الفعالة من خطر الإنتان الجهازى المسبب بالانتانات الفموية. تقترح إرشادات MASCC/ISOO استخدام بروتوكول رعاية فموية موحد للوقاية من التهاب الغشاء المخاطي الفموي في جميع استراتيجيات علاج السرطان . على الرغم من وجود بيانات متضاربة حول تأثير إجراءات الصحة الفموية على خطر تطور التهاب الغشاء المخاطي الفموي، إلا أن غالبية الدراسات أفادت بتأثير إيجابي. (Lalla, Brennan et al. 2019)

2- مضادات الالتهاب: Anti-Inflammatory Agents

يعمل غسول الفم بنزايدامين هيدروكلوريد على تقليل شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي لدى مرضى سرطان الرأس والعنق الذين يخضعون للعلاج الإشعاعي بجرعات تراكمية تصل إلى 50 جراي، دون علاج كيميائي مصاحب (Epstein, Silverman Jr et al. 2001). بناءً على هذا الدليل والدراسات السابقة، توصي إرشادات MASCC/ISOO باستخدام غسول الفم بنزايدامين هيدروكلوريد لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا إشعاعيًا بجرعات معتدلة (تصل إلى 50 جراي)، دون علاج كيميائي مصاحب. (Lalla, Brennan et al. 2019)

3- مضادات الأكسدة: Antioxidants:

يعمل أميفوستين Amifostine كمضاد لجزيئات الأكسجين التفاعلية الضارة ROS وعلى الرغم من مراجعة 30 دراسة حول استخدام أميفوستين لعلاج التهاب الغشاء المخاطي الفموي في مجتمعات مختلفة، لم يتم وضع إرشادات MASCC/ISOO فيما يتعلق باستخدام هذا العامل في التهاب الغشاء المخاطي الفموي بسبب تناقض الأدلة. (Nicolatou-Galitis, Sarri et al. 2013).

4- العوامل المضادة للجراثيم: Anti-Microbial Agents

يُعتقد أن الانتانات الثانوية لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي تؤدي إلى تفاقم شدتها. وبناءً على هذا الأساس ، تم نحري دور العديد من العوامل المضادة للجراثيم الموضعية لعلاج التهاب الغشاء المخاطي الفموي، ولكن النتائج كانت مخيبة للآمال.

توصي إرشادات MASCC/ISOO بعدم الاستخدام الروتيني للمضادات الحيوية وغسل الفم الكلورهيكسيدين لعلاج التهاب الغشاء المخاطي الفموي بسبب عدم وجود أدلة ثابتة على فعاليتها. (Saunders, Epstein et al. 2013)

5- الليزر :

يمكن أن يقلل العلاج بالليزر منخفض الاستطاعة من شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي الناجم عن العلاج الكيميائي والشعاعي (Anschau, Webster et al. 2019). قد تتضمن الآلية تأثيرات مضادة للالتهابات ومسرعة للشفاء (Lopes, Plapler et al. 2010). توصي إرشادات MASCC/ISOO باستخدام العلاج بالليزر منخفض الاستطاعة أو ما يسمى التعديل الحيوي الضوئي photobiomodulation للوقاية من التهاب الغشاء المخاطي الفموي لدى المرضى الذين يتلقون جرعات عالية من العلاج الكيميائي لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم وتقتصر استخدامه لدى المرضى الذين يتلقون العلاج الإشعاعي للرأس والعنق دون العلاج الكيميائي المصاحب (Migliorati, Hewson et al. 2013). لا تزال سلامة العلاج بالليزر منخفض الاستطاعة على المدى الطويل والتأثير المحتمل على استجابة الورم قيد الدراسة (Lalla, Brennan et al. 2019).

6- العلاج بالتبريد Cryotherapy:

يمكن أن يقلل الكي بالتبريد من شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي لدى المرضى الذين يتلقون جرعات كبيرة من العوامل الكيميائية العلاجية (Johansson, Bratel et al. 2019) يُعتقد أن وضع رقائق الثلج في الفم، أثناء إعطاء العلاج الكيميائي بالجرعات الكبيرة، يقلل من توصيل الدواء إلى الغشاء المخاطي الفموي عن طريق التسبب في تضيق الأوعية الدموية الموضعي.

توصي إرشادات MASCC/ISOO باستخدام العلاج بالتبريد

لتقليل التهاب الغشاء المخاطي الفموي لدى المرضى الذين يتلقون جرعات كبيرة من 5-فلورويوراسيل (Peterson, Öhrn et al. 2013)،

يمكن أن يكون العلاج بالتبريد مفيداً لتقليل التهاب الغشاء المخاطي الفموي الناجم عن أي دواء كيميائي ذو عمر نصف قصير يتم إعطاؤه خلال فترة قصيرة من الزمن. (Lalla, Brennan et al. 2019)



الشكل (6) التهاب الغشاء المخاطي الفموي الواسع المغطى جزئياً بغشاء فيبريني أصفر كاذب ، يؤثر على الشفاه والأغشية المخاطية الفموية بعد العلاج الإشعاعي لسرطان الفم. (Elad, Yarom et al. 2022)



الشكل (7) التهاب الغشاء المخاطي الفموي (باطن الخد) لدى مريض كان يتلقى علاجًا إشعاعيًا للرأس والعنق مع العلاج الكيميائي المتزامن (Lalla, Brennan et al. 2019)

3. اكليل الجبل Rosemary:

لقد تم استخدام النباتات الطبية في جميع أنحاء العالم من قبل السكان الأصليين، ولعبت دورًا مهمًا في علاج الأمراض البشرية والحيوانية. وفي الآونة الأخيرة، تم تطوير غالبية الأدوية الحديثة من مركبات معزولة من النباتات الطبية، بناءً على استخداماتها/تطبيقاتها الدوائية. وقد تزايد دور المنتجات الطبيعية في تطوير الأدوية، ليس فقط عندما يتم استخدام المركبات النشطة بيولوجيًا بشكل مباشر كعوامل علاجية ولكن أيضًا عندما يتم استخدامها كمواد خام لتركيب الأدوية، أو كنموذج أساسي للمركبات النشطة بيولوجيًا الجديدة. (Kompelly, Kompelly et al. 2019)

اكليل الجبل rosemary وهو مشتق من الكلمة اللاتينية ros (ندى) و marinus (بحر) والتي تعني "ندى البحر". هو عشب طهي من عائلة Lamiaceae، موطنه الأصلي منطقة البحر الأبيض المتوسط ويزرع في جميع أنحاء العالم (Begum, Sandhya et al. 2013)

كما أنه عشب خشبي معمر بأوراق عطرية دائمة الخضرة تشبه الإبر وأزهار بيضاء أو وردية أو أرجوانية أو زرقاء، الأوراق دائمة الخضرة، طولها 2-4 سم وعرضها 2-5 مم، خضراء من الأعلى وبيضاء من الأسفل ومن المعروف أنه يزهر في أواخر كانون الأول، في أوائل شباط (Forzza, Leitman et al. 2012) .

يعود استخدام إكليل الجبل إلى تاريخ البشرية ويعود تاريخه إلى 5000 قبل الميلاد. في أول سلالة فرعونية في مصر القديمة، تم وضع أغصان إكليل الجبل في مقابر الفراعنة لتعطير رحلتهم إلى الحياة الآخرة (Ambrose,

(Manickavasagan et al. 2016)

كما اعتقد العرب أن إكليل الجبل يساعد في تقوية أدمغتهم وذاكرتهم. وحتى اليوم، لا تزال هذه العشبة رمزاً للذكرى (Pardo-de-Santayana, Rey et al. 2006)

وصف أبقراط , Hippocrates وجالينوس Galen و ديسقوريدس Dioscorides إكليل الجبل لمشاكل الكبد. (Kompelly, Kompelly et al. 2019)، ومن الرومان وصل استخدام إكليل الجبل إلى بريطانيا، ومن هناك انتشر إلى أوروبا بأكملها، وبعد ذلك إلى العالم الجديد.

استخدم الأوروبيون القدماء إكليل الجبل لتحسين الدورة الدموية وتقوية الأوعية الدموية. وفي عام 1330، حصل رامون لول على الزيت العطري لإكليل الجبل لأول مرة، ومنذ ذلك الحين، يتم استخدامه في صناعة العطور. في القرن السادس عشر، استخدمت ملكة المجر إيزابيلا إكليل الجبل من خلال نقعه لعلاج الروماتيزم، وأصبح هذا المستحضر معروفاً باسم "ماء ملكة المجر"، والذي تحول إلى دواء مشهور في بلاط لويس الرابع عشر (Borges, Ortiz et al. 2019)

لإكليل الجبل حضور ملحوظ في الأحداث التاريخية. أثناء الطاعون العظيم عام 1665، تم حمل هذه العشبة في أكياس لاستنشاق أبخرتها عند السفر عبر المناطق المصابة. أثناء الحرب العالمية الثانية، تم حرق مخاليط من أوراق إكليل الجبل وتوت العرعر في المستشفيات الفرنسية لقتل الجراثيم (Schiller and Schiller 2008). ليس فقط في التاريخ ولكن حتى اليوم، يتمتع إكليل الجبل بأهمية استثنائية، سواء لأغراض علاجية أو في الجوانب الثقافية.

تم تسمية هذا إكليل الجبل باسم عشبة العام في عام 2001 من قبل جمعية الأعشاب الدولية (Kompelly, 2019)

في عام 2008، وافقت هيئة سلامة الأغذية الأوروبية (EFSA) التابعة للاتحاد الأوروبي على استخدام مستخلصات إكليل الجبل القياسية كمضافات غذائية (Raadt, Wirtz et al. 2015)

في السنوات العشرين الماضية، كان هناك ميل واضح للارتفاع في عدد المقالات المتعلقة بإكليل الجبل . يُترجم الاهتمام بهذا النبات إلى الكمية الكبيرة من الأبحاث التي أجريت منذ عام 2010، بمعدل 120 بحثًا كل عام، وهو رقم يتجه إلى الزيادة (Andrade, Faustino et al. 2018)



الشكل (8) إكليل الجبل
(Kompelly, Kompelly et al. 2019)

1,3. القيمة الدوائية:

يستخدم زيت إكليل الجبل بسبب مكوناته الكيميائية المسؤولة عن خصائصه المضادة للجراثيم والفطريات ومضادات

الأكسدة، (Lo Presti, Ragusa et al. 2005)

ترتبط هذه الأنشطة الحيوية بمكونات المركبات الفينولية (حمض الكافيين وحمض الروزمارينيك وحمض الكارنوسيك

بشكل أساسي) (Lo Presti, Ragusa et al. 2005)

1 - مضاد للأكسدة Anti-oxidant activity:

تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة لمستخلصات إكليل الجبل باستخدام مذيبات مختلفة. وفي هذا الصدد، أفاد

Inatani وزملاءه أن الروزمانول أظهر قدرة مضادة للأكسدة أعلى بأربع مرات من BRT و BRA (مضادات

الأكسدة الاصطناعية) في كل من حمض اللينوليك وشحم الخنزير. بالإضافة إلى ذلك، أفادت هذه الدراسة بالنشاط

المضاد للأكسدة للكارنوسول والروزمانول من خلال طرق TBA وثيوسيانات الحديد. وأفادوا بالارتباط بين النشاط

والبنية الكيميائية كمضاد للأكسدة (Kompelly, Kompelly et al. 2019)

2 - الفعالية المضادة للعضويات الدقيقة Anti-microbial activity:

لقد تم إثبات التأثير المضاد للجراثيم لإكليل الجبل على نطاق واسع في العديد من الدراسات الغذائية،

كما تم الإبلاغ عن النشاط المضاد للجراثيم لزيت إكليل الجبل ضد الإشريكية القولونية E. coli ، والعصية

الشمعية Bacillus cereus ، والمكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus (Ahn, Grün et al. 2007).

3 - مضاد للالتهابات Anti-inflammatory activity:

أظهرت عشبة إكليل الجبل آليات قوية مضادة للالتهابات في العديد من الدراسات التي تمت مراجعتها. وقد وجد

أن زيت إكليل الجبل العطري ومستخلصه يثبطان بشكل كبير هجرة الكريات البيضاء في الجسم (de Melo, 2011).

(Grespan et al. 2011). وقد أدى هذا إلى تقليل عدد الكريات البيضاء في موقع الالتهاب، مما أدى إلى

استجابة مضادة للالتهابات. كما يشبط مستخلص إكليل الجبل آليات اضافية مؤيدة للالتهابات، مثل أكسيد النيتريك والجينات المرتبطة بالالتهاب (Beninca, Dalmarco et al. 2011)

وبينما يبدو أن الكارنوسول وحمض الكارنوسيك مهمان بشكل خاص، فإن النشاط المضاد للالتهابات لإكليل الجبل يعتمد على الأرجح على آلية تآزرية بين العديد من مكوناته. وتشير هذه الدراسات إلى أن التأثير المضاد للالتهابات لإكليل الجبل قوي؛

وجد أن الأنشطة المضادة للالتهابات للكارنوسول النقي وحمض الكارنوسيك أعلى بتسعة أضعاف من إندوميثاسين، وهو دواء مضاد للالتهاب شائع (Mengoni, Vichera et al. 2011).

4- النشاط المضاد للسرطان

أفادت العديد من الدراسات عن الآليات المضادة للسرطان في نبات إكليل الجبل. وقد أظهر إكليل الجبل نشاطاً مضاداً للتكاثر anti proliferative ضد العديد من سلالات خلايا السرطان البشرية. وقد ثبت أن المركبات الرئيسية في مستخلص النبات، مثل حمض الكارنوسيك، والكارنوسول، وحمض الروزمارينيك، تحفز موت الخلايا المبرمج داخل هذه الخلايا السرطانية، ربما من خلال إنتاج أكسيد النيتريك (Dilas, Knez et al. 2012). إن حمض الكارنوسيك هو أقوى محفز للموت الخلوي المبرمج (Petiwala, Puthenveetil et al. 2013). كما يتمتع مستخلص إكليل الجبل بنشاط مضاد للأورام مثير للاهتمام. ففي إحدى الدراسات، وجد أن المستخلص يشبط بقوة تكوّن الأورام الجلدية لدى الفئران عن طريق منع المواد المسرطنة من الارتباط بالحمض النووي للبشرة (Huang, Ho et al. 1994). من الممكن الاستفادة من هذه الأنشطة المضادة للانتشار والمضادة للورم في علاجات السرطان المستقبلية، وهي تستحق المزيد من الدراسات.

5- النشاط المضاد للبدانة Anti-obesity activity:

في حين أفادت ثلاث دراسات فقط عن الأنشطة المضادة للسمنة لإكليل الجبل ، فإن نتائجها جديرة بالملاحظة للغاية. وجدت الدراسات الثلاث أن إكليل الجبل يحد بشكل فعال من زيادة الوزن، ولكن كل دراسة حددت آلية مختلفة لتفسير هذه الاستجابة. في إحدى الدراسات، وجد أن حمض الكارنوزيك

المستخرج يثبط تمايز الخلايا الدهنية. يمكن أن يعزز هذا التثبيط لتكوين الخلايا الدهنية فقدان الوزن المستدام (Ibarra, Cases et al. 2011).

في دراسة أخرى، منع مستخلص إكليل الجبل زيادة الوزن عن طريق الحد من امتصاص الدهون في الأمعاء. أصبح هذا ممكناً من خلال تثبيط نشاط الليپاز البنكرياسي (Ibarra, Cases et al. 2011). وأخيراً، وجدت الدراسة الثالثة أن مستخلص إكليل الجبل يثبط تخليق الدهون من خلال تثبيط ثنائي أسيل جليسرول أسيل ترانسفيراز (DGAT)، وهو الإنزيم الرئيسي المسؤول عن إنتاج الدهون الثلاثية (triglycerides) (Gutteridge and Halliwell 1995). تشير نتائج الدراسات الثلاث إلى أن إكليل الجبل لديه إمكانات كبيرة كعلاج فعال ضد السمنة وغيرها من اضطرابات الاستقلاب

6- حماية الأعصاب ووقايتها من الاذيات Neuroprotective activity:

أظهر نبات إكليل الجبل تأثيرات وقائية عصبية كبيرة ضد الأمراض العصبية التنكسية مثل مرض الزهايمر والخرف. كما أظهر إكليل الجبل أنشطة مثبطة ضد الإنزيمات في الدماغ المسؤولين عن تحليل الأسيتيل كولين-كولينستريز (AChE) واليوثيريل كولينستريز (BChE). (Adewusi, Moodley et al. 2010). ومن خلال زيادة مستويات الكولين الكلية في الدماغ، يمكن لإكليل الجبل أن يخفف ليس فقط من مرض الزهايمر، بل وأيضاً من فقدان الذاكرة والقلق والاكتئاب (Ozarowski, Mikolajczak et al. 2013)

2,3. الاستخدامات الطبية لإكليل الجبل:

سرطان الجلد:

تم اختبار تأثيرات المستخلص الكحولي المائي لـ إكليل الجبل على خلايا الورم الميلانيني البشري A375؛ وأدى المستخلص إلى انخفاض في تكاثر خلايا الورم الميلانيني البشري. تُعزى الطفرات في الخلايا الصبغية إلى التعرض المفرط للجلد لأشعة الشمس وتحفز تطور الأورام الميلانينية (Domingues, Lopes et al. 2018).

وفي دراسة مخبرية تحرت تأثير المستخلص الكحولي المائي تم تثبيط تكاثر دورة الخلية بسبب النشاط السام للخلايا والتثبيط الخلوي (Cattaneo, Cicconi et al. 2015) وقد تبين أن حمض الكارنوزيك Carnosic acid يلعب دورًا وقائيًا مهمًا ضد الورم الميلانيني (Cattaneo, Cicconi et al. 2015).

شفاء الجروح Wound healing:

الشفاء عملية ديناميكية معقدة تؤدي إلى استعادة الحواجز التشريحية للجلد التي ربما تعرضت للخطر بسبب الأمراض أو الحروق (Camargo, Margarido et al. 2014) في دراسة أجريت على الفئران لتحري دور إكليل الجبل في تسريع شفاء الجروح تم إحداث مرض السكري في فئران BALB/c الذكور عن طريق الحقن داخل الصفاق بالألوكسان . بعد تأكيد ارتفاع سكر الدم، تم عمل شقوق يبلغ قطرها 4 مم على ظهور الفئران وتم تخصيص الفئران لأحد العلاجات الأربعة: المجموعة الضابطة: المركبة، والمستخلص المائي لإكليل الجبل، والزيت العطري. أظهرت فئران BALB/c الذكور في مجموعة الزيوت العطرية الشفاء وتكوين الأوعية الدموية وتحسينات في أنسجة التحييب في عدة مراحل مقارنة بتلك الموجودة في مجموعة المستخلص المائي (Camargo, Margarido et al. 2014).

الثعلبة alopecia:

تتميز الثعلبة بفقدان الشعر بعضه أو كله وتصنف على أنها اضطراب جلدي مزمن . (Arck, Slominski et al. 2006). يرتبط هرمون التستوستيرون الزائد في الشعيرات الدموية بشكل كبير بهذه الحالة؛ وعلى هذا النحو، فقد تم الإبلاغ عن أن العوامل المضادة للандрوجين تقلل من تساقط الشعر .

في دراسة أجريت على فئران C57BL/6 المصابة بالثعلبة الناجمة عن هرمون التستوستيرون تم علاجها موضعياً باستخدام مستخلصات كحولية مائية من إكليل الجبل (2 مجم / يوم / حيوان) وأظهرت زيادة كبيرة في نمو الشعر بعد اليوم السادس عشر من العلاج مقارنة بتلك الموجودة في المجموعة الضابطة. (Arck, Slominski et al. 2006)

3,3. التركيب الكيميائي لزيت إكليل الجبل:

تعتبر 1,8-سينول (1-8-cineole) ، والكافور camphor ، و α -بينين α -pinene أهم المكونات الفعالة المعزولة من إكليل الجبل والتي تملك فعالية علاجية لعديد من الاضطرابات.

1,8-سينول (1-8-cineole):

تشمل الخواص البيولوجية المنسوبة إلى 1,8-سينول: تأثير مضاد للاكتئاب، ومضاد للعضويات الدقيقة، ومضاد للأكسدة، ومضاد للحساسية، ومرخٍ للعضلات الملساء، وتأثير مضاد للالتهابات. (Borges, Ortiz et al. 2019)

يتم استخراج 1,8-سينول (المعروف أيضًا باسم أوكالبتول) في الغالب من الزيوت العطرية للنباتات، والتي أظهرت خصائص دوائية واسعة النطاق بما في ذلك المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة بشكل أساسي من خلال التنظيم على العامل النووي NF- κ B و Nrf2، وتم استخدامها لعلاج أمراض الجهاز التنفسي وأمراض القلب والأوعية الدموية. (Schiller and Schiller 2008)

الكافور camphor:

يوجد الكافور في بعض الزيوت العطرية ذات النشاط المضاد للالتهابات؛ وهو مركب أساسي في زيت الشيح العطري *Artemisia Judaica*.

نسبت إلى الكافور خصائص مضاد للطفريات، ومضاد للأكسدة، ومضاد للحساسية، ومضاد للالتهابات. (Borges, Ortiz et al. 2019)

أظهر أبو درويش وزملاءه في المختبر إمكانية هذا الزيت في تقليل إنتاج أكسيد النيتريك في الخلايا البلعية المستحثة بواسطة عديد السكاريد الشحمي LPS. (Abu-Darwish, Cabral et al. 2016)

ألفا بينين α -pinene:

ألفا بينين هو أحادي التربين monoterpene الموجود في زيت إكليل الجبل وقد نُسب إلى α -بينين أنشطة مضادة للأكسدة، ومضادة للفطريات، ومضادة للبكتيريا، ومضادة للالتهابات (Borges, Ortiz et al. 2019). اختبر كيم وزملاءه ألفا بينين في الخلايا البلعمية الصفافية للفئران المحفزة بـ LPS. وأفادوا بأن العلاج ثبت بروتينات الكيناز المنشطة بالميتوجين (MAPKs) ومسار NF- κ B، مما يشير إلى آليتين محتملتين من خلال هذا الجزيء. وعلاوة على ذلك، أفاد المؤلفون بانخفاض كبير في إنتاج إنترلوكين IL-6 و عامل التخر الومي TNF- α وأكسيد النيتريك وتثبيط إنزيمات iNOS و السيكلوأوكسجيناز (Borges, Ortiz et al. 2019) COX-2.

3,3. استخدامات إكليل الجبل في طب الأسنان:**الوقاية من النخر السني:**

في دراسة أجراها Subasree و Geetha حول تقييم دور بعض الزيوت العطرية كزيت وينترجرين وإكليل الجبل في الوقاية من نخر الأسنان . تم فحص النشاط المضاد للجراثيم للزيوت العطرية زيت وينترجرين وإكليل الجبل ضد *Streptococcus mutans*، باستخدام تقنية انتشار القرص. أظهرت نتائج هذه الدراسة أن المستخلصات بتركيزات مختلفة وقد أبدت هذه الزيوت فعالية مضادة للجراثيم المختبرة. (Subasree and Geetha 2015).

سرطان الفم:

في دراسة أجراها Ellithy وزملاءه حول تحري فعالية مستخلص إكليل الجبل المحمول على جزيئات نانوية من الكيتوزان كطريقة لعلاج السرطان. تم إجراء تخليق الجسيمات النانوية التي تغلف مستخلص إكليل الجبل. وتم إجراء تقييم لتأثيرها على خط (Hep-2) في سرطان الفم فيما يتعلق بالسمية الخلوية وتأثيرها على دورة الخلية والمسار المبرمج للموت بالإضافة إلى تحديد كمية ROS داخل الخلايا. وجد أن جسيمات إكليل الجبل النانوية سامة للخلايا Hep-2. لقد حفزت تغيرات موت الخلية بالإضافة إلى توقف دورة الخلية في مرحلة G2 / M. كما عززت التعبير عن ROS في الخلايا السرطانية..

وبذلك يمكن الاستنتاج أن جسيمات اكليل الجبل النانوية قد تكون مرشحاً جديداً في مجال تدبير السرطان، وخاصة سرطان الفم (Ellithy, Aly et al. 2022)

التهاب اللثة:

في دراسة اجراها Mahyari وزملاءه حول فعالية غسول الفم الحاوي على مستخلصات عشبية من الزنجبيل وإكليل الجبل والأذريون مقارنة بغسولات الكلورهيكسيدين والدواء الوهمي في الأشخاص المصابين بالتهاب اللثة. كان غسول الفم متعدد الأعشاب فعالاً في علاج التهاب اللثة وكانت فعاليته مماثلة لفعالية غسول الفم بالكلورهيكسيدين. (Mahyari, Mahyari et al. 2016)

4. بيكربونات الصوديوم:

وفقاً للأدبيات، فإن أحدث إصدار من برنامج إرشادات الممارسة السريرية من **MASCC / ISOO** لتدبير التهاب الغشاء المخاطي الثانوي لعلاج السرطان والذي يوصي بأن تنفيذ بروتوكولات العناية بالفم واستخدام بيكربونات الصوديوم **Sodium Bicarbonate (SB)** مفيد للوقاية من التهاب الغشاء المخاطي الفموي **OM** أثناء العلاج الكيميائي ، والعلاج بالأشعة لسرطان الرأس والعنق ، وزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.. تعتبر مضامض بيكربونات الصوديوم أحد مكونات العناية الأساسية بالفم ، هو أحد أكثر العناصر المستخدمة فيما يتعلق بعلاج والوقاية التهاب الغشاء المخاطي الفموي كما أنه يستخدم كعامل تطهير بسبب قدرته على تمديد المخاط والتخلص من البقايا وأيضاً بسبب تأثيره القلوي (وبالتالي رفع درجة الحموضة في الفم) ، مما يمنع نمو البكتيريا ، وجعل اللعاب أكثر سيولة ، بالإضافة لتمتعه بمزايا أخرى مثل انخفاض التكلفة ، وعدم وجود آثار جانبية ، وتقبل المرضى له ، ومدة صلاحية طويلة. (Di Fede, Canepa et al. 2023)

1,4. التركيب الكيميائي لمادة بيكربونات الصوديوم:

أيونات الصوديوم ($+ Na$) وبيكربونات ($-HCO_3$) هي مكونات طبيعية في جسم الإنسان.

البكربونات (HCO_3^-) هي العازل الرئيسي للسائل خارج الخلوي (البلازما والسائل الخلالي) واللعباب. يؤدي تخمر الكربوهيدرات في الفم إلى إنتاج الأحماض وبالتالي خفض درجة الحموضة PH. يتم تحييد هذا التركيز المتزايد H^+ بواسطة HCO_3^- لتكوين الماء وثاني أكسيد الكربون. (Madeswaran and Jayachandran 2018)

2,4. استخدامات بيكربونات الصوديوم في طب الاسنان:

1- الوقاية من النخر السني:

ان النخر السني هو عبارة عن عملية تعتمد على الوقت في خسف المعادن من الميناء والعاج السني بسبب الأحماض الجرثومية. وتعتبر العقدية الطافرة والعصيات اللبنية هي الجراثيم الرئيسية المسؤولة عن نخور الأسنان حيث يمكنها إنتاج الأحماض عن طريق تحليلها للسكريات الغذائية واستقلابها والحفاظ على الحموضة لفترة طويلة ، تم الإبلاغ أيضًا عن أن لمادة بيكربونات الصوديوم تأثير مضاد للبكتيريا، وقد ذكرت بعض الدراسات أن لبيكربونات الصوديوم تأثير مضاد للجراثيم بالإضافة لخواصه المعدلة لدرجة pH اللعاب. (Patel, Amaechi et al. 2015)

2- الوقاية من تآكل الاسنان:

التآكل هو شكل من أشكال فقدان المادي في بنية الأسنان الناتج عن الانحلال الكيميائي الحمضي للمكونات العضوية وغير العضوية لبنية الأسنان بواسطة الأحماض دون إصابة بكتيرية. عادة ، يمكن أن يكون الحمض إما غذائيًا مثل الأطعمة والمشروبات الحمضية أو بسبب الارتجاع. المعدي المريئي والقيء المتكرر. تشير الدراسات إلى أن خسف المعادن من الأسنان يمكن أن يبدأ عندما ينخفض ال PH إلى أقل من 5.5. (Patel, Amaechi et al. 2015)

3- تدبير المرض حول السني:

اشارت الدراسات الى ان استخدام بيكربونات الصوديوم في الارواء تحت اللثوي كان له دور في تدبير التهاب

النسج حول السنية. (Tonetti, Chapple et al. 2015)

4- بخر الفم: يمكن أن تكون أسباب رائحة الفم الكريهة موضعية أو جهازية. يعد جفاف الفم وتراكم اللويحة بسبب عدم كفاية نظافة الفم من أكثر الأسباب شيوعاً لزيادة الحمل الجرثومي. تعمل الميكروبات على ركائز بروتينية تحتوي على الكبريت موجودة في اللويحة وبقايا الطعام وتنتج مركبات كبريتية متطايرة تسبب الرائحة الكريهة. يحول بيكربونات الصوديوم مركبات الكبريت المتطايرة إلى حالة غير متطايرة. يستمر تأثير إزالة الروائح الكريهة لبكربونات الصوديوم حتى 3 ساعات عند استخدام معجون يحتوي على 20% بيكربونات الصوديوم.

5- تدبير مرضى التهاب الغشاء المخاطي :

التهاب الغشاء المخاطي هو أكثر العواقب المجهدة شيوعاً للعلاج بالأشعة للرأس والعنق والعلاج الكيميائي. يؤدي التهاب الغشاء المخاطي إلى ظهور تقرحات واحمرار في الغشاء المخاطي مما يضعف إنتاج اللعاب ويؤدي إلى جفاف الفم و تراكم اللويحة, يصبح اللعاب سميكاً.

ان غسل الفم ببكربونات الصوديوم له دور في الوقاية من التهاب الغشاء المخاطي الفموي بسبب قدرته على تمديد المخاط والتخلص من البقايا و يقي من انخفاض درجة حموضة اللعاب pH وأيضاً بسبب تأثيره القلوي كما انه يطهر الفم من الافرازات اللعابية اللزجة.(Madeswaran and Jayachandran 2018)

الباب الثاني

المواد والطرائق

Materials and Methods

1,2. تصميم الدراسة Study Design :

دراسة سريرية مضبوطة معشاة ثنائية الأذرع لمقارنة مضامض اكليل الجبل مع مضامض بيكربونات الصوديوم عند مرضى سرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي والذين يعانون من التهاب الغشاء المخاطي الفموي.

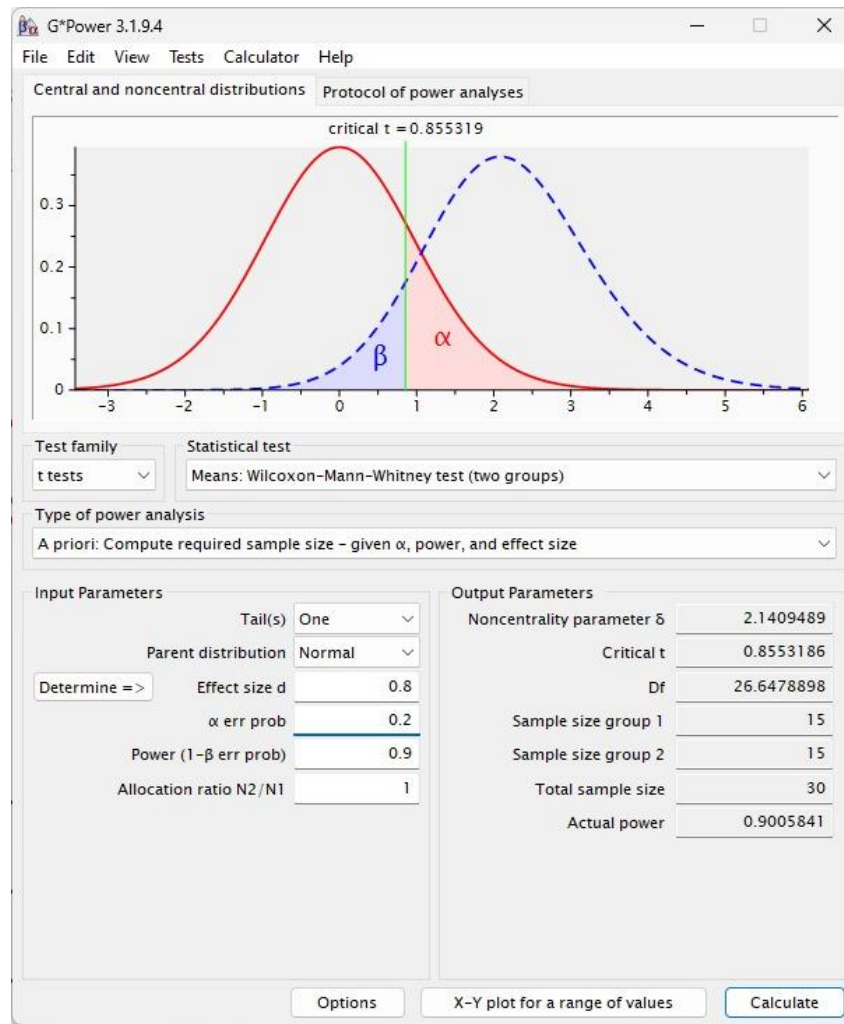
2,2. عينة الدراسة Study Sample:

تضمنت العينة المعتمدة في هذا البحث 30 مريضاً ومريضة من المرضى المراجعين لمستشفى البيروني الجامعي - دمشق المشخصين بسرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي ويعانون من التهاب الغشاء المخاطي الفموي.

قسمت العينة الى مجموعتين متساويتين:

- 1- عينة الدراسة 15 مريض تمت معالجتهم بمضامض اكليل الجبل.
- 2- العينة الشاهدة 15 مريض تمت معالجتهم بمضامض بيكربونات الصوديوم.

تم حساب حجم العينة باستخدام برنامج G*power 3.1.9.4 و بالاعتماد على دراسات سريرية مشابهة



الشكل (9) حساب العينة على برنامج G*Power

3,2. الحدود الزمانية والمكانية

أُجريت هذه الدراسة في مشفى البيروني الجامعي في دمشق بين شهر نيسان April و شهر آب August عام 2024.

4,2. معايير التضمين والاستبعاد Inclusion and Exclusion Criteria

معايير التضمين Inclusion Criteria

- المرضى المصابين بسرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي ويعانون من التهاب الغشاء المخاطي الفموي
- المرضى فوق عمر ال 18

- المرضى ذوي الوضع القاعدي الجيد القادرين على الالتزام بالتعليمات.

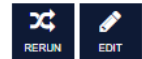
معايير الاستبعاد :Exclusion criteria

- المرضى المصابين بأمراض جهازية (ارتفاع ضغط الدم _ السكري)
- المرضى المشخصين بسرطان الدماغ او بسرطان الغدة الدرقية (بسبب اختلاف البروتوكول العلاجي والاختلاطات المرافقة)

5,2. العشوة Randomization:

تم توزيع المرضى بطريقة عشوائية عن طريق موقع <https://www.randomlists.com> الى مجموعتين حيث تم ادخال البيانات على الموقع و تم إعطاء كل مريض رقم محدد تسلسلياً ابتداءً من الرقم (1) و انتهاءً بالرقم (30) كما هو موضح بالشكل (10) حيث ان المرضى 1-2-6-7-8-9-10-11-15-19-22-24-25-26-30 كان من مجموعة اكليل الجبل.

Random Team Generator:



Group 1									
1 8	2 9	3 19	4 1	5 30	6 25	7 10	8 15	9 2	10 11
11 26	12 22	13 6	14 24	15 7					
Group 2									
1 18	2 16	3 29	4 4	5 3	6 13	7 17	8 12	9 21	10 28
11 20	12 5	13 27	14 14	15 23					

الشكل (10) العشوائية وتوزيع العينة

5,2. مواد البحث:

الأدوات والأجهزة والمواد المستخدمة في تحضير مضامض اكليل الجبل:

- ✓ ميزان الكتروني حساس.
- ✓ جهاز مزج مغناطيسي.
- ✓ حمام أمواج فوق صوتية مائي.
- ✓ ببشر زجاجي.
- ✓ مغناطيس للمزج.
- ✓ عبوات زجاجية محكمة الاغلاق بسعة 250 مل.
- ✓ مستخلص زيتي لنبته اكليل الجبل من شركة biocham
- ✓ توين 80 مادة خافضة للتوتر السطحي غير أيوني.
- ✓ بروبيلين غليكول Propylene مادة مذيية.
- ✓ بنزوات الصوديوم مادة حافظة.
- ✓ EDTA لعزل ايونات المعادن.
- ✓ سكرين مادة محلّية.



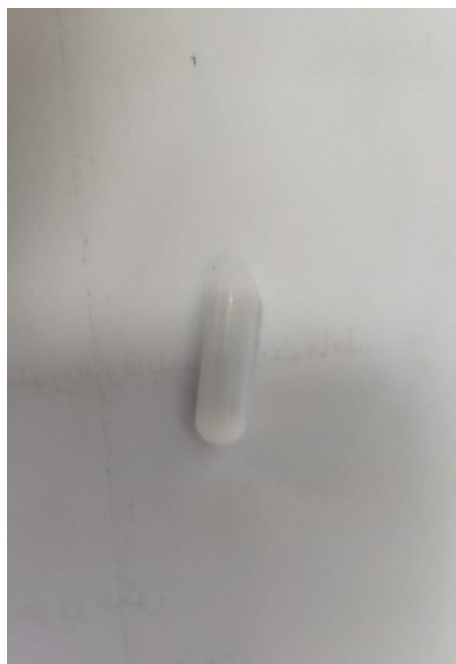
الشكل (12) محرك مغناطيسي



الشكل (11) ميزان الكتروني حساس



الشكل (13) حمام أمواج فوق صوتية مائي



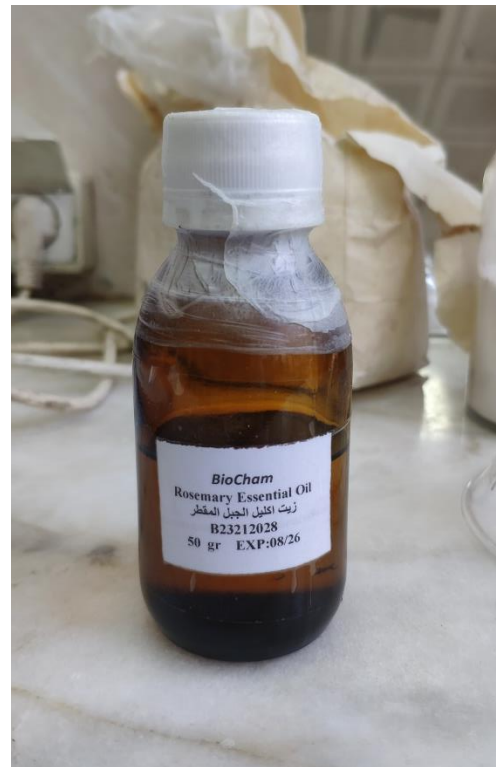
الشكل (15) مغناطيس للمزج



الشكل (14) بيشر زجاجي

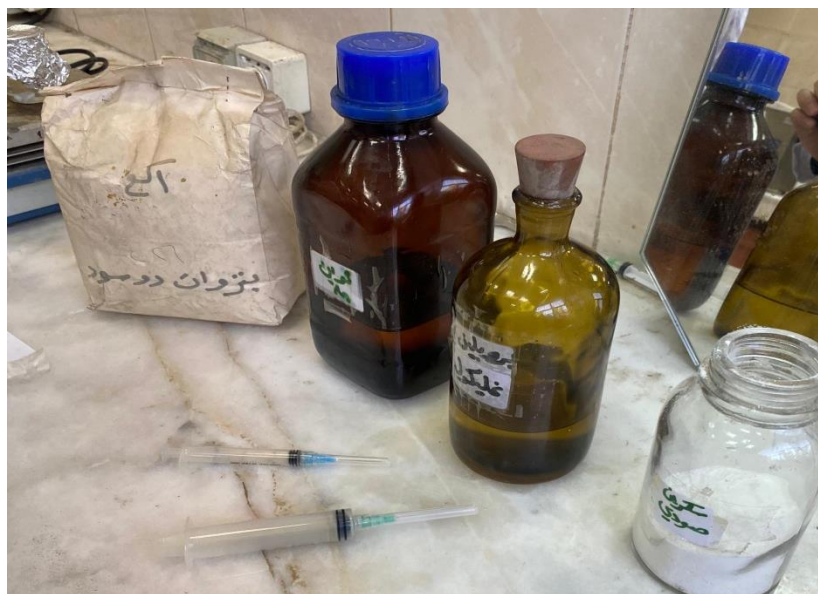


الشكل (16) عبوات زجاجية محكمة الاغلاق



الشكل (18) توين 80

الشكل (17) اكليل الجبل من شركة Biocham



الشكل (19) سكرين _ بربولين غليكول _ توين 80 _ بنزوات الصوديوم

المواد المستخدمة في المرحلة السريرية:

- ✓ أدوات فحص داخل فموي معقمة موضوعة ضمن كيس مختوم معدة للاستخدام مرة واحدة.
- ✓ قفازات فحص وحيدة الاستخدام.
- ✓ كامات فحص وحيدة الاستخدام



الشكل (20) أدوات فحص داخل فموي

الشكل (21) قفازات فحص وحيدة الاستخدام



كامات وحيدة الاستخدام الشكل (22)

6,2. تركيب مضامض اكليل الجبل :

لتحضير 100 مل من مضامض اكليل الجبل بتركيز 0,1 %:

تم إضافة 225 mg من مادة توين 80 كما تم إضافة 100 مع من زيت اكليل الجبل و أيضاً 15 مل من مادة بروبيلين الى الخليط الأول، تم تحريك الخليط الأول بواسطة جهاز التحريك المغناطيسي لمدة 5 دقائق حتى تمام المزج.

كما تم وضع 83 مل من الماء المقطر في الوعاء الثاني وإضافة 100 مغ بنزوات الصوديوم و 50 mg EDTA و 100 mg سكارين، تم وضع الوعاء الثاني في حمام الالتراساوند لمدة 5 دقائق حتى يتم اذابة المواد تم اضافة الخليط الأول الى الوعاء الثاني بالتدريج مع التحريك على جهاز المزج المغناطيسي بعد ذلك تم تحريك المزيج لمدة 5 دقائق ثم وضعه ضمن حمام الالتراساوند.



الشكل (23) الخليط الأول المكون من بروبيلين غليكول مضاف اليه اكليل الجبل و توين 80

6,2. تحضير محلول بيكربونات الصوديوم:

استخدم في هذا البحث محلول بيكربونات الصوديوم بتركيز 5 % حيث أنه اعطي للمريض عبوات من الماء المقطر الجاهز والعمقم ضمن عبوات سعة كل منها 60 مل بالإضافة الى 3 غ من مادة بيكربونات الصوديوم بعد

وزنها بالميزان الحساس و طلب من المريض ان يعد هذا المحلول يومياً مع التخلص من المحلول المتبقي من اليوم

السابق



الشكل (24) ماء مقطر لحل مادة بيكرينات الصوديوم

-اختيار التركيز المناسب لمضامض اكليل الجبل:

نظراً لعدم وجود دراسات سابقة لتحضير مضامض اكليل الجبل في تدبير التهاب الغشاء المخاطي المسبب

بالعلاج الشعاعي والكيميائي تم اعتماد صيغة المحلول بناءً على دراسة سابقة استخدمت اكليل الجبل في

تحضير مضامض لدراسة الخصائص المضادة للجراثيم (Paula, Moraes et al. 2014)

وقد اعتمدنا في دراستنا تركيز 0.1% لمستخلص اكليل الجبل ضمن المضامض المحضرة وذلك بعد اجراء

دراسة استطلاعية pilot study هدفت لتحري التركيز الأنسب للمستخلص لناحية الفعالية المضادة للالتهاب مع

تقييم وجود الاثار الجانبية كالتخريش أو الألم أو الطعم اللاذع .

وقد تم من خلالها تحضير مجموعتين من المضامض الأولى بتركيز 0.1% و المجموعة الثانية بتركيز 0.2%

وتم توزيع هذه المضامض على عينة من عشرة مرضى من المراجعين لقسم طب الفم والمشخصين بالتهاب الفم

القلاعي الناكس الشديد كالتالي:

- 5 مرضى تم اعطائهم مضامض اكليل الجبل بتركيز 0.1% وطلب منهم المضمضة 3 مرات يومياً

لمدة دقيقة.

- 5 مرضى تم اعطائهم مضامض اكليل الجبل بتركيز 0.2% وطلب منهم المضمضة 3 مرات يومياً

لمدة دقيقة.

تم متابعة المرضى يومياً خلال فترة العلاج والسؤال عن فعالية المضامض من ناحية الألم والشعور بأي عرض كالوخز أو التخريش أو أي أعراض أخرى

وتم متابعة المرضى بتقييم فعالية المضامض خلال الأيام (اليوم الثاني والرابع والسابع)
أظهر التركيزين المستخدمين فعالية جيدة لدى المرضى وحدث الشفاء من القرحة لدى معظم المرضى
في اليوم الرابع من استخدام المضامض مع تحسن مشعر الألم على مقياس VAS

و بناءً عليه تم اعتماد التركيز الأقل تركيز 0.1%



الشكل (25) مضامض اكليل الجبل

7,2. الجزء السريري من البحث:

بعد اجراء الفحص السريري للمرضى المحققين لشروط التضمن وتأكيد التشخيص بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي حسب مشعر منظمة الصحة العالمية وتحديد درجته
تم شرح أهداف البحث وطرائق العمل للمريض، من ثم تم اخذ الموافقة المستنيرة من المريض الذي يرغب بالانضمام الى البحث، تم ملئ استمارة الفحص السريري والتي تتضمن بيانات المريض و مكان الورم و نوع الورم و جرعة الاشعة الكلية و اليومية والتقييمات السريرية في جلسات المتابعة.
تم اعتماد العشوة في توزيع نوعي المضامض على المرضى.

وتم إعطاؤهم التعليمات مكتوبة والتي تتضمن استخدام المضامض 3 مرات يوميا و كل مرة لمدة دقيقة كاملة دون البلع مع تجنب الأكل أو الشرب لمدة نصف ساعة بعد استخدام المضامض وذلك ليبقى أثر المحلول أطول فترة ممكنة.

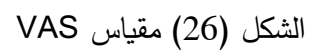
8,2. تقييم التهاب الغشاء المخاطي الفموي وجلسات المتابعة:

تم فحص المرضى من قبل الباحث في اليوم الأول قبل إعطاء المضامض و في اليوم الثالث و اليوم السابع واليوم الرابع عشر بوساطة مرآيا داخل فموية وحيدة الاستخدام و تم تسجيل درجة التهاب الغشاء المخاطي الفموي حسب مقياس منظمة الصحة العالمية الفموي (WHO) كمان تم تسجيل درجة الألم وفق مقياس (VAS)

تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي:

1. الدرجة الأولى: ألم و حمأى فى المخاطية الفموية.
2. الدرجة الثانية: قرحات على المخاطية الفموية و المريض قادر على تناول الأطعمة القاسية.
3. الدرجة الثالثة: قرحات على المخاطية الفموية و المريض قادر على تناول الأطعمة الطرية فقط.
4. الدرجة الرابعة: المريض غير قادر على تناول الطعام. (Kawashita, Soutome et al. 2020)

تم تقييم الألم بشكل شخصي من قبل المرضى باستخدام القياس التناظري البصري (VAS) الذي يصنف الأعراض التي تم تجربتها على مقياس يتراوح من 0 (لا يوجد ألم) إلى 10 (أقصى قدر من الألم الذي تم تجربته) الشكل (26). نظراً لأن الألم الناتج عن التهاب الغشاء المخاطي الفموي OM يمكن تجربته إما في حالة الراحة أو عند التحدث أو البلع، فقد تم توجيه المرضى لتقييم الألم بشكل منفصل لجميع الحالات الثلاث (Franco, Martini et al. 2017)



الشكل (27) حالة التهاب في الغشاء المخاطي الفموي من عينة مضامض بيكربونات الصوديوم



الشكل (28) حالة التهاب في الغشاء المخاطي الفموي من عينة مضامض اكليل الجبل

الباب الثالث

التحليل الإحصائي والنتائج

Statistical Analysis and Results

Results

3,1. عينة الدراسة:

تألفت عينة الدراسة من 30 مريض تراوحت أعمارهم بين 18 و 85 سنة تم تقسيمهم إلى مجموعتين متساويتين وفق طريقة المعالجة، 15 مريض تمت معالجتهم بمضامض اكليل الجبل و 15 مريض تمت معالجتهم بمضامض بيكربونات الصوديوم.

3,2. المعالجة الإحصائية المستخدمة:

قام الباحث باستخدام الأساليب الإحصائية التالية، بالإعتماد على الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية Package for the Social Sciences Statistical (SPSS) النسخة 25 لتحليل البيانات:

- **الإحصاءات الوصفية:** عن طريق عرض المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات وفق مجموعتي الدراسة.
- **اختبار التوزيع الطبيعي:** عن طريق اختبار Shapiro-Wilk عندما يكون حجم العينات أصغر من 50، وذلك لمعرفة الاختبارات الأنسب للدراسة.
- **اختبارات الفرق:** اختبار ستودنت للعينات المستقلة Independent T-test وبديله اللامعلمي Mann-Whitney من أجل دراسة الفرق بين المجموعتين في متغيرات الدراسة، واختبار ستودنت للعينات المرتبطة Paired Samples T-test وبديله اللامعلمي Wilcoxon Signed Ranks test للمقارنة عبر الزمن في المجموعة الواحدة، واختبار تحليل التباين للعينات المرتبطة وبديله اللامعلمي اختبار Friedman للتحقق من وجود اختلافات جوهرية في المجموعة المدروسة عبر الزمن، واختبار Kruskal-Wallis Test للمقارنة بين أكثر من مجموعتين في متغيرات الدراسة.
- **اختبار الاستقلال:** دراسة الاستقلال عن طريق اختبار Chi-Square Independence Tests ويستخدم لتقويم العلاقة بين متغيرين نوعيين (تقييم الاختلافات في النسب)، حيث يمكن أن يكون المتغيران مستقلان أو مرتبطان.

وصف عينة الدراسة:

يبين الجدول التالي وصف عينة الدراسة من حيث الجنس والعمر:

جدول 1 وصف العمر والجنس وفق مجموعتي الدراسة

P-value	مجموعة بيكربونات الصوديوم		مجموعة اكليل الجبل			
	النسبة	عدد الحالات	النسبة	عدد الحالات		
0.705 ^a	66.7%	10	60.0%	9	ذكر	الجنس
	33.3%	5	40.0%	6	أنثى	
0.363 ^b	48.80 ± 16.10		54.33 ± 16.65		Mean ± SD	العمر
a. Chi-Square Test.						
b. Independent Samples T-Test.						

أظهرت النتائج أن 60% من مجموعة المعالجة بمضامض اكليل الجبل ذكور في حين بلغت نسبة الإناث في المجموعة 40%، وبلغت نسبة الذكور في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم 66.7% بينما بلغت نسبة الإناث 33.3% دون وجود فرق جوهري بين مجموعتي الدراسة في الجنس، كما بلغ المتوسط الحسابي للعمر في مجموعة المعالجة بمضامض اكليل الجبل 54.33 سنة مقابل 48.8 سنة في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم دون وجود فرق جوهري بين المجموعتين في العمر.

يبين الجدول التالي وصف عينة الدراسة من حيث مكان الورم ونمط الورم:

جدول 2 وصف مكان الورم ونمط الورم وفق مجموعتي الدراسة

P-value ^a	مجموعة بيكرينات الصوديوم		مجموعة اكليل الجبل			
	النسبة	عدد الحالات	النسبة	عدد الحالات		
0.603	26.7%	4	26.7%	4	1	مكان الورم
	40.0%	6	26.7%	4	2	
	13.3%	2	13.3%	2	3	
	0.0%	0	13.3%	2	4	
	6.7%	1	6.7%	1	5	
	0.0%	0	6.7%	1	6	
	6.7%	1	0.0%	0	7	
	0.0%	0	6.7%	1	8	
0.551	6.7%	1	0.0%	0	9	نمط الورم
	80.0%	12	86.7%	13	1	
	6.7%	1	6.7%	1	2	
	6.7%	1	0.0%	0	3	
	0.0%	0	6.7%	1	4	
	6.7%	1	0.0%	0	5	

a. Chi-Square Test.

مكان الورم: 1: حنجرة، 2: بلعوم انفي، 3: بلعوم، 4: بلعوم حنجري، 5: لسان، 6: فك سفلي، 7: خذ، 8: شفة سفلية، 9: قاع الفم.
نمط الورم: 1: SCC، 2: ACC، 3: Pleomorphic adenoma، 4: Necropoide moid carcinoma، 5:

. لم يكن الفرق جوهرياً بين المجموعتين في نمط الورم ومكانه وكانت النسبة الأعلى لمكان الورم في مجموعة المعالجة بمضامض اكليل الجبل هي 26.7% للمكانين الأول والثاني بينما كانت النسبة الأعلى لمكان الورم في مجموعة المعالجة بمضامض بيكرينات الصوديوم هي 40% للمكان الثاني، أما النسبة الأعلى لنمط الورم في مجموعة المعالجة بمضامض اكليل الجبل هي 86.7% للنمط الأول والنسبة الأعلى لنمط الورم في مجموعة المعالجة بمضامض بيكرينات الصوديوم 80% للنمط الأول.

يبين الجدول التالي وصف درجات مشعر منظمة الصحة العالمية لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي عند أزمنة التقييم:

جدول 3 وصف درجات مشعر منظمة الصحة العالمية لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي عند أزمنة التقييم وفق مجموعتي الدراسة

الزمن	درجات مشعر التهاب الغشاء المخاطي الفموي	مجموعة اكليل الجبل		مجموعة بيكرونات الصوديوم	
		عدد الحالات	النسبة	عدد الحالات	النسبة
T1	لا يوجد التهاب في الغشاء المخاطي الفموي.	0	0.0%	0	0.0%
	ألم وحمامى في المخاطية الفموية.	0	0.0%	0	0.0%
	قرحات على المخاطية الفموية والمريض قادر على تناول الأطعمة القاسية.	0	0.0%	0	0.0%
	قرحات على المخاطية الفموية والمريض قادر على تناول الأطعمة الطرية فقط.	3	20.0%	4	26.7%
	المريض غير قادر على تناول الطعام.	12	80.0%	11	73.3%
T2	لا يوجد التهاب في الغشاء المخاطي الفموي.	0	0.0%	0	0.0%
	ألم وحمامى في المخاطية الفموية.	2	13.3%	0	0.0%
	قرحات على المخاطية الفموية والمريض قادر على تناول الأطعمة القاسية.	12	80.0%	6	40.0%
	قرحات على المخاطية الفموية والمريض قادر على تناول الأطعمة الطرية فقط.	1	6.7%	9	60.0%
	المريض غير قادر على تناول الطعام.	0	0.0%	0	0.0%
T3	لا يوجد التهاب في الغشاء المخاطي الفموي.	0	0.0%	0	0.0%
	ألم وحمامى في المخاطية الفموية.	4	26.7%	0	0.0%
	قرحات على المخاطية الفموية والمريض قادر على تناول الأطعمة القاسية.	10	66.7%	6	40.0%
	قرحات على المخاطية الفموية والمريض قادر على تناول الأطعمة الطرية فقط.	1	6.7%	7	46.7%
	المريض غير قادر على تناول الطعام.	0	0.0%	2	13.3%
T4	لا يوجد التهاب في الغشاء المخاطي الفموي.	0	0.0%	0	0.0%
	ألم وحمامى في المخاطية الفموية.	3	20.0%	0	0.0%
	قرحات على المخاطية الفموية والمريض قادر على تناول الأطعمة القاسية.	9	60.0%	2	13.3%
	قرحات على المخاطية الفموية والمريض قادر على تناول الأطعمة الطرية فقط.	3	20.0%	10	66.7%
	المريض غير قادر على تناول الطعام.	0	0.0%	3	20.0%

T1: اليوم الأول، T2: اليوم الثالث، T3: اليوم السابع، T4: اليوم الرابع عشر.

أظهرت النتائج أن 80% من المرضى المعالجين بمضامض اكليل الجبل مصابين بالتهاب الغشاء المخاطي من الدرجة 4 في اليوم الأول، وتبين أن 80% من المرضى المعالجين بمضامض اكليل الجبل في اليوم الثالث و 66.7% منهم في اليوم السابع و 60% منهم في اليوم الرابع عشر مصابين بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي من الدرجة 2 .

كما أظهرت النتائج أن 73.3% من المرضى المعالجين بمضامض بيكربونات الصوديوم كانوا مصابين بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي من الدرجة 4 في اليوم الأول، وتبين أن 60% من المرضى المعالجين بمضامض بيكربونات الصوديوم في اليوم الثالث و 46.7% منهم في اليوم السابع و 66.7% منهم في اليوم الرابع عشر مصابين بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي من الدرجة 3 .

يبين الجدولين التاليين وصف شعري شدة الألم ومشعر التهاب الغشاء المخاطي ومقدار تحسنهما خلال كامل فترة الدراسة وفق مجموعتي الدراسة:

جدول 4 وصف شعري شدة الألم ومشعر التهاب الغشاء المخاطي ومقدار تحسنهما خلال كامل فترة الدراسة عند مجموعة المعالجة بمضامض اكليل الجبل

المتغير	اليوم	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الوسيط	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر الألم	الأول	7.80	0.86	8	6	9
	الثالث	2.93	1.10	3	2	6
	السابع	2.53	1.19	2	1	5
	الرابع عشر	2.93	1.33	3	1	5
مشعر التهاب الغشاء المخاطي	الأول	3.80	0.41	4	3	4
	الثالث	1.93	0.46	2	1	3
	السابع	1.80	0.56	2	1	3
	الرابع عشر	2.00	0.65	2	1	3
مقدار تحسن الألم خلال 14 يوم		4.87	1.46	5	2	7
مقدار تحسن الالتهاب خلال 14 يوم		1.80	0.68	2	1	3

جدول 5 وصف مشعري شدة الألم ومشعر التهاب الغشاء المخاطي ومقدار تحسنهما خلال كامل فترة الدراسة عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم

المتغير	اليوم	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الوسيط	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مشعر الألم	الأول	7.00	1.41	7	5	9
	الثالث	4.80	1.26	5	3	7
	السابع	5.00	1.46	5	3	7
	الرابع عشر	5.60	1.50	6	3	8
مشعر التهاب الغشاء المخاطي	الأول	3.73	0.46	4	3	4
	الثالث	2.60	0.51	3	2	3
	السابع	2.73	0.70	3	2	4
	الرابع عشر	3.07	0.59	3	2	4
مقدار تحسن الألم خلال 14 يوم		1.40	0.83	1	0	3
مقدار تحسن الالتهاب خلال 14 يوم		0.67	0.49	1	0	1

طبيعية البيانات:

خضعت متغيرات الدراسة في كلتا المجموعتين لاختبار Shapiro-Wilk لتحري توزيعها، وكان بعضها يتوزع طبيعياً تم الحاق نتائج اختبار Shapiro-Wilk في الملحق (1).

الاختبارات الاحصائية

دراسة العلاقة بين اكليل الجبل وبيكربونات الصوديوم مع جرعة الأشعة

ستتم دراسة العلاقة بين اكليل الجبل وبيكربونات الصوديوم مع جرعة الأشعة من خلال المقارنة بينهما في جرعة الأشعة ومقدارها اليومي، والجدول التالي يبين نتائج الاختبار:

جدول 6 دراسة العلاقة بين اكليل الجبل وبيكربونات الصوديوم مع جرعة الأشعة ومقدارها اليومي

P-value ^a	الفرق بين المتوسطين	مجموعة بيكربونات الصوديوم			مجموعة اكليل الجبل			المتغير
		الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
0.618	0.49	66	3.84	63.69	66	4.66	64.17	جرعة الأشعة
0.061	0.05	2	0.03	2.01	2	0.08	2.05	مقدارها اليومي

a. Mann-Whitney Test.

أظهرت النتائج أن المتوسط الحسابي لجرعة الأشعة عند المرضى في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل أكبر بمقدار 0.49GY مقارنة مع متوسطه في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم، دون فرق جوهري بين المجموعتين في جرعة الأشعة.

كما أظهرت النتائج أن المتوسط الحسابي لمقدار الأشعة اليومي عند المرضى في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل أكبر بمقدار 0.05GY مقارنة مع متوسطه في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم، دون فرق جوهري بين المجموعتين في مقدار الأشعة اليومي.

وبناءً على ذلك لا يوجد علاقة حقيقية بين اكليل الجبل وبيكربونات الصوديوم مع جرعة الأشعة ومقدارها اليومي.

دراسة الفعالية لمجموعة اكليل الجبل مع التغيرات في شدة الالتهاب

يبين الجدول التالي نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل:

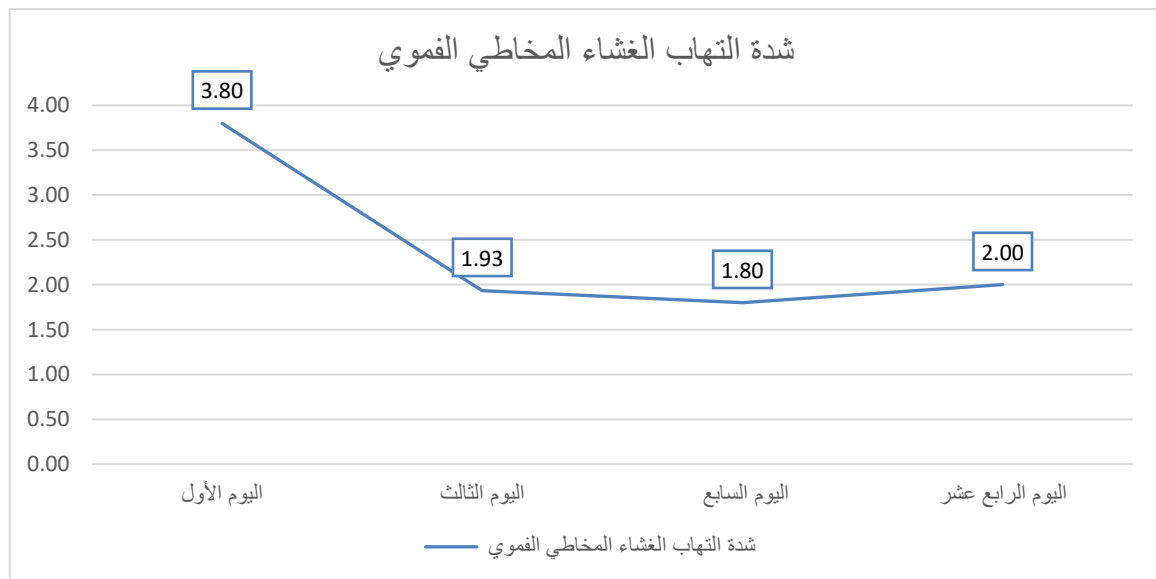
جدول 7 نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة

بمضامض إكليل الجبل

المتغير	P-value ^a	المقارنة الثنائية	الفرق بين المتوسطين	P-value ^b
شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي	<0.001*	T1 VS T2	1.87	<0.001*
		T1 VS T3	2.00	<0.001*
		T1 VS T4	1.80	<0.001*
		T2 VS T3	0.13	1.00
		T2 VS T4	-0.07	1.00
		T3 VS T4	-0.20	1.00
T1: اليوم الأول، T2: اليوم الثالث، T3: اليوم السابع، T4: اليوم الرابع عشر. a. Friedman test. b. Bonferroni correction multiple test. *. جوهري عند 0.05				

بينت النتائج وجود فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل وللتحقق من مكن الفرق تم اجراء الاختبارات التلوية للمقارنة بين الأزمنة متى متى واتضح أن الفرق يعود لزمن التقييم الأول (شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول) حيث تبين أن شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول أكبر جوهرياً بفارق (1.87) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الثالث وأكبر بمقدار (2) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع وأكبر بمقدار (1.80) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الرابع عشر.

يوضح المخطط البياني التالي متوسط شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في مجموعة اكليل الجبل عند أزمنة التقييم المدروسة:



المخطط 5 المتوسط الحسابي لشدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند أزمنة التقييم في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل

دراسة الفعالية لمجموعة اكليل الجبل مع التغيرات في شدة الألم

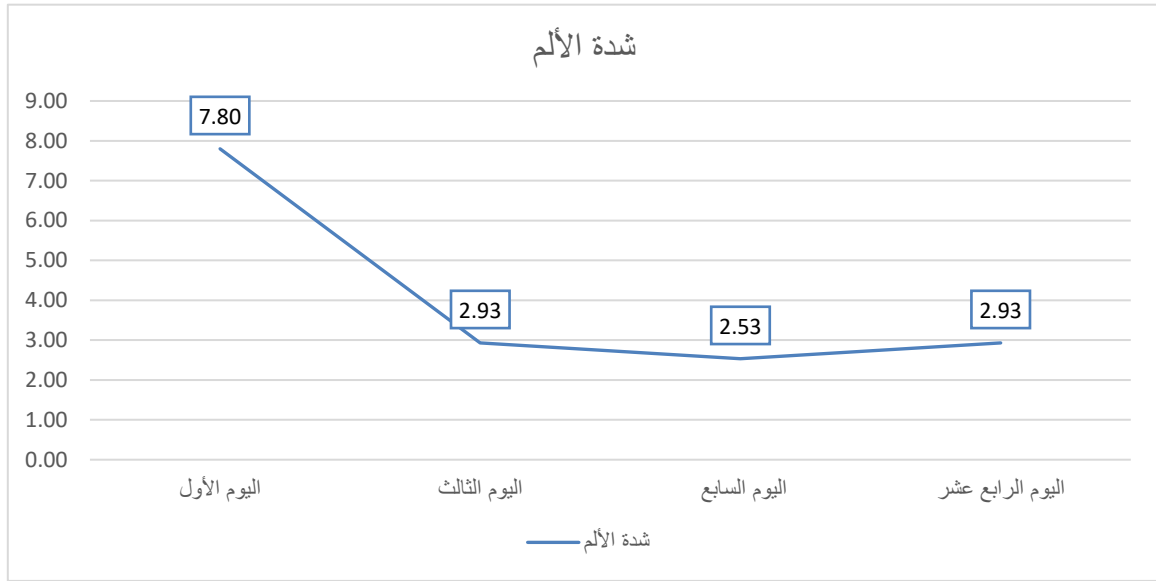
يبين الجدول التالي نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل:

جدول 8 نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل

المتغير	P-value ^a	المقارنة الثنائية	الفرق بين المتوسطين	P-value ^b
شدة الألم	<0.001*	T1 VS T2	4.87	0.001*
		T1 VS T3	5.27	<0.001*
		T1 VS T4	4.87	<0.001*
		T2 VS T3	0.40	1.00
		T2 VS T4	0.00	1.00
		T3 VS T4	-0.40	1.00
T1: اليوم الأول، T2: اليوم الثالث، T3: اليوم السابع، T4: اليوم الرابع عشر. a. Friedman test. b. Bonferroni correction multiple test. *. جوهري عند 0.05				

بينت النتائج وجود فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل وللتحقق من مكن الفرق تم اجراء الاختبارات التلوية للمقارنة بين الأزمنة مثنى مثنى واتضح أن الفرق يعود لزمّن التقييم الأول (شدة الألم في اليوم الأول) حيث تبين أن شدة الألم في اليوم الأول أكبر جوهرياً بفارق (4.87) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الثالث وأكبر بمقدار (5.27) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع وأكبر بمقدار (4.87) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الرابع عشر.

يوضح المخطط البياني التالي متوسط شدة الألم في مجموعة اكليل الجبل عند أزمنة التقييم المدروسة:



المخطط 6 المتوسط الحسابي لشدة الألم عند أزمدة التقييم في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل

دراسة الفعالية لمجموعة بيكرينات الصوديوم مع التغيرات في شدة الالتهاب

يبين الجدول التالي نتائج المقارنة بين أزمدة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة

المعالجة بمضامض بيكرينات الصوديوم:

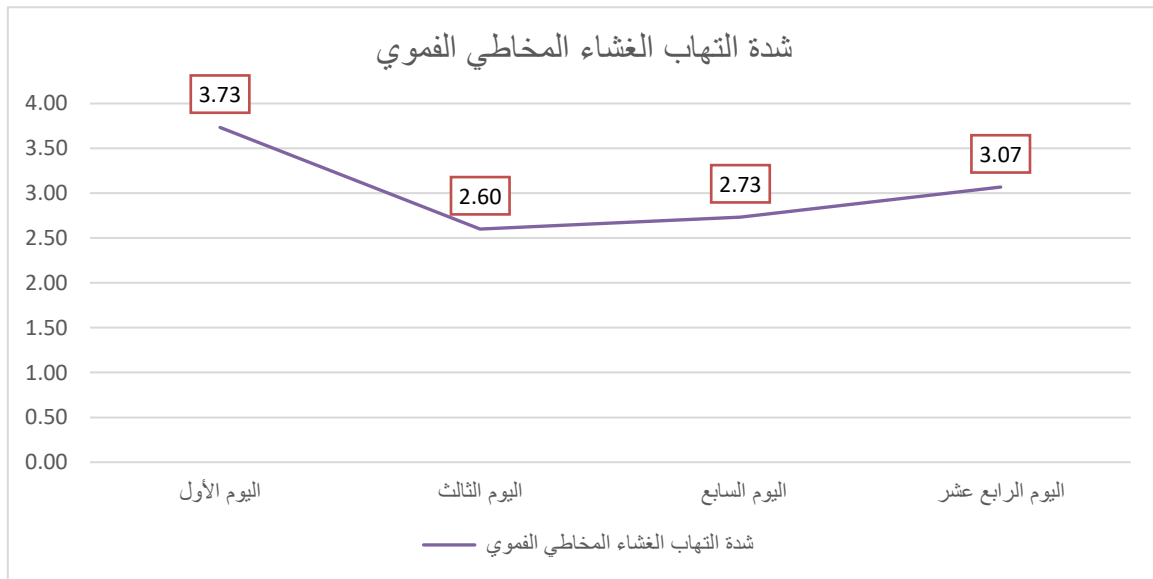
جدول 9 نتائج المقارنة بين أزمدة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة

بمضامض بيكرينات الصوديوم

المتغير	P-value ^a	المقارنة الثنائية	الفرق بين المتوسطين	P-value ^b
شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي	<0.001*	T1 VS T2	1.13	<0.001*
		T1 VS T3	1.00	0.001*
		T1 VS T4	0.67	0.065
		T2 VS T3	-0.13	1.00
		T2 VS T4	-0.47	0.396
		T3 VS T4	-0.33	1.00
T1: اليوم الأول، T2: اليوم الثالث، T3: اليوم السابع، T4: اليوم الرابع عشر.				
a. Friedman test.				
b. Bonferroni correction multiple test.				
*. جوهري عند 0.05				

بينت النتائج وجود فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم وللتحقق من مكن الفرق تم اجراء الاختبارات التلوية للمقارنة بين الأزمنة مثلى مثلى واتضح أن الفرق يعود لزمن التقييم الأول (شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول) حيث تبين أن شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول أكبر جوهرياً بفارق (1.13) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الثالث وأكبر بمقدار (1) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع ولا يوجد فرق جوهري بين شدة الالتهاب في اليوم الأول وشدة الالتهاب في اليوم الرابع عشر.

يوضح المخطط البياني التالي متوسط شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في مجموعة بيكربونات الصوديوم عند أزمنة التقييم المدروسة:



المخطط 7 المتوسط الحسابي لشدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند أزمنة التقييم في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم

دراسة الفعالية لمجموعة بيكربونات الصوديوم مع التغيرات في شدة الألم

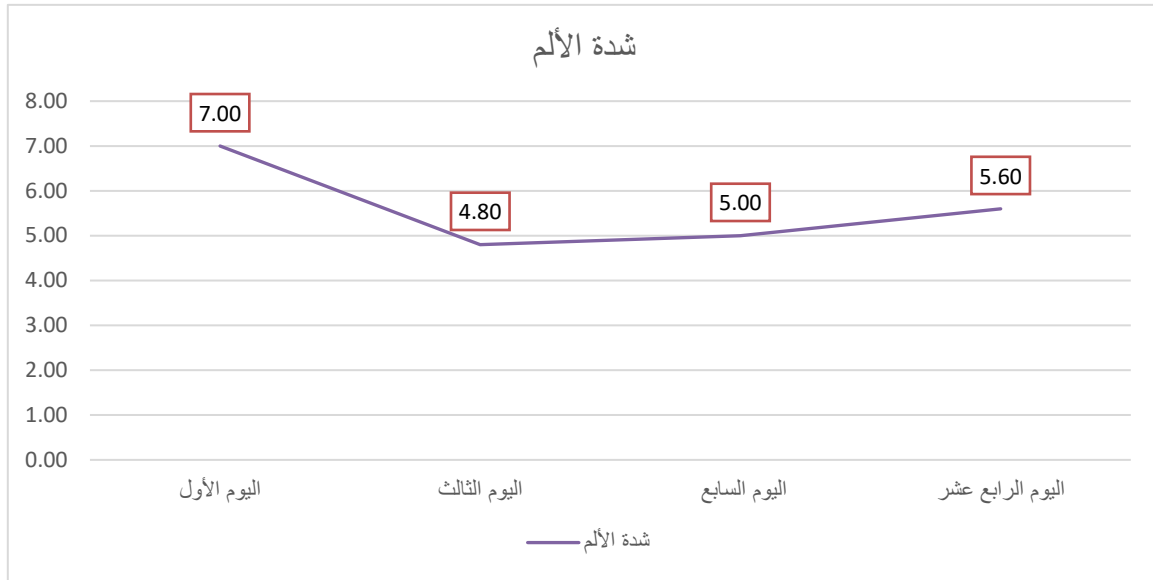
يبين الجدول التالي نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم:

جدول 10 نتائج المقارنة بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكرينات الصوديوم

المتغير	P-value ^a	المقارنة الثنائية	الفرق بين المتوسطين	P-value ^b
شدة الألم	<0.001*	T1 VS T2	2.20	<0.001*
		T1 VS T3	2.00	<0.001*
		T1 VS T4	1.40	<0.001*
		T2 VS T3	-0.20	1.00
		T2 VS T4	-0.80	0.074
		T3 VS T4	-0.60	0.003*
T1: اليوم الأول، T2: اليوم الثالث، T3: اليوم السابع، T4: اليوم الرابع عشر. a. One-Way ANOVA Repeated. b. Bonferroni correction multiple test. *. جوهري عند 0.05				

بينت النتائج وجود فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكرينات الصوديوم وللتحقق من مكن الفرق تم اجراء الاختبارات التلوية للمقارنة بين الأزمنة متنى متنى واتضح أن الفرق يعود لزمّن التقييم الأول (شدة الألم في اليوم الأول) حيث تبين أن شدة الألم في اليوم الأول أكبر جوهرياً بفارق (2.20) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الثالث وأكبر بمقدار (2) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع وأكبر بمقدار (1.4) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الرابع عشر، كما اتضح وجود فرق جوهري بين شدة الألم في اليومين السابع والرابع عشر حيث تبين أن شدة الألم في اليوم الرابع عشر أكبر بمقدار (0.6) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع.

يوضح المخطط البياني التالي متوسط شدة الألم في مجموعة بيكرينات الصوديوم عند أزمدة التقييم المدروسة:



المخطط 8 المتوسط الحسابي لشدة الألم عند أزمدة التقييم في مجموعة المعالجة بمضامض بيكرينات الصوديوم

مقارنة الفعالية بين المعالجتين من خلال التأثير على شدة الالتهاب وشدة الألم

مقارنة الفعالية بين المعالجتين من خلال التأثير على شدة الالتهاب

يبين الجدول التالي نتائج المقارنة بين المعالجتين في شدة التأثير على الالتهاب ومقدار تحسنه كامل مدة التقييم:

جدول 11 نتائج المقارنة بين المعالجتين في شدة التأثير على الالتهاب ومقدار تحسنه كامل مدة التقييم

P- value ^a	الفرق بين المتوسطين	مجموعة بيكربونات الصوديوم			مجموعة اكليل الجبل				
		الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي		
0.671	0.07	4	0.46	3.73	4	0.41	3.80	اليوم الأول	شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي
0.002*	-0.67	3	0.51	2.60	2	0.46	1.93	اليوم الثالث	
0.001*	-0.93	3	0.70	2.73	2	0.56	1.80	اليوم السابع	
<0.001*	-1.07	3	0.59	3.07	2	0.65	2.00	اليوم الرابع عشر	
<0.001*	1.13	1	0.49	0.67	2	0.68	1.80	مقدار تحسن الالتهاب خلال 14 يوم	

a. Mann-Whitney Test.

*. جوهري عند 0.05

أظهرت النتائج أن درجة الالتهاب في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل أكبر بمقدار (0.07) درجة مقارنة مع شدته في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم في اليوم الأول دون فرق جوهري بين المجموعتين في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول.

كما أظهرت النتائج أن درجة الالتهاب في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم أكبر بمقدار (0.67) درجة في اليوم الثالث وبمقدار (0.93) درجة في اليوم السابع وبمقدار (1.07) في اليوم الرابع عشر مقارنة مع درجته في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل وكان الفرق جوهرياً بين المجموعتين في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الثالث والسابع والرابع عشر.

كما أظهرت النتائج أن درجة الالتهاب في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل تحسنت بمقدار (1.80) درجة بينما خلال 14 يوماً بينما كان مقدار تحسن الالتهاب في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم (0.67) درجة خلال 14 يوماً وكان الفرق جوهرياً بين المجموعتين في مقدار تحسن التهاب الغشاء المخاطي الفموي خلال 14 يوماً بمقدار (1.13) درجة.

مقارنة الفعالية بين المعالجتين من خلال التأثير على شدة الألم

يبين الجدول التالي نتائج المقارنة بين المعالجتين في شدة التأثير على الألم ومقدار تحسنه كامل مدة التقييم:

جدول 12 نتائج المقارنة بين المعالجتين في شدة التأثير على الألم ومقدار تحسنه كامل مدة التقييم

P-value ^a	الفرق بين المتوسطين	مجموعة بيكربونات الصوديوم			مجموعة اكليل الجبل				
		الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي		
0.074 ^a	0.80	7	1.41	7.00	8	0.86	7.80	اليوم الأول	شدة الألم
<0.001 ^{b*}	-1.87	5	1.26	4.80	3	1.10	2.93	اليوم الثالث	
<0.001 ^{b*}	-2.47	5	1.46	5.00	2	1.19	2.53	اليوم السابع	
<0.001 ^{a*}	-2.67	6	1.50	5.60	3	1.33	2.93	اليوم الرابع عشر	
<0.001 ^{a*}	3.47	1	0.83	1.40	5	1.46	4.87	مقدار تحسن الألم خلال 14 يوم	
a. Independent Samples T-Test. b. Mann-Whitney Test. *. جوهري عند 0.05									

أظهرت النتائج أن درجة الألم في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل أكبر بمقدار (0.80) درجة مقارنة

مع شدته في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم في اليوم الأول دون فرق جوهري بين

المجموعتين في شدة الألم في اليوم الأول.

كما أظهرت النتائج أن درجة الألم في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم أكبر بمقدار (1.87)

درجة في اليوم الثالث وبمقدار (2.47) درجة في اليوم السابع وبمقدار (2.67) في اليوم الرابع عشر مقارنة مع

درجته في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل وكان الفرق جوهرياً بين المجموعتين في شدة الألم في اليوم

الثالث والسابع والرابع عشر.

كما أظهرت النتائج أن درجة الألم في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل تحسنت بمقدار (4.87) درجة

بينما خلال 14 يوماً بينما كان مقدار تحسن الألم في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم (1.40)

درجة خلال 14 يوماً وكان الفرق جوهرياً بين المجموعتين في مقدار تحسن الألم خلال 14 يوماً بمقدار (3.47)

درجة.

دراسة العلاقة بين تحسن الألم والالتهاب في مجموعة إكليل الجبل والجنس:

دراسة العلاقة بين تحسن الالتهاب والجنس في مجموعة إكليل الجبل

ستتم دراسة العلاقة بين تحسن الالتهاب والجنس في مجموعة إكليل الجبل عن طريق المقارنة بين الجنسين في درجة الالتهاب بعد يوم وبعد 14 يوم ومقدار التحسن خلال 14 يوم:

جدول 13 نتائج دراسة العلاقة بين تحسن الالتهاب والجنس في مجموعة إكليل الجبل

P-value ^a	الفرق بين المتوسطين	إناث (n=6)			ذكور (n=9)				
		الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي		
0.799	-0.06	4	0.41	3.83	4	0.44	3.78	اليوم الأول	شدة التهاب الغشاء
1.00	0.00	2	0.63	2.00	2	0.71	2.00	اليوم 14	المخاطي الفموي
0.744	-0.06	2	0.41	1.83	2	0.83	1.78	مقدار تحسن الالتهاب خلال 14 يوم	
a. Mann-Whitney Test.									

جدول 14 المقارنة في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي بين اليوم الأول والرابع عشر في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل وفق الجنس

P-value ^a	الفرق بين المتوسطين	شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الرابع عشر			شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول			
		الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
0.007*	1.78	2	0.71	2.00	4	0.44	3.78	ذكور
0.020*	1.83	2	0.63	2.00	4	0.41	3.83	إناث
a. Wilcoxon Signed Ranks test.								
*.جوهري عند 0.05.								

في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل أظهرت النتائج أن شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند الإناث في اليوم الأول أكبر من شدته عند الذكور بمقدار (0.06) دون فرق جوهري بين الجنسين في شدة التهاب الغشاء الفموي في اليوم الأول، وفي اليوم الرابع عشر تساوت شدة الالتهاب عند الجنسين (2) درجة،

a. Independent Samples T-Test.

جدول 16 المقارنة في شدة الألم بين اليوم الأول والرابع عشر في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل وفق الجنس

P-value ^a	الفرق بين المتوسطين	شدة الألم في اليوم الرابع عشر			شدة الألم في اليوم الأول			
		الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
<0.001*	4.67	3	1.48	3.22	8	0.78	7.89	ذكور
<0.001*	5.17	2.5	1.05	2.50	8	1.03	7.67	إناث

a. Paired Samples T-test.
*.جوهري عند 0.05.

في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل أظهرت النتائج أن شدة الألم عند الذكور في اليوم الأول أكبر من شدته عند الإناث بمقدار (0.22) دون فرق جوهري بين الجنسين في شدة الألم في اليوم الأول، وفي اليوم الرابع عشر أظهرت النتائج أن شدة الألم عند الذكور أكبر من شدته عند الإناث بمقدار (0.72) دون فرق جوهري بين الجنسين، وعند المقارنة في مقدار تحسن الألم خلال 14 يوماً بين الذكور والإناث تبين أن درجة تحسن الألم عند الإناث أكبر من درجة تحسن الألم عند الذكور بمقدار (0.5) دون فرق جوهري بين الجنسين في مقدار تحسن الألم.

وبلغت درجة الألم عند الذكور في مجموعة إكليل الجبل في اليوم الأول (789) درجة وتحسنت لتصبح في اليوم الرابع عشر (3.22) درجة وكان التحسن جوهرياً عند الذكور، كما بلغت درجة الألم عند الإناث في مجموعة إكليل الجبل في اليوم الأول (7.67) درجة وتحسنت لتصبح في اليوم الرابع عشر (2.50) درجة وكان التحسن جوهرياً عند الإناث.

لا يوجد علاقة حقيقية بين تحسن الألم والجنس في مجموعة إكليل الجبل

دراسة العلاقة بين إكليل الجبل مع التدخين:

دراسة العلاقة بين تحسن الالتهاب والتدخين في مجموعة إكليل الجبل

ستتم دراسة العلاقة بين تحسن الالتهاب والتدخين في مجموعة إكليل الجبل عن طريق المقارنة بين مستويات التدخين في درجة الالتهاب بعد يوم وبعد 14 يوم ومقدار التحسن خلال 14 يوم:

جدول 17 نتائج دراسة العلاقة بين تحسن التهاب والتدخين في مجموعة إكليل الجبل

p-value ^a	مدخن سابقاً (n=2)			مدخن (n=9)			غير مدخن (n=4)				
	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي		
0.759	4	0.00	4	4	0.44	3.78	4.0	0.50	3.75	اليوم الأول	شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي
0.248	2.5	0.71	2.5	2	0.44	1.78	2.5	0.96	2.25	اليوم 14	
0.390	1.5	0.71	1.5	2	0.71	2.00	1.5	0.58	1.50	مقدار تحسن الالتهاب خلال 14 يوم	
a. Kruskal-Wallis Test.											

أظهرت النتائج أنه لا يوجد فرق جوهري بين مستويات شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي والتدخين في اليومين الأول والرابع عشر وفي مقدار تحسن التهاب خلال 14 يوم.

دراسة العلاقة بين تحسن الألم والتدخين في مجموعة إكليل الجبل

ستتم دراسة العلاقة بين تحسن الألم والتدخين في مجموعة إكليل الجبل عن طريق المقارنة بين مستويات التدخين في درجة الألم بعد يوم وبعد 14 يوم ومقدار التحسن خلال 14 يوم:

جدول 18 نتائج دراسة العلاقة بين تحسن الألم والتدخين في مجموعة إكليل الجبل

p-value ^a	مدخن سابقاً (n=2)			مدخن (n=9)			غير مدخن (n=4)				
	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الوسيط	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي		
0.430	8.5	0.71	8.5	8	0.83	7.78	8.0	1.00	7.50	اليوم الأول	شدة الألم
0.880	3	0.00	3	3	1.20	2.78	3.5	2.06	3.25	اليوم 14	
0.572	5.5	0.71	5.5	5	1.58	5.00	4.0	1.50	4.25	مقدار تحسن الألم خلال 14 يوم	
a. Kruskal-Wallis Test.											

أظهرت النتائج أنه لا يوجد فرق جوهري بين مستويات التدخين في شدة الألم في اليومين الأول والرابع عشر وفي مقدار تحسن الألم خلال 14 يوم.

3,3. ملخص النتائج:

- لا يوجد علاقة حقيقية بين اكليل الجبل وبيكربونات الصوديوم مع جرعة الأشعة اليومية والكلية.
- يوجد فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل.
- يوجد فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل.
- يوجد فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم.
- يوجد فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم.
- يوجد فرق جوهري بين مجموعتي الدراسة في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الثالث والسابع والرابع عشر.
- يوجد فرق جوهري بين مجموعتي الدراسة في شدة الألم في اليوم الثالث والسابع والرابع عشر.
- يوجد فرق جوهري بين مجموعتي الدراسة في مقدار تحسن التهاب الغشاء المخاطي الفموي خلال 14 يوم.
- يوجد فرق جوهري بين مجموعتي الدراسة في مقدار تحسن الألم خلال 14 يوم.
- لا يوجد علاقة حقيقية بين تحسن التهاب الغشاء المخاطي الفموي والجنس في مجموعة اكليل الجبل.
- لا يوجد علاقة حقيقية بين تحسن الألم والجنس في مجموعة اكليل الجبل.
- لا يوجد علاقة حقيقية بين تحسن التهاب الغشاء المخاطي الفموي والتدخين في مجموعة اكليل الجبل.
- لا يوجد علاقة حقيقية بين تحسن الألم والتدخين في مجموعة اكليل الجبل.

الباب الرابع

المناقشة

Discussion

يؤدي العلاج الشعاعي إلى آثار جانبية منهكة تؤثر سلبيًا على القدرات الوظيفية ونوعية حياة المرضى.

يعاني أكثر من 80% من المرضى الذين يخضعون للعلاج الشعاعي في الرأس والعنق من التهاب الغشاء المخاطي الفموي OM المتلقي مع تقدم العلاج. والذي يعد أحد المضاعفات الرئيسية للعلاج المضاد للأورام وتشمل مظاهره السريرية ضمور الغشاء المخاطي والوذمة والاحمرار والتقرح والألم، الذي يؤثر بشدة على وظائف الفم مثل التذوق والبلع والكلام سريريًا ينعكس التهاب الغشاء المخاطي الفموي على نوعية وجودة الحياة لدى المرضى مؤدياً إلى تدنيها، وزيادة في التكلفة ومدة الإقامة في المستشفى، وزيادة في احتمال الإصابة بالانتانات الثانوية أو الجهازية، والوفيات المرتبطة بالانتان، والانخفاض غير المباشر في معدل البقاء على قيد الحياة بسبب تأخيرات العلاج المحتملة أو تخفيضات الجرعات (Kuhn-Dall'Magro, Zamboni et al. 2022)

تعتبر الالتهابات الفموية حالة مرضية منهكة للمريض. ويمثل علاجها الحالي تحديًا حقيقياً نظراً لعدم وجود علاجات آمنة وفعالة ومباشرة. لذلك، هناك ضرورة كبيرة للبحث عن خيارات جديدة مضادة للالتهابات ذات تأثير انتقائي وسمية أقل. قد تمثل النباتات ومركباتها المعزولة مصدرًا واعدًا ومبتكرًا للعلاجات الجديدة، نظراً لأنشطتها المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة (Gonçalves, Fernandes et al. 2022)

يحظى نبات إكليل الجبل، وهو شجيرة معمرة دائمة الخضرة، باهتمام كبير في صناعات الأغذية والطب نظراً لمجموعة واسعة من العناصر البيولوجية. وقد استُخدم إكليل الجبل كمصدر للأدوية لعدة قرون، ولكن استخدامه كغذاء طبيعي حدث مؤخراً. أظهرت الدراسات أن المكونات الفعالة من مستخلصات النبات تجعل إكليل الجبل بديلاً مثاليًا للأدوية الأكثر سمية وذلك بسبب الفعالية المضادة للأكسدة والالتهابات التي تظهرها المركبات الفينولية الموجودة في إكليل الجبل (Rafie, Soheila et al. 2017).

1,4. مناقشة عينة البحث:

ضمت عينة البحث 30 مريضاً مشخصاً بسرطان الرأس والعنق من الخاضعين للعلاج الشعاعي والكيميائي حيث أن العلاج الشعاعي هو المعيار لتدبير مرضى سرطان الرأس والعنق في المراحل النهائية أو بعد الجراحة كما أن الجمع بين العلاج الشعاعي والكيميائي مثل استخدام سيسبلاتين cisplatin والذي يعتبر محسس للأشعة ممكن أن يؤدي الى تعزيز الأذية في الغشاء المخاطي و زيادة احتمال الإصابة بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي (Franco, Martini et al. 2017).

2,4. مناقشة معايير التضمن والاستبعاد:

تم توحيد المعايير وذلك للخفيف من العوامل الخارجية المؤثرة قدر الإمكان حيث أن جميع المرضى كانوا مصابين بسرطان الرأس والعنق وخاضعين للعلاج الشعاعي بواسطة جهاز HALCYON والذي يستخدم تقنية (IMRT) والتي تعتمد على إرسال حزم طاقة متعددة بدرجات متفاوتة من القوة إلى الورم. يعمل هذا العلاج على قتل الخلايا السرطانية وتقليص حجم الأورام مع تجنب أذية الأنسجة القريبة السليمة.

تلقى المرضى جرعات اشعة بين 58 و 70 GY بالإضافة الى العلاج الكيميائي CISPLATIN بجرعة 50 Mg اسبوعياً أما بالنسبة للعمر تم اسبعاد المرضى تحت عمر ال 18 سنة ، حيث أن المرضى الصغار الذين يخضعون في نفس الوقت للعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي هم أكثر عرضة لتطور التهاب الغشاء المخاطي بسبب النشاط الانقسامى العالى للخلايا الظهارية (Santos, Dias et al. 2011)

وفقاً للأدبيات، فإن مرضى السكري من النمط الأول والثاني معرضون لخطر أكبر للإصابة بالتهاب اللثة وأمراض النسج حول السنية. ويعزى ذلك إلى ضعف الشفاء بعد التحلل السريع للكولاجين بواسطة إنزيمات الميتالوبروتيناز، بالإضافة إلى أنه يتم تسريع عملية الالتهاب، ويعزز استجابة الخلايا الوحيدة، مما يعيق الشفاء

ويحفز مستويات عالية من البروتينات السكرية، ويزيد من المنتجات النهائية السكرية المتقدمة (AGEs)

وبالتالي، نعتقد أن مرضى السكري الذين يخضعون للعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي، وهي العلاجات التي تسبب التهاب، يمكن أن تشكل استعدادًا لتطور التهاب الغشاء المخاطي أكثر شدة قد تؤدي إلى انقطاع المعالجة الورمية لذلك لم تتضمن عينة البحث مرضى السكري من النمط الأول والثاني (Santos, Dias et al. 2011) تعد الأدوية الخافضة لضغط الدم خيارًا علاجيًا فعالًا لنصف مرضى ارتفاع ضغط الدم وهو أكثر أمراض القلب والأوعية الدموية شيوعًا. يمكن أن تسبب هذه الأدوية آثارًا جانبية عن طريق الفم في غضون أسابيع قليلة من بدء تناول الدواء، كما يعد جفاف الفم الناجم عن الأدوية هو أحد الآثار الجانبية لأكثر من 500 نوع من الأدوية والتي يمكن أن تظهر لدى 80% إلى 100% من الحالات كما يمكن أن تسبب العديد من الأدوية الجهازية تفاعلات مشابهة بالحزاز في الفم، بالإضافة إلى حرق الغشاء المخاطي، وخلل التذوق، ضخامة لثوية والذي بدوره يؤدي إلى تفاقم الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج الشعاعي والكيميائي لسرطان الرأس والعنق (Elmi Rankohi,) (Shabanian et al. 2020).

3,4. مناقشة المشعرات المستخدمة:

تم استخدام مجموعة متنوعة من المقاييس في الممارسة السريرية والبحث لتسجيل مدى وشدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي يعد مقياس السمية الفموية لمنظمة الصحة العالمية (WHO) ونظام معايير السمية المشتركة للمعهد الوطني للسرطان (NCI-CTCAE) من أكثر المقاييس استخدامًا. حيث يعتبر أداة بسيطة وسهلة الاستخدام ومناسبة للتطبيق الواسع في كل من إعدادات البحث والممارسة السريرية. لتعيين درجة التهاب الغشاء المخاطي الفموي، يجمع هذا المقياس بين التغيرات المخاطية السريرية (مثل الاحمرار والتقرح) والنتائج الوظيفية (مثل القدرة على تناول الطعام (Kawashita, Soutome et al. 2020)

تم تقييم الألم بشكل شخصي من قبل المرضى باستخدام القياس التناظري البصري (VAS) الذي يصنف الأعراض التي تم تجربتها على مقياس يتراوح من 0 (لا يوجد ألم) إلى 10 (أقصى قدر من الألم الذي تم تجربته). نظرًا لأن

الآلم الناتج عن التهاب الغشاء المخاطي الفموي OM يمكن تجربته إما في حالة الراحة أو عند التحدث أو البلع، فقد تم توجيه المرضى لتقييم الآلم بشكل منفصل لجميع الحالات الثلاث (Franco, Martini et al. 2017)

أظهرت النتائج أن 3. 63 % من المرضى كانوا من الذكور مقابل 7. 36 % من الإناث وهذا اتفق مع دراسة أجراها Soutome وزملاءه بعد أن أجرى دراسة تحليلية راجعة متعددة المراكز لـ 361 مريضاً مصاباً بسرطان الفم أو البلعوم والذين يخضعون للعلاج الإشعاعي أو العلاج الإشعاعي الكيميائي المتزامن .، ووجدوا أن الإصابة بسرطان الفم والبلعوم عند الذكور، وانخفاض مستويات الهيموجلوبين، وانخفاض عدد كريات الدم البيضاء أو اللبافويات، وبالإضافة إلى العلاج المتزامن بالسيبيلاتين أو سيتوكسيماب، والتغذية عن طريق الفم، وجدوا أنها مرتبطة بشكل كبير بارتفاع معدل الإصابة بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي من الدرجة 3 (Soutome, Yanamoto et al. 2021)

4.4. مناقشة الفعالية لمجموعة اكليل الجبل مع التغيرات في شدة الالتهاب:

بينت النتائج وجود فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل واتضح أن الفرق يعود لزمن التقييم الأول (شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول) حيث تبين أن شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول أكبر جوهرياً بفارق (1.87) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الثالث وأكبر بمقدار (2) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع وأكبر بمقدار (1.80) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الرابع عشر.

مما يعني تحسن في درجة الالتهاب عند مجموعة اكليل الجبل يعزى هذا التحسن إلى المكونات الفعالة الموجودة في المضامض وعلى رأسها 1,8-Cineole والذي ثبت دوره المضاد للالتهاب في دراسات سريرية ومخبرية متعددة.

ذكر (Juergens 2014) أن 1,8-Cineole يقلل من إنتاج الخلايا الليمفاوية لـ $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ و $IL-4$ و $IL-5$ و $IL-1\beta$ و $IL-6$ و $IL-8$ في الخلايا الوحيدة.

كما، ذكر (Santos and Rao 2000) في تجربة مخبرية أجراها على الفئران أن إعطاء 1,8-Cineole طريق الفم أدى إلى تقليل الوذمة الالتهابية الناجمة عن الكاراجينان بشكل كبير في اختبار الوذمة في مقلب الفأر، وتقليل تكوين الحبيبات وتقليل زيادة نفاذية الأوعية الدموية الناجمة عن الالتهاب.

وفي تجربة أجراها Zhao وزملاءه اختبروا 1,8-Cineole في الالتهاب الرئوي الحاد الناجم عن LPS وأفادوا أن العلاج قلل من كمية البروتينات والخلايا الالتهابية في السائل القشري السني.

وعلاوة على ذلك، أفاد بانخفاض كبير في مستويات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ ، وزيادة مستويات السيتوكين المضاد للالتهابات $IL-10$ في أنسجة الرئة، وانخفاض التعبير عن $p65$ من $NF-\kappa B$ ، وانخفاض التعبير عن $TLR4$ (مستقبل PAMP المتورط في إشارات الالتهاب)، وأخيرًا، انخفاض نشاط الميلوبيروكسيداز myeloperoxidase (Zhao, Sun et al. 2014)

بالإضافة إلى ذلك كانت نسب ألفا بينين α -pinene عالية في الزيت المستخدم لتكوين المضامض حيث ينسب إلى هذا الجزيء أحادي التربين الفعالية المضادة للالتهاب، ففي تجربة مخبرية أجراها Rufino et al وزملاءه حيث قاموا بتحفيز الخلايا الغضروفية البشرية باستخدام السيتوكين المؤيد للالتهابات إنترلوكين 1-بيتا $IL-1\beta$ ، ثم عولجوا بعد ذلك بـ α -pinene. أفاد الباحثون أن α -pinene يملك نشاطًا مضادًا للالتهابات، مما أدى إلى تثبيط مسار إشارات العامل النووي $NF-\kappa B$ والتعبير عن الإنزيمات التي تحفز إنتاج أكسيد النيتريك iNOS. في هذه الدراسة نفسها، اختبر الباحثون العلاج باستخدام ألفا بينين في الخلايا البلعمية للفئران المحفزة بـ عديدات السكريد الشحمي LPS وأفادوا بأن العلاج قلل من إنتاج $IL-6$ و $TNF-\alpha$ بطريقة تعتمد على الجرعة، وخفض من التعبير عن iNOS ومن المتوقع إنتاج أكسيد النيتريك (Rufino, Ribeiro et al. 2014)

اختبر Kim وزملاءه ألفا بينين α -pinene في الخلايا البلعمية الصفافية للفئران المحفزة بـ LPS. وأفاد المؤلفون بأن العلاج أعاق بروتينات الكيناز المنشطة بالميتوجين (MAPKs) ومسار $NF-\kappa B$ ، مما يشير إلى آليتين

محتملتين من خلال هذا الجزيء. وعلاوة على ذلك، أفاد المؤلفون بانخفاض كبير في إنتاج IL-6 و TNF- α وأكسيد النيتريك وتثبيط إنزيمات iNOS و COX-2 (Kim, Lee et al. 2015)

ترتبط الزيادة في السيتوكينات المؤيدة للالتهابات بتطور التهاب الغشاء المخاطي المسبب بالعلاج الكيميائي والشعاعي حيث تؤدي أدواراً مهمة في التوسط في الإصابة وفي مسارات الإشارة، تنتشر السيتوكينات

في الأنسجة المصابة كما لوحظت في الدم المحيطي. تزداد مستويات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل عامل التخر الورمي (TNF)، والإنترلوكين-6 (IL-6)، والإنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β) قبل ظهور تلف الأنسجة.

وعلاوة على ذلك، ترتبط شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي بشدة إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات، يؤدي التدخل مع إنتاج السيتوكينات إلى تعديل مسار التهاب الغشاء المخاطي بشكل إيجابي. (Sonis 2007)

5.4. دراسة الفعالية لمجموعة اكليل الجبل مع التغيرات في شدة الألم

بينت النتائج وجود فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة الألم عند مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل واتضح أن الفرق يعود لزمّن التقييم الأول (شدة الألم في اليوم الأول) حيث تبين أن شدة الألم في اليوم الأول أكبر جوهرياً بفارق (4.87) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الثالث وأكبر بمقدار (5.27) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع وأكبر بمقدار (4.87) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الرابع عشر

مما يعني تناقص في درجات الألم لدى المرضى وقد يعزى ذلك الى الخصائص الكيميائية لمضامض اكليل الجبل

في دراسة مخبرية اجراها Borges وزملاءه على الفئران حول تقييم النشاط المضادة للالتهابات ومضادات الألم لمستحلب نانوي يحوي اكليل الجبل في اختبار الودمة في مخلب الفأر الناجمة عن الكاراجينان، كان مستحلب اكليل الجبل فعالاً بجرعات 498 ميكروغرام/كجم وقد ثبت 46% من الذروة القصوى للودمة كما ثبتت 84% من

عملية تخفيف الألم؛ (Borges, Ortiz et al. 2019)

وقد ثبت أيضًا في تجربة سريرية أن استنشاق 1,8-سينول قبل العمليات الجراحية يقلل بشكل فعال من القلق والألم قبل الجراحة لدى المرضى (Kim, Seo et al. 2014)

يمكن أن تكون الآليات المهدئة لـ 1,8-سينول مرتبطة بالتأثير بالجهاز العصبي المركزي عن طريق تعديل أنظمة الجلوتامات والدوبامين أن التأثير المسكن للألم لـ 1,8-سينول يؤثر بشكل أساسي على الألم المحيطي، مثل الألم الفموي الوجهي الحاد والوذمة، واختبار اهتزاز الذيل واللوحه الساخنة. (Cai, Peng et al. 2021)

ترتبط الآلية عمومًا بقنوات الجهد المستقبلية العابرة (TRP) transient receptor potential. الجهد المستقبلية العابرة (TRPA1) هو مستقبل للألم أو التهيج يمكن تنشيطه بواسطة مجموعة متنوعة من المركبات،

في حين يتم تنشيط الجهد المستقبلية العابرة ميلاستاتين 8 8 transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) لتخفيف الألم وعمليات درجة الحرارة والالتهاب المرتبطة به. يعتبر 1,8-سينول منشط لـ TRPM8 كما أنه مشط أيضًا TRPA1 لتحقيق تأثير مسكن. (Takaishi, Fujita et al. 2012)

6,4. مناقشة الفعالية لمجموعة بيكربونات الصوديوم مع التغيرات في شدة الالتهاب

بينت النتائج وجود فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم و الفرق يعود لزمن التقييم الأول (شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول) حيث تبين أن شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي في اليوم الأول أكبر جوهرياً بـ (1.13) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الثالث وأكبر بمقدار (1) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع ولا يوجد فرق جوهري بين شدة الالتهاب في اليوم الأول وشدة الالتهاب في اليوم الرابع عشر

مما يعني أن شدة التهاب الغشاء المخاطي لدى مرضى مجموعة بيكربونات الصوديوم تراجعت بعد اليوم الثالث واليوم السابع، أما اليوم الرابع عشر لم يكون هناك أي تحسن وهذا يتفق مع دراسة أجراها Mohammadi وزملاءه (Mohammadi, Oshvandi et al. 2022) حيث ذكر أن غسولات الفم بكلوريد الزنك وبيكربونات الصوديوم

فعالة في علاج التهاب الغشاء المخاطي الفموي وتقليل شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي لدى مرضى السرطان الخاضعين للعلاج.

كما تتفق هذه الدراسة مع دراسة أجراها Chitapanarux وزملاءه حيث ذكر أنه على الرغم من أن أعلى معدل حدوث وشدة ألم لالتهاب الغشاء المخاطي الفموي تم الإبلاغ عنه في الأسبوع الثاني لدى مرضى السرطان الذين يخضعون للعلاج الكيميائي مع العلاج الإشعاعي، فإن غسول الفم ببيكربونات الصوديوم 5٪ يقلل من حدوث وشدة وألم التهاب الغشاء المخاطي الفموي في الأسبوعين الثالث والرابع. (Chitapanarux, Tungkasamit et al. 2018)

وتتخلف هذه الدراسة مع ما ذكره Shree & David (2019) أنه على الرغم من أن غسول الفم ببيكربونات الصوديوم كان قادرًا على تقليل شدة التهاب الغشاء المخاطي الفموي لدى المرضى الذين يخضعون للعلاج الشعاعي بحيث يعاني معظم المرضى من التهاب الغشاء المخاطي الخفيف إلى المتوسط مع ألم طفيف، إلا أنه على مدار 7 أيام، لم يكن هناك فرق كبير إحصائيًا في حدوث وعلاج التهاب الغشاء المخاطي الفموي لدى هؤلاء المرضى. و قدر يعزى الاختلاف بين الدراستين عن هذه الدراسة الى مدة الدراسة ونوع مشعر التقييم المستخدم.

7.4. مناقشة الفعالية لمجموعة ببيكربونات الصوديوم مع التغيرات في شدة الألم

بينت النتائج وجود فرق جوهري بين أزمنة التقييم في شدة الألم

حيث تبين أن شدة الألم في اليوم الأول أكبر جوهرياً بفارق (2.20) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الثالث وأكبر بمقدار (2) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع وأكبر بمقدار (1.4) درجة مقارنة مع شدته في اليوم الرابع عشر، كما اتضح وجود فرق جوهري بين شدة الألم في اليومين السابع والرابع عشر حيث تبين أن شدة الألم في اليوم الرابع عشر أكبر بمقدار (0.6) درجة مقارنة مع شدته في اليوم السابع.

وهذا يتفق مع دراسة اجراها Martínez وزملاءه (Cabrerá-Jaime, Martínez et al. 2018) والذي ذكر أن محلول مائي من بيكربونات الصوديوم 5% خفف الألم الذي عانى منه المشاركون على مدار 14 يوماً من العلاج عن المرضى المصابين بالتهاب الغشاء المخاطي من الدرجة الثانية والثالثة.

وهذا يتفق مع دراسة اجراها الخولي وزملاءه حيث ذكر أن غسول الفم ببيكربونات الصوديوم ناجح في علاج وتقليل آلام الغشاء المخاطي للفم عند الأطفال المصابين بسرطان الدم، ولكن زيت الزيتون له تأثيرات علاجية مسكنة أكثر من بيكربونات الصوديوم (Alkhouli, Laflouf et al. 2019)

كما اختلفت هذه الدراسة مع دراسة اجراها Chamba وزملاءه والذي ذكر ان العلاج بمضامض بيكربونات الصوديوم لم يؤدي الى تخفيف الألم الناتج عن التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى سرطان الفم الخاضعين للعلاج الشعاعي (Satheeshkumar, Chamba et al. 2010)

يعزى هذا الاختلاف الى طريقة القياس المستخدمة حيث اعتمدنا في الدراسة علة تقييم الألم من قبل المريض في جلسات المتابعة اما Chamba وزملاءه اعتمدوا تحديد وقت ظهور الألم وشدته .

8,4. مقارنة الفعالية بين المعالجتين من خلال التأثير على شدة الالتهاب:

أظهرت النتائج أن درجة الالتهاب في مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل تحسنت بمقدار (1.80) درجة بينما خلال 14 يوماً بينما كان مقدار تحسن الالتهاب في مجموعة المعالجة بمضامض بيكربونات الصوديوم (0.67) درجة خلال 14 يوماً وكان الفرق جوهرياً بين المجموعتين في مقدار تحسن التهاب الغشاء المخاطي الفموي خلال 14 يوماً بمقدار (1.13) درجة لصالح مجموعة المعالجة بمضامض إكليل الجبل

يعزى هذا الفرق بين مجموعتي الدراسة الى الخصائص المضادة للالتهابات القوية لمستخلص إكليل الجبل والتي الى انخفاض كبير في إنتاج IL-6 و TNF- α وأكسيد النيتريك وتنشيط إنزيمات iNOS و COX-2 و تنشيط مسار إشارات العامل النووي NF- κ B

وبالتالي كان هناك فرق بين المجموعتين من ناحية مشعر التهاب الغشاء المخاطي لصالح مضامض اكليل الجبل، وكذلك من ناحية مشعر الألم لصالح مضامض اكليل الجبل

وأبدت مضامض اكليل الجبل تفوقاً جوهرياً في الفعالية المضادة للالتهاب والمسكنة للألم عند مرضى التهاب الغشاء المخاطي المسبب بالعلاج الشعاعي والكيميائي وذلك كما ذكرنا تبعاً لاحتوائها على مكونات فعالة وعلى رأسها **الفانيلين 1,8-Cineole, α -pinene**, الكافور **camphor** والتي أثبتت دورها في تدبير الالتهابات النسيجية في المخاطية الفموية.

لايوجد دراسات سابقة تحرت دور مستخلصات اكليل الجبل الزيتية وتعتبر هذه الدراسة الأولى من نوعها حول العالم التي تحرت فعالية هذه المضامض بتركيز 0.1% في تدبير التهاب الغشاء المخاطي لدى مرضى سرطانات الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الشعاعي والكيميائي.

الباب الخامس

الاستنتاجات

Conclusions

5. الاستنتاجات Conclusions

في حدود هذه الدراسة نستنتج ما يلي:

1- أبدت مضامض اكليل الجبل 0.1% فعالية جيدة في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند مرضى سرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الشعاعي والكيميائي وذلك من ناحية تخفيف شدة الالتهاب وتدبير الألم المرافق له لدى هؤلاء المرضى.

2- تفوقت مضامض اكليل الجبل على مضامض بيكربونات الصوديوم في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي بفرق جوهري لناحية انقاص الألم وتخفيف شدة الالتهاب وذلك خلال فترة المتابعة للعلاج المتبعة في البحث.

الباب السادس

المقترحات والتوصيات

Suggestions & Recommendations

1,6. التوصيات :

- نوصي باستخدام مضامض اكليل الجبل 0.1% في تدبير التهاب الغشاء المخاطي عند المرضى المشخصين بسرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي.
- نوصي بأن يتم اجراء فحص سريري لكامل الغشاء المخاطي الفموي لجميع المرضى المشخصين بالسرطان و الخاضعين للعلاج الشعاعي والكيميائي بشكل اسبوعي من قبل طبيب اختصاصي بطب الفم لملاحظة أية تغيرات أو تطور لالتهاب الغشاء المخاطي.

2,6. المقترحات :

- (1) نقترح اجراء دراسات سريرية للمقارنة بين عدة تراكيز من اكليل الجبل لتدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند المرضى المشخصين بسرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي.
- (2) نقترح اجراء دراسات سريرية تتحرى دور مضامض اكليل الجبل في الوقاية من التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند المرضى المشخصين بسرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي.
- (3) اجراء دراسات سريرية لتدبير التهاب الغشاء المخاطي بواسطة اكليل الجبل مع فترات متابعة أطول لتحري وجود أي أعراض ثانوية مرافقة.
- (4) تطور مضامض اكليل الجبل النانوية بهدف تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي عند المرضى المشخصين بسرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي.
- (5) تحري فعالية مضامض اكليل الجبل 0.1% في تدبير آفات فموية مختلفة كالتهاب الفم الحلئي والتهاب الفم القلاعي الناكس والانتانات الفطرية وذلك لخواصه المضادة للانتان والالتهاب.

الباب السابع

المراجع

References

7. الباب السابع: المراجع References

- Abu-Darwish, M., C. Cabral, M. Gonçalves, C. Cavaleiro, M. Cruz, A. Zulfiqar, I. Khan, T. Efferth and L. Salgueiro (2016). "Chemical composition and biological activities of Artemisia judaica essential oil from southern desert of Jordan." **Journal of ethnopharmacology** **191**: 161-168.
- Adewusi, E. A., N. Moodley and V. Steenkamp (2010). "Medicinal plants with cholinesterase inhibitory activity: a review." **African Journal of Biotechnology** **9**(49): 8257-8276.
- Ahn, J., I. U. Grün and A. Mustapha (2007). "Effects of plant extracts on microbial growth, color change, and lipid oxidation in cooked beef." **Food microbiology** **24**(1): 7-14.
- Al-Nawas, B. and K. Grötz (2006). "Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy." **Supportive care in cancer** **14**: 291-296.
- Alkhoul, M., M. Laflouf and M. Alhaddad (2019). "Evaluation of the effectiveness of olive oil to prevent chemotherapy induced oral mucositis: A randomized controlled clinical trial." **Pediatric Dental Journal** **29**(3): 123-131.
- Alterio, D., G. Marvaso, A. Ferrari, S. Volpe, R. Orecchia and B. A. Jereczek-Fossa (2019). **Modern radiotherapy for head and neck cancer**. Seminars in oncology, Elsevier.
- Ambrose, D. C., A. Manickavasagan and R. Naik (2016). **Leafy medicinal herbs: botany, chemistry, postharvest technology and uses**, CABI.
- Andrade, J. M., C. Faustino, C. Garcia, D. Ladeiras, C. P. Reis and P. Rijo (2018). "Rosmarinus officinalis L.: an update review of its phytochemistry and biological activity." **Future science OA** **4**(4): FSO283.

- Andrieu-Abadie, N. and T. Levade (2002). "Sphingomyelin hydrolysis during apoptosis." **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids** 1585(2-3): 126-134.
- Anschau, F., J. Webster, M. E. Z. Capra, A. L. F. de Azeredo da Silva and A. T. Stein (2019). "Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis." **Lasers in medical science** 34: 1053-1062.
- Arck, P. C., A. Slominski, T. C. Theoharides, E. M. Peters and R. Paus (2006). "Neuroimmunology of stress: skin takes center stage." **Journal of Investigative Dermatology** 126(8): 1697-1704.
- Arends, J., P. Bachmann, V. Baracos, N. Barthelemy, H. Bertz, F. Bozzetti, K. Fearon, E. Hütterer, E. Isenring and S. Kaasa (2017). "ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients." **Clinical nutrition** 36(1): 11-48.
- B lke*, E., P. A. Gerber*, G. Lammering, M. Peiper, A. M ller-Homey, H. Pape, C. Giro, C. Matuschek, D. Bruch-Gerharz and T. K. Hoffmann (2008). "Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab." **Strahlentherapie und Onkologie** 184(2): 105-110.
- Begum, A., S. Sandhya, K. R. Vinod, S. Reddy and D. Banji (2013). "An in-depth review on the medicinal flora Rosmarinus officinalis (Lamiaceae)." **Acta scientiarum polonorum Technologia alimentaria** 12(1): 61-74.
- Beninca, J. P., J. B. Dalmarco, M. G. Pizzolatti and T. S. Fröde (2011). "Analysis of the anti-inflammatory properties of Rosmarinus officinalis L. in mice ". **Food chemistry** 124(2): 468-475.
- Berger, K., D. Schopohl, A. Bollig, D. Strobach, C. Rieger, D. Rublee and H. Ostermann (2018). "Burden of oral mucositis: a systematic review and implications for future research." **Oncology research and treatment** 41(6): 399.405-
- Bissonnette, C., K. McNamara, J. R. Kalmar and W. Grade (2020). "Oral complications in cancer patients: A review of practical interventions in the dental setting." **Journal of the Michigan Dental Association**: 37.

- Borges, R. S., B. L. S. Ortiz, A. C .M. Pereira, H. Keita and J. C. T. Carvalho (2019). "Rosmarinus officinalis essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved." **Journal of ethnopharmacology** 229: 29-45.
- Brook, I. (2020). "Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer." **Radiation oncology journal** 38(2): 84.
- Brook, I. (2021). "Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer." **Cancer/radiotherapie** 25(5): 507-513.
- Cabrera-Jaime, S., C. Martínez, T .Ferro-García, P. Giner-Boya, T. Icart-Isern, J. M. Estrada-Masllorens and P. Fernández-Ortega (2018). "Efficacy of Plantago major, chlorhexidine 0.12% and sodium bicarbonate 5% solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour: a feasibility randomised triple-blind phase III clinical trial." **European Journal of Oncology Nursing** 32: 40-47.
- Cai, Z.-M., J.-Q. Peng, Y. Chen, L. Tao, Y.-Y. Zhang, L.-Y. Fu, Q.-D. Long and X.-C. Shen (2021). "1, 8-Cineole: A review of source, biological activities, and application." **Journal of Asian natural products research** 23(10): 938-954.
- Camargo, C. P., N. F. Margarido, E. Guandelini, G. A. B. Vieira, A. L. Jacomo and R. Gemperli (2014). "Description of a new experimental model skin flap for studying skin viability in rats." **Acta Cirúrgica Brasileira** 29(03): 166-170.
- Cattaneo, L., R. Cicconi, G. Mignogna, A. Giorgi, M. Mattei, G. Graziani, R. Ferracane, A. Grosso, P. Aducci and M. E. Schininà (2015). "Anti-proliferative effect of Rosmarinus officinalis L. extract on human melanoma A375 cells." **PloS one** 10(7): e0132439.
- Chan, E. W. C., S. K. Wong and H. T. Chan (2021). "An overview of the chemistry and anticancer properties of rosemary extract and its diterpenes." **Journal of Herbmmed Pharmacology** 11(1): 10-19.
- Chen, A. M., L. M. Chen, A. Vaughan, R. Sreeraman, D. G. Farwell, Q. Luu, D. H. Lau, K. Stuart, J. A. Purdy and S. Vijayakumar (2011). "Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with

unfavorable outcome." **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics** 79(2): 414-419.

- Chitapanarux, I., T. Tungkasamit, J. Petsuksiri, D. Kannarunimit, K. Katanyoo, C. Chakkabat, J. Setakornnukul, S. Wongsrita, N. Jirawatwarakul and C. Lertbusayanukul" .(2018) Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis." **Supportive Care in Cancer** 26: 879-886.
- Criswell, T., K. Leskov, S. Miyamoto, G. Luo and D. A. Boothman .(2003) "Transcription factors activated in mammalian cells after clinically relevant doses of ionizing radiation." **Oncogene** 22(37): 5813-5827.
- Dasari, S. and P. B. Tchounwou (2014). "Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action." **European journal of pharmacology** 740: 364-378.
- de Melo, G. A. N., R. Grespan, J. P. Fonseca, T. O. Farinha, E. L. Silva, A. L. Romero, C. A. Bersani-Amado and R. K. N. Cuman (2011). "Rosmarinus officinalis L. essential oil inhibits in vivo and in vitro leukocyte migration ". **Journal of medicinal food** 14(9): 944-946.
- de Souza Tolentino, E., B. S. Centurion, L. H. C. Ferreira, A. P. de Souza, J. H. Damante and I. R. F. Rubira-Bullen (2011). "Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients." **Journal of Applied Oral Science** 19(5): 448.
- Denham, J. W. and M. Hauer-Jensen (2002). "The radiotherapeutic injury—a complex ‘wound’." **Radiotherapy and Oncology** 63(2): 129-145.
- Deshpande, T. S .,P. Blanchard, L. Wang, R. L. Foote, X. Zhang and S. J. Frank (2018). "Radiation-related alterations of taste function in patients with head and neck cancer: a systematic review." **Current treatment options in oncology** 19: 1-16.
- Di Fede, O., F. Canepa, L. Maniscalco, P. Tozzo, D. Matranga and G. Giuliana (2023). "Prevention and the treatment of oral mucositis: the efficacy of sodium bicarbonate vs other agents: a systematic review." **BMC oral health** 23(1): 4.

- Dilas, S., Ž. Knez, D. Četojević-Simin, V. Tumbas, M. Škerget, J. Čanadanović-Brunet and G. Četković (2012). "In vitro antioxidant and antiproliferative activity of three rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract formulations." **International journal of food science & technology** 47(10): 2052-2062.
- Domingues, B., J. M. Lopes, P. Soares and H. Pópulo (2018). "Melanoma treatment in review." **ImmunoTargets and therapy**: 35-49.
- Elad, S., N. Yarom, Y. Zadik, M. Kuten-Shorrer and S. T. Sonis (2022). "The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies." **CA: a cancer journal for clinicians** 72(1): 57-77.
- Ellithy, M. M., R. M. Aly and H. E.-S. Tarek (2022). "Nanoformulated rosemary extract impact on oral cancer: in vitro study." **Bulletin of the National Research Centre** 46(1): 195.
- Elmi Rankohi, Z., M. Shabanian and D. Maleki (2020). "Oral manifestations of patients taking anti-hypertensive medications." **Journal of Iranian Dental Association** 32(3): 83-88.
- Epstein, J. B., S. Silverman Jr, D. A. Paggiarino, S. Crockett, M. M. Schubert, N. N. Senzer, P. B. Lockhart, M. J. Gallagher, D. E. Peterson and F. G. Leveque (2001). "Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial." **Cancer** 92(4): 875-885.
- Fabbri, M. R. and J. L. Parsons (2020). "Radiotherapy and the cellular DNA damage response: Current and future perspectives on head and neck cancer treatment." **Cancer Drug Resistance** 3(4): 775.
- Franco, P., S. Martini, J. Di Muzio, C. Cavallin, F. Arcadipane, M. Rampino, O. Ostellino, G. Pecorari, P. Garzino Demo and M. Fasolis (2017). "Prospective assessment of oral mucositis and its impact on quality of life and patient-reported outcomes during radiotherapy for head and neck cancer." **Medical Oncology** 34: 1-8.
- Franco, P., I. Potenza, F. Moretto, M. Segantin, M. Grosso, A. Lombardo, D. Taricco, P. Vallario, A. R. Filippi and M. Rampino (2014). "Hypericum

perforatum and neem oil for the management of acute skin toxicity in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemo-radiation: a single-arm prospective observational study." **Radiation Oncology** 9: 1-7.

- Freites-Martinez, A., J. Shapiro, S. Goldfarb, J. Nangia, J. J. Jimenez, R. Paus and M. E. Lacouture (2019). "Hair disorders in patients with cancer." **Journal of the American Academy of Dermatology** 80(5): 1179-1196.
- Gil-Montoya, J.-A., F.-J. Silvestre, R. Barrios and J. Silvestre-Rangil (2016). "Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review." **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal** 21(3): e355.
- Gonçalves, C., D. Fernandes, I. Silva and V. Mateus (2022). "Potential anti-inflammatory effect of Rosmarinus officinalis in preclinical in vivo models of inflammation." **Molecules** 27(3): 609.
- Gormley, M., G. Creaney, A. Schache, K. Ingarfield and D. I. Conway (2022). "Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors." **British Dental Journal** 233(9): 780-786.
- Gutteridge, J. and B. Halliwell (1995). **Antioxidants in nutrition, health, and disease**, Oxford University Press.
- Hellström, H., J. Lieder, O. Rainio, S. Malaspina, J. Kemppainen and R. Klén (2023). "Classification of head and neck cancer from PET images using convolutional neural networks." **Scientific Reports** 13(1): 10528.
- Hill, M. A. (2020). "Radiation track structure: how the spatial distribution of energy deposition drives biological response." **Clinical Oncology** 32(2): 75-83.
- Hommez, G. M., G. O. De Meerleer, W. J. De Neve and R. J. De Moor (2012). "Effect of radiation dose on the prevalence of apical periodontitis—a dosimetric analysis." **Clinical oral investigations** 16: 1543-1547.
- Hovav, A. (2014). "Dendritic cells of the oral mucosa." **Mucosal immunology** 7(1): 27-37.
- Huang, M.-T., C.-T. Ho, Z. Y. Wang, T. Ferraro, Y.-R. Lou, K. Stauber, W. Ma, C. Georgiadis, J. D. Laskin and A. H. Conney (1994). "Inhibition of skin tumorigenesis by rosemary and its constituents carnosol and ursolic acid." **Cancer research** 54(3): 701-708.

- Iacovelli, N. A., M. Galaverni, A. Cavallo, S. Naimo, N. Facchinetti, C. Iotti , C. Fallai and E. Orlandi (2017). "Prevention and treatment of radiation-induced acute dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review." **Future oncology** **14**(3): 291-305.
- Ibarra, A., J. Cases, M. Roller, A. Chiralt-Boix, A. Coussaert and C .Ripoll (2011). "Carnosic acid-rich rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract limits weight gain and improves cholesterol levels and glycaemia in mice on a high-fat diet." **British Journal of Nutrition** **106**(8): 1182-1189.
- Ihara, Y., M. A. Crary, A .Madhavan, D. C. Gregorio, I. Im, S. E. Ross and G. D. Carnaby (2018). "Dysphagia and oral morbidities in chemoradiation-treated head and neck cancer patients." **Dysphagia** **33**: 739-748.
- Johansson, J.-E., J. Bratel, M. Hardling, L. Heikki, U.-H. Mellqvist and B. Hasseus (2019). "Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial." **Bone marrow transplantation** **54**(9): 1482-1488.
- Johnson, D. E., B. Burtneess, C. R. Leemans, V. W. Y. Lui, J. E. Bauman and J. R. Grandis (2020). "Head and neck squamous cell carcinoma." **Nature reviews Disease primers** **6**(1): 92.
- Juergens, U. (2014). "Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1.8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases." **Drug research** **64**(12): 638-646.
- Kamiński, B. (2021). "Lymphomas of the head-and-neck region." **Journal of Cancer Research and Therapeutics** **17**(6): 1347-1350.
- Katsura, K., K. Sasai ,K. Sato, M. Saito, H. Hoshina and T. Hayashi (2008). "Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study." **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology** **105**(6): 731-738.

- Kawashita, Y., S. Soutome, M. Umeda and T. Saito (2020). "Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer." **Japanese Dental Science Review** 56(1): 62-67.
- Kim, D.-S., H.-J. Lee, Y.-D. Jeon, Y.-H. Han, J.-Y. Kee, H.-J. Kim, H.-J. Shin, J. Kang, B. S. Lee and S.-H. Kim (2015). "Alpha-pinene exhibits anti-inflammatory activity through the suppression of MAPKs and the NF- κ B pathway in mouse peritoneal macrophages." **The American journal of Chinese medicine** 43.742-731 :(04)
- Kim, K. Y., H. J. Seo, S. S. Min, M. Park and G. H. Seol (2014). "The Effect of 1, 8-Cineole Inhalation on Preoperative Anxiety: A Randomized Clinical Trial." **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine** 2014(1): 820126.
- Kojima, Y., S. Yanamoto, M. Umeda, Y. Kawashita, I. Saito, T. Hasegawa, T. Komori, N. Ueda, T. Kirita and S.-i. Yamada (2017). "Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study." **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology** 124(2): 139-145.
- Kompelly, A., S. Kompelly, B. Vasudha and B. Narender (2019). "Rosmarinus officinalis L.: an update review of its phytochemistry and biological activity." **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**.330-323 :(1)9
- Kuhn-Dall'Magro, A., E. Zamboni, T. Fontana, L. C. Dogenski, J. P. De Carli, E. Dall'Magro and F. Fornari (2022). "Low-level laser therapy in the management of oral mucositis induced by radiotherapy: a randomized double-blind clinical trial " **J Contemp Dent Pract** 23(1): 31-36.
- Lalla, R. V., M. T. Brennan, S. M. Gordon, S. T. Sonis, D. I. Rosenthal and D. M. Keefe (2019). "Oral mucositis due to high-dose chemotherapy and/or head and neck radiation therapy." **JNCI Monographs** 2019(53): lgz011.
- Li, Q., Y. Tie, A. Alu, X. Ma and H. Shi (2023). "Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies." **Signal transduction and targeted therapy** 8(1): 31.

- Li, W. S., J. M. van der Velden, V. Ganesh, S. Vuong, S. Raman, M. Popovic, H. Lam, K. H. Wong, R. K. Ngan and J. M. Burbach (2017). "Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." **Annals of palliative medicine** 6(2): 10417-10117.
- Lo Presti, M ,.S. Ragusa, A. Trozzi, P. Dugo, F. Visinoni, A. Fazio, G. Dugo and L. Mondello (2005). "A comparison between different techniques for the isolation of rosemary essential oil." **Journal of separation science** 28(3): 273-280.
- Lopes, N. N. F., H. Plapler, R. V .Lalla, M. C. Chavantes, E. M. Yoshimura, M. A. B. da Silva and M. T. S. Alves (2010). "Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters." **Lasers in surgery and medicine** 42(6): 546-552.
- Madeswaran, S. and S. Jayachandran (2018). "Sodium bicarbonate: A review and its uses in dentistry." **Indian Journal of Dental Research** 29(5): 672.
- Mahyari, S., B. Mahyari, S. A. Emami, B. Malaekheh-Nikouei, S. P. Jahanbakhsh, A. Sahebkar and A. H. Mohammadpour (2016). "Evaluation of the efficacy of a polyherbal mouthwash containing Zingiber officinale, Rosmarinus officinalis and Calendula officinalis extracts in patients with gingivitis: A randomized double-blind placebo-controlled trial ". **Complementary therapies in clinical practice** 22: 93-98.
- Marcu, L., T. van Doorn and I. Olver (2003). "Cisplatin and radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer." **Acta oncologica** 42(4): 315-325.
- Martini, S., G. C. Iorio, F. Arcadipane, F. Olivero, P. Silvetti, M. Rampino, P. Garzino Demo, M. Fasolis, G. Pecorari and M. Airolti (2019). "Prospective assessment of taste impairment and nausea during radiotherapy for head and neck cancer." **Medical Oncology** 36: 1-10.
- McKenzie, E., P .Zaki, S. Raman, R. Olson, T. McFarlane, C. DeAngelis, S. Chan, W. Pidduck, Y. Razvi and A. Bushehri (2019). "Radiation-induced

nausea and vomiting: a comparison between MASCC/ESMO, ASCO, and NCCN antiemetic guidelines." **Supportive Care in Cancer** 27: 783-791-

- Mengoni, E. S., G. Vichera, L. A. Rigano, M. L. Rodriguez-Puebla, S. R. Galliano, E. E. Cafferata, O. H. Pivetta, S. Moreno and A. A. Vojnov (2011). "Suppression of COX-2, IL-1 β and TNF- α expression and leukocyte infiltration in inflamed skin by bioactive compounds from Rosmarinus officinalis L." **Fitoterapia** 82(3): 414-421.
- Mercadante, S., F. Aielli, C. Adile, P. Ferrera, A. Valle, F. Fusco, A. Caruselli, C. Cartoni, P. Massimo and F. Masedu (2015). "Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients." **Supportive care in cancer** 23: 3249-3255.
- Mercadante, V., A. Al Hamad, G. Lodi, S. Porter and S. Fedele (2017). "Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis." **Oral oncology** 66: 64-74.
- Migliorati, C., I. Hewson, R. V. Lalla, H. S. Antunes, C. L. Estilo, B. Hodgson, N. N. F. Lopes, M. M. Schubert, J. Bowen and S. Elad (2013). "Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients." **Supportive Care in Cancer** 21: 333-341.
- Mohammadi, F., K. Oshvandi, S. R. Kamallan, S. Khazaei, H. Ranjbar, F. Ahmadi-Motamayel, M. Gillespie, E. Jenabi and S. Y. Vafaei (2022). "Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy." **Nursing open** 9(3): 1602-1611.
- Moore, P. S. and Y. Chang (2010). "Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology." **Nature reviews cancer** 10(12): 878-889.
- Müller, V. J., G. N. Belibasakis, P. P. Bosshard, D. B. Wiedemeier, D. Bichsel, M. Rücker and B. Stadlinger (2019). "Change of saliva composition with radiotherapy." **Archives of oral biology** 106: 104480.

- Ndon, S., A. Singh, P. K. Ha, J. Aswani, J. Y.-K. Chan and M. J. Xu (2023). "Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: global epidemiology and public policy implications." **Cancers** 15(16): 4080.
- Newhauser, W. D., A. B. De Gonzalez, R. Schulte and C. Lee (2016). "A review of radiotherapy-induced late effects research after advanced technology treatments." **Frontiers in oncology** 6: 13.
- Nicolatou-Galitis, O., T. Sarri, J. Bowen, M. Di Palma, V. E. Kouloulis, P. Niscola, D. Riesenbeck, M. Stokman, W. Tissing and E. Yeoh (2013). "Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients." **Supportive Care in Cancer** 21: 357-364.
- Ortigara, G. B., R. E. Schulz, E. B. Soldera, L. I. L. Bonzanini, C. C. Danesi, R. P. Antoniazzi and K. L. Ferrazzo (2019). "Association between trismus and dysphagia-related quality of life in survivors of head and neck cancer in Brazil." **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology** 128(3): 235-242.
- Ozarowski ,M., P. L. Mikolajczak, A. Bogacz, A. Gryszczynska, M. Kujawska, J. Jodynis-Liebert, A. Piasecka, H. Napieczynska, M. Szulc and R. Kujawski (2013). "Rosmarinus officinalis L. leaf extract improves memory impairment and affects acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in rat brain." **Fitoterapia** 91: 261-271.
- Paia, F., A. Cristaudo, A. Gonnelli, N. Giannini, P. Cocuzza, S. Montrone, L. Bruschini, F. Pasqualetti, S. Ursino and P. Bonomo (2020). "Radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer: is it something worth considering in the intensity modulated radiotherapy era?" "A narrative review". **Head & Neck** 42(1): 131-137.
- Pardo-de-Santayana, M., M. Rey and M. Heinrich (2006). "The historical evolution of the medicinal use of rosemary (Rosmarinus officinalis L.), a Spanish panacea." **JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY** 58: A81-A81.

- Patel, A., B. T. Amaechi and C. Brady (2015). "Prevention and control of dental erosion: gastroesophageal reflux disease management." **Dental erosion and its clinical management**: 203-224.
- Paula, I. M. B. d., F. C. Moraes, O. V. d. Souza and C. H. Yamamoto (2014). "Development of mouthwash with Rosmarinus officinalis extract." **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** 50: 851-858.
- Payaradka, R., P. S. Ramesh, R. Vyas, P. Patil, V. K. Rajendra, M. Kumar, V. Shetty and D. Devegowda (2022). "Oncogenic viruses as etiological risk factors for head and neck cancers: An overview on prevalence, mechanism of infection and clinical relevance." **Archives of Oral Biology** 143: 105526.
- Peterson, D. E., K. Öhrn, J. Bowen, M. Flidner, J. Lees, C. Loprinzi, T. Mori, A. Osaguona, D. S. Weikel and S. Elad (2013). "Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy." **Supportive Care in Cancer** 21: 327-332.
- Petiwala, S. M., A. G. Puthenveetil and J. J. Johnson (2013). "Polyphenols from the Mediterranean herb rosemary (Rosmarinus officinalis) for prostate cancer." **Frontiers in pharmacology** 4: 29.
- Prabhu, S. R. and D. F. Wilson (2011). "(Evidence of Epstein-Barr virus association with head and neck cancers: a review." **Journal of the Canadian Dental Association** 82: 1-11.
- Pulito, C., A. Cristaudo, C. L. Porta, S. Zapperi, G. Blandino, A. Morrone and S. Strano (2020). "Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy." **Journal of experimental & clinical cancer research** 39: 1-15.
- Raadt, P. d., S. Wirtz, E. Vos and H. Verhagen (2015). "Short review of extracts of rosemary as a food additive".
- Rafie, H., H. Soheila and E. Grant (2017). "Rosmarinus officinalis (rosemary): a novel therapeutic agent for antioxidant, antimicrobial, anticancer, antidiabetic, antidepressant, neuroprotective, anti-inflammatory and anti-obesity treatment." **J Herbal Med** 3(2): 8.
- Ramezani, V., S. Ghadirian, M. Shabani, M. A. Boroumand, R. Daneshvar and F. Saghaei (2023). "Efficacy of curcumin for amelioration of radiotherapy-

induced oral mucositis: a preliminary randomized controlled clinical trial."

BMC cancer 23(1): 354.

- Rao, S., S. K. Hegde, M. P. Baliga-Rao, P .L. Palatty, T. George and M. S. Baliga (2017). "An aloe vera-based cosmeceutical cream delays and mitigates ionizing radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients undergoing curative radiotherapy: a clinical study." **Medicines** 4(3): 44.
- Rodríguez-Caballero, A., D. Torres-Lagares, M. Robles-García, J. Pachón-Ibáñez, D. González-Padilla and J. L. Gutiérrez-Pérez (2012). "Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review." **International journal of oral and maxillofacial surgery** 41.238-225 :(2)
- Rufino, A. T., M. Ribeiro, F. Judas, L. Salgueiro, M. C. Lopes, C. Cavaleiro and A. F. Mendes (2014). "Anti-inflammatory and chondroprotective activity of (+)- α -pinene: structural and enantiomeric selectivity." **Journal of natural products** 77.269-264 :(2)
- Sabatini, M. E. and S. Chiocca (2020). "Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers." **British journal of cancer** 122(3): 306-314.
- Samara, P., M. Athanasopoulos, S. Mastronikolis, E. Kyrodimos, I. Athanasopoulos and N. S. Mastronikolis (2024). "The Role of Oncogenic Viruses in Head and Neck Cancers: Epidemiology, Pathogenesis, and Advancements in Detection Methods." **Microorganisms** 12.(7)
- Samara, P., M. Athanasopoulos, S. Mastronikolis, E. Kyrodimos, I. Athanasopoulos and N. S. Mastronikolis (2024). "The Role of Oncogenic Viruses in Head and Neck Cancers: Epidemiology, Pathogenesis, and Advancements in Detection Methods." **Microorganisms** 12(7): 1482.
- Santos, F. and V. Rao (2000). "Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1, 8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils." **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives** 14(4): 240-244.
- Santos, R. C. S., R. S. Dias, A. J. Giordani, R. A. Segreto and H. R. C. Segreto (2011). "Mucositis in head and neck cancer patients undergoing

radiochemotherapy." **Revista da Escola de Enfermagem da USP** 45: 1338-1344.

- Satheeshkumar, P., M. S. Chamba, A. Balan, K. Sreelatha, V. Bhatathiri and T .Bose (2010). "Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: a randomized clinical trial." **Journal of cancer research and therapeutics** 6(4): 466-472.
- Saunders, D. P., J. B. Epstein, S. Elad, J. Allemano, P. Bossi, M. D .van de Wetering, N. G. Rao, C. Potting, K. K. Cheng and A. Freidank (2013). "Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients." **Supportive Care in Cancer** 21.3207-3191 :
- Schiller, C. and D. Schiller (2008). The aromatherapy encyclopedia: a concise guide to over 385 plant oils, Basic Health Publications, Inc.
- Seo, M. H., M. Y. Eo, H. Myoung, S. M. Kim and J. H. Lee (2020). "The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis." **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons** 46(1): 19.
- Servagi-Vernat, S., D. Ali, C. Roubieu, C. Durdux, O. Laccourreye and P. Giraud (2015). "Dysphagia after radiotherapy: state of the art and prevention." **European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases** 132(1): 25-29.
- Silverman Jr, S. (2007). "Diagnosis and management of oral mucositis." **The journal of supportive oncology** 5(2 Suppl 1): 13-21.
- Simental, A. A. and R. L. Carrau" .(2004) Assessment of swallowing function in patients with head and neck cancer." **Current oncology reports** 6: 162-165.
- Sonis, S., R. Haddad, M. Posner, B. Watkins, E. Fey, T. Morgan, L. Mookanamparambil and M. Ramoni (2007). "Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen-related toxicities in patients being treated for head and neck cancers." **Oral oncology** 43(3): 289-300.
- Sonis, S., K. O'donnell, R. Popat, C. Bragdon, S. Phelan, D. Cocks and J. Epstein (2004). "The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2)

expression and experimental radiation-induced mucositis." **Oral oncology** **40**(2): 170-176.

- Sonis, S. T. (2002). "The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy." **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine** **13**(5): 380-389.
- Sonis, S. T. (2007). "Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities." **J Support Oncol** **5**(9 Suppl.11-3 :4
- Soutome, S., S. Yanamoto, M. Nishii, Y. Kojima, T. Hasegawa, M. Funahara, M. Akashi, T. Saito and M. Umeda (2021). "Risk factors for severe radiation-induced oral mucositis in patients with oral cancer." **Journal of Dental Sciences** **16**(4): 1241-1.246
- Squier, C. and K. Brogden (2010). **Human oral mucosa: development, structure and function**, John Wiley & Sons.
- Sroussi, H. Y., J. B. Epstein, R. J. Bensadoun, D. P. Saunders, R. V. Lalla, C. A. Migliorati, N. Heavilin and Z. S. Zumsteg (2017). "Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis." **Cancer medicine** **6**(12): 2918-2931.
- Stubblefield, M. D" .(2017) .Clinical evaluation and management of radiation fibrosis syndrome." **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics** **28**(1): 89-100.
- Subasree, S. and R. Geetha (2015). "Essential oils in prevention of dental caries-An in-vitro study." **Research Journal of Pharmacy and Technology** **8**(7): 909-911.
- Taghipour, M., S. Sheikhabaei, W. Marashdeh, L. Solnes, A. Kiess and R. M. Subramaniam (2016). "Use of 18F-fludeoxyglucose–positron emission tomography/computed tomography for patient management and outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a review." **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery** **142**(1): 79-85.
- Takaishi, M., F. Fujita, K. Uchida, S. Yamamoto, M. Sawada, C. Hatai, M. Shimizu and M. Tominaga (2012). "1, 8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel

natural antagonist of human TRPA1." **Molecular pain** **8**: 1744-8069-1748-1786.

- Taneja, P. and M. C. Solomon (2024). "HPV and head and neck cancer: A comprehensive review." **Oral Oncology Reports** **10**: 100451.
- Tempera, I. and P. M. Lieberman (2021). "Oncogenic viruses as entropic drivers of cancer evolution." **Frontiers in virology** **1**: 753366.
- Thomas, S., C. Penfold, A. Waylen and A. Ness (2018). "The changing aetiology of head and neck squamous cell cancer: A tale of three cancers?" **Clinical Otolaryngology** **43**(4): 999-1003.
- Thompson, M. K., P. Poortmans, A. J. Chalmers, C. Faivre-Finn, E. Hall, R. A. Huddart, Y. Lievens, D. Sebag-Montefiore and C. E. Coles (2018). "Practice-changing radiation therapy trials for the treatment of cancer: where are we 150 years after the birth of Marie Curie?" **British journal of cancer** **119**(4): 389-407.
- Tonetti, M. S., I. L. Chapple, S. Jepsen and M. Sanz (2015). "Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference." **Journal of clinical periodontology** **42**: S1-S4.
- Zhao, C., J. Sun, C. Fang and F. Tang (2014). "1, 8-cineol attenuates LPS-induced acute pulmonary inflammation in mice." **Inflammation** **37**: 566-572.

الملاحق

Appendices

الملحق - 1 - استمارة البحث



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

قسم طب الفم

استمارة البحث

اسم المريض:

العمر:

الجنس:

المهنة:

العنوان ورقم الهاتف:

السيرة المرضية:

نوع الورم:

مكان الورم:

برتوكول العلاج:

عدد جلسات الأشعة:

الجرعة الكلية:

الجرعة اليومية:

العلاج الكيميائي المعتمد:

التقييم السريري:

تقييم وجود الالتهاب وشدته	الفحص السريري	
		الجلسة الأولى
		الجلسة الثانية
		الجلسة الثالثة
		الجلسة الرابعة

- قياس شدة الألم:

في اليوم الأول: _____؛ في اليوم الثالث: _____؛ في اليوم السابع: _____؛ في اليوم الرابع عشر: _____.

الملحق -2- الموافقة المستنيرة



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

قسم طب الفم

الموافقة المستنيرة

إقرار المشاركة في فعالية مستخلص اكليل الجبل في تدبير التهاب الغشاء المخاطي الفموي
المسبب بالعلاج الكيميائي والشعاعي مقارنةً مع بيكربونات الصوديوم لدى مرضى سرطان الرأس
والعنق بالموافقة.

حيث سيتم وصف مضامض بيكربونات الصوديوم / مستخلص اكليل الجبل لتدبير التهاب الغشاء المخاطي
الفموي عند مرضى سرطان الرأس والعنق الخاضعين للعلاج الكيميائي والشعاعي .

تصريح

أنا الموقع أدناه _____

أوافق على الخضوع لكل الإجراءات العلاجية اللازمة لبحث الماجستير للباحث أدهم طلال كنعان؛ في قسم طب
الفم كلية طب الأسنان في جامعة دمشق.

لقد قرأت وفهمت كافة المعلومات آنفة الذكر وأعطيت الوقت الكافي لمناقشة هذه الدراسة مع الباحث والذي أجاب
بدوره على كل استفساراتي وتوقيعي في الأسفل يؤكد موافقتي.

التوقيع

: التاريخ:

الملحق -3-

تحليل GC لزيت اكليل الجبل

BioCham

Certificate of Analysis

Product Code: BE 028	Product Name: Rosemary Essential Oil	Batch No.: B23212028
Specification Code No. / Version No.: SBE 028.3 / 01		Manufacturing Date: August/23
Storage Conditions: Store refrigerated, under nitrogen, in tightly closed containers		Expiry Date: February/27

Item	Physio-Chemical Characteristics	Batch Value	Acceptance Criteria	Method
1	Appearance	Conforms	Clear oily liquid, free from any foreign particles, heavy metals, alcohol, water, fixed oils & paraffin	Visual
2	Colour	Conforms	Colourless to pale yellow or greenish yellow	Visual
3	Odour & Taste	conforms	Characteristic odour & taste, free from strange odour	Sensory
4	Relative density at 20 °C	0.894	0.892 - 0.910	Density Meter
5	Chromatogram			GC / MS
	α-Pinene	20.71%	0.0 - 22.4%	
	Camphene	44.86%	0.0 - 7.2%	
	β-Pinene	23.60%	0.95 - 3.3%	
	β-Myrcene	0.00%	0.9 - 1.9%	
	Limonene	2.44%	0.0 - 5.1%	
	1,8-Cineole (Eucalyptol)	61.43%	17.9 - 38.4%	
	p-Cymene	0.00%	0.0 - 2.25%	
	Camphor	18.75%	5.0 - 15%	
	Bornyl acetate	28.48%	1.1 - 3.8%	
	α-Terpineol	44.72%	1.4 - 4.46%	
	Borneol	26.94%	0.0 - 5.9%	
	Verbenone	0.00%	2.1 - 4.4%	
	3-Octanone	8.50%	0.6 - 2.0%	
	4-Terpineol	0.00%	0.5 - 1.1%	
	γ-Terpinene	27.08%	0.4 - 1.9%	
	Linalool	54.48%	1.25 - 2.8%	
	Trans-Caryophyllene	0.00%	3.7 - 5.4%	
	Germacrene D	9.24%	0.0 - 3.2%	

Date tests finalized: 11.09.2023

Conclusion: None

Remarks: Batch is Released for sale.

Prepared By	Approved By
Name: yara rajeh	Name: Dr. Alaa Alghazzy
Date: 11.09.2023	Date: 11.09.2023

Abstract

Aim of the study: Most head and neck cancer patients undergoing radiotherapy has oral mucositis, which is associated with pain, swallowing difficulty, malnutrition, increased risk of infection, and treatment interruption, which significantly affects patients' quality of life. To date, various methods have been presented for the prevention and management of mucositis. However, none of these methods have been completely successful in managing mucositis. This research aimed to evaluate the effectiveness of rosemary mouthwash (concentration of 0.1%) in managing oral mucositis in these patients.

Materials and Methods: The sample included 30 patients (males/females) with an average age of 51.5 patients attending Al-Bairuni University Hospital – Damascus diagnosed with head and neck cancer, undergoing chemotherapy and radiotherapy, and has mucositis. The sample was divided into two groups. The study group included 15 patients who were treated with rosemary rinses. The control group included 15 patients treated with sodium bicarbonate mouthwash. The patients were followed up on the first, third, seventh, and fourteenth days. The statistical program (SPSS), version 25, was used in this study.

Results: A significant difference was found between the two study groups in the amount of improvement in oral mucositis within 14 days, and the difference was significant in favor of the group treated with rosemary rinses (P value < 0.001). A significant difference was also found between the two study groups in the intensity of pain on the third, seventh, and fourteenth days in favor of the group treated with rosemary rinses. Gender had no effect on the degree of oral mucositis in the rosemary group (<0.001 P value).

Conclusion: Rosemary rinses 0.1% have shown good effectiveness in managing mucositis caused by radiotherapy and chemotherapy in terms of reducing inflammation and pain, which makes it a good treatment option.

Keywords: Oral mucositis, head and neck cancer, radiotherapy, chemotherapy, rosemary.



Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Dental Medicine

Department of Oral Medicine

**The effectiveness of rosemary extract in the management of chemo–
radiotherapy –induced oral mucositis compared with sodium bicarbonate in
patients with Head and Neck Cancer**

(Randomized controlled Study)

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in
Oral Medicine**

By

Adham Talal Kanaan

Supervisor

Associate Supervisor

Prof.Dr.Abeer Joujou

Prof.Dr.Nissren Khazem

**Professor in Department of Oral
Medicine**

Professor in Department of Oncology

**Faculty of Dental Medicine Damascus
University**

Faculty of Medicine Damascus University

2024

