

اثر پیش‌دارویی دگزامتازون سیستمیک بر التهاب مخاط (موکوزایتیس) دهانی کوتاه مدت ناشی از شیمی درمانی در هامستر (Hamster)

مهدی داورمنش* - مریم مردانی** - حسین میرخانی*** - احمد منبئی**** - نادر تنیده***** - محمد خلق اله*****
 * استادیار گروه آموزشی تشخیص و بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
 ** دستیار گروه آموزشی تشخیص و بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
 *** استادیار گروه آموزشی فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
 **** استادیار گروه آموزشی پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
 ***** مربی گروه آموزشی فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
 ***** متخصص علوم آزمایشگاهی بالینی، مسوول آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز

چکیده

بیان مسأله: التهاب مخاط دهانی (OM) یکی از اثرات جانبی زیان آور درمان سرطان هاست، که به دنبال شیمی درمانی و پرتودرمانی در ناحیه‌ی سر و گردن رخ می‌دهد. با عنایت به نقش حساس سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و یک فاکتور نسخه برداری سلولی مهم تحت عنوان فاکتور هسته‌ای کاپا-بی [NF-kB Nuclear Factor kappaB] در روند ایجاد التهاب مخاطی ناشی از شیمی درمانی، بررسی جانوری با هدف ارزیابی پاسخ بالینی و میکروسکوپی ناشی از مهار قدرتمند موثر فاکتورهای ذکر شده بر روی این روند التهابی طراحی گردید.

هدف: ارزیابی اثر دگزامتازون، در مهار ایجاد دامنه‌ای گسترده از سایتوکین‌های پیش‌التهابی، بر روی دوره و شدت این عارضه‌ی ناشی از شیمی درمانی در الگوهای جانوری.

مواد و روش: این پژوهش با طراحی کارآزمایی بالینی بر روی ۷۵ هامستر نر بالغ انجام گرفت. این جانوران به سه گروه رده بندی شدند: گروه نخست، شیمی درمانی و پیش‌دارویی دگزامتازون دریافت نکردند. گروه دوم، پیش‌دارویی دگزامتازون دریافت نکرده، ولی شیمی درمانی را دریافت کردند و گروه سوم، افزون بر شیمی درمانی، پیش‌دارویی دگزامتازون در مقادیری گوناگون (یک، ۰/۱، ۰/۵، ۱ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. شیمی درمانی در روزهای یک و دو از آغاز پژوهش و پیش‌دارویی دگزامتازون در روزهای یک تا نه تجویز گردید. در روز چهارم، برای آسانی در ایجاد التهاب مخاط دهانی، خراش مکانیکی بر روی گونه‌ی جانوران ایجاد شد و در روزهای ۶، ۹ و ۱۶، بررسی‌های بالینی و بافت شناختی از آسیب‌های التهابی مخاط دهان انجام گرفت. در روز نهم، با خونگیری، شمارش سلول‌های خونی و از چند جانور، با انتخاب اتفاقی در هر گروه، کشت خون و بررسی آسیب شناختی بافتی برای تشخیص کاندیدوز دهانی فراهم گردید. برای بررسی واکاوی داده‌ها از آزمون کروسکال والیس استفاده شد.

یافته‌ها: در زیرگروه‌های دریافت‌کننده‌ی پیش‌دارویی دگزامتازون با مقادیر متوسط و بالا، بروز آسیب‌های التهابی مخاطی دهان از نظر میکروسکوپی و ماکروسکوپی کاهش یافت. مهم‌ترین یافته‌ی منفی این بررسی، بروز مرگ و میر در زیرگروه‌های دریافت‌کننده‌ی پیش‌دارویی دگزامتازون در شماری از جانوران بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد، که در میان سه اندازه‌ی مورد استفاده برای پیش‌دارویی دگزامتازون، اندازه‌ی متوسط (۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم) با وجود بروز مرگ و میر کمتر، توانسته است اثر مثبت چشمگیری در کاهش شدت این التهاب به وجود آورد.

واژگان کلیدی: التهاب مخاط (موکوزایتیس) دهانی (OM) - پیش‌دارویی دگزامتازون - شیمی درمانی با 5-FU

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۱۴

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۴/۴

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز. سال هفتم؛ شماره ۳ و ۴، ۱۳۸۵ صفحه ۸۳ تا ۹۵

* نویسنده مسوول مکاتبات: مهدی داورمنش. شیراز- خیابان قصردشت- دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز- گروه آموزشی تشخیص بیماری‌های دهان و دندان- تلفن: ۴-۰۷۱۱-۶۲۶۳۱۹۳ پست الکترونیک: davarmnm@pearl.sums.ac.ir

مقدمه

امروزه، سرطان‌ها یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت به شمار می‌آیند. شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در کنار جراحی، از روش‌های اساسی در درمان سرطان‌ها هستند. از آنجا که، ساز و کار اصلی این گونه درمان‌ها، نابودی سلول‌هایی است، که میزان تقسیم و افزایش بالایی دارند، طبیعی است که، افزون بر سلول‌های سرطانی با سرعت تقسیم بالا، آن دسته از سلول‌های طبیعی بدن، که همواره در حال تقسیم و زایش هستند، مانند مخاط دهان^(۱)، زیر اثر سرکوبگری این درمان‌ها واقع شوند. مخاط دهان به هنگام رویارویی با برخی داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی و نیز در پرتودرمانی ناحیه‌ی سروگردن، عارضه‌ی التهاب مخاط دهانی (Oral Mucositis) یا به اختصار OM را آشکار می‌سازد^(۲).

التهاب مخاط در بیشتر از ۴۰ درصد بیماران در حال شیمی‌درمانی سرطان‌ها^(۱) و در صددرصد بیماران به هنگام مرحله‌ی آماده‌سازی برای پیوند مغز استخوان رخ می‌دهد^(۳). زمان بروز این التهاب بیشتر در فاصله‌ی میان هفته‌ی نخست تا دوم شیمی‌درمانی و همزمان با اثرات سرکوبگر داروها بر روی گلبول‌های سفید خون بوده و معمولاً دو تا سه هفته پس از پایان دوره‌ی شیمی‌درمانی، به تدریج بهبود می‌یابد^(۴). عارضه‌ی التهاب مخاط دهانی در بیماران به شکل‌هایی گوناگون همچون قرمزی دردناک همراه با گسستگی اپیتلیوم، همانند با آنچه که در سوختگی‌های شدید مخاط دیده می‌شود، ایجاد شده و یا در موارد شدید، به صورت زخم‌های گسترده و دردناک نمایان می‌گردد. این بیماران از درد، دیسفاژی^۱ و نبود حس چشایی شکایت دارند^(۱).

اصولاً، چند دارو در میان داروهای شیمی‌درمانی، برای آسیب به مخاط از قابلیت بیشتری برخوردار هستند. داروهای، مانند دکسوروبیسین (Doxorubicin)، متوترکسیت (methotrexate)، مشتقات پلاتین، اتوپوزاید (Etoposide) و سرانجام، ۵-فلورویوراسیل

(5-Fluorouracil) (5-FU)) داروهای مولد این گونه التهاب هستند^(۳ و ۵). از تاریخ پیدایش عارضه‌ی التهاب مخاط دهانی به دنبال درمان‌های ضدسرطان، تا چند سال گذشته، فرضیه‌ی غالب در توجیه این عارضه، مبتنی بر آسیب مستقیم به سلول‌های پایه‌ی اپیتلیوم و از میان رفتن توان ترمیم در این لایه بوده است، ولی امروزه، با بررسی‌های بیشتر، عللی پیچیده‌تر و گسترده‌تر برای این عارضه شناسایی شده است^(۶). به‌تازگی، ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن به دنبال شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، به عنوان نخستین رویداد دخیل در این عارضه شناسایی شده است. به دنبال ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن، یک ساز و کار مهم در نسخه برداری از ژن‌ها موسوم به Nuclear Factor kappaB (NF-kB) فعال شده و به ساخت فرآورده‌هایی گوناگون، مانند سایتوکاین‌های پیش‌التهابی شامل TNF- α ، IL-1 β ، IL-6 منجر می‌گردد^(۶ و ۷). این سایتوکاین‌ها، افزون بر ایجاد اثرات ویرانگر مستقیم بر سلول‌های هدف، دیگر مسیرهای فرعی التهابی را نیز فعال کرده و به گونه‌ای فزاینده سبب تشدید آسیب بافتی می‌گردند^(۶).

از دیدگاه نظری، چنین می‌نماید، که مهار هر یک از ساز و کارهای دخیل در مراحل گوناگون ایجاد التهاب مخاط دهانی بتواند نقشی مؤثر در پیشگیری و یا درمان این التهاب داشته باشد. توجه به نقش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در بیماری‌زایی این التهاب و مهار تولید آنها برای پیشگیری از این آسیب‌ها در پژوهش‌هایی گوناگون بررسی شده است. برای نمونه، در یک بررسی، افزایش مقادیر خونی TNF- α ، IL-1 β ، IL-6 با اوج‌گیری شدت آسیب‌های التهاب مخاط دهانی ناشی از شیمی‌درمانی همراه بوده است^(۸). همچنین، در پژوهشی دیگر بر روی الگوهای جانوری، ایجاد این التهاب با مقادیر مخاطی IL-1 β و عارضه‌ی ژن TNF- α مرتبط بوده است^(۹) و از این رو، عوامل مؤثر در کاهش عارضه‌ی این دو سایتوکاین، در پیشگیری

¹ Dysphagia

(Hamster) و موش صحرایی (برپایه‌ی دیدگاه یکی از مشاوران دامپزشک صاحب‌نظر در این زمینه)، و مشاوره‌ی یک همکار داروشناس با پیشنهاد بر لزوم به‌کارگیری چندمقدار و مقایسه‌ی اثرات نسبی آنها، در سه مقدار بالا، یک میلی‌گرم/ کیلوگرم، متوسط، ۱/۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم و پایین ۰/۰۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم، به ترتیب برای تجویز در سه زیر گروه ۳- الف، ۳- ب و ۳- پ تعیین گردید.

شیمی‌درمانی برپایه‌ی روش بررسی لیما (Lima)^(۱۱)، از روز آغاز پژوهش، در روز یکم و دوم، با تزریق داروی 5-FU با اندازه‌ی ۴۰ تا ۶۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، از راه درون صفاقی (intra-peritoneal) در ناحیه‌ی شکم انجام گرفت و پیش‌دارویی دگزامتازون و یا نرمال سالین، همه روزه و در یک زمان از روز یکم تا نهم، به‌صورت زیرپوستی (subcutaneous) یک‌ساعت پیش از تجویز 5-FU، تزریق شد.

برای اطمینان از بروز التهاب مخاط دهانی با بهره‌مندی از روش به‌کار رفته از سوی لیما^(۱۱)، در روز چهارم، به‌وسیله‌ی نوک سوزن تزریقی سترون، دو خراش سطحی عمودی بر روی مخاط گونه‌ی هر دو سمت جانور ایجاد شد، که البته برای یکسان‌سازی شرایط و وارد نشدن خدشه در مقایسه‌ی میان گروه‌ها، این کار، بر روی همه‌ی جانوران این بررسی انجام گردید. برای دیدن تغییرات بالینی، از مخاط گونه‌ی سمت

راست جانوران همه‌ی گروه‌ها، در روزهای ششم و نهم عکسبرداری انجام شد. همچنین، برای دستیابی به تغییرات آسیب‌شناسی بافتی در روز نهم، جانوران بجز سه جانور برای هر گروه، پس از بیهوش کردن و خونگیری، کشته شده و همه‌ی گونه‌ی سمت راست جانوران جدا شده و برای آماده‌سازی و بررسی میکروسکوپی به درون فرمالین گذاشته شد.

تصویرهای عکسبرداری گونه‌ی جانوران، به وسیله‌ی دو معاینه‌گر جداگانه و یک سوکور (blind) و با روش رده‌بندی مورد استفاده در بررسی لیما (جدول ۱) برای تعیین درجه‌ی شدت بالینی التهاب مخاط دهانی ارزیابی شدند. همچنین، نمونه‌های آسیب‌شناسی

از التهاب مخاط دهانی در مقیاس بالینی و آزمایشگاهی موثر نشان داده‌اند^(۹، ۱۰). به‌تازگی، لیما (Lima) و همکاران با مهار TNF- α به وسیله‌ی دو داروی پنتوکسی‌فیلین (Pentoxifyllin) و تالیدامید (Thalidomide)، به آثار مثبت و وابسته به مقدار در کاهش شدت این التهاب بر روی الگوی جانوری دست یافتند^(۱۱).

هدف اصلی از انجام این بررسی، آزمودن نظریه‌ی رایج در توجیه نقش حساس سازوکار NF-kB و سایتوکاین‌های التهابی نتیجه‌ی آن در فرایند ایجاد التهاب مخاط دهانی است، به این ترتیب که، برای نخستین بار، اثر یک کورتیکواستروئید سیستمیک قوی با مهار موثر این سازوکار بر میزان رخداد و شدت التهاب مخاط دهانی القا شده با داروی 5-FU (شیمی‌درمانی) در الگوی جانوری هامستر (hamster) بررسی شده است.

مواد و روش

در این بررسی، که از گونه‌ی کارآزمایی بالینی (clinical trial) است، ۷۵ هامستر نر بالغ با میانگین وزن ۱۰۰ گرم در شرایط مناسب از لحاظ نور، رطوبت، دما و بی‌محدودیت در دسترسی به آب و غذا، برای بررسی اثر پیش‌دارویی دگزامتازون سیستمیک بر روی التهاب مخاط دهانی القا شده به وسیله‌ی داروی 5-FU به کار گرفته شدند.

در آغاز، جانوران به سه گروه بخش شدند. گروه نخست، جانورانی بودند، که شیمی‌درمانی و پیش‌دارویی دگزامتازون برای آنها تجویز نشده بود. گروه دوم، آنهايي بودند، که داروی شیمی‌درمانی دریافت کردند، ولی پیش‌دارویی نرمال سالین به آنها تجویز شد و گروه سوم، جانورانی بودند که افزون بر شیمی‌درمانی، پیش‌دارویی دگزامتازون را در سه مقدار متفاوت و در سه زیر گروه دریافت کردند. این سه مقدار پیشنهادی، برپایه‌ی بررسی‌های پیشین انجام گرفته بر روی موش صحرایی و اقتباس از مقدار ضدالتهاب و شرایط تجویز دگزامتازون در این بررسی‌ها بود^(۱۶-۱۲)، که برپایه‌ی همانندی زیاد فیزیولوژیک میان هامستر

برخاسته از شیمی درمانی از جانوران همه‌ی گروه‌ها در روز نهم و برای جانوران در حال پیگیری در روز شانزدهم به عمل آمد. در روند بررسی، به دلیل رویارویی بامرگ و میر پیش‌بینی نشده در گروه‌های دریافت‌کننده پیش دارویی دگزامتازون، برای بررسی علت، در کنار نمونه‌گیری خون در روز نهم، برای دو جانور با انتخاب تصادفی از هر گروه، کشت خون نیز، انجام پذیرفت.

گفتنی است، که در روز نهم برای بررسی رخداد احتمالی عفونت کاندیدیاز به عنوان عارضه‌ی متأثر از شیمی‌درمانی و پیش‌دارویی دگزامتازون، از مخاط سمت چپ پنج جانور با انتخاب تصادفی از هر گروه، نمونه‌برداری انجام پذیرفت. با مراجعه به جدول ۳، چگونگی بخش کردن گروه‌ها و تقویم مراحل زمانی تجویز داروها، روش‌ها و معاینه‌های به‌کار رفته بر روی جانوران در طول دوره‌ی بررسی نشان داده شده است. در این بررسی، میانگین معیارهای مورد نظر در هر گروه و در هر مرحله از پژوهش محاسبه گردید و برپایه‌ی آزمون کروسکال والیس در میان گروه‌های گوناگون مقایسه انجام شد.

بافتی با انجام چندین برش بر روی بخش‌های دارای بیشترین تخریب ظاهری از مخاط گونه‌ی هر جانور و با چندین اسلاید میکروسکوپی و رنگ آمیزی H&E، آماده و در اختیار یک متخصص آسیب‌شناسی گذاشته شدند. بررسی تغییرات آسیب‌شناسی بافتی مخاط‌ها استفاده از رده‌بندی بافت‌شناسی که در بررسی لیما^(۱۱) به کار گرفته شده (جدول ۲) و با گزینش اسلایدی، که بالاترین و وخیم‌ترین تغییرات قابل مشاهده در بزرگنمایی ۴۰ میکروسکوپ نوری را نشان می‌داد، به وسیله‌ی همکار آسیب‌شناس، به عنوان نمره‌ی آسیب-شناسی بافتی التهاب مخاط دهانی جانور تعیین گردید.

سه‌جانوری که برای بررسی روند اثرهای ناشی از شیمی‌درمانی و پیش‌دارویی به‌طور تصادفی از هر گروه انتخاب شده و برجا ماندند، در روز شانزدهم، به دنبال معاینه‌ی بالینی مخاط گونه و خونگیری، کشته شدند و بررسی بافت شناختی مخاط گونه انجام پذیرفت. خونگیری برای بررسی آثار شیمی‌درمانی بر سلول‌های خون و اثر پیش‌دارویی دگزامتازون بر روند تغییرات

جدول ۱: شدت بالینی التهاب مخاط دهانی برپایه‌ی تعاریف زیر از درجه‌ی صفر تا سه، که بر حسب افزایش تغییرات ظاهری و شدت تخریب، ترتیب یافته به بالاترین درجه‌ی منطبق بر تغییرات مخاط گونه اطلاق می‌گردد.

درجه‌ی صفر	مخاط طبیعی با مقدار جزئی یا بدون قرمزی و پرخونی، نبود زخم، آبرسه و نواحی خونریزی دهنده
درجه‌ی ۱	قرمزی و پرخونی در حد متوسط، نبود زخم، آبرسه و نواحی خونریزی دهنده
درجه‌ی ۲	قرمزی و پرخونی شدید همراه با وجود نواحی خونریزی دهنده، زخم یا بافت ترمیمی کوچک، ولی بدون آبرسه
درجه‌ی ۳	قرمزی و پرخونی شدید همراه با نواحی خونریزی دهنده، زخم‌های گسترده و آبرسه

جدول ۲: شدت آسیب شناختی بافتی التهاب مخاط دهان برپایه‌ی تعاریف زیر از درجه‌ی صفر تا سه، که بر حسب افزایش معیارهای میکروسکوپی تغییرات بافتی و شدت تخریب، ترتیب یافته به بالاترین درجه‌ی منطبق بر تغییرات دیده شده میکروسکوپی اطلاق می‌گردد.

درجه‌ی صفر	اپیتلیوم و بافت پیوندی طبیعی، بدون اتساع عروق با مقدار جزئی یا بدون ارتشاح سلولی و بدون نواحی خونریزی دهنده، زخم یا آبرسه
درجه‌ی ۱	احتقان جزئی در عروق، نواحی تجدید اپیتلیوم، ارتشاح جزئی سلول‌های التهابی با غلبه‌ی سلول‌های تک هسته‌ای و نبود نواحی خونریزی دهنده، خیز، زخم یا آبرسه
درجه‌ی ۲	احتقان متوسط عروق، نواحی تخریب هیدروپیک اپیتلیال، ارتشاح سلول‌های التهابی با غلبه‌ی نوتروفیل‌ها، بودن نواحی خونریزی دهنده، خیز و سرانجام زخم ولی بی‌آبرسه
درجه‌ی ۳	احتقان شدید همراه با اتساع در عروق، ارتشاح سلول‌های التهابی با غلبه‌ی نوتروفیل‌ها، وجود نواحی خونریزی دهنده، خیز، زخم‌های گسترده و آبرسه

جدول ۳: تقویم زمانی تزریق داروها و روش های به کار رفته بر روی جانوران در دوره ی بررسی

روز ۱ تا ۹	تنها تزریق روزانه ی نرمال سالین	گروه نخست (گروه منفی)
روز ۱ تا ۹	پیش دارویی نرمال سالین	گروه دوم (شاهد مثبت)
روز ۱ و ۲	تزریق 5-FU	
روز ۱ تا ۹	پیش دارویی با دگزامتازون در سه اندازه ی ۰/۱، ۰/۰۵، ۰/۰۱ میلی گرم / کیلوگرم برای سه زیر گروه ۳-الف، ۳-ب و ۳-پ	توزیع داروها
روز ۱ و ۲	تزریق 5-FU	گروه سوم (آزمون)
روز ۴	خراش سوزن برای القای التهاب مخاط دهانی	اقدامات مشترک برای همه ی گروه ها
روز ۶	نخستین عکسبرداری از گونه ی جانوران	
روز ۱ تا ۱۶	توزین روزانه ی جانوران	
روز ۹	دومین عکسبرداری از گونه ی راست جانوران	معاینه های انجام شده برای ۱۲ جانور از هر گروه در پایان دوره ی پیش دارویی
روز ۹	بررسی سلول های خونی	
روز ۹	کشت خون (دو جانور از هر گروه)	
روز ۹	جدا کردن گونه ی راست برای آسیب شناسی بافتی	معاینه های انجام شده بر روی جانوران باقی مانده از هر گروه یک هفته پس از پیش دارویی
روز ۹	بررسی کاندیدا با نمونه برداری از گونه ی چپ (پنج جانور از هر گروه)	
روز ۱۶	دومین عکسبرداری از گونه ی راست جانوران	
روز ۱۶	نمونه گیری خون برای بررسی سلول های خونی	جدا کردن گونه ی راست برای آسیب شناسی بافتی
روز ۱۶	جدا کردن گونه ی راست برای آسیب شناسی بافتی	

یافته ها

درمانی شده، کمترین میزان این نمره، به گروهی مربوط بود، که بالاترین مقدار پیش دارویی دگزامتازون را دریافت کرده بودند ($p < 0.001$).

در بررسی عکسبرداری های روز نهم نیز، بالاترین میانگین نمره ی بالینی التهاب مخاط دهانی در گروه دوم دیده شد (نمودار ۲)، ولی در میان گروه های شیمی درمانی شده، کمترین میزان این نمره مشترکاً در زیر گروه هایی به دست آمد، که اندازه ی بالا یا متوسط پیش دارویی دگزامتازون را دریافت کرده بودند ($p < 0.001$). به همین ترتیب، در تعیین شدت التهاب مخاط دهانی برپایه ی یافته های آسیب بافتی در روز نهم نیز، بالاترین نمره مربوط به گروه دوم و در میان گروه های شیمی درمانی شده کمترین میزان این نمره در زیر گروه ۳-ب، که اندازه ی متوسط پیش دارویی دگزامتازون را دریافت کرده بودند با تفاوت اندک از زیر گروه ۳-الف به دست آمد ($p < 0.001$).

مهم ترین یافته های این بررسی، میانگین نمره های بالینی التهاب مخاط دهانی برای روزهای ششم، نهم و شانزدهم و نمره های آسیب شناسی بافتی مخاط دهانی برای روزهای نهم و شانزدهم و شمار مرگ و میر رخ داده برپایه ی گروه های مورد بررسی در جدول ۴، نشان داده شده اند. بررسی نمره های بالینی التهاب مخاط دهانی از سوی دو معاینه گر بر روی مخاط گونه ی سمت راست جانوران با تکیه بر عکسبرداری انجام شده، به خوبی همخوانی بالای ۹۵ درصد را در این نمره ها نشان داد و برای موارد اندک ناهمخوانی نیز، معدل نمره های دو معاینه گر، به عنوان نمره ی واقعی التهاب مخاط دهانی بالینی در جانور به شمار آمد.

در روز ششم، بالاترین میانگین نمره ی بالینی التهاب مخاط دهانی در گروه دو، که شیمی درمانی برای آن انجام شده و پیش دارویی نرمال سالین دریافت کرده بودند، تفاوت معنادار با دیگر گروه ها را آشکار نمود (نمودار ۱). حال آن که، از میان گروه های شیمی

بررسی شدت کلینیکی و آسیب شناسی بافتی التهاب مخاط دهانی برای جانوران در حال پیگیری تا روز شانزدهم (نمودار ۳)، آشکارا تفاوتی معنادار را در مقایسه‌ی میان گروه دو، که هنوز درجاتی از آسیب‌های مخاطی را در این روز نشان می‌دادند با دیگر گروه‌ها، که هیچگونه اثری از آسیب در مخاط گونه دیده نمی‌شد، نشان داد ($p < 0/001$).

در طی بررسی علت مرگ و میر با استفاده از انجام آزمون کشت خون بر روی ۱۰ نمونه (دو جانور از هر گروه)، تنها نمونه‌های مربوط به زیر گروه ۳-الف، که بالاترین اندازه‌ی پیش‌دارویی دگزامتازون را دریافت کرده بودند، با مشاهده‌ی باسیل‌های گرم منفی، چون E-coli و دیگر ارگانیزم‌های این گروه مثبت گردید.

در بررسی شمارش سلول‌های خونی در روزهای نهم و شانزدهم، از یک سو، اثرات سرکوب گر 5-FU بر کارکرد مغز استخوان و از سوی دیگر، اثرات شناخته شده‌ی استروئیدهای سیستمیک بر تغییرات شمارش سلول‌های خونی، مانند افزایش شمارش تام لوکوسیت‌ها و افزایش پلاکت‌ها به تفاوت‌هایی میان گروه‌های گوناگون منجر گردید، اما از آنجا که، یافته‌ای مهم مبنی برافت چشمگیر سلول‌های خونی برای اثر بر شدت التهاب مخاط دهان چه از دیدگاه بالینی و چه بافت‌شناسی دیده نشد، بنابراین ارقام مربوطه نشان داده

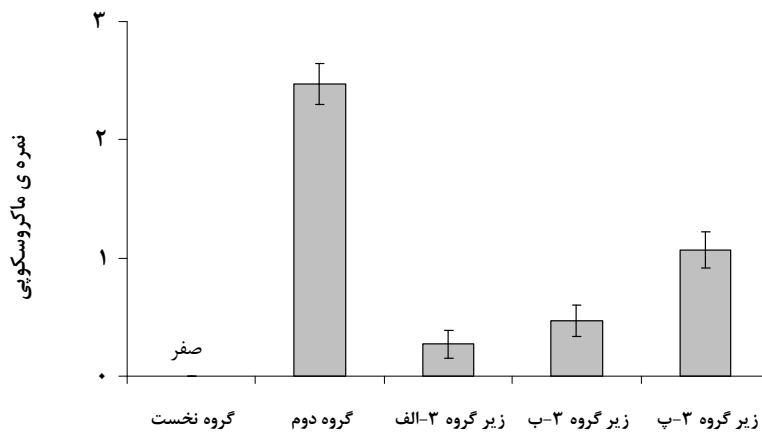
نشده‌اند.

بررسی بافت شناختی ابتلا به کاندیدوز دهانی در روز نهم بر روی پنج جانور از هر گروه، گر چه موید آمادگی ابتلای جانور به کاندیدوز در اثر شیمی درمانی بود، ولی بی توجه به گونه و اندازه‌ی پیش‌دارویی، تفاوتی چشمگیر از لحاظ شمار موارد ابتلا به کاندیدوز در میان گروه‌های در حال شیمی درمانی مشاهده نگردید.

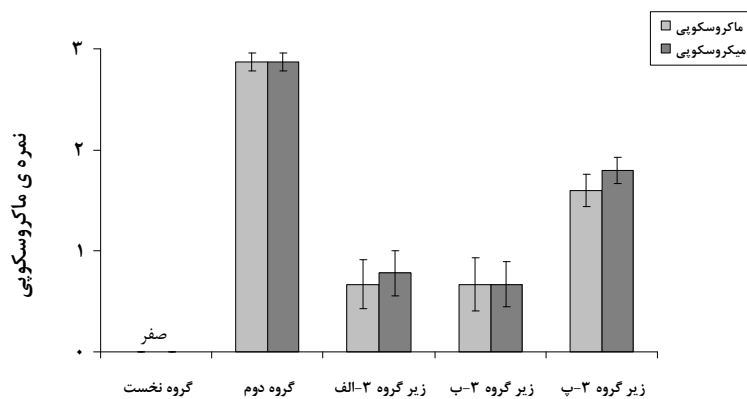
در بررسی روزانه‌ی وزن جانوران، (نمودار ۴)، در گروه دو، میانگین وزن جانوران در حال شیمی درمانی تا روز نهم کاسته شده و از آن پس، تا روز چهاردهم، این کاهش وزن به مرور جبران شد و به میزان طبیعی بازگشته و ادامه یافته است؛ حال آن که، با دخالت پیش‌دارویی دگزامتازون، ضمن این که، در زیر گروه دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون با اندازه‌ی پایین (۳-پ) از افت وزن ناشی از شیمی درمانی به اندازه‌ی چشمگیر کاسته شده، در دو زیر گروه ۳-الف و ۳-ب، تا اندازه‌ای به صورت وابسته به میزان دارو، میانگین وزن جانوران نسبت به گروه سالم تا پایان مرحله‌ی دریافت پیش‌دارویی افزایش نشان داده و به تدریج تا روز چهاردهم به سمت مقدار طبیعی بازگشته و ادامه یافته است ($p < 0/001$). نمودار ۴، تضاد آشکار آهنگ تغییر وزن میان گروه دو (شیمی درمانی) در مقایسه با زیرگروه‌های ۳-الف، ۳-ب و تا اندازه‌ی ۳-پ (دریافت‌کنندگان پیش‌دارویی دگزامتازون) را نشان می‌دهد.

جدول ۴: یافته‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی به دست آمده از گروه‌های گوناگون

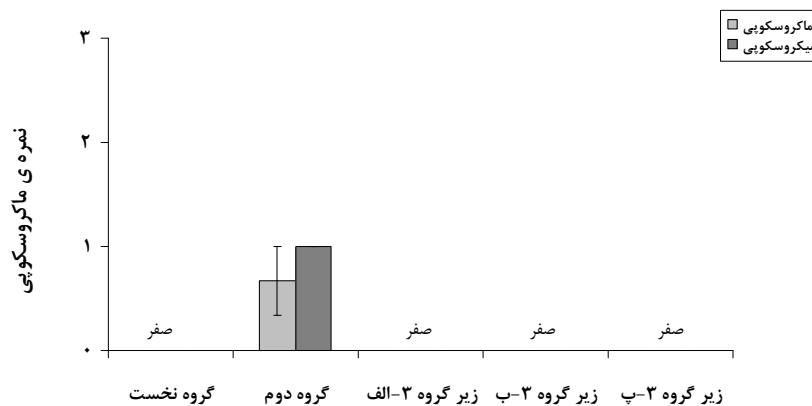
گروه بندی	میانگین نمره‌ی بالینی در روز ششم (شماره=۱۵)	مرگ و میر تا روز نهم	میانگین نمره در روز نهم (شمار جانور)		مرگ و میر تا روز نهم	میانگین نمره در روز شانزدهم (شمار جانور)	
			ماکروسکوپی	میکروسکوپی		ماکروسکوپی	میکروسکوپی
گروه نخست	۰	--	۰	۰	--	۰	۰
گروه دوم	۲/۴۷±۰/۱۷	--	۲/۸۷±۰/۰۹	۲/۸۷±۰/۰۹	--	۰/۶۷±۰/۳۳	۱±۰
گروه ۳-الف	۰/۲۷±۰/۱۲	۳	۰/۶۷±۰/۲۴	۰/۷۸±۰/۲۲	۱	۰	۰
گروه ۳-ب	۰/۴۷±۰/۱۳	۱	۰/۶۷±۰/۲۶	۰/۶۷±۰/۲۲	--	۰	۰
گروه ۳-پ	۱/۰۷±۰/۱۵	۲	۱/۶±۰/۱۶	۱/۸±۰/۱۳	--	۰	۰



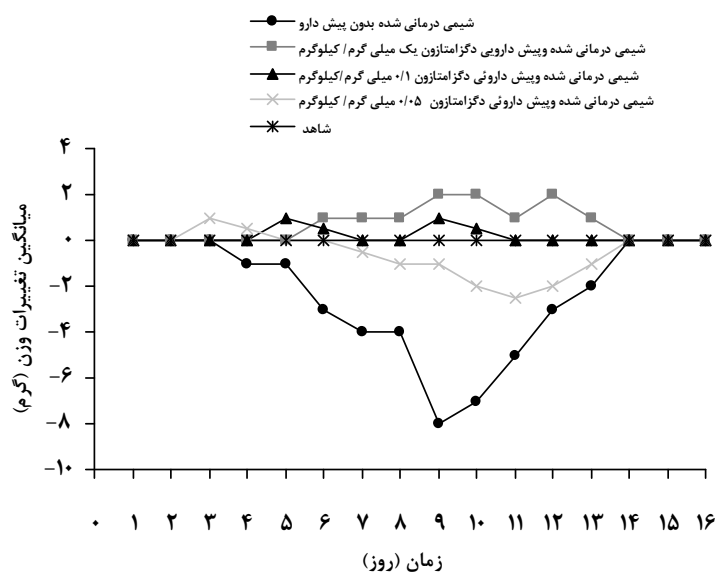
نمودار ۱: نمره ی ماکروسکوپی التهاب مخاط دهانی برپایه ی گروه های گوناگون در روز ششم



نمودار ۲: نمره ی ماکروسکوپی و میکروسکوپی التهاب مخاط دهانی برپایه ی گروه های گوناگون در روز نهم



نمودار ۳: نمره ی ماکروسکوپی و میکروسکوپی التهاب مخاط دهانی برپایه ی گروه های گوناگون در روز شانزدهم



نمودار ۴: مقایسه ی روند تغییرات میانگین وزن جانوران از روز نخست تا روز شانزدهم در گروه های گوناگون

بحث

به طور کلی، استدلال به کارگیری دگزامتازون در پژوهش کنونی، بررسی بر روی اثر حاصل از مهار قاطع سایتوکاین های پیش التهابی و NF-kB به وسیله ی یک کورتیکواستروئید قوی بر روی روند و شدت التهاب مخاط دهانی ناشی از شیمی درمانی بود.

در این پژوهش، دگزامتازون سیستمیک توانست در کاهش شدت التهاب ناشی از شیمی درمانی با داروی 5-FU، چه از نظر بالینی و چه بافت شناختی اثرگذار گردد. سونیس (Sonis) ^(۶) در مقاله ای مروری پیرامون بررسی نقش بیولوژیک NF-kB در بیماری ها و آسیب های گوناگون مخاطی، آغاز و شدت التهاب مخاط دهانی ناشی از درمان های ضد سرطان را با بسیاری از فعال کننده های عامل NF-kB مرتبط دانسته است ^(۱۷). بررسی های انجام شده از سوی هال (Hall) و همکاران (۱۹۹۵) ^(۸) و سلايفر (Sleijfer) و همکاران (۱۹۹۸) ^(۱۸) وجود پیوند میان سطح

سایتوکاین های پیش التهابی، مانند TNF- α و IL-1 β را با مسمومیت های غیر هماتولوژیک ناشی از شیمی درمانی نشان داده اند. سونیس (Sonis) با بررسی مقادیر مخاطی این پروتئین ها در جانوران در حال پرتودرمانی، به وجود همبستگی میان مقادیر سایتوکاین ها و آسیب بافتی اشاره کرد ^(۹). به تازگی لیما و همکاران نیز، توانستند با به کارگیری دو داروی تولیدومید و پنتوکسیفیلین، بنا به اثر مهارى بر ایجاد TNF- α ، کاهش شدت التهاب مخاط دهانی در الگوی جانوری هامستر را به خوبی مشاهده کنند ^(۱۱). بررسی کنونی، با بهره مندی از یک کورتیکواستروئید قوی، مانند دگزامتازون در اعمال اثرات ضد التهاب و به ویژه نقش شناخته شده در مهار سایتوکاین های پیش التهابی و عامل NF-kB، تاییدی دیگر بر نقش مهم این عوامل در فرایند ایجاد التهاب مخاط دهانی ناشی از شیمی درمانی را ارائه کرد.

اکنون، نکته ای مهم که کاوش در آن نیازمند تحقیق

منطق ساده به این نتیجه می‌انجامد، که مهار این سازوکار هم از یک سو، باید نقش حفاظتی و پیشگیرانه در رخداد التهاب مخاط دهانی داشته باشد (نتیجه‌ی این بررسی) و هم از سوی دیگر، باید آسیب‌پذیری سلول‌های سرطانی برخوردار از سازوکار NF-kB رانسبت به اثرات کشنده‌ی شیمی‌درمانی افزایش دهد (۲۰، ۲۱، ۲۲ و ۲۳). جالب این‌که، در یکی از بررسی‌های جانوری در این زمینه، در تلاش برای مهار NF-kB، دگزامتازون توانست به افزایش اثر سایتوتوکسیک 5-FU علیه سلول‌های سرطانی مقاوم منجر گردد (۲۴). با وجود گفته‌ی بالا، اصولاً انجام یک پژوهش جداگانه، برای بررسی اثر بالقوه‌ی دگزامتازون بر روی خواص ضد سرطانی داروهای شیمی‌درمانی آسیب‌رسان به مخاط دهان، همچون 5-FU، منطقی به نظر می‌رسد.

در این پژوهش هدف از آزمایش خون جانوران، بررسی وضعیت سلول‌های خونی جانور به هنگام به اوج رسیدن شدت بالینی التهاب مخاط دهانی در روز نهم بود. اما این بررسی در روز نهم، یافته‌ی مهم از دیدگاه شمارش سلول‌های خونی و اثر آن در شدت این التهاب را نشان نداد. تنها یافته‌های چشمگیر، عبارت هستند از: تغییر در شمارش گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها به شکل افزایش معنادار گلبول سفید در زیر گروه ۳-الف و کاهش افت پلاکت ناشی از شیمی‌درمانی در اثر مداخله‌ی پیش‌دارویی دگزامتازون، که در سه زیرگروه به صورت وابسته به مقدار دارو دیده شد. هر دوی این یافته‌ها را می‌توان به اثرات شناخته‌شده‌ی استروئیدهای سیستمیک بر افزایش نوتروفیل‌ها (۲) و پلاکت‌ها (۲۵) نسبت داد. مقایسه‌ی شمارش سلول‌های خونی میان گروه‌های مختلف در روز شانزدهم نیز، گرچه به دلیل شمار ناچیز نمونه‌ها از لحاظ آماری معنادار نیست، ولی در کل، نشان‌دهنده‌ی بازگشت اثرات ناشی از شیمی‌درمانی به سمت وضعیت طبیعی است. دیگر یافته‌های شمارش سلول‌های خونی از اهمیتی چندان برخوردار نیستند.

تغییر میانگین وزن جانوران در مدت بررسی نشان داد،

کنترل شده و مستقل است، بررسی چگونگی تعامل دگزامتازون با 5-FU در رویارویی با اثرات ضد سرطان این داروست. البته، در آغاز امر و در دفاع از قابلیت تجویز یک کورتیکواستروئید در کنار 5-FU، بد نیست بدانیم، که اصولاً کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، با دارا بودن اثرات کاهنده بر روی سلول‌های لنفوئید (۲)، از پیشینه‌ی ای‌دراز برای تجویز توأم با برخی داروهای شیمی‌درمانی در شماری از سرطان‌های هماتولوژیک برخوردارند (۱). گرچه در میان داروهای شیمی‌درمانی مورد تجویز در این گونه سرطان‌ها، مواردی همانند، دکسوروبیسیکسین (Doxorubicin)، متوترکسیت (methotrexate)، اتوپوزاید (Etoposide) در ایجاد التهاب مخاط دهانی شناخته شده هستند (۳ و ۵)، اما جالب اینجاست، که در این برنامه‌های شیمی‌درمانی مورد استفاده در انسان، از 5-FU، موردی یافته نشده است تا با استفاده به آن، کاربرد توأم دگزامتازون و 5-FU در بررسی جانوری کنونی را به لحاظ اصولی بتوان مجاز دانست. همچنین، در بررسی‌های زیربنایی آغازین و گردآوری داده‌های پایه‌ای مورد لزوم در شکل‌گیری این بررسی، در هیچ یک از بررسی‌های جانوری، به تداخل فارماکولوژیک میان این دو دارو، به طور مستقیم اشاره‌ای نشده، اما با بررسی دقیق مقالات، سرنخی بسیار مهم از احتمال بروز تداخل میان دو دارو به دست آمد و آن چیزی نبود، جز سازوکار نسخه برداری NF-kB، که به عنوان یک سازوکار زمینه‌ای موثر در بروز التهاب مخاط دهانی در مقدمه به اختصار اشاره شده است (۱۹، ۲۰، ۲۱ و ۲۲).

به تازگی، شناخت هر چه بیشتر از گستردگی و اهمیت درون سلولی عامل NF-kB در ورای سلول‌های طبیعی، یعنی در سلول‌های سرطانی توانسته نقش بالقوه‌ی این عامل را در القای مقاومت برخی سرطان‌ها نسبت به شیمی‌درمانی، مانند 5-FU نشان دهد (۲۰، ۲۱ و ۲۲). این تضاد آشکار میان اثر مخرب ساز و کار NF-kB بر روی سلول‌های طبیعی مخاط دهان، با اثر ایجاد مقاومت در برخی سرطان‌ها نسبت به شیمی‌درمانی (۱۷)، با یک

کارگیری روش های ابتکاری در مبارزه با تضعیف توان دفاعی یا به حداقل رساندن آن را گوشزد می کند. از این روش ها، می توان به پوشش بهنگام آنتی بیوتیک های مناسب در مبارزه با sepsis احتمالی، به کارگیری گونه ی موضعی دگزامتازون در دهان و در صورت استفاده از گونه ی سیستمیک یک استروئید، کاستن دوره ی تجویز پیش دارویی از لحاظ شمار روزها یا اعمال وقفه به هنگام تجویز به صورت تزریق یک روز در میان آن، اشاره کرد. بی شک، بررسی های آینده با در پیش گرفتن روش های دقیق و طراحی مناسب، امکان کاربرد اصولی کورتیکواستروئیدها را در پیشگیری از عارضه ی التهاب مخاط دهانی روشن تر خواهد ساخت.

نتیجه گیری

پیش دارویی با دگزامتازون سیستمیک توانست در کاهش شدت التهاب مخاط دهانی ناشی از شیمی درمانی با 5-FU، چه از نظر بالینی و چه از نظر بافت شناختی موثر باشد. بروز آسیب های التهاب مخاط دهانی به دنبال انجام شیمی درمانی با 5-FU بر روی جانوران آزمایشگاهی، که با بروز این آسیب ها در پی شیمی درمانی در انسان نیز، همخوانی داشت، تاییدی بر انتخاب هامستر، به عنوان یک الگوی جانوری مناسب برای التهاب مخاط دهانی است. به طور اصولی می توان پنداشت، که با در پیش گرفتن روش درست در برابر افت سیستم دفاعی یا sepsis و نبود تداخل زیان آور میان یک استروئید با داروهای شیمی درمانی و با انتخاب مناسب روش تجویز، زمان و میزان یک استروئید، بتوان در کاهش چشمگیر آزردهی ناشی از شیمی درمانی در دهان، گامی موثر برداشت.

سپاسگزاری

انجام این پژوهش با تایید و پشتیبانی مالی حوزه ی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز میسر گردیده است، که به این وسیله، سپاسگزاری می گردد.

که شیمی درمانی در گروه دو به افت موقت و چشمگیر وزن در جانوران منجر گردید. از آنجا که، این افت وزن و اصلاح آن تقریباً به موازات اوج گیری شدت التهاب مخاط دهانی و مسیر بهبود آن انجام گرفته، شاید بتوان علت کاهش وزن را اختلال گوارشی (GI Mucositis) همزمان با آزردهی های مخاطی دهان و بنابراین، ناتوانی یا بی میلی جانور برای مصرف غذا نسبت داد. از آن سو، دیده می شود، که پیش دارویی دگزامتازون، نه تنها کاهش وزن ناشی از شیمی درمانی را خنثی کرده، که به صورت وابسته به مقدار دارو، موجب افزایش میانگین وزن جانوران، نسبت به گروه یک (طبیعی) شده است. این افزایش وزن را شاید بتوان به دو عامل نسبت داد: یکی، اثر شناخته شده ی استروئیدهای سیستمیک بر افزایش اشتها^(۷) و دیگری، اثر مثبت دگزامتازون بر کاهش شدت آسیب های التهاب مخاط دهانی که امکان تغذیه راحت تر و مصرف غذای بیشتر به دنبال افزایش اشتها را برای جانور فراهم کرده است.

در بررسی کنونی، مثبت شدن نتیجه ی کشت خون در زیر گروه دریافت کننده ی دگزامتازون با مقدار بالا به موازات رخداد مرگ و میر بیشتر در این زیر گروه نسبت به دیگر زیرگروه ها، ضمن تاکید بر سپسیس (sepsis)، به عنوان توجیه مناسب برای مرگ و میر جانوران، نشان از تحمل ناپذیر بودن اندازه ی بالای دگزامتازون برای جانوران در حال شیمی درمانی است. گر چه اندازه ی متوسط (۰/۱ میلی گرم/ کیلوگرم) دگزامتازون سیستمیک به دلیل اثر چشمگیر در کاهش شدت بالینی و بافت شناختی التهاب مخاط دهانی و نیز، پایین ترین آمار مرگ و میر در میان جانوران دریافت کننده ی دگزامتازون، به عنوان مناسب ترین اندازه ی پیش دارویی در این بررسی به شمار می آید، اما فرضیه ی تضعیف شدید توان دفاعی جانور در اثر مداخله ی دگزامتازون سیستمیک، به عنوان عامل موثر در مرگ و میر در هر سه زیر گروه دریافت کننده پیش دارویی، همچنان پابرجاست. این مساله، لزوم به

References

1. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patients. 6th ed. St Louis: Mosby; 2002. p.404-405.
2. Yagiela JA, Dowd FJ, Neidle EA. Pharmacology & Therapeutics for Dentistry. 5th ed. St Louis: Mosby; 2004. p. 691, 796-797.
3. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-Induced Oral & Gastrointestinal Mucositis. *Cancer* 2004; 100: 2026-2046.
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & Maxillofacial Pathology. 2th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 262.
5. Sonis ST, Christine Gerald S. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 437-443.
6. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schurbert M, Hauer Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy- induced mucosal injury. *Cancer* 2004; 100: 1995- 2025.
7. Wolverton SE. Comprehensive dermatologic drug therapy. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 112, 125.
8. Hall PD, Benko H, Hogan KR, Stuart RK. The influence of Serum tumor necrosis factor- alpha and interleukin-6 concentrations on non-hematologic toxicity & hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1995; 23: 1256-1260.
9. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, et al. Defining mechanisms of action of interleukin- 1 on the progression of radiation- induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 2000; 36: 373-381.
10. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzylamine HCL for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double- blind, placebo- controlled clinical trial. *Cancer* 2001; 92: 875-885.
11. Lima V, Brito GA, Cunha FQ, Reboucas CG, Falcao BA, Augusto RF, et al. Effects of the tumor necrosis factor- α inhibitors pentoxifylline & thalidomide in short- term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 210-217.
12. Jaffre B, Watrin A, Loeuille D, Gillet P, Netter P, Laugier P, et al. Effects of anti-inflammatory drugs on arthritis cartilage, a high-frequency quantitative study in rats. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1594- 1601.
13. Tida M, Saito K. Failure of endotoxin-free Superoxide dismutase to reduce some Paw edemas and adjuvant Arthritis in rats. *Inflamm Res* 1999; 48: 63-66.
14. Hoffmann JC, Herklotz C, Zeidler H, Bayer B, Rosenthal H, Westermann J. Initiation and Perpetuation of rat adjuvant arthritis inhibited by the anti-CD2 monoclonal antibody (mAb) OX34. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 716-722.

15. Tsao PW, Suzuki T, Totsuka R, Murata T, Takagi T, Ohmachi Y, et al. The effect of dexamethasone on the expression of activated NK-Kappa B in adjuvant arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83: 173-178.
16. Connolly KM, Stecher VJ, LaBrie T, Fluno C. Modulation of the acute phase response and in vitro measurement of interleukin-1 activity following administration of dexamethasone to adjuvant-arthritic rats. *Immunopharmacology* 1988; 15:133-142.
17. Sonis ST. The biologic role for Nuclear Factor- Kappa B in disease and its potential involvement in mucosa injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 380-389.
18. Sleijfer S, Vujaskovic Z, Limburg PC, Schraffordt Koops H, Mulder NH. Induction of tumor necrosis factor-alpha as a cause of bleomycin-related toxicity. *Cancer* 1998; 82: 970-974.
19. Cheng Q, Lee HH, Li Y, Parks TP, Cheng G. Upregulation of Bcl-x and Bfl-1 as a potential mechanism of chemoresistance, which can be overcome by NF-kappaB inhibition. *Oncogene* 2000; 19: 4936-4940.
20. Weldon CB, Burow ME, Rolfe KW, Clayton JL, Jaffe BM, Beckman BS. NF-kappa B-mediated chemoresistance in breast cancer cells. *Surgery* 2001; 130: 143-150.
21. Arlt A, Vorndamm J, Breitenbroich M, Folsch UR, Kalthoff H, Schmidt WE, et al. Inhibition of NF-kappaB sensitizes human pancreatic carcinoma cells to apoptosis induced by etoposide (VP16) or doxorubicin. *Oncogene* 2001; 20: 859-868.
22. Li J, Minnich DJ, Camp ER, Brank A, Mackay SL, Hochwald SN. Enhanced sensitivity to chemotherapy in esophageal cancer through inhibition of NF-kappaB. *J Surg Res* 2006; 132: 112-120.
23. Camp ER, Li J, Minnich DJ, Brank A, Moldawer LL, MacKay SL, et al. Inducible nuclear factor-kappaB activation contributes to chemotherapy resistance in gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 249-258.
24. Chuang SE, Yeh PY, Lu YS, Lai GM, Liao CM, Gao M, et al. Basal levels and patterns of anticancer drug-induced activation of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB), and its attenuation by tamoxifen, dexamethasone, and curcumin in carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1709-1716.
25. Williams Chris KO. *Hematology*. 7th ed. New York: Mc Graw- Hill; 2006. p. 1761.

Abstract**Effect of Systemic Dexamethasone Premedication on Short-term Experimentally Induced Oral Mucositis in Hamsters****Davarmanesh M.* - Mardani M.** - Mirkhani H.*** - Monabati A.**** - Tanideh N.***** Khalgholah M.*******

* Assistant Professor, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences

** Resident Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences

*** Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences

**** Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences

***** Instructor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences

***** Clinical Laboratory Medicine, Head of Central laboratory, Shiraz University of Medical Sciences

Statement of Problem: Oral Mucositis (OM) is a frequent and well-known side effect of cancer chemotherapy as well as head and neck radiation therapy. Considering the proposed critical role of pro-inflammatory cytokines and an important cellular transcription factor (Nuclear Factor-kappaB) in pathogenesis of OM, an animal study was planned to evaluate the possible effects from powerful inhibition of the above-mentioned factors on OM.

Purpose: Evaluation of the effects of systemic dexamethasone (DEX) premedication on the course and severity of a short-term chemotherapy-induced OM in an animal model.

Materials and method: In this trial, 75 male adult golden hamsters were recruited by random division to three groups as following: Group A: Received neither chemotherapy nor DEX premedication. Group B: Received chemotherapy and also normal saline as premedication. Group C: Received chemotherapy and also DEX as premedication in specified dosages for three sub-groups, each with 15 animals.

Chemotherapy was administered by once daily injections of 5-Fluorouracil on the days 1 and 2 of the experiment. Premedications implied either as normal saline or DEX, were administered as once daily injections at the same time of days 1 to 9; those of the days 1 and 2 were followed one hour later by 5-FU injections. On the fourth day of the experiment, the cheek pouch mucosa of all animals were irritated by scratches of sterile needle tip to potentiate OM. On the days 6, 9 and 16, the cheek pouches were examined clinically and histopathologically for determination of definite macroscopic and microscopic scores in a blind fashion. Moreover, on the day 9, blood sampling for culture as well as histopathologic analysis for oral candidiasis were carried out respectively on randomized subsets of 2 and 5 animals per each group. The data were analyzed by Kruskal-Wallis test.

Results: Comparison of macroscopic as well as microscopic scores among different groups, showed prominent protective role from DEX premedication at high and moderate dosages, seen clinically as less severe forms of OM. The most important negative outcome from DEX premedication was mortality in a number of animals, with the most occurring in the high-dosage subgroup.

Conclusion: It seems that among the three dosages of DEX premedication in this trial, the moderate dose (0.1 mg/kg) showed good results, both in terms of less mortality and also remarkable effect on reducing the severity of OM.

Key words: Oral mucositis, Premedication with dexamethasone, Chemotherapy, with 5-FU