

Original Article

The Effect of Black Seed Oil on the Improvement of Chemotherapy Induced Stomatitis in Rat

Elham Sadat Afraz^{1*}, Seyed Hojat Taheri Roudsari², Aydin Ebadi³

¹Department of Oral & Maxillofacial Diseases, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

²School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³Department of Surgery, School of Veterinary Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran.

*Corresponding Author:
Elham Sadat Afraz;
Department of Oral & Maxillofacial Diseases, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email:
afraz@sbmu.ac.ir

Received: 30 Dec, 2018
Accepted :6 Jul, 2019

Abstract

Background and Objectives: Animal studies have shown that *Nigella sativa* oil facilitates wound healing process. The aim of this research was to investigate the therapeutic effect of *Nigella sativa* oil on chemotherapy-induced stomatitis.

Methods: In this experimental study, a total of 72 healthy Wistar rats, were randomly divided into three groups [control, placebo, and recipient of black seed oil (treatment)]. The animals were given an intraperitoneal injection of 5-Fluorouracil (5-FU) at doses of 100 and 65mg/kg bw, respectively, on day 1 and 3. Their cheek mucosa was scratched using the tip of an 18-gauge needle on day 3. The rats of the sham injection and treatment groups, intraperitoneally received placebo and *Nigella sativa* oil daily at the dose of 400µl/kg, respectively. Eight rats in each group, were sacrificed on days 4, 6, and 8, and sampling from their mucus, was performed for histopathological evaluation of the inflammation severity. The data were analyzed using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U-tests.

Results: Regardless of the time variable, the severity of mucosal inflammation in the treatment group, was significantly lower compared to the control and placebo groups. However, considering the time variable, this difference was significant only on the fourth day and in the following days, there was no difference between the three groups.

Conclusion: The findings of this study revealed that intraperitoneal administration of black seed oil can reduce the acute inflammation score in chemotherapy-induced stomatitis.

Keywords: *Nigella Sativa*; Stomatitis; Induction chemotherapy.

DOI: 10.29252/qums.13.6.18

تأثیر روغن سیاه‌دانه بر بهبود استوماتیت ناشی از شیمی‌درمانی در موش بزرگ آزمایشگاهی

الهام سادات افراز*^۱ ID، سید حجت طاهری رودسری^۲ ID، آیدین عبادی^۳ ID

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات حیوانی نشان داده‌اند روغن سیاه‌دانه موجب تسهیل ترمیم زخم می‌شود. این پژوهش با هدف بررسی اثر درمانی روغن سیاه‌دانه بر استوماتیت ناشی از شیمی‌درمانی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۷۲ موش بزرگ آزمایشگاهی سالم از نژاد ویستار به صورت اتفاقی به سه گروه شامل: شاهد، شم تزریق و دریافت‌کننده روغن سیاه‌دانه تقسیم شدند. داروی ۵-فلوئورواوراسیل (با دوز ۱۰۰ و ۶۵ میلی‌گرم به‌ازای هرکیلوگرم وزن بدن) به ترتیب در روز یکم و سوم به صورت داخل صفاقی تزریق شد و در روز سوم خراشی روی مخاط گونه با سوزن گیج ۱۸ ایجاد گردید. موش‌های گروه شم تزریق و درمان، روزانه به ترتیب دارونما و روغن سیاه‌دانه را با دوز ۴۰۰ میکرولیتر برکیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در روزهای چهارم، ششم و هشتم از هر گروه، ۸ موش را کشته و از مخاط گونه آن‌ها به منظور ارزیابی هیستوپاتولوژیک شدت التهاب نمونه‌برداری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون کروسکال والیس و من‌ویتنی آنالیز شدند.

یافته‌ها: بدون در نظر گرفتن متغیر زمان، شدت التهاب مخاط در گروه درمان نسبت به دو گروه شاهد و پلاسبو، به طور معنی‌داری کمتر بود، اما با در نظر گرفتن متغیر زمان، این اختلاف تنها در روز چهارم معنی‌دار شد و در روزهای بعد، تفاوتی بین سه گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد تجویز داخل صفاقی روغن سیاه‌دانه می‌تواند موجب کاهش شدت التهاب حاد در پی استوماتیت ناشی از شیمی‌درمانی شود.

کلیدواژه‌ها: سیاه‌دانه؛ استوماتیت؛ شیمی‌درمانی القایی.

گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت،
دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه شهید
بهشتی، تهران، ایران.

دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران.

گروه جراحی، دانشکده دامپزشکی،
دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

الهام سادات افراز؛ گروه بیماری‌های
دهان و فک و صورت، دانشکده
دندانپزشکی، دانشگاه شهید بهشتی،
تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

afraz@sbmu.ac.ir

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Afraz ES, Taheri Roudsari SH, Ebadi A. The effect of black seed oil on the improvement of chemotherapy induced stomatitis in rat. Qom Univ Med Sci J 2019;13(6):18-26. [Full Text in Persian]

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۰/۹

تاریخ پذیرش: ۹۸/۴/۱۵

مقدمه

استوماتیت؛ التهاب و یا زخم مخاط دهان است که می‌تواند در اثر هر پروسه التهابی ایجاد شود و هرجایی از مخاط دهان، از جمله لب، لثه، زبان، گلو، کام و یا کف دهان را مبتلا کند (۱). استوماتیت ناشی از شیمی‌درمانی، یکی از عوارض جانبی اصلی درمان‌های ضدسرطان است (۲)، که اثر مستقیمی بر طول درمان، میزان معالجه فرد، کیفیت زندگی بیمار و میزان بقای بیمار دارد و در صورتی که این عارضه به‌صورت شدید بروز کند ممکن است پزشک را مجبور به کاهش دوز درمان و حتی قطع درمان کند (۳).

سیاه‌دانه یا شونیز با نام علمی *Nigella sativa* از خانواده *Ranunculaceae* از شاخه آترژیوسپرما می‌باشد که از دانه‌های آن به‌عنوان دارو استفاده می‌شود. دانه‌ها حاوی موادی مانند لپیدها، مشتقات ترفنیک، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها و ساپونین‌ها هستند. سیاه‌دانه جزء محصولات کشاورزی جنوب اروپا، شمال آفریقا، شرق آسیا، خاورمیانه و خلیج فارس است (۴-۷). در دهه‌های اخیر، به‌دلیل نگرانی در مورد عوارض جانبی داروها، تمایل به استفاده از گیاهان دارویی به‌عنوان جایگزین درمان‌های متداول پزشکی افزایش یافته است (۸). پژوهش‌ها نشان می‌دهند از گیاهان دارویی، به‌ویژه آن‌هایی که خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان دارند می‌توان برای درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی استفاده کرد (۹). نتایج مطالعات بیانگر آن است که در میان گیاهان دارویی مختلف، سیاه‌دانه با سابقه سنتی و مذهبی، از دیرباز به‌عنوان گیاهی جادویی مورد استفاده بوده است. این گیاه در طب سنتی هند مانند طب آیورودا، همچنین در میان مسلمانان (طب نبوی) بسیار رواج داشته است (۴). سیاه‌دانه با بهبود التهاب و کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند به درمان بیماری‌های التهابی همچون آرتریت روماتوئید، دیابت، برونشیت، آسم، بیماری‌های ایمنی و التهابی کمک کند (۱۰، ۴). طبق تحقیقات، قسمت عمده خواص این گیاه به‌علت وجود تیموکینون در آن می‌باشد (۷).

باوجود پیشرفت‌هایی که در درمان‌های سرطان صورت گرفته، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی همچنان جزء شایع‌ترین درمان‌هایی است که برای انواع سرطان استفاده می‌شوند و استوماتیت ناشی از

شیمی‌درمانی نیز از شایع‌ترین عوارض درمان‌های ضدسرطان بوده که بسته به سن، جنس، سلامت دهان، نوع سرطان، نوع دارو، دوز و دفعات تجویز آن در بیماران مختلف، دارای شدت‌های متفاوتی است و به‌طور متوسط در ۴۰٪ بیماران دریافت‌کننده شیمی‌درمانی سائیتوتوکسیک و ۹۰٪ بیماران که شیمی‌درمانی با دوز بالا دریافت می‌کنند و تقریباً در تمامی بیماران که تحت رادیوتراپی سر و گردن قرار می‌گیرند، بروز می‌کند؛ بنابراین تقریباً نیمی از افرادی که مبتلا به استوماتیت هستند نیاز به خدمات درمانی یا تغذیه ویریدی دارند (۱۱-۱۲). استوماتیت ناشی از شیمی‌درمانی می‌تواند موجب ناراحتی شدید، به تأخیر انداختن طرح درمان‌ها، ایجاد مشکلاتی در روند درمان و افزایش هزینه‌های درمانی شود (۱۳). استوماتیت، یک عارضه هزینه‌بر و دردناک است. به‌علاوه، به‌علت نوتروپنی که همزمان در این بیماران ایجاد می‌شود، می‌تواند فرد را در معرض عفونت‌های ثانویه سیستمیک و سپتیسمی قرار دهد و در مجموع، می‌توان استوماتیت را یک توکسیسیته محدودکننده دوز شیمی‌درمانی دانست (۱۳-۱۵). باوجود جدی بودن این عارضه، هنوز هیچ درمان تأییدشده‌ای برای آن وجود ندارد (۱۶)؛ لذا یافتن روش‌های درمانی برای این عارضه، از اولویت‌های پژوهشی بوده و می‌تواند در درمان بسیاری از بیماران کمک‌کننده باشد.

مطالعات اندکی در زمینه بررسی اثرات سیاه‌دانه بر درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی وجود دارد. علاوه بر این، در مطالعات حیوانی پیشین که اثرات سایر داروها را بر این عارضه بررسی کرده‌اند، از روش‌هایی برای القای استوماتیت در پی شیمی‌درمانی استفاده شده که میزان مرگ‌ومیر بالایی داشته و انجام پژوهش در این زمینه را نیز با مشکل مواجه کرده است. در پژوهش حاضر با القای موکوزیت دهانی به روش اصلاح‌یافته، میزان مرگ‌ومیر در پی القای موکوزیت کاهش یافت تا موجب سهولت انجام چنین تحقیقاتی گردد. در این مطالعه به بررسی اثر درمانی روغن سیاه‌دانه بر روی استوماتیت ناشی از شیمی‌درمانی پرداخته شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی بر روی ۷۲ سر موش ماده سفید بزرگ آزمایشگاهی (با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم) انجام شد. موش‌ها از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی خریداری و به آزمایشگاه محل تحقیق انتقال یافتند. پس از جابه‌جایی، موش‌ها به مدت یک هفته جهت استرس‌زدایی و تطبیق با محیط آزمایشگاه بدون انجام هیچ‌گونه آزمایش در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد، چرخه نور ۱۲ ساعته) با دسترسی آزاد به آب و غذا به صورت ۲۴ ساعته نگهداری شدند. بعد از یک هفته موش‌ها به صورت تصادفی به سه گروه شامل: شاهد، شم تزریق و دریافت‌کننده روغن سیاه‌دانه تقسیم شدند. براساس مطالعات پیشین و بر مبنای استدلال آماری، هر گروه شامل ۲۴ سر موش بود. تمامی موش‌ها در تمامی گروه‌ها، تحت شیمی‌درمانی با 5-fluorouracil (5-FU) قرار گرفتند. به علت مرگ‌ومیر بالای ناشی از روش‌های پیشین استفاده شده برای القای موکوزیت در موش، در مطالعه حاضر برای اولین بار، روش اصلاح شده جدیدی به کار برده شد. روش شیمی‌درمانی بدین صورت بود که ابتدا مانند روش‌های پیشین (۱۷)، موش‌ها در روز اول، 5-fluorouracil (5-FU) را به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هرکیلوگرم وزن بدن و در روز سوم به میزان ۶۵ میلی‌گرم به‌ازای هرکیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند.

در مرحله بعد، در روز سوم به منظور شبیه‌سازی موکوزیت القا شده به موکوزیت اولسراتیو که بعد از شیمی‌درمانی در انسان ایجاد می‌شود بر روی مخاط گونه سمت چپ آن‌ها خراشی به‌اندازه یک سانتی‌متر با نوک سوزن (گیج ۱۸) ایجاد شد. برای ایجاد خراش، موش‌ها با زیلازین هیدروکلرید (دوز ۳ میلی‌گرم برکیلوگرم) و کتامین هیدروکلرید (دوز ۹۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) به صورت داخل عضلانی بیهوش شدند. در گروه شاهد، به جز شیمی‌درمانی، به روش فوق مداخله‌ای انجام نشد. در گروه شم، به تمامی موش‌ها از روز اول تا آخرین روز آزمایش، روزانه دارونما (به میزان ۴۰۰ میکرولیتر به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در گروه دریافت‌کننده روغن سیاه‌دانه از روز اول تا آخرین روز آزمایش، روزانه روغن سیاه‌دانه (با دوز ۴۰۰ میکرو لیتر به‌ازای هرکیلوگرم وزن بدن) تزریق گردید. این دوز براساس مطالعات پیشین انتخاب شد (۱۸).

در روزهای چهارم، ششم و هشتم از هر گروه، ۸ موش را کشته و از مخاط گونه سمت چپ موش‌ها نمونه برداری شد، نمونه‌ها در محلول فرمالین ۱۰٪ تثبیت شده و به مرکز هیستوپاتولوژی حیوانی جهت اندازه‌گیری‌های لازم ارسال شدند و به‌طور روتین در پارافین قرار گرفتند، سپس برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرومتر از آن‌ها تهیه و پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین، در زیر میکروسکوپ نوری بررسی شدند. پس از ارسال نمونه، درجه التهاب در مخاط دهان طبق جدول تعیین گردید.

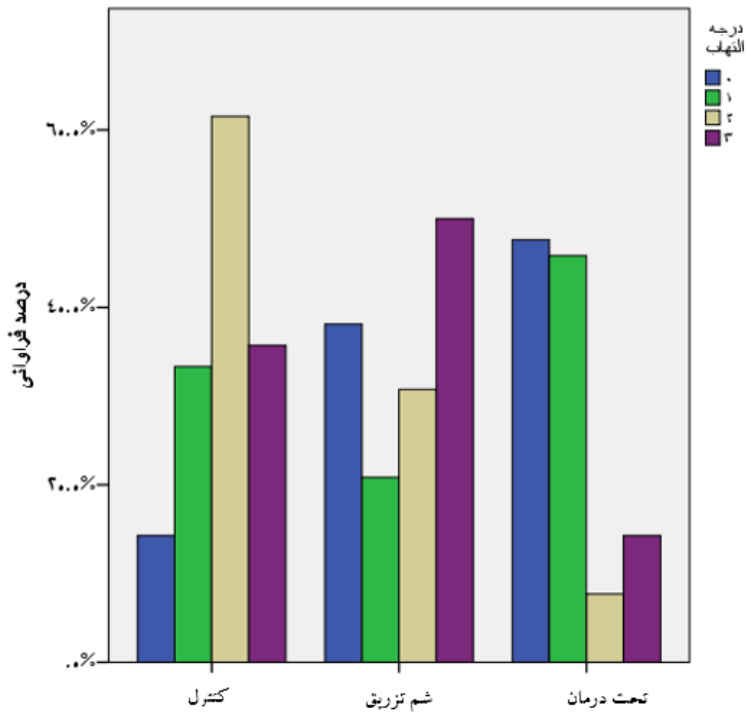
جدول: معیار هیستوپاتولوژیک تعیین شدت التهاب در مخاط براساس میزان سلول‌های التهابی

درجه شدت	شدت التهاب
۰	فاقد التهاب
۱	التهاب خفیف (۱۰٪-۳۰)
۲	التهاب متوسط (۲۰٪-۵۰)
۳	التهاب شدید (بیش از ۵۰٪)

یافته‌ها

در نمودار شماره ۱، فراوانی درجات مختلف التهاب در گروه‌های کنترل، شم تزریق و تحت درمان، برحسب درصد و بدون در نظر گرفتن متغیر زمان نشان داده شده است. یافته‌های این مطالعه ابتدا بدون در نظر گرفتن متغیر زمان به وسیله آزمون

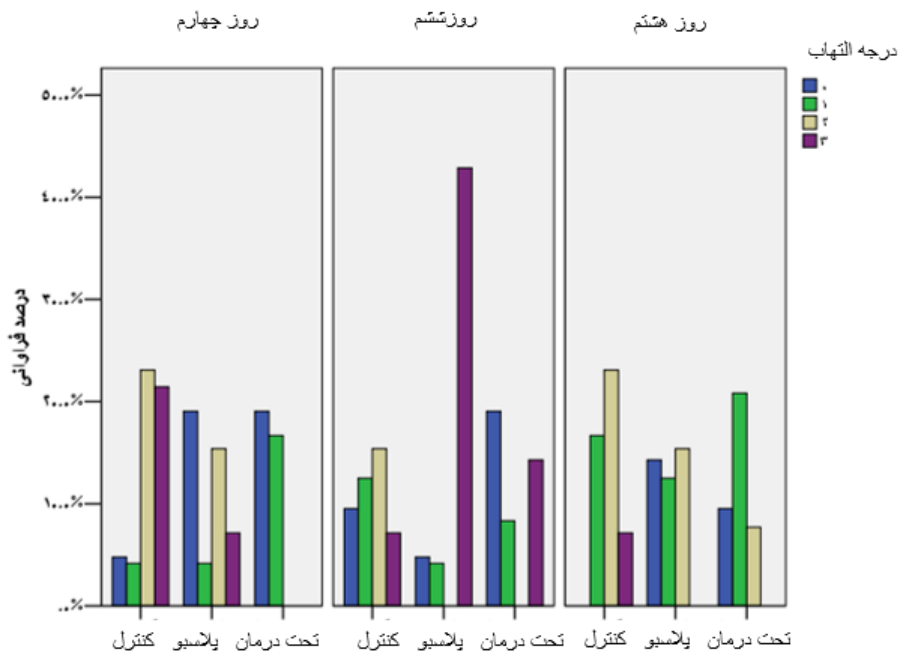
غیرپارامتریک کروسکال-والیس آنالیز شدند که از نظر درجه التهاب بین گروه‌های مختلف مورد بررسی، تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p=0/02$). براساس آزمون من‌ویتنی، این تفاوت بین گروه کنترل و تحت درمان، معنی‌دار ($p=0/03$) و بین گروه‌های کنترل و پلاسبو از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/5$).



نمودار شماره ۱: فراوانی درجات مختلف التهاب در گروه‌های کنترل، شم تزریق و تحت درمان بر حسب درصد.

روزهای ششم و هشتم پس از شیمی‌درمانی، از لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار نبود ($p > 0/05$).

نمودار شماره ۲، بیانگر درصد فراوانی درجات مختلف التهاب در گروه‌های مورد آزمایش با در نظر گرفتن متغیر زمان است. براساس آزمون کروسکال والیس، در چهارمین روز پس از شیمی‌درمانی، شدت التهاب در گروه تحت درمان با روغن



نمودار شماره ۲: درصد فراوانی درجات مختلف التهاب در گروه‌های شاهد، شم تزریق و تحت درمان در روزهای چهارم، ششم و هشتم بعد از شیمی‌درمانی.

بحث

موکوزیت، مهم‌ترین عارضه غیرهماتولوژیک درمان‌های ضدسرطان است (۱۹). تاکنون هیچ درمان قطعی و یا روش پیشگیری از این عارضه پیشنهاد نشده است (۱۶). تخریب سلول‌های اندوتلیال در موکوزیت، موجب آزادسازی زودرس سایتوکاین‌های التهابی و ایجاد گونه‌های اکسیژن واکنشی در سطح مخاط، فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری مانند فاکتور هسته‌ای کاپا B و بیان بیش‌ازحد برخی ژن‌های خاص، تحریک آپوپتوز و در نهایت، ایجاد زخم اپی‌تلیالی می‌شود (۱۹). تحقیقات نشان داده‌اند پیش‌درمانی با تیموکینون موجب کاهش چشمگیر سطح مدیاتورهای پیش‌التهابی

IFN γ , IL-1 β , TNF α , IL-6, و PGE $_2$ ، مهار مسیرهای سیکلواکسیژناز و لپوکسیژناز در متابولیسم آراشیدونیک اسید و مهار سایر واسطه‌های التهابی چون فاکتورهای نسخه‌برداری و فاکتور هسته‌ای کاپا B می‌شود (۴،۱۲). نکته قابل توجه اینکه اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان روغن سیاه‌دانه از تیموکینون خالص بیشتر است (۲۰).

در مجموع، می‌توان انتظار داشت سیاه‌دانه از یک‌سو از طریق کاهش تولید واسطه‌های التهابی، مهار تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و مهار NF- κ B، بر فازهای اول و دوم موکوزیت و از طرفی، با اثرات آنتی‌میکروبیال خود بر فاز سوم ایجاد موکوزیت و در نهایت، افزایش پروليفراسیون فیروبلاست‌ها بر فاز چهارم آن، تأثیرات درمانی مثبتی داشته باشد (۲۱). سیاه‌دانه به کمک خواص آنتی‌اکسیدانی خود قادر است جلوی تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن که به‌نوبه خود آغازگر ایجاد موکوزیت هستند را بگیرد (۵، ۲۰، ۲۲، ۲۳).

در این مطالعه ابتدا موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی به موش‌ها القا شد. یکی از تفاوت‌های مطالعه حاضر با مطالعات پیشین، روش القای موکوزیت است. در مطالعه Aras و همکاران (سال ۲۰۱۳) جهت القای موکوزیت بعد از تجویز داروی شیمی‌درمانی، در روز سوم و پنجم بر روی مخاط گونه موش خراش ایجاد شد (۱۷). Ferrari و همکاران (سال ۲۰۱۷) نیز در مطالعه خود بعد از تجویز داروی شیمی‌درمانی، در روزهای سوم و چهارم بر روی مخاط گونه حیوان خراش ایجاد کردند (۲۴).

در مطالعه دیگری که توسط پژوهشگران همین تحقیق انجام گرفت، به‌طور اتفاقی موش‌ها تا قبل از خراش اول، حال عمومی نسبتاً مناسبی داشتند، اما بعد از دومین خراش، حیوانات به‌شدت ضعیف شده و طی چند روز می‌مردند. این وضعیت احتمالاً به‌دلیل عدم تحمل دومین خراش و ایجاد عفونت ثانویه به‌علت نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی بوده است؛ لذا در تحقیق حاضر، فقط یک خراش در روز سوم بعد از آغاز شیمی‌درمانی در مخاط گونه موش‌ها ایجاد شد که با این روش تعداد بیشتری از موش‌ها تا آخرین روز تحقیق زنده ماندند. در مطالعه حاضر روغن سیاه‌دانه موجب کاهش التهاب مخاط دهان ناشی از شیمی‌درمانی شد. در راستای این یافته، Lotfy و همکاران، اثربخشی عصاره سیاه‌دانه را در کاهش درجه موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی نشان دادند. در مطالعه Lotfy، موش‌ها با 5-FU شیمی‌درمانی شدند و پس از آن هیچ مداخله دیگری برای گروه کنترل انجام نشد و برای گروه پلاسبو نیز از سرم فیزیولوژی به‌صورت خوراکی و برای گروه تحت درمان از عصاره سیاه‌دانه (دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت گاوآژ استفاده شد. موش‌ها بعد از ۱۴ روز کشته شده و از مخاط باکال آن‌ها نمونه تهیه گردید و نمونه‌ها بعد از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین از نظر بافت‌شناسی زیر میکروسکوپ نوری و ایمونوهیستوشیمی برای بیان PCNA و BCL2 بررسی شدند. Lotfy و همکاران، به این نتیجه دست یافتند که عصاره سیاه‌دانه می‌تواند با افزایش بیان PCNA موجب افزایش فعالیت پروليفراتیو در طول ترمیم زخم گردد و با افزایش بیان BCL2، به القای ترمیم در پروسه ترمیم کمک کند. تفاوت مطالعه حاضر با پژوهش Lotfy در این بود که در مطالعه حاضر اثرات تجویز سیستمیک روغن سیاه‌دانه بررسی شد و به دلیل اهمیت سایتوکاین‌ها و مدیاتورهای پیش‌التهابی که میزان آن‌ها مستقیماً با استرس در ارتباط است، سعی گردید روش دریافت دارو توسط گروه پلاسبو و تحت درمان، کاملاً یکسان باشد که این موضوع در مطالعه Lotfy رعایت نشده بود. در مطالعه Lotfy تمامی موش‌ها بعد از ۱۴ روز کشته شده و مخاط باکال آن‌ها از نظر ایمونوهیستوپاتولوژی بررسی شده بود؛ در صورتی که در مطالعه حاضر به‌منظور بررسی دقیق‌تر تغییرات بافتی و تعیین سیر تغییرات طی دوره پژوهش، نمونه‌برداری در روزهای چهارم، ششم و

سیاه‌دانه سبب کاهش التهاب ناشی از شیمی‌درمانی در موش می‌شود.

بر این اساس، اثرات ضدالتهابی این دارو طی ۴ روز اول بعد از شیمی‌درمانی قابل‌ملاحظه است، استفاده بالینی از روغن سیاه‌دانه در درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی در بیماران تحت شیمی‌درمانی، به‌ویژه طی روزهای آغازین این درمان می‌تواند مورد توجه قرار گیرد و به بهبود کیفیت زندگی بیماران در این مدت کمک کند.

بنابراین، پیشنهاد می‌گردد جهت انجام تحقیقات روی عوارض دهانی ناشی از شیمی‌درمانی از روشی که در این تحقیق به کار گرفته شد استفاده شود؛ زیرا در حین انجام مطالعه، در این روش میزان مرگ‌ومیر موش‌ها در پی شیمی‌درمانی نسبت به سایر روش‌هایی که تاکنون انجام شده، بسیار کمتر بود. مطالعاتی با طول مدت بیشتر و با دوزهای مختلف دارو به منظور بررسی اثر سیاه‌دانه بر عوارض هماتولوژیک شیمی‌درمانی، تأثیر آن بر تعداد سلول‌های خونی و سطح ایمنی بدن نیز توصیه می‌گردد. همچنین به نظر می‌رسد انجام تحقیقاتی در زمینه اثرات سیاه‌دانه بر سایر فاکتورهای مرتبط با موکوزیت مانند تأثیر کلینیکی دارو بر موکوزیت، تأثیرات هیستوپاتولوژی آن بر بافت همبند و بافت اپی‌تلیوم نیز بتواند برای ارزیابی دقیق‌تر تأثیر این دارو کمک‌کننده باشد.

تشکر و قدردانی

هزینه‌های این طرح توسط مرکز معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأمین شده است. بدین‌وسیله صمیمانه از همکاری جناب آقای دکتر علی‌اکبر مقدم‌نیا، سرکار خانم دکتر سیمیندخت متقیان، سرکار خانم دکتر نغمه جاوید نیکو، سرکار خانم دکتر زهرا حیدری داویجانی، جناب آقای مهندس برزو عبدی، جناب آقای سید امین افراز که ما را در انجام این پروژه یاری نمودند، قدردانی می‌نماییم.

هشتم از مخاط باکال موش‌ها انجام شد و تحت بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گرفتند. شاخص‌های اندازه‌گیری شده در دو مطالعه نیز باهم متفاوت بود. در مطالعه حاضر ارزیابی شدت التهاب براساس درصد حضور سلول‌های التهابی صورت گرفت، اما در مطالعه Lofty تمرکز بر ارزیابی‌های ایمونوهیستوشیمی و بیان PCNA و BCL2 بود.

یافته‌های این مطالعه نشان داد به‌طور کلی سیاه‌دانه بر کاهش التهاب ناشی از شیمی‌درمانی در دهان مؤثر است. بررسی‌های دقیق‌تر و مقایسه تأثیر دارو در روزهای مختلف نیز بیانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌درمانی و دو گروه دیگر (شاهد و پلاسبو) تنها در روز چهارم بعد از شیمی‌درمانی بود و در روزهای بعد نیز به تدریج، تفاوت بین گروه‌ها از بین رفته بود. این مسئله می‌تواند به دلیل تأثیر شیمی‌درمانی بر سطح ایمنی و تعداد سلول‌های خونی باشد. باتوجه به نتایج مطالعات که نشان داده‌اند سیاه‌دانه قادر به تنظیم عملکرد سیستم ایمنی با اصلاح نسبت $\frac{T4}{T8}$ و اصلاح فعالیت Natural killer cell ها می‌باشد شاید بتوان با تغییر دوز دارو از خاصیت تنظیم ایمنی آن بیشتر استفاده کرد که البته برای رسیدن به این منظور و جهت بررسی اثر سیاه‌دانه بر سلول‌های خونی و تنظیم سیستم ایمنی، نیاز به تحقیقات گسترده‌تری می‌باشد (۲۵). معنی‌دار نبودن شدت تغییرات در روزهای ششم و هشتم نیز می‌تواند به علت ضعف سیستم ایمنی، تجمع باکتریال و عفونت ثانویه باشد که هرکدام از این موارد نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

اگرچه بررسی دقیق اثر روغن سیاه‌دانه بر موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی در سطح سلولی و مولکولی نیاز به تحقیقات گسترده‌تری دارد، اما می‌توان این گیاه دارویی را جزء پیشنهادهای درمانی برای موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی قرار داد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد تزریق داخل صفاقی روغن

References:

- 1- O'Brien CP. Management of stomatitis. *Can Fam Physician* 2009;55(9):891-2. PubMed
- 2- Rasero L, Marsullo M, Dal Moline A. Assessing the effectiveness of Gelclair® in the prevention and therapy of stomatitis in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: A randomized trial. *Prof Inferm* 2014;67(1):15-20. PubMed
3. Chaveli-López B, Gavaldá Esteve C, Sarrión Pérez M^a G. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent* 2011;3(1):31-42. [Link](#)
4. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013 1;3(5):337-52. [Link](#)
5. Amin B, Hosseinzadeh H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: an overview on the analgesic and anti-inflammatory effects. *Planta Med* 2016;82(1-2):8-16. PubMed
6. Tariq M. *Nigella sativa* seeds: folklore treatment in modern day medicine. *Saudi J Gastroenterol* 2008;14(3):105-6. PubMed
7. Ijaz H, Tulain UR, Qureshi J, Danish Z, Musayab S, Akhtar MF, et al. *Nigella sativa* (Prophetic Medicine): A Review. *Pak J Pharm Sci* 2017;30(1) 229-34. PubMed
8. Darakhshan S, Tahvilian R, Hosseinzadeh Colagar A. *Nigella sativa*: A plant with multiple therapeutic implications. *Int J Pharmacognosy* 2015;2(5):190-14. [Link](#)
9. Dos Santos Filho EX, Ávila PHM, Bastos CCC, Batista AC, Naves LN, Marreto RN, et al. Curcuminoids from *curcuma longa*L. reduced intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice: bioadhesive, proliferative, anti-inflammatory and antioxidant effects. *Toxicolo Rep* 2016;3:55-62. PubMed
10. Hadi V, Kheirouri S, Alizadeh M, Khabbazi A, Hosseini H. Effects of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 2016;6(1):34-43. PubMed
11. Sunavala-Dossabhoy G, Abreo F, Timiri Shanmugam PS, Caldito G. Histopathologic grading of oral mucositis. *Oral Dis* 2015;21(3):355-60. PubMed
12. Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, Pistevou-Gompaki K, Papanikolaou A. Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia* 2012;16(3):215-16. PubMed
13. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann oncolo* 2011;22(Suppl 6):vi78-84. PubMed
14. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003;98(7):1531-9. PubMed
15. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Den Clin North Am* 2008;52(1):61-77. PubMed
16. Aghamohamandi A, Hosseinimehr SJ. Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Integr Cancer ther* 2016;15(1):60-8. PubMed
17. Aras MH, Sezer U, Erkilic S, Demir T, Dagli SN. Effect of dietary boron on 5-fluorouracil induced oral mucositis in rats. *Eur J Dent* 2013;7(3):310-4. PubMed
18. Nagapatla UK, Chandra Reddy PJ, Raghu Moorthy V. Phytochemical, pharmacological and therapeutic importance: A brief review on plant *Nigella Sativa* Linn. *J Pharm Biol* 2016;6(1):20-26. [Link](#)

19. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent* 2016;8(2):201-9. PubMed
20. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003;17(4):299-305. PubMed
21. El-Sheikh AA, Morsy MA, Abdalla AM, Hamouda AH, Alhaider IA. Mechanisms of thymoquinone hepatorenal protection in methotrexate-induced toxicity in rats. *Mediators Inflamm* 2015;(2015):859383. Link
22. Yildiz A, Balikci E. Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activity of *Nigella sativa* in clinically endometritic cows. *J Appl Animal Res* 2016 1;44(1):431-5. Link
23. Malik J, Tauchen J, Landa P, Kutil Z, Marsik P, Kloucek P, et al. In vitro antiinflammatory and antioxidant potential of root extracts from Ranunculaceae species. *South African J Botany* 2017;109:128-37. Link
24. Ferrari JC, Sacono NT, de Souza Costa CA, Braga FC, Lima de A. Oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters: clinical and histopathological evaluation of experimental methods. *J Health Sci Inst* 2017;35(2):95-100. Link
25. Randhawa MA, Mastoor S, Al-Ghamdi. A review of the pharmaco-therapeutic effects of *Nigella sativa*. *Pak J Med Res* 2002;3(5):337-52. Link