



ROLI DHE FUNKSIONI I VAJIT TË KANABISIT (KANOIL) NË TRAJTIMIN E DHIMBJES NË MUKOZITIN ORAL

Mladenovski Marko^{1,2}, Popovska Mirjana¹, Aleksovska Dushica³, Petrovski Mihajlo², Bexheti Zendeli Lindita⁴, Spasovski Spiro^{5,6}, Gjorgovska Spasovska Ana⁷, Stojmenova Toneva Verica²

¹Departamenti i Parodontologjisë dhe Sëmundjeve Orale, Fakulteti i Mjekësisë Dentare - Universiteti "Shën Kirili dhe Metodi" - Shkup, Republika e Maqedonisë së Veriut

²Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Universiteti "Goce Dellçev" në Shtip, Republika e Maqedonisë së Veriut

³Departamenti i endodoncisë dhe stomatologjisë restauruese, Fakulteti i Mjekësisë Dentare, "Shën Kirili dhe Metodi" Shkup, Republika e Maqedonisë së Veriut

⁴ISHP Qendra Klinike Universitare e Stomatologjisë "Shën Panteleimon" Klinika e Parodontologjisë dhe Sëmundjeve Orale - Shkup, Republika e Maqedonisë së Veriut

⁵SHP D-r Spasovski - Shkup, Republika e Maqedonisë së Veriut

⁶Universiteti Ndërkombëtar Ballkanik - Shkup, Republika e Maqedonisë së Veriut

⁷Poliklinika Studentore e Universitetit "Shën Kirili dhe Metodi" - Shkup, Republika e Maqedonisë së Veriut

THE ROLE AND THE FUNCTION OF CANNABIS OIL (KANOIL) IN THE TREATMENT OF PAIN IN ORAL MUCOSITIS

Mladenovski Marko^{1,2}, Popovska Mirjana¹, Aleksovska Dushica³, Petrovski Mihajlo², Bexheti Zendeli Lindita⁴, Spasovski Spiro^{5,6}, Gjorgovska Spasovska Ana⁷, Stojmenova Toneva Verica²

¹Department of parodontology and oral diseases, Faculty of Dental Medicine - University of "St. Cyril and Methodius" - Skopje, Republic of North Macedonia

²Faculty of Medical Sciences, "Goce Delchev" University of Shtip, Republic of North Macedonia

³Department of Endodontics and Restorative dentistry, Faculty of Dental medicine, "St. Cyril and Methodius" Skopje, Republic of North Macedonia

⁴PHO YDCC "St. Panteleimon" - Skopje, Republic of North Macedonia

⁵PDP D-r Spasovski - Skopje, Republic of North Macedonia

⁶International Balkan University - Skopje, Republic of North Macedonia

⁷Students Polyclinic of the University "Ss. Cyril and Methodius" - Skopje, Republic of North Macedonia

QËLLIMI

Monitorimi dhe perceptimi i efektit të Kanabis Oli (Kanoil) në dhimbjet e pacientëve që trajtoheshin me radioterapi për shkak të tumoreve malinje në kokë dhe qafë.

MATERIALI DHE METODA

Në Klinikën për radioterapi dhe onkologji në Shkup ishin të shtruar 25 pacientë me sëmundje malinje të kokës dhe qafës. Të gjithë pacientët iu nënshtruan radioterapisë me dozë ditore 2 Gy për një periudhë 6-7 javësh, pavarësisht nga mosha dhe gjinia. Lezionet në gojën e tyre u trajtuan me vaj kanabis 7% CBD (700 mg CBD / 10 ml) prodhuesi i të cilit është Replek, Shkup, Republika e Maqedonisë së Veriut. Shkalla analoge vizuale (VAS) është përdorur për të vlerësuar dhimbjen. Në këtë shkallë, intensiteti i dhimbjes përcaktohet përmes vlerave numerike nga 0-10 ku 0 do të thotë pa dhimbje dhe 10 për dhimbjen më të fortë. Intensiteti i dhimbjes përcaktohet në tre faza: në fillim, ditën e 10 dhe 1 muaj pas aplikimit të vajit të kanabisit.

REZULTATET

Pas 10 ditë dhe 1 muaj trajtimi me Kanoil vihet re se intensiteti i dhimbjes po zvogëlohet ngadalë. Intensiteti më i ulët i dhimbjes vihet re pas 1 muaji të trajtim-

AIM

To monitor and perceive the effect of Cannabis Oli (Kanoil) on patient's pain who were treated with radiotherapy because of malignancies on the head and neck.

MATERIAL AND METHOD

There were 25 patients with malignancies of the head and neck hospitalized at the Clinic for Radiotherapy and Oncology in Skopje. All the patients underwent radiotherapy with daily dose of 2 Gy for the period of 6-7 weeks, regardless their age and gender. Lesions in their mouth were treated with Cannabis Oil 7% CBD (700 mg CBD / 10 ml) whose manufacturer is Replek, Skopje, Republic of North Macedonia. The Visual analogue scale (VAS) was used to assess the pain. In this scale, the intensity of the pain, is determined through numerical values from 0-10 where 0 means no pain, and 10 for the hardest pain. The intensity of the pain is determined in three stages: at zero time, day 10 and 1 month after application of Cannabis Oil.

RESULTS

After 10 days and 1 month treatment with Kanoil it is noticed that the pain intensity is slowly going down. The lowest intensity of pain is noticed after 1 month of treatment. Comparing the results, a significant dif-



it. Nga krahasimi i rezultateve u vu re një diferencë domethënëse ndërmjet palës së kontrolluar dhe asaj të ekzaminuar ($p \leq 0,001$).

KONKLuzion

Kanoil ka një efekt pozitiv në reduktimin e dhimbjes, me efektin më të madh pas 1 muaji të trajtimit. Aplikimi i këtij vaji përmirëson përthypjen, gëlltitjen, të folurit dhe cilësinë e jetës dhe i ndihmon këta individë të kenë një jetë më të mirë shoqërore.

Fjalët kyçe: Mukoziti oral, vaji i kanabisit, radioterapi, sëmundjet malinje të kokës dhe qafës

HYRJE

Kanceri i kokës dhe qafës janë sëmundje të rënda që kërkojnë angazhim, njohuri, aftësi dhe profesionalizëm të madh nga pikëpamja diagnostike dhe terapeutike. Gjithashtu, këto janë sëmundje që pasohen me komplikacione të shumta, efekte anësore, përfshirë edhe vdekjen e pacientit.

Protokollet terapeutike që aplikohen në trajtimin e këtyre pacientëve nuk manifestojnë gjithmonë vetëm efektet e tyre të dobishme terapeutike, për të cilat aplikohen. Shumë shpesh ata mund të jenë iniciatorë dhe ndërmjetësues të reaksioneve të shumta negative, të cilat shqetësojnë pacientin dhe komplikojnë rrjedhën e mëtejshme të terapisë mjaft të komplikuar. Efektet anësore mund të jenë për shkak të trajtimit që kryhet, pavarësisht nëse bëhet fjalë për kimioterapi, radioterapi (RT), kombinim i të dyjave, apo pasojë e aplikimit të ndonjë modaliteti tjetër terapeutik. Këto komplikime ndodhin në afërsisht 80% të pacientëve që marrin kimioterapi dhe 100% të pacientëve që marrin RT në trajtimin e kancerit të kokës dhe qafës dhe afërsisht 20-40% të atyre që marrin kimioterapi konvencionale.^{1,2} Pavarësisht se për cilin modalitet terapeutik bëhet fjalë, shumë shpesh pacientët përjetojnë ndryshime në mukozën e gojës përmes zgavrës së gojës, i ashtuquajturë mukozit oral (MO). Efektet anësore paraqiten klinikisht si dëmtime dhe lëndime të mukozës së gojës, me një manifestim klinik heterogjen që ndryshon padyshim profilin e personit nga aspekti social, emocional apo psikologjik. Mukoziti oral manifestohet me lezione ulcerative eritematoze dhe të dhimbshme të mukozës së gojës që vërehen te pacientët me kancer të trajtuar me kimioterapi dhe/ose RT.³ Dhimbja, disfagia, ndryshimet e shijes, humbja e peshës dhe infeksionet lokale janë komplikime të dhimbshme të MO.

Të gjitha këto reduktojnë më tej cilësinë e jetës së pa-

ference was noticed between the controlled and the examined party ($p \leq 0,001$).

CONCLUSION

Kanoil has a positive effect on pain reduction, with the greatest effect after 1 month of treatment. The application of this oil improves chewing, swallowing, speech and quality of life and helps this individuals to have better social life.

Keywords: Oral mucositis, cannabis oil, radiotherapy, head and neck malignancies

INTRODUCTION

Head and neck Cancer are serious diseases that require great commitment, knowledge, skill and professionalism from a diagnostic and therapeutic point of view. Also, these are diseases that are followed by many complications, side effects, including the death of the patient.

The therapeutic protocols that are applied in the treatment of these patients do not always manifest only their beneficial therapeutic effects, for which they are applied. Very often they can be initiators and mediators of numerous adverse reactions, which trouble the patient and complicate the further course of rather complicated therapy. Side effects can be due to the treatment that is carried out, regardless of whether it is chemotherapy, radiotherapy (RT), a combination of both, or a consequence of the application of some other therapeutic modality. These complications occur in approximately 80% of patients receiving chemotherapy and 100% of patients receiving RT in the treatment of head and neck cancers and approximately 20-40% of those who receive conventional chemotherapy.^{1,2} No matter which therapeutic modality in question, very often patients experience changes in the oral mucosa through the oral cavity, the so-called oral mucositis (OM). Side effects are clinically presented as damages and injuries of the oral mucosa, with a heterogeneous clinical manifestation that definitely changes the profile of the person from a social, emotional or psychological aspect. Oral mucositis is manifested with erythematous and painful ulcerative lesions of the oral mucosa that are noticed in cancer patients treated with chemotherapy and/or RT.³ Pain, dysphagia, taste changes, weight loss, and local infections are painful complications of OM. All these mentioned further reduces the patient's quality of life (QoL) and significantly complicates the entire treatment.⁴ Radiotherapy in patients with head



cientit (CJP) dhe komplikojnë ndjeshëm të gjithë trajtimin.⁴ Radioterapia në pacientët me kancer të kokës dhe qafës çon në radhë të dytë në probleme të tjera që vështirësojnë jetën e pacientëve. MO si ndërlikimi më i shpeshtë i terapisë me rrezatim në shumicën e situatave shkakton probleme të mukozës orale. Në këta pacientë shpesh vërehen zona eritematoze orale, lezione ulceroze. Zakonisht, këto ndryshime janë të dhimbshme, e bëjnë të vështirë të ngrënit dhe kontribuojnë në shfaqjen dhe përparimin e infeksioneve sekundare lokale dhe sistemike.⁵⁻⁷ Kryesisht, dhimbja kronike vjen nga tumori, kanceri ose nga ndonjë gjendje e pafavorshme gjatë regjimit të terapisë.⁸

Një nga simptomat më të rëndësishme të kësaj kategorie pacientësh që duhet menaxhuar është dhimbja. Menaxhimi i dhimbjes dhe cilësia e jetës në pacientët me kancer ka një rëndësi të madhe, sepse në të kundërt dëmton aktivitetet fizike, funksionale dhe emocionale të individëve.⁹ Për këtë qëllim në farmakologjinë moderne përdoren gjithnjë e më shumë disa zëvendësues natyralë, përfshirë kanabisin.

Kanabisi është një nga bimët më të vjetra të drithërave të njohura nga njeriu. Mijëra vjet më parë njeriu e kultivoi atë, kështu që sot njihen dhe njihen dy lloje kanabisi: Cannabis Sativa dhe Cannabis Indica. Komponimet që rrjedhin nga bima e kanabisit sativa punojnë për të reduktuar dhimbjen te pacientët me këtë lloj sëmundjeje. Komponimet e njohura të kanabisit që janë studiuar mjaft shpesh janë $\Delta 9$ -tetrahydro-kanabinoli ($\Delta 9$ -THC) dhe kanabidioli (CBD). Këto komponime i përkasin familjes së kanabinoideve.¹⁰ Përdorimi i tyre brenda kufijve të arsyeshëm lehtëson simptomat si dhimbje, nauze, të vjella, ulje të oreksit. Zbulimi i sistemit endokannabinoid është një arsye plus për kërkimet intensive vitet e fundit mbi përfitimet dhe rëndësinë klinike të kanabisit. Komponimet e kanabisit mund të aplikohen nga goja, rektale, të thithura, nëpërmjet spërkatjes si një kombinim i THC dhe CBD, vetëm THC, ose vetëm CBD.¹¹⁻¹³ Duke pasur një efekt si ndërveprim, kanabinoidet sinjalizojnë sistemin endokannabinoid në trup, në mënyrë të pavarur kanë një efekt në rrugën e opioideve për kontrollin e dhimbjes, aktivizimin e sistemit imunitar dhe inflamacionin. Ky sistem është ndoshta sistemi psikologjik më domethënës që ka një rol në ruajtjen e shëndetit të njeriut. Receptorët e sistemit endokannabinoid gjenden në pjesë të trupit të njeriut si truri, organet, indi lidhor, gjëndrat, qelizat imune.

Kanë efekte të ndryshme në çdo ind apo organ, por gjithmonë me të njëjtin qëllim: homeostazë dhe një mjedis të brendshëm të qëndrueshëm. Kanabinoidet nxisin homeostazën në çdo nivel biologjik të jetës, nga nënqelizor tek organizmi dhe komuniteti. Frekuenca e

and neck cancers leads secondarily to other problems that make the life of the patients more difficult. OM as the most common complication of radiation therapy in most situations causes problems of the oral mucosa. Oral erythematous zones, ulcerative lesions can often be noticed in these patients. Usually, these changes are painful, make eating difficult and contribute to the occurrence and progression of secondary local and systemic infections.⁵⁻⁷ Mostly, chronic pain originates from the tumor, cancer or from some adverse condition during the therapy regimen.⁸

One of the most important symptoms of this category of patients that needs to be managed is pain. Pain management and quality of life in cancer patients is of great importance, because otherwise it impairs the physical, functional and emotional activities of individuals.⁹ For this purpose in the Modern pharmacology some natural substitutes, including cannabis, are increasingly used.

Cannabis is one of the oldest cereal plants known to man. Thousands of years ago man cultivated it, so that today two types of cannabis are known and recognized: Cannabis Sativa and Cannabis Indica. Compounds derived from the cannabis sativa plant work to reduce pain in patients with this type of disease. Well known cannabis compounds that have been studied quite often are $\Delta 9$ -tetrahydro-cannabinol ($\Delta 9$ -THC) and cannabidiol (CBD). These compounds belong to the cannabinoid family.¹⁰ Their use within reasonable limits relieves symptoms such as pain, nausea, vomiting, decreased appetite. The discovery of the endocannabinoid system is a plus reason for the intensive research in recent years on the benefits and clinical relevance of cannabis. Cannabis compounds can be applied orally, rectally, inhaled, via spray as a combination of THC and CBD, only THC, or only CBD.¹¹⁻¹³ Having an effect as an interaction, cannabinoids signal the endocannabinoid system in the body, independently have an effect on the opioid pathway for pain control, immune system activation, and inflammation. This system is perhaps the most significant psychological system that has a role in maintaining human health. Endocannabinoid system receptors are found in parts of the human body such as the brain, organs, connective tissue, glands, immune cells. Having different effects on each tissue or organ, but always with the same goal: homeostasis and a stable internal environment. Cannabinoids promote homeostasis at every biological level of life, from the subcellular to the organism and community. The frequency of occurrence of OM, as well as serious disorders at all levels in the oral cavity after the application of the therapy, make this problem very relevant, especially in the era of the increase of malignant dis-



shfaqjes së MO, si dhe çrregullimet serioze në të gjitha nivelet në zgavrën e gojës pas aplikimit të terapisë, e bëjnë këtë problem mjaft aktual, veçanërisht në epokën e rritjes së sëmundjeve malinje në popullatë.

Sidoqoftë, në këtë fushë një gjë mbeti në përputhje me përshkrimet fillestare dhe manifestimin klinik të MO. Është zhgënjimi, pafuqia dhe vështirësia e mjekëve dhe pacientëve nga mungesa e opsioneve terapeutike për të parandaluar ose kuruar gjendjen ose të paktën për t'i bërë më të lehta simptomat e shkaktuara nga radioterapia. Prandaj kërkimi i terapistëve për medikamente që do të përdorehin në trajtimin e MO për të lehtësuar problemet në gojë dhe për të përmirësuar cilësinë e jetës në këtë kategori pacientësh. Për shkak të kësaj, presioni publik për legalizimin e kanabisit për qëllime mjekësore është rritur gjatë viteve të fundit në të gjithë botën.^{14,15}

Duke u nisur nga fakti se qëllimi përfundimtar i çdo terapisti është të kontrollojë, lehtësojë ose zhdukë simptomat e mukozitit oral, të cilat do të përmirësonin cilësinë e jetës së këtyre pacientëve, ne formuluar qëllimin e këtij punimi: të monitorojmë dhe të perceptojmë efektin e aplikimit të vajit të kanabisit në trajtimin e dhimbjes së MO në pacientët me kancer të kokës dhe qafës.

MATERIALI DHE METODA

Hulumtimi është kryer në Klinikën e Onkologjisë dhe Radioterapisë në Qendrën Klinike Mjekësore Universitare në Shkup në bashkëpunim me Fakultetin e Stomatologjisë dhe Qendrën Klinike Universitare Stomatologjike "Shën Panteleimoni" në Shkup.

Për të realizuar qëllimin e këtij hulumtimi, janë përfshirë 25 pacientë me kancer të diagnostikuar të kokës dhe qafës (Ca pharynx, Ca larynx, Ca hypopharynx, Ca oropharynx, Ca linguae, apo ndonjë lloj tjetër malinje në zgavrën e gojës). Ata ishin të shtruar në Klinikën e Onkologjisë dhe Radioterapisë, të të dy gjinive, pa kufi moshe. Për qëllime terapeutike, te pacientët aplikohesh radioterapi, e cila përshkruhej në një dozë totale prej 60-70 Gy, e shpërndarë në një dozë ditore prej 2 Gy. Trajtimi kryhej brenda një periudhe prej 6-7 javësh.

Përzgjedhja e pacientëve është bërë nga pacientët e shtruar në Klinikën e Onkologjisë dhe Radioterapisë të Departamentit të Kancerit të Kokës dhe Qafës, në bazë të informacioneve të mëparshme si dhe pajtueshmërisë me shkrim për përfshirjen në studim të pacientëve. Për informimin dhe pajtueshmërinë e pacientëve për të qenë pjesë e grupit kërkimor në këtë studim ekziston një procesverbal me shkrim që nënkupton dy for-

eases in the population.

However, in this domain one thing remained consistent with the initial descriptions and clinical manifestation of OM. It is the frustration, helplessness and difficulty of doctors and patients from the lack of therapeutic options to prevent or cure the condition or at least to make the symptoms caused by radiotherapy milder. Hence the therapists' search for medications that would be used in the treatment of OM in order to ease the problems in the oral cavity and improve the quality of life in this category of patients. Because of this, public pressure for the legalization of cannabis for medical purposes has been increasing for the past few years all over the world.^{14,15}

Starting from the fact that the ultimate goal of every therapist is to overcome, relieve or disappear the symptoms of oral mucositis, which would improve the quality of life of these patients, we formulated the goal of this paper: to monitor and perceive the effect of applying cannabis oil in the treatment of OM pain in patients with head and neck cancers.

MATERIAL AND METHOD

The research was conducted at the Oncology and Radiotherapy Clinics at the University Medical Clinical Center in Skopje in cooperation with the Faculty of Dentistry and the University of Dental Clinical Center "St. Panteleimon" in Skopje.

In order to implement the purpose of this research, 25 patients with diagnosed head and neck cancers (Ca pharynx, Ca larynx, Ca hypopharynx, Ca oropharynx, Ca linguae, or any other type of malignancy in the oral cavity) were included. They were hospitalized at The clinic for oncology and radiotherapy of both sexes, without age limit. For therapeutic purposes, radiotherapy was applied to the patients, which was prescribed in a total dose of 60-70 Gy, distributed in a daily dose of 2 Gy. The treatment is carried out within a period of 6-7 weeks.

The selection of patients was made from the hospitalized patients of the Oncology and Radiotherapy Clinic of the Department of Head and Neck Cancers, based on previous information as well as written agreement for inclusion in the study of the patients as respondent. For information and agreement of the patients to be part of the research sample in this study there is a written record which means two forms filled out for each patient individually. In the research, in each selected patient, one side was treated with cannabis oil, and the other side was not given topical treatment (as hospital-



mularë të plotësuar për secilin pacient individualisht. Në hulumtim, te secili pacient i përzgjedhur, njëra anë është trajtuar me vaj kanabisi, dhe ana tjetër nuk është trajtuar lokalisht (studim i llojit split-mouth).

Përzgjedhja e pacientëve është e kufizuar duke respektuar kriteret e përfshirjes dhe përjashtimit nga studimi.

Kriteret e hyrjes:

- Pacientët që objektivisht kanë ndryshime bilaterale në kavitetin oral;
- Pacientët ekskluzivisht me kancer të kokës dhe qafës;
- Pacientët e trajtuar me radioterapi;
- Pacientë pa metastaza shtesë në momentin e trajtimit;

Kriteret e përjashtimit:

- Hipersensitiviteti ndaj Kanoil I;
- Hipersensitiviteti ndaj çdo përbërësi të Kanoil;
- Pacientë-duhanpirës;
- Gratë shtatzëna dhe
- Gratë në laktacion
- Individët që konsumojnë alkool dhe
- Individët që marrin substanca të paligjshme.

Radioterapia është realizuar me aparat LINACK SN356 dhe LINACK SN357, ish 2003, IX 5052 prodhim VARIAN dhe prodhim 2011.

Ndërhyrjet duke përfshirë vlerësimin klinik dhe matjet për objektivitet më të madh u kryen nga vetëm një terapist. Grupi i studimit përbëhet nga ndryshime bilaterale dhe leziona në 25 individë të cilët formuan dy grupe:

- Grupi i studimit (njëra anë e të njëjtit individ) - ndryshime dhe leziona nga 25 pacientë (subjekte), të cilët janë trajtuar me Kanoil dhe
- Grupi i ekzaminuar - ndryshime dhe leziona në të njëjtin fluks prej 25 pacientësh (subjekte), të cilët nuk janë trajtuar lokalisht (ana tjetër e të njëjtit individ), dhe janë gjithashtu një grup kontrolli.

Kanoil që është përdorur është vaj kanabisi 7% CBD (700mg CBD/10 ml), produkt i Replek Farm, Shkup, Republika e Maqedonisë me numër dhe datë të regjistrimit në Regjistrin e produkteve kufitare 11-5637/2 nga 06. /09/2016. Shumica e barnatoreve në Maqedoni furnizohen me këtë preparat dhe me kërkesë të pacientëve pa recetë të mjekut.

Vlerësimi i dhimbjes realizohet duke përdorur shkallën VAS (Visual Analogue Scale). VAS - shkalla është 10 njësi e gjatë, nga 0 në 10, në të cilën midis shenjave 0 - pa dhimbje - dhe 10 - dhimbje më e keqe e mundshme - është e mundur të regjistrohet dhimbja e përjetuar nga pacienti në të gjitha fazat e ekzaminimit. Procedura e regjistrimit të dhimbjes është marrë nga studimi i Hell-

ized patients are usually treated). This study belongs to the split-mouth study group.

The selection of patients is limited by respecting the criteria for inclusion and exclusion from the study.

Entry criteria:

- Patients who objectively have bilateral changes in the oral cavity;
- Patients exclusively with head and neck cancers;
- Patients treated with radiotherapy;
- Patients without additional metastases at the time of treatment;

Exclusion criteria:

- Hypersensitivity to Kanoil I;
- Hypersensitivity to any ingredient of Kanoil ;
- Patients-smokers;
- Pregnant women and
- Lactating women
- Individuals who consume alcohol and
- Individuals receiving illicit substances.

The radiotherapy was carried out with a LINACK SN356 and LINACK SN357 device, ex 2003, IX 5052 manufactured by VARIAN and manufactured in 2011. Interventions including clinical assessment and measurements for greater objectivity were carried out by only one therapist. The study group consists of bilateral changes and lesions in 25 individuals who formed two groups:

- Study group (one side of the same individual) - changes and lesions from 25 patients (subjects), who were treated with Kanoil and
- Examined group - changes and lesions in the same flow of 25 patients (subjects), who were not treated locally (other side of the same individual), and are also a control group.

The canoil that is used is 7% CBD Hemp oil (700mg CBD/10 ml), a product of Replek Farm, Skopje, Republic of Macedonia with the number and date of entry in the Register of Border Products 11-5637/2 from 06/09/2016. Most of the pharmacies in Macedonia are supplied with the preparation and it is freely dispensed at the request of patients without a doctor's prescription.

Assessment of pain is realized using the VAS scale (Visual Analogue Scale). VAS - the scale is 10 units long, from 0 to 10, on which between the marks 0 - no pain - and 10 - the worst possible pain - it is possible to record the pain experienced by the examined patient in all stages of the examination. The pain registration procedure was taken from Heller's study.¹⁶ Measure-



er-it.¹⁶ Matja e intensitetit të dhimbjes u monitorua dhe u vlerësua në ekzaminimin e parë, pas 10 ditësh dhe 1 muaj trajtim, në të dyja anët e trajtuara me dhe pa Kanoil.

REZULTATET

Analiza e shpërndarjes së frekuencës për dhimbjen e gojës në tre kohët e matjes në grupet e studimit dhe të kontrollit tregoi kombinime të shpërndarjeve të rregullta dhe të parregullta të frekuencës përkatësisht për: Shapiro-Wilk $W=0.8354$; $p=0.0009$ kundrejt Shapiro-Wilk $W=0.8355$; $p=0.0009$ për kohën zero, Shapiro-Wilk $W=0.9258$; $p=0.0696$ kundrejt Shapiro-Wilk $W=0.8481$; $p=0.0016$ për 10 ditë dhe Shapiro-Wilk $W=0.9427$; $p=0.1713$ kundrejt Shapiro-Wilk $W=0.9314$; $p=0.0936$ në 1 muaj. Në analiza të mëtejshme janë aplikuar teste të përshtatshme statistikore.

Tabela 1. Analiza e intensitetit të dhimbjes orale ndërmjet grupeve - koha zero

| Intensiteti i dhimbjes | Grupi | Numer (N) | Mean Rank | Sum of Ranks | Mann-Whitney U test |
|------------------------|---------------|-----------|-----------|--------------|---------------------|
| Zero koha | Të ekzaminuar | 25 | 25,10 | 637,50 | Z=0,000; p=1,000 |
| | Kontrolle | 25 | 25,10 | 637,50 | |

*domethënës për $p<0.05$

Analiza e intensitetit të dhimbjes së gojës tregoi se në kohën zero për $p>0.05$, nuk kishte dallim domethënës midis grupeve (të ekzaminuara dhe të kontrollit) (Tabela 1). Në grupin e ekzaminuar, në tre kohët e matjes (zero, 10 ditë dhe 1 muaj), u vu re një rënie e vlerës mesatare të intensitetit të dhimbjes në gojë dhe më pas arriti në $8,5\pm 1,5$ kundrejt $7,2\pm 1,9$ kundrejt $4,1\pm 1,9$. Në 50% të të anketuarve, intensiteti i dhimbjes në gojë ishte ≤ 9 në kohën zero për mesataren (IQR)=9 (7-10); për 10 ditë ≤ 7 për mesataren (IQR)=7 (6-8.5) dhe për 1 muaj ≤ 4 për mesataren (IQR)=4 (3-5.5). Krahasimi i intensitetit të dhimbjes së gojës ndërmjet tre kohëve të matjes në grupin e ekzaminuar, për $p<0.05$, tregoi një ndryshim domethënës (Testi Friedman: $N=20$; Chi-Square=44.863; $df=2$; $p=0.00001$) (Tabela 2).

Dhe në grupin kontrollues, në tre kohët e matjes, u vu re një ulje e dhimbjes mesatare në gojë dhe më pas ishte $8,5\pm 1,5$ kundrejt $8,4\pm 1,5$ kundrejt $6,4\pm 2,3$. Në 50% të të anketuarve, intensiteti i dhimbjes në gojë është për kohë zero ≤ 9 për mesataren (IQR)=9 (7-10); për 10 ditë ≤ 8 për mesataren (IQR)=8 (8-10) dhe për 1 muaj ≤ 7 për mesataren (IQR)=7 (5-8.5). Krahasimi i intensitetit të dhimbjes së gojës midis tre kohëve të matjes në grupin CONTROL, për $p<0.05$, tregoi një

ment of pain intensity was monitored and evaluated at the first examination, after 10 days and 1 week of treatment, on both treated sides with and without Kanoil.

RESULTS

Analysis of the frequency distribution for mouth pain at the three measurement times in the study and control groups indicated combinations of regular and irregular frequency distributions respectively for: Shapiro-Wilk $W=0.8354$; $p=0.0009$ vs. Shapiro-Wilk $W=0.8355$; $p=0.0009$ for zero time, Shapiro-Wilk $W=0.9258$; $p=0.0696$ vs. Shapiro-Wilk $W=0.8481$; $p=0.0016$ for 10 days and Shapiro-Wilk $W=0.9427$; $p=0.1713$ vs. Shapiro-Wilk $W=0.9314$; $p=0.0936$ at 1 month. Appropriate statistical tests were applied in further analysis.

Table 1. Analysis of oral pain intensity between groups - zero time

| Intensity of the mouth pain | Group | Number (N) | Mean Rank | Sum of Ranks | Mann-Whitney U test |
|-----------------------------|----------|------------|-----------|--------------|---------------------|
| Zero time | Examined | 25 | 25,10 | 637,50 | Z=0,000; p=1,000 |
| | Control | 25 | 25,10 | 637,50 | |

*significant at $p<0.05$

The analysis of the intensity of mouth pain indicated that at zero time for $p>0.05$, there was no significant difference between the groups (examined and control) (Table 1). In the EXAMINED group, in the three measurement times (zero, 10 days and 1 month), a decrease in the average value of the intensity of the pain in the mouth was observed and it subsequently amounted to 8.5 ± 1.5 vs. 7.2 ± 1.9 vs. 4.1 ± 1.9 . In 50% of the respondents, the intensity of pain in the mouth was ≤ 9 at zero time for Median (IQR)=9 (7-10); for 10 days ≤ 7 for Median (IQR)=7 (6-8.5) and for 1 month ≤ 4 for Median (IQR)=4 (3-5.5). The comparison of the intensity of mouth pain between the three measurement times in the EXAMINED group, for $p<0.05$, indicated a significant difference (Friedman Test: $N=20$; Chi-Square=44.863; $df=2$; $p=0.00001$) (Table 2).

And in the CONTROL group, in the three measurement times, a decrease in the average pain in the mouth was observed and it was subsequently 8.5 ± 1.5 vs. 8.4 ± 1.5 vs. 6.4 ± 2.3 . In 50% of the respondents, the intensity of pain in the mouth, is for zero time ≤ 9 for Median (IQR)=9 (7-10); for 10 days ≤ 8 for Median (IQR)=8 (8-10) and for 1 month ≤ 7 for Median (IQR)=7 (5-8.5). The comparison of the intensity of mouth pain



ndryshim domethënës (Testi Friedman: N=20; Chi-Square=33.566; df=2; p=0.00001) (Tabela 2 dhe Grafiku 1).

Tabela 2. Analiza e intensitetit të dhimbjes së gojës sipas grupeve në tre periudha (kohë)

| Intensiteti i dhimbjes | Number (N) | Percent (Mean) | Standard deviation (Std. Dev.) | minimum (Min) | maximum (Max) | Percentiles | | | |
|--|------------|----------------|--------------------------------|---------------|---------------|-------------|---------------|------|-----|
| | | | | | | 25th | 50th (Median) | 75th | |
| Friedman Test: N=25; Chi-Square=44,863; df=2; p=0,00001* | | | | | | | | | |
| EG | 0-koha | 25 | 8,48 | 1,51 | 6 | 10 | 7 | 9 | 10 |
| | 10-ditë | 25 | 7,24 | 1,89 | 2 | 10 | 6 | 7 | 8,5 |
| | 1-muaj | 25 | 4,12 | 1,88 | 0 | 8 | 3 | 4 | 5,5 |
| Friedman Test: N=25; Chi-Square=33,566; df=2; p=0,00001* | | | | | | | | | |
| CG | 0-koha | 25 | 8,48 | 1,50 | 6 | 10 | 7 | 9 | 10 |
| | 10-ditë | 25 | 8,44 | 1,53 | 4 | 10 | 8 | 8 | 10 |
| | 1-muaj | 25 | 6,40 | 2,33 | 0 | 10 | 5 | 7 | 8,5 |

*domethënëse për p<0.05 1EG-examined group; 2CG-control group

Përveç kësaj, një analizë Post Hoc Test u aplikua në grupet të dy grupet për të përcaktuar rëndësinë e ndryshimeve midis intensitetit të dhimbjes së gojës në tre kohët e matjes. Dallimet në tre kombinime (0/10 ditë; 0/1 muaj; 10 ditë/1 muaj) u analizuan me testin e Wilcoxon. Për të shmangur gabimin e tipit 1, sipas korigjimit Bonferroni, për interpretimin e rezultateve të fituara u pranua niveli i rëndësisë p<0.02 (Tabela 3).

Tabela 3. Testi Wilcoxon për krahasimin e intensitetit të dhimbjes së gojës individualisht në grupin e studimit dhe të kontrollit në tre herë

| Wilcoxon Signed Ranks Test | | 10 ditë / zero | 1 muaj / zero | 1 muaj / 10 ditë |
|----------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| EG | Z | (3,186) ^b | (4,396) ^b | (4,408) ^b |
| | Asymp. Sig. (2-tailed) | 0,001* | 0,0001* | 0,0001* |
| CG | Z | (1,20) ^b | (4,014) ^b | (4,274) ^b |
| | Asymp. Sig. (2-tailed) | 0,904 | 0,0001* | 0,0001* |

*sipas Bonferroni korigjimi është domethënës për p<0.02

b. bazuar në gradat pozitive c. bazuar në gradat negative

Në grupin e egzaminuar me Kanoil, për p<0.02, një ndryshim domethënës në intensitetin e dhimbjes së gojës u përcaktua nga testin Wilcoxon midis të tre kombinimeve të analizuar të matjeve për ndjekjen: a) 10 ditë/zero. për Z=3,186; p=0.0001; b) 1 muaj/ zero për Z=4.396; p=0.0001; dhe c) 1 muaj/ 10 ditë për Z=4.408; p=0.0001 përveç një uljeje të ndjeshme të dhimbjes nga koha zero në 1 muaj ose intensitetit dukshëm më të ulët të dhimbjes pas 1 muaji (Tabela 3 dhe Grafiku 1).

between the three measurement times in the CONTROL group, for p<0.05, indicated a significant difference (Friedman Test: N=20; Chi-Square=33.566; df=2; p=0.00001) (Table 2 and Graph 1).

Table 2. Analysis of mouth pain intensity according to groups at three periods (times)

| Intensity of the mouth pain | Number (N) | Percent (Mean) | Standard deviation (Std. Dev.) | minimum (Min) | maximum (Max) | Percentiles | | | |
|--|------------|----------------|--------------------------------|---------------|---------------|-------------|---------------|------|-----|
| | | | | | | 25th | 50th (Median) | 75th | |
| Friedman Test: N=25; Chi-Square=44,863; df=2; p=0,00001* | | | | | | | | | |
| EG | 0-time | 25 | 8,48 | 1,51 | 6 | 10 | 7 | 9 | 10 |
| | 10-days | 25 | 7,24 | 1,89 | 2 | 10 | 6 | 7 | 8,5 |
| | 1-month | 25 | 4,12 | 1,88 | 0 | 8 | 3 | 4 | 5,5 |
| Friedman Test: N=25; Chi-Square=33,566; df=2; p=0,00001* | | | | | | | | | |
| CG | 0-time | 25 | 8,48 | 1,50 | 6 | 10 | 7 | 9 | 10 |
| | 10-days | 25 | 8,44 | 1,53 | 4 | 10 | 8 | 8 | 10 |
| | 1-month | 25 | 6,40 | 2,33 | 0 | 10 | 5 | 7 | 8,5 |

*significant for p<0.05 1EG-examined group; 2CG-control group

In addition, a Post Hoc Test analysis was applied in the EXAMINED and CONTROL groups to determine the significance of the differences between the mouth pain intensity at the three measurement times. The differences in three combinations (0/10 days; 0/1 month; 10 days/1 month) were analyzed by Wilcoxon signed rank test. In order to avoid Type 1 error, according to the Bonferroni correction, for the interpretation of the obtained results, a significance level of p<0.02 was accepted (Table 3).

Table 3. Wilcoxon signed rank test of comparison of mouth pain intensity individually in the study and control group at three times

| Wilcoxon Signed Ranks Test | | 10 days / zero | 1 month / zero | 1 month / 10 days |
|----------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| EG | Z | (3,186) ^b | (4,396) ^b | (4,408) ^b |
| | Asymp. Sig. (2-tailed) | 0,001* | 0,0001* | 0,0001* |
| CG | Z | (1,20) ^b | (4,014) ^b | (4,274) ^b |
| | Asymp. Sig. (2-tailed) | 0,904 | 0,0001* | 0,0001* |

*according to Bonferroni correction significant for p<0.02

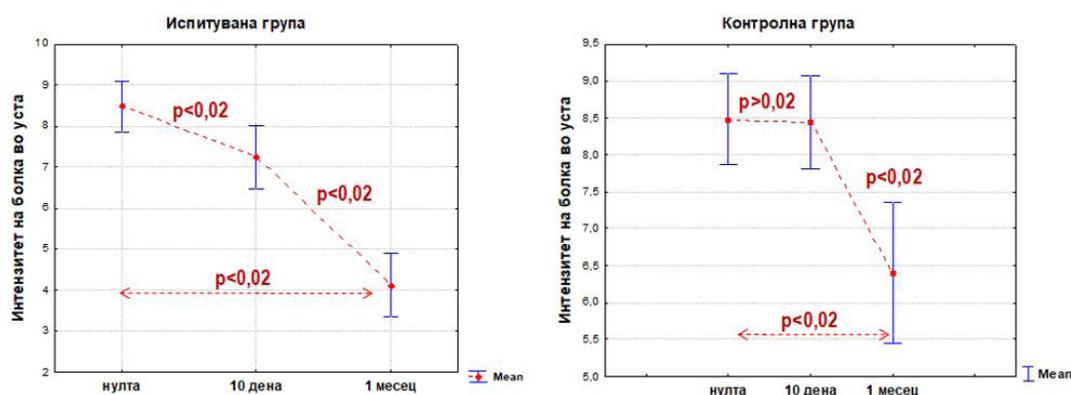
b. based on positive ranks c. based on negative ranks

In the EXAMINED group with Kanoil, for p<0.02, a significant difference in the intensity of pain in the mouth was determined by the Wilcoxon Signed Ranks Test between all three analyzed combinations of measurements for the follow-up: a) 10 days/zero for Z=3.186; p=0.0001; b) 1 month/ zero for Z=4.396; p=0.0001; and c) 1 month/ 10 days for Z=4.408; p=0.0001 in addition to a significant decrease in pain from zero time to 1 month or significantly lowest pain intensity after 1 month (Table 3 and Graph 1).



Grafiku 1. Krahasimi i intensitetit mesatar të dhimbjes së gojës në të tre kohët individualisht në grupin e ekzaminuar dhe atë të kontrollit /

Graph 1. Comparison of average intensity of mouth pain in three times individually in the examined and control group



Në grupin kontrollues pa Kanoil, për $p < 0.02$, një ndryshim domethënës në intensitetin e dhimbjes në gojë u përcaktua nga testi Wilcoxon midis dy nga tre kombinimet e kohërave të matjes, përkatësisht për: a) 1 muaj/ zero - $Z = 4.014$; $p = 0.0001$; dhe b) 1 muaj/ 10 ditë - $Z = 4.274$; $p = 0.0001$ në të dyja përveç intensitetit dukshëm më të ulët të dhimbjes në gojë pas 1 muaji. Gjatë krahasimit 10 ditë/zero, në grupin kontrollues, për $p > 0.02$, nuk u përcaktua ndonjë ndryshim domethënës në intensitetin e dhimbjes së gojës (Tabela 3 dhe Grafiku 1).

In the CONTROL group without Kanoil, for $p < 0.02$, a significant difference in the intensity of pain in the mouth was determined by the Wilcoxon Signed Ranks Test between two of three combinations of measurement times, namely for: a) 1 month/ zero - $Z = 4.014$; $p = 0.0001$; and b) 1 month/ 10 days - $Z = 4.274$; $p = 0.0001$ in both in addition to the significantly lowest intensity of pain in the mouth after 1 month. During the comparison of 10 days/zero, in the CONTROL group, for $p > 0.02$, no significant difference in the intensity of mouth pain was determined (Table 3 and Graph 1).

Tabela 4. Krahasimi i forcës së dhimbjes së gojës midis grupit të egzaminues dhe atij të kontrollit në dy kohë

| Mann-Whitney U Test | 10 ditë 'EG/CG | 1muaj 'EG/CG |
|---------------------|----------------|--------------|
| Mann-Whitney U | 185,000 | 128,500 |
| Z | (2,525) | (3,603) |
| Asymp.Sig(2-tailed) | 0,012* | 0,0001* |

*domethënëse për $p < 0.05$ IIG-EG; 2CG;

Table 4. Comparison of strength of mouth pain between tested and control group at two times

| Mann-Whitney U Test | 10 days 'EG/CG | 1month 'EG/CG |
|---------------------|----------------|---------------|
| Mann-Whitney U | 185,000 | 128,500 |
| Z | (2,525) | (3,603) |
| Asymp.Sig(2-tailed) | 0,012* | 0,0001* |

*significant for $p < 0.05$ IIG-examined group; 2KG-control group;

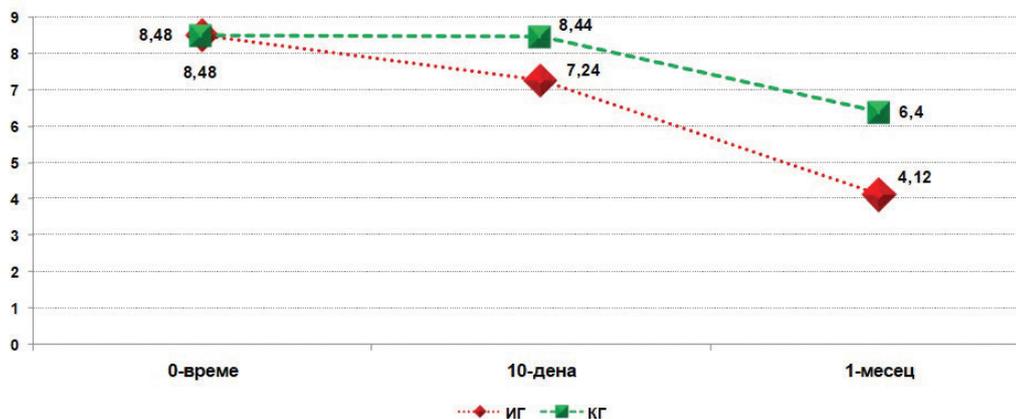
Krahasimi i intensitetit të dhimbjes është bërë ndërmjet grupeve EG dhe CG në kohën e dytë dhe të tretë të matjes (10 ditë dhe 1 muaj). Për $p < 0.05$, u përcaktua një ndryshim domethënës në të dyja kohët e matjes, përveç një intensiteti dukshëm më të ulët të dhimbjes në gojë në grupin e egzaminuar krahasuar me atë të kontrollit për Mann-Whitney U Test: $Z = 2.525$; $p = 0.012$ pas 10 ditësh dhe Mann-Whitney U Test: $Z = 3.603$; $p = 0.0001$ pas 1 muaji (Tabela 4 dhe Grafiku 1).

A comparison of pain intensity was made between the EXAMINED and CONTROL groups in the second and third time of measurement (10 days and 1 month). For $p < 0.05$, a significant difference was determined in both measurement times, in addition to a significantly lower intensity of pain in the mouth in the EXAMINED group compared to the CONTROL one for Mann-Whitney U Test: $Z = 2.525$; $p = 0.012$ after 10 days and Mann-Whitney U Test: $Z = 3.603$; $p = 0.0001$ after 1 month (Table 4 and Graph 1).



Grafiku 2. Krahasimi i intensitetit mesatar të dhimbjes në gojë ndërmjet grupit të ekzaminuar dhe grupit të kontrollit në tre kohë

Graph 2. Comparison of the average intensity of pain in the mouth between examined and control group at three times



DISKUTIM

Mukoziti oral është një pasojë e zakonshme e radioterapisë tek pacientët me kancer të kokës dhe qafës. IMRT moderne redukton pasojat e rrezatimit në një masë të caktuar, domethënë lehtëson simptomat e MO. Në shumicën e pacientëve, terapistët shpjegojnë dukuritë negative të trajtimit, udhëzohen të kryejnë trajnime për ruajtjen e rregullt dhe korrekte të higjienës orale, aplikimin e një diete të lehtë për të lehtësuar pasojat dhe dëmtimet e mukozës së gojës. Megjithatë, duhet ditur se çfarëdo që të bëhet, shfaqja e MO gjatë radioterapisë nuk mund të parandalohet.¹⁷ Serioziteti, ashpërsia e pasqyrës klinike, ecuria dhe prognoza e MO është e lidhur me dozën e rrezatimit. Një dozë më e lartë rrezatimi shkakton një pamje klinike më të vështirë të MO. Ndër simptomat dominuese është hiperemia e mukozës së gojës, edema, erozioni dhe ulçera, depapilimi i gjuhës, eritema, dhimbje, gëlltitje e vështirë.¹⁸

Ne regjistruam dhe analizuam dhimbjen gjatë hulumtimit tonë. Në fillim ose para fillimit të trajtimit – koha zero, 10 ditë pas trajtimit dhe 1 muaj pas trajtimit të anës së ekzaminuar dhe të kontrollit. Kemi trajtuar anën e ekzaminuar të zgavrës së gojës me vaj kanabisi, ndërsa ana e kontrollit nuk është trajtuar.

Në analizën lidhur me dhimbjen, janë përfshirë dhe analizuar tre intervale kohore, 0, 10 ditë dhe 1 muaj pas trajtimit. Analiza e dhimbjes në gojë të anës së ekzaminuar në të gjitha fazat e ekzaminuara tregoi një ulje të intensitetit të dhimbjes te pacientët, pala e të cilëve është trajtuar me vaj kanabisi (Kanoil). Gjatë krahasimit të gjetjeve të arritura, u regjistrua një ndry-

DISCUSSION

Oral mucositis is a common consequence of radiotherapy at head and neck cancer patients. Modern IMRT reduces the consequences of radiation to a certain extent, that is, alleviates the symptoms of OM. In majority of patients, the therapists explain the negative phenomena of the treatment, they are instructed to carry out training to maintain regular and correct oral hygiene, the application of a light diet in order to ease the consequences and damage of the oral mucosa. However, it should be known that no matter what is done, the occurrence of OM during radiotherapy cannot be prevented.¹⁷ The seriousness, severity of the clinical picture, the course and prognosis of OM is related to the radiation dose. A higher dose of radiation induces a worse clinical picture of OM. Among the predominant symptoms is hyperemia of the oral mucosa, edema, erosions and ulcerations, depapilation of the tongue, erythema, pain, difficult swallowin.¹⁸

We recorded and analyzed the pain during our research. At the very beginning or before the start of the treatment – zero time, 10 days after the treatment and 1 month after the treatment of the examined and control side. We treated the examined side of the oral cavity with cannabis oil, while the control side was not treated.

In the analysis related to the pain, three time intervals, 0, 10 days and 1 month after treatment, were included and analyzed. The analysis of pain in the mouth of the examined side in all examined stages indicated a decrease in the intensity of pain in patients whose side



shim domethënës. Intensiteti më i ulët i dhimbjes është regjistruar pas një muaji të trajtimit. Paralelja e tërhequr ndërmjet anës së ekzaminuar dhe asaj të kontrollit tregon më pak dhimbje në grupin e ekzaminuar.

Në literaturë kemi hasur në disa raporte që tregojnë rezultate pozitive prej kanabinoideve, të cilat i referohen efekteve pozitive kundër dhimbjes dhe janë në mbështetje të rezultateve të fituara në punimin tonë.¹⁹ Në studimin që u krye mbi pacientët me kancer,²⁰ rezultatet e arritura treguan efekte pozitive që autorët i interpretuan si rezultat i përbërësve të kanabisit në lidhje me dhimbjen. Pacientët që u trajtuan treguan vlera më të ulëta në krahasim me ata që nuk morën vaj kanabisi si terapi.

Kur përmbledhim të gjithë analizën dhe rezultatet që kemi marrë nga pyetjet që kanë të bëjnë me dhimbjen, diferenca është në favor të një intensiteti të reduktuar në anën e ekzaminuar në krahasim me anën e kontrollit ku ka edhe një reduktim, por me një intensitet dukshëm më të ulët. Vëmendje e veçantë i kushtohet dhimbjes sepse shpesh tek pacientët është simptoma e parë subjektive që tregon se diçka po ndodh. Reduktimi i dhimbjes në anën e ekzaminuar në të gjitha segmentet e këtij blloku besohet të jetë për shkak të efektit të vajit të kanabisit. Receptorët CB1 janë të përqendruar në tru, në CNS dhe janë gjithashtu të pranishëm në nerva. Vaji i kanabisit bllokon transmetimin e impulseve duke frenuar receptorët, pra reduktimin e dhimbjes në anën e ekzaminuar. Në fakt, ky është shpjegimi i dhimbjes së reduktuar në anën e aplikimit të vajit të kanabisit.²¹

Sidoqoftë, qasja dhimbjes është ajo që duhet të ndihmojë efektin terapeutik dhe të jetë një mjet i dobishëm klinik në menaxhimin e dhimbjes. Hulumtimi i dhimbjes gjatë 30 viteve të fundit ka thënë se dhimbja në çdo individ është në CNS. Çdo individ e reflekton atë ndryshe, dhe CNS e njej atë ndryshe. Ekzistojnë gjithashtu studime gjenetike për interpretime të ndryshme dhe nivele të ndryshme dhimbjeje.²²

Rezultatet tona të marra nga studimi i dhimbjes të përmbledhura në tërësi, tregojnë se në analizë në kohën zero, ose para fillimit të trajtimit, niveli i dhimbjes është i barabartë në anën e ekzaminuar dhe ato të kontrollit të gojës. Pas ditës së 10-të të trajtimit, intensiteti i dhimbjes fillon të zvogëlohet dhe pas një muaji ka një ndryshim të konsiderueshëm nga koha zero krahas uljes së intensitetit të dhimbjes në anën e ekzaminuar. Ne besojmë se ky efekt është për shkak të efektit analgjezik të vajit të kanabisit. Komponentet kanabinoide (CBD) veprojnë në mënyrë të pavarur

was treated with cannabis oil (Kanoil). When comparing the achieved findings, a significant difference was recorded. The lowest intensity of pain was registered after one month of treatment. The parallel drawn between the examined and the control side indicates less pain in the examined group.

In the literature, we have come across some reports that show positive results in addition to cannabinoids, which refer to positive effects against pain and are in support of the results obtained in our paper.¹⁹

In the study that was conducted on cancer patients,²⁰ the results achieved indicated positive effects that the authors interpreted as being due to the ingredients of cannabis in relation to pain. Patients who were treated showed lower values compared to those who did not receive cannabis oil as therapy.

When we summarize the whole analysis and the results we obtained from questions related to pain, the difference is in favor of a reduced intensity on the examined side compared to the control side where a reduction is also present, but with an evidently lower intensity. Special attention is paid to pain because often in patients it is the first subjective symptom that indicates that something is happening. Reduction of pain on the examined side in all segments of this block is believed to be due to the effect of cannabis oil. CB1 receptors are concentrated in the brain, in the CNS, and are also present in the nerves. Cannabis oil blocks the transmission of impulses by inhibiting the receptors, hence the reduced pain on the examined side. In fact, this is the explanation for the reduced pain on the side of application of cannabis oil.²¹

However, knowing how to approach the pain is what should aid therapeutic effect and be a useful clinical tool in pain management. Pain research over the past 30 years has said that pain in every individual is in the CNS. Each individual reflects it differently, and the CNS recognizes it differently. There are also genetic studies for different interpretation and different pain level.²²

Our results obtained from the pain study summarized in a whole, show that in the analysis at zero time, or before the start of treatment, equal pain level on the examined and control sides of the mouth. After the 10th day of treatment, the intensity of pain begins to decrease, and after one month there is a significant difference from the zero time in addition to a decrease in the intensity of pain on the examined side. We believe that this effect is due to the analgesic effect of cannabis oil. Cannabinoid compounds (CBD) act independently



dhe dërgojnë sinjale në sistemin endokannabinoid duke kontrolluar dhimbjen duke stabilizuar kështu qelizën nervore. Sistemi endokannabinoid është në fakt një urë lidhëse midis trupit dhe mendjes. Nëpërmjet tij, mekanizmi mund të vëzhgohet dhe shpjegohet si një gjendje e ndërjegjshme që mund të ndikojë në shëndetin ose sëmundjen. Efektet e CBD, komponenti dytësor më i përhapur i kanabisit, në trupin e njeriut janë mjaft komplekse. Ky cannabinoid njihet se vepron drejtpërdrejt ose indirekt në receptorët vaniloidë, receptorë të rëndësishëm për modulimin e dhimbjes. CBD-të vepron drejtpërdrejt në vendin e lëndimit, duke çliruar aktivizues dhe sensorë dhimbjeje nga indit i dëmtuar, në mënyrë që qeliza nervore të stabilizohet më pas, duke parandaluar lirim të substancave pro-inflamatore.²³

Mukoziti është një ndërlikim i rëndë, pasojë e terapisë me rrezatim, dhe për këtë arsye zakonet e jetës së përditshme të pacientëve ndryshojnë me forcë në konotacion negativ. Si mjekë dhe terapistë, ne përkushtohemi të lehtësojmë problemet orale në këtë kategori të rëndë pacientësh. Në fakt, trajtimi i mukozitit duhet të zvogëlojë efektet anësore të terapisë së aplikuar, por edhe të përmirësojë cilësinë e jetës. Në fakt, cilësia e jetës përkufizohet si perceptimi i individit për pozicionin në jetë, në kulturën dhe sistemin e vlerave në të cilin ai jeton për qëllimet, pritjet dhe shqetësimet e tij²⁴, detyra jonë është plotësisht e justifikuar nga aspekti moral, etik dhe social.

Në përgjithësi, një muaj pas fillimit të trajtimit me vaj kanabisi, cilësia e jetës ka rezultuar në uljen e dhimbjes fizike, pas aplikimit të vajit të kanabisit (ana e ekzaminuar). Përdorimi i Kanoil në trajtimin e dhimbjes në mukozitin oral rezulton në efekte klinike terapeutike pozitive në intensitetin dhe kohëzgjatjen e dhimbjes; është i dukshëm korrigjimi efektiv i dhimbjes me mukozitin oral pas aplikimit të vajit të kanabisit. Në mënyrë të përmbledhur, do të konkludojmë se pas 1 muaji të trajtimit me vaj kanabis, kemi arritur një cilësi më të mirë të jetës tek të anketuarit me uljen e dhimbjes fizike. Në fakt, u regjistrua një korrelacion pozitiv midis dhimbjes në mukozitin oral dhe aplikimit të vajit të kanabisit në krahasim me anën ku ky trajtim ka munguar gjatë periudhës kohore të studiuar.

and send signals to the endocannabinoid system controlling pain thereby stabilizing the nerve cell. The endocannabinoid system is actually a bridge between the body and the mind. Through it, the mechanism can be observed and explained as a conscious state that can affect health or disease. The effects of CBD, the most prevalent secondary component of cannabis, on the human body are quite complex. This cannabinoid is known to act directly or indirectly on vanilloid receptors, receptors important for pain modulation. CBDs act directly at the site of injury, releasing activators and pain sensors from the injured tissue, so that the nerve cell is then stabilized, preventing the release of pro-inflammatory substances.²³

Mucositis is a serious complication, a consequence of radiation therapy, and because of this, the daily life habits of patients are forcibly changed in a negative connotation. As doctors and therapists, we are obliged to relieve oral complaints in this serious category of patients. In fact, the treatment of mucositis should reduce the side effects of the applied therapy, but also improve the quality of life. As a matter of fact, the quality of life is defined as the individual's perception of the position in life in the culture and the system of values in which he lives for his goals, expectations and concerns²⁴, our task is fully justified from a moral, ethical and social aspect.

In general, one month after the start of treatment with cannabis oil, the quality of life resulted in a reduction in physical pain, after the application of cannabis oil (examined side). The use of Kanoil in the treatment of pain in oral mucositis results in positive therapeutic clinical effects on the intensity and duration of pain; effective correction of the pain status of oral mucositis after application of cannabis oil is evident.

In summary, we would conclude that after 1 month of the cannabis oil treatment, we achieved a better quality of life in the respondents with reduction of the physical pain. In fact, a positive correlation was recorded between the pain in oral mucositis and the application of cannabis oil compared to the side where this treatment was absent during the investigated period of time.



REFERENCAT

1. Daugelait G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina* 2019, 55, 25; doi:10.3390/medicina55020025
2. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1801–7.
3. Lalla, R.V.; Bowen, J.; Barasch, A.; Elting, L.; Epstein, J.; Keefe, D.M.; McGuire, D.B.; Migliorati, C.; Nicolatou-Galitis, O.; Peterson, D.E.; et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014, 120, 1453–1461. [CrossRef] [PubMed]
4. Erdem, O.; Güngörmüş, Z. The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. *Holist. Nurs. Pract.* 2014, 28, 242–246. [CrossRef]
5. Satheesh Kumar PS, Anita Balan, ArunSankar and Tinky Bose. Radiation Induced Oral Mucositis, *Indian J Palliat Care*. 2009 Jul-Dec; 15(2): 95–102.
6. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15:491–6. [PubMed] [Google Scholar]
7. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106:329–36. [PubMed] [Google Scholar]
8. Kumar SP. Cancer Pain: A Critical Review of Mechanism-based Classification and Physical Therapy Management in Palliative Care. *Indian J Palliat Care* 2011;17:116–26. [Crossref] [PubMed]
9. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:S38–47. [Crossref] [PubMed]
10. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *DtschArzteblInt* 2012;109:495–501. [PubMed]
11. Fankhauser M. Cannabis in der westlichen Medizin Cannabis und Cannabinoide. In: Grotenhermen F, editor. *Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential*. 2nd edition. Göttingen: Hans Huber; 2004. pp. 57–71.
12. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86:1646–1647.
13. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013;33:195–209. [Crossref] [PubMed]

REFERENCES

1. Daugelait G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina* 2019, 55, 25; doi:10.3390/medicina55020025
2. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1801–7.
3. Lalla, R.V.; Bowen, J.; Barasch, A.; Elting, L.; Epstein, J.; Keefe, D.M.; McGuire, D.B.; Migliorati, C.; Nicolatou-Galitis, O.; Peterson, D.E.; et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014, 120, 1453–1461. [CrossRef] [PubMed]
4. Erdem, O.; Güngörmüş, Z. The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. *Holist. Nurs. Pract.* 2014, 28, 242–246. [CrossRef]
5. Satheesh Kumar PS, Anita Balan, ArunSankar and Tinky Bose. Radiation Induced Oral Mucositis, *Indian J Palliat Care*. 2009 Jul-Dec; 15(2): 95–102.
6. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15:491–6. [PubMed] [Google Scholar]
7. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106:329–36. [PubMed] [Google Scholar]
8. Kumar SP. Cancer Pain: A Critical Review of Mechanism-based Classification and Physical Therapy Management in Palliative Care. *Indian J Palliat Care* 2011;17:116–26. [Crossref] [PubMed]
9. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:S38–47. [Crossref] [PubMed]
10. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *DtschArzteblInt* 2012;109:495–501. [PubMed]
11. Fankhauser M. Cannabis in der westlichen Medizin Cannabis und Cannabinoide. In: Grotenhermen F, editor. *Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential*. 2nd edition. Göttingen: Hans Huber; 2004. pp. 57–71.
12. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86:1646–1647.
13. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013;33:195–209. [Crossref] [PubMed]



14. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control *Mol Med Rep* 2016;14:2899-903. (Review). [Crossref] [PubMed]

15. Timothy E. Welty, PharmD, Adrienne Luebke, PharmD, Barry E. Gidal, PharmDCannabidiol: Promise and Pitfalls, *Epilepsy Curr.* 2014 Sep-Oct; 14(5): 250–252.

16. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R3. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain.* 2016 Oct;13:67-75. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012. Epub 2016 Jul 27.

17. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol* 2016; 120: 13–20.

18. Zhang HH, D'Souza WD. A treatment planning method for better management of radiation-induced oral mucositis in locally advanced head and neck cancer. *J Med Phys* 2018; 43: 9–15

19. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD Extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:167–179.

20. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring, *J Support Oncol.* 2008 Mar;6(3):119-24.

21. Tongtong Wang, Jean-Paul Collet, Stan Shapiro, Mark A. Ware, Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review, *CMAJ.* 2008 Jun 17; 178(13): 1669–1678.

22. Seltzer Z, Dorfman R. Identifying genetic and environmental risk factors for chronic orofacial pain syndromes: human models. *J Orofac Pain.* 2004;18:311–7

23. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: Pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367:3353–3363. doi: 10.1098/rstb.2011.0381.

24. WHOQOL-BREF, Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment, Field trial version December 1996; Programme on Mental Health, WHOQOL Group, WHO; Geneva 27 CH 1211, Switzerland

[PubMed]

14. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control *Mol Med Rep* 2016;14:2899-903. (Review). [Crossref] [PubMed]

15. Timothy E. Welty, PharmD, Adrienne Luebke, PharmD, Barry E. Gidal, PharmDCannabidiol: Promise and Pitfalls, *Epilepsy Curr.* 2014 Sep-Oct; 14(5): 250–252.

16. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R3. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain.* 2016 Oct;13:67-75. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012. Epub 2016 Jul 27.

17. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol* 2016; 120: 13–20.

18. Zhang HH, D'Souza WD. A treatment planning method for better management of radiation-induced oral mucositis in locally advanced head and neck cancer. *J Med Phys* 2018; 43: 9–15

19. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD Extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:167–179.

20. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring, *J Support Oncol.* 2008 Mar;6(3):119-24.

21. Tongtong Wang, Jean-Paul Collet, Stan Shapiro, Mark A. Ware, Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review, *CMAJ.* 2008 Jun 17; 178(13): 1669–1678.

22. Seltzer Z, Dorfman R. Identifying genetic and environmental risk factors for chronic orofacial pain syndromes: human models. *J Orofac Pain.* 2004;18:311–7

23. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: Pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367:3353–3363. doi: 10.1098/rstb.2011.0381.

24. WHOQOL-BREF, Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment, Field trial version December 1996; Programme on Mental Health, WHOQOL Group, WHO; Geneva 27 CH 1211, Switzerland