ผลของวุ้นชุ่มปากต่อเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

EFFECTS OF ORAL MOISTURIZING JELLY ON ORAL CANDIDA SPECIES IN POST-RADIOTHERAPY HEAD AND NECK CANCER PATIENTS WITH XEROSTOMIA

สุภณัฏฐ์ ธาราพันธ์

บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2561

ผลของวุ้นชุ่มปากต่อเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

สุภณัฏฐ์ ธาราพันธ์

ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

EFFECTS OF ORAL MOISTURIZING JELLY ON ORAL CANDIDA SPECIES IN POST-RADIOTHERAPY HEAD AND NECK CANCER PATIENTS WITH XEROSTOMIA

SUPANAT TARAPAN

A Thesis Submitted in partial Fulfillment of Requirements

for MASTER OF SCIENCE (Oral and Maxillofacial Sciences)

Faculty of Dentistry Srinakharinwirot University

2018

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

ผลของวุ้นชุ่มปากต่อเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษา ที่มีภาวะปากแห้ง

ของ

สุภณัฏฐ์ ธาราพันธ์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

.....

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อรุณวรรณ หล้าอุบล)

..... ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร.อรนาฎ มาตังคสมบัติ)

..... ประธาน
(รองศาสตราจารย์ ดร.สรสัณห์ รังสิยานนท์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดุลยพร ตราชูธรรม)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภัทรายุ แต่บรรพกุล)

ชื่อเรื่อง	ผลของวุ้นซุ่มปากต่อเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง
ผู้วิจัย	สุภณัฏฐ์ ธาราพันธ์
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2561
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อรุณวรรณ หล้าอุบล

การฉายรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอส่งผลให้เกิดภาวะปากแห้งและเสี่ยงต่อการสะสมของเชื้อราแคนดิดา การใช้วุ้นซุ่มปากสามารถช่วยลดอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง แต่ผลของวุ้นซุ่มปากต่อการสะสมของเชื้อแคนดิดานั้นยังไม่ทราบแน่ชัด การศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาผลของวุ้นซุ่มปากต่ออาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง คุณสมบัติของน้ำลายและชนิดของเชื้อราแคนดิดาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง ระเบียบวิธีวิจัย แบ่งอาสาสมัครในการศึกษาเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม ได้แก่ กลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) เก็บข้อมูลผู้ป่วยก่อนและหลังการทดสอบ 1 เดือน และ 2 เดือน ผลการศึกษาพบเชื้อราแคนดิดาในตัวอย่างจำนวน 63 จาก 72 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 87.5 โดยพบว่าเป็น *C.albicans* ร้อยละ 80.6 และเป็นเชื้อราชนิด Non-*albicans* ร้อยละ 48.6 จากการวิเคราะห์ตัวอย่างกลุ่มทดลอง 30 คนและกลุ่มควบคุม 26 คน พบว่าคะแนนอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้งและค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่ม อัตราการไหลของน้ำลายมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลายเพิ่มขึ้นเฉพาะในกลุ่มทดลองและพบว่ามีการลดลงของเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด และเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* เล็กน้อยทั้งสองกลุ่ม แต่จำนวนของเชื้อราแคนดิดาลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มทดลองที่ระยะเวลา 2 เดือน อย่างไรก็ตามไม่พบปัจจัยที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม การศึกษานี้สรุปได้ว่า เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* พบได้มากในผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งหลังได้รับรังสีรักษา และวุ้นซุ่มปากสามารถช่วยให้อาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้งรวมถึงคุณสมบัติของน้ำลายให้ดีขึ้นและลดจำนวนเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ซึ่งประสิทธิภาพของวุ้นซุ่มปากน่าจะใกล้เคียงหรือเทียบเท่า GC dry mouth gel

Title	EFFECTS OF ORAL MOISTURIZING JELLY ON ORAL CANDIDA SPECIES IN POST-RADIOTHERAPY HEAD AND NECK CANCER PATIENTS WITH XEROSTOMIA
Author	SUPANAT TARAPAN
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2018
Thesis Advisor	Assistant Professor Aroonwan Lam - Ubol , Ph.D.

Head and neck radiotherapy (RT) leads to hyposalivation and *Candida* colonization. Oral Moisturizing Jelly (OMJ) was shown to improve the signs and symptoms of hyposalivation. The effects of OMJ on *Candida* colonization are unknown. Objectives: To evaluate effects of OMJ on hyposalivation signs and symptoms, saliva properties and *Candida* colonization in xerostomic post-RT head and neck cancer (HNC) patients. Methods: The subjects were randomized into test (OMJ) and control (GC dry mouth gel) groups. The data were collected at the baseline and at one and two months. Results: *Candida* colonization was detected in 87.5% of the subjects, 80.6% revealed C.*albicans* and 48.6% non-*albicans* species (NACS). Finally, thirty subjects in the test group and twenty six subjects in the control group were included for analysis. The subjective, objective dry mouth scores and saliva pH significantly improved in both groups. Both groups showed increased salivary flow rates and slightly decreased *Candida* multispecies and NACS. Buffering capacity and *Candida* counts significantly improved only in the test group. Conclusion. NACS were colonized in xerostomic post-RT HNC patients. OMJ improves hyposalivation signs and symptoms, saliva properties and *Candida* counts. The results suggest that OMJ is comparable to GC dry mouth gel and can be used as oral lubricant.

Keyword : Xerostomia, Oral Candida Species, Oral Moisturizing Jelly, Head and Neck Cancer, Post Radiotherapy

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำปริญญานิพนธ์ขอขอบพระคุณผู้ให้ความอนุเคราะห์ทุกท่านที่ช่วยให้ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้จะสำเร็จลุล่วงด้วยดี อันมีรายนามดังต่อไปนี้

ผศ.ดร.ทพญ.อรุณวรรณ หล้าอุบล อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์หลักที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีในทุก ๆ ด้าน ตั้งแต่การกำหนดหัวข้อปริญญานิพนธ์ การวางแผนงาน การเก็บตัวอย่างที่ใช้ศึกษา การวิเคราะห์ข้อมูล รวมทั้งได้แนะนำวิธีการเขียนเล่มปริญญานิพนธ์ และช่วยตรวจทานในทุกขั้นตอน รวมทั้งยังคอยให้กำลังใจในการทำงานเสมอมา

รศ.ดร.ทพญ.อรนาฏ มาตังคสมบัติ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ให้ความอนุเคราะห์ในการอำนวยความสะดวกในการขอใช้ห้องปฏิบัติการที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทั้งยังให้คำแนะนำในด้านการวิจัย วิธีการจำแนกชนิดของเชื้อและการวิเคราะห์ข้อมูล

ผศ.ดร.ทพญ.ดุลยพร อาจารย์ประจำสถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดลที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการวิเคราะห์ข้อมูล และอำนวยความสะดวกในการใช้ห้องปฏิบัติการที่สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

พี่สุรีพร ม่วงสวัสดิ์ (พี่สุ) นักวิทยาศาสตร์ ประจำภาควิชาจุลชีววิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่สอนและให้คำแนะนำในการจำแนกชนิดของเชื้อ และการใช้อุปกรณ์ต่างๆ ในห้องปฏิบัติการ รวมทั้งจัดหาสารเคมีต่างๆ ที่จำเป็นต่อการวิจัย

มูลนิธิทันตนวัตกรรมในพระบรมราชูปถัมภ์ หน่วยทันตกรรมพระราชทานในพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว และคณะทันตแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ช่วยอนุเคราะห์สนับสนุนทุนวิจัยสำหรับงานวิจัยนี้

ผศ.ดร.ทพ.วรรณธนะ สัตตบรรณศุข, อ.ดร.ทพญ.สินีภัทร์ ตลึงจิตร, พี่อุตมาพร บุญทรง (พี่พร) และทันตแพทย์และเจ้าหน้าที่แผนกทันตกรรม โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ผู้ร่วมเก็บข้อมูลและให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณครอบครัวที่เป็นกำลังใจสำคัญในการเรียนและการทำปริญญานิพนธ์ฉบับนี้

สุภณัฏฐ์ ธาราพันธ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ญ

สารบัญรูปภาพ ..... ฏ

บทที่ 1 บทนำ 1

ภูมิหลัง 1

ความมุ่งหมายของงานวิจัย 3

ความสำคัญของการวิจัย 3

ขอบเขตของการวิจัย 3

ประชากรที่ใช้ในการวิจัย 4

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย 4

ตัวแปรที่ศึกษา 4

กรอบแนวคิดในงานวิจัย 5

สมมุติฐานในการวิจัย 6

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 7

มะเร็งศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer) 7

ผลของการรักษามะเร็งต่อสภาวะช่องปาก 8

ภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย (Hyposalivation) และอาการปากแห้ง (Xerostomia) 11

การรักษาภาวะปากแห้ง สารเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปากหรือน้ำลายเทียม 14
การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis) 18
การแยกและจำแนกเชื้อราแคนดิดาจากภายในช่องปาก 25
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 28
การขอพิจารณาจริยธรรมในการทำวิจัย 28
การกำหนดประชากรและการเลือกกลุ่มตัวอย่าง 28
ประชากร 28
การกำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (Sample size) 28
เกณฑ์การรับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) 29
เกณฑ์การไม่รับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Exclusion criteria) 29
วัสดุอุปกรณ์ 29
การเก็บรวบรวมข้อมูล 30
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล 37
บทที่ 4 ผลการดำเนินงานวิจัย 39
ข้อมูลประชากรศึกษา 39
ชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบในกลุ่มประชากร 44
ปัจจัยที่มีผลต่อการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่สะสมในช่องปาก 45
ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก 53
ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ในกลุ่มประชากรศึกษา 55
การเปรียบเทียบประสิทธิผลของวุ้นชุ่มปากและ GC dry mouth gel ที่มีต่ออาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ปริมาณและคุณภาพของน้ำลาย และจำนวนและชนิดของเชื้อราแคนดิดา 60
ผลต่อคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) 63

ผลต่อคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) 64
ผลต่ออัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) 66
ผลต่อค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) 67
ผลต่อค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) 69
ผลต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก (logCFU) 71
ผลต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก (%baseline logCFU) 72
ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Candida counts) 72
ผลต่อชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Candida species) 73
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ 78
สรุปผลการวิจัย 78
อภิปรายผลการวิจัย 80
ข้อเสนอแนะ 88
บรรณานุกรม 89
ภาคผนวก 90
ประวัติผู้เขียน 98

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 ระดับความรุนแรงของภาวะอักเสบของเยื่อบุช่องปาก (Oral mucositis) ตามลักษณะทางคลินิกที่พบและความสามารถในการรับประทานอาหารขององค์การอนามัยโลก (WHO) 10

ตาราง 2 แสดงคำถามเพื่อประเมินอาการของภาวะปากแห้ง 12

ตาราง 3 อาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective signs of dry mouth) 13

ตาราง 4 เปรียบเทียบส่วนประกอบของวุ้นชุ่มปากและสารหล่อลื่นช่องปากชนิดเจลที่นำเข้าจากต่างประเทศ (GC dry mouth gel) 18

ตาราง 5 อัตราการพบเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 21

ตาราง 6 แสดงค่าความเป็นกรด-ด่างของ (Saliva pH) และระดับความเป็นกรดของน้ำลาย 32

ตาราง 7 การประเมินค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลายด้วย Ericson method (Buffering capacity) 32

ตาราง 8 ชนิดของสารเคมีและปริมาตรที่ใช้ในปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส 35

ตาราง 9 สายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดา ไพรเมอร์ที่ใช้ ลำดับของคู่เบสและจำนวนคู่เบส 36

ตาราง 10 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง 41

ตาราง 11 อาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ปริมาณและคุณภาพของน้ำลายในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง 43

ตาราง 12 ความชุกของเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์ต่าง ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง 44

ตาราง 13 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับความชุกของเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ในช่องปาก 47

ตาราง 14 ปัจจัยคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลายและอัตราการไหลของน้ำลาย ในกลุ่มตัวอย่างที่พบและไม่พบเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ 51

ตาราง 15 ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (logCFU) ในกลุ่มตัวอย่างที่พบเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* carriers) 54

ตาราง 16 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel)..... 62

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพประกอบ 1 กรอบแนวคิดในงานวิจัย 5

ภาพประกอบ 2 ขั้นตอนการควบคุมอุณหภูมิระหว่างปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส 35

ภาพประกอบ 3 ขั้นตอนการจำแนกเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ 37

ภาพประกอบ 4 โคโลนีของเชื้อราแคนดิดาบนอาหารเลี้ยงเชื้อ CHROMagar Candida (ซ้าย) และบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud dextrose agar (ขวา) 45

ภาพประกอบ 5 แสดงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) กับปริมาณของเชื้อราในช่องปาก (logCFU) 57

ภาพประกอบ 6 แสดงความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) กับปริมาณเชื้อราในช่องปาก (logCFU) 58

ภาพประกอบ 7 แสดงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) กับอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้น (Stimulated salivary flow rate, µl/min) 59

ภาพประกอบ 8 แสดงแผนผังการแบ่งกลุ่มประชากรเป็นกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) 61

ภาพประกอบ 9 แสดงคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน 63

ภาพประกอบ 10 แสดงคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน 65

ภาพประกอบ 11 แสดงอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้น (Stimulated salivary flow rate) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน 66

ภาพประกอบ 12 แสดงค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน 68

ภาพประกอบ 13 แสดงค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน 70

ภาพประกอบ 14 แสดงปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปาก (logCFU) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน 71

ภาพประกอบ 15 แสดงปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปาก (%baseline logCFU) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน ... 72

ภาพประกอบ 16 ความชุกของเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ในช่องปากของอาสาสมัครในกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) 75

ภาพประกอบ 17 ความชุกของเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ในช่องปากของอาสาสมัครในกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) 76

ภาพประกอบ 18 จำนวนสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดา (Candida species) ของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมที่ เริ่มต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน 77

บทที่ 1
บทนำ

ภูมิหลัง

มะเร็งศีรษะและลำคอเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นในประเทศไทย จากฐานข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าในปี 2558 ผู้ป่วยกว่า 299 คน ในประเทศไทย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งศีรษะและลำคอ กลุ่มของมะเร็งชนิดนี้มีต้นกำเนิดมาจากส่วนบนของระบบทางเดินอาหารหรือระบบทางเดินหายใจ เช่น ริมฝีปาก ช่องปาก โพรงจมูก โพรงอากาศรอบจมูก คอหอยและกล่องเสียง โดยพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของมะเร็งศีรษะและลำคอ เป็นชนิดที่กำเนิดจากเยื่อบุผิวที่เรียกว่า มะเร็งเซลล์สความัส (Squamous cell carcinoma) [1, 2]

การรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ มีวิธีรักษาหลักอยู่ 3 วิธี คือ การผ่าตัด การฉายรังสีรักษาและการให้ยาเคมีบำบัด โดยอาจมีการใช้การรักษาร่วมกันหลายวิธีขึ้นกับหลายปัจจัย ทั้งตำแหน่งของมะเร็ง ระยะของมะเร็ง รวมไปถึงปัจจัยทางด้านผู้ป่วย เช่น อายุและสุขภาพร่างกาย เป็นต้น ประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอทั้งหมด จะต้องได้รับการฉายรังสีรักษา ซึ่งภายหลังจากได้รับรังสีรักษาแล้ว มักจะเกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นผลข้างเคียงระยะสั้นหรือผลข้างเคียงระยะยาว [1, 3] ซึ่งผลข้างเคียงของการฉายรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอนั้น เกิดจากปฏิกิริยาของรังสีต่อเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ที่อยู่ภายในขอบเขตของการฉายรังสีรักษา (Radiation field) เช่น เนื้อเยื่อในช่องปาก ขากรรไกรบนและล่าง กล้ามเนื้อใบหน้า รวมไปถึงต่อมน้ำลายต่าง ๆ ซึ่งผลข้างเคียงที่พบได้ เช่น การอักเสบของเนื้อเยื่อบุผิวช่องปาก (Mucositis) ภาวะกระดูกตายจากการได้รับรังสี (Osteoradionecrosis) ภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย (Hyposalivation) เกิดจากการหลั่งของน้ำลายที่ลดลงของต่อมน้ำลายซึ่งอยู่ในบริเวณที่ได้รับรังสีรักษา คุณภาพของน้ำลายที่เปลี่ยนไป เกิดการรับรสที่เปลี่ยนไป (Dysgeusia) มีอาการกลืนลำบาก (Dysphagia) พูดลำบาก (Dysphonia) รวมไปถึงเกิดการติดเชื้อราแคนดิดาภายในช่องปาก (Oral candidiasis) [3]

ภาวะปากแห้งที่เกิดจากผลข้างเคียงของรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ นอกจากจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยแล้ว ยังส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย ซึ่งเป็นปัญหาที่จะคงอยู่ต่อไปเป็นเวลานานหลายปีหรือตลอดชีวิต และปัญหาที่พบมาด้วยกันกับภาวะปากแห้งนี้คือการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ซึ่งเป็นอีกหนึ่งปัญหาที่ทำให้เกิดความ

ทุกข์ทรมานและส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบบ่อย ได้แก่ *C. albicans* อย่างไรก็ตามมีรายงานถึงการพบเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์อื่น ในกลุ่มของ Non-*albicans* ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีภาวะปากแห้งจากการรับรังสีรักษา ซึ่งเชื้อราในกลุ่มของ Non-*albicans* บางชนิดจะมีความเสี่ยงที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราในกลุ่ม Azoles [4] ซึ่งเป็นยาต้านเชื้อราที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทราบชนิดของเชื้อราในช่องปากของผู้ป่วย เพื่อให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาที่เกี่ยวกับชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษา โดยพบ *C. albicans* มากที่สุด ร้อยละ 86.36 โดยพบเฉพาะ *C. albicans* เพียงชนิดเดียวร้อยละ 54.54 และพบเชื้อราแคนดิดาในกลุ่ม Non-*albicans* ร้อยละ 45.45 ได้แก่ *C. glabrata*, *C. krusei* และ *C. tropicalis* ซึ่งส่วนใหญ่จะพบร่วมกับ *C. albicans* อย่างไรก็ตามการศึกษาในกลุ่มประชากรไทยมีเพียงหนึ่งการศึกษา และมีกลุ่มตัวอย่างเพียง 22 คน [5]

การรักษาภาวะปากแห้งในปัจจุบันเป็นการรักษาตามอาการ กล่าวคือการให้ผู้ป่วยจิบน้ำบ่อย ๆ เพื่อบรรเทาอาการ การให้ยากระตุ้นการไหลของน้ำลาย การให้สารทดแทนน้ำลายเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปาก หรือการช่วยเพิ่มการไหลของน้ำลายด้วยการฝังเข็ม [6] วิธีที่ประเทศไทยใช้อย่างแพร่หลายคือการรักษาตามอาการโดยให้ผู้ป่วยจิบน้ำหรือใช้สารหล่อลื่นช่องปากที่นำเข้ามาจากต่างประเทศเพื่อให้ความชุ่มชื้นในช่องปาก ปัจจุบันได้มีการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์น้ำลายเทียมชนิดเจล โดยมูลนิธิทันตนวัตกรรมในพระบรมราชูปถัมภ์ฯ และหลายหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เรียกว่า “วุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly)” โดยผลิตภัณฑ์ดังกล่าวสามารถใช้เป็นสารทดแทนน้ำลายเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปาก สามารถที่จะกลืนได้และได้ผ่านการทดสอบประสิทธิผลเบื้องต้นในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง พบว่าเมื่อใช้ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 2 และ 4 สัปดาห์ พบว่าวุ้นชุ่มปากสามารถช่วยลดอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้งได้และช่วยปรับปรุงคุณภาพน้ำลายของผู้ป่วยได้ [7] อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาผลของวุ้นชุ่มปากต่อชนิดของเชื้อราแคนดิดาเมื่อใช้ผลิตภัณฑ์

การศึกษานี้มุ่งหวังที่จะได้ทราบชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีภาวะปากแห้งหลังรับรังสีรักษาและทราบผลของการใช้วุ้นชุ่มปากต่อการเปลี่ยนแปลงชนิดและปริมาณของเชื้อราแคนดิดา

ความมุ่งหมายของงานวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ตั้งความมุ่งหมายไว้ดังนี้

1. เพื่อศึกษาชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

2. เพื่อศึกษาผลของวุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly) ต่อชนิดและปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้งโดยเปรียบเทียบกับเจลหล่อลื่นช่องปากชนิดทาที่นำเข้าจากต่างประเทศ (GC dry mouth gel)

ความสำคัญของการวิจัย

1. ได้ทราบชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง เพื่อเป็นข้อมูลในการวางแผนการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยต่อไป

2. ได้องค์ความรู้เรื่องประสิทธิผลของวุ้นชุ่มปาก ซึ่งเป็นน้ำลายเทียมชนิดกลืนได้ ว่า การใช้วุ้นชุ่มปากอย่างต่อเนื่องสามารถช่วยลดปริมาณและชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้งได้หรือไม่

3. ได้ผลทดสอบประสิทธิผลต่อสุขภาพช่องปากของน้ำลายเทียมชนิดเจลที่ทำการผลิตในระดับอุตสาหกรรม เพื่อนำไปพัฒนาผลิตภัณฑ์ต่อไป

ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาชนิดทดลองชนิดสุ่มเปรียบเทียบแบบปกปิด (Blinded randomized controlled trial) โดยทำการปกปิดผู้เก็บ บันทึกและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยการให้มีผู้จัดผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองเพื่อให้ผู้วิจัยไม่ทราบว่าผู้ป่วยคนใดอยู่ในกลุ่มวิจัยใดและทำการปกปิดผลิตภัณฑ์ด้วยการใช้เทปสีขาวปิดสลากรอบผลิตภัณฑ์ โดยทำการวิเคราะห์ชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่ได้มาจากน้ำกลั้วคอของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง จำนวน 61 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) จำนวน 31 คน และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) จำนวน 30 คน เนื่องจากในประเทศไทย มีเพียง GC dry mouth gel ที่เป็นผลิตภัณฑ์ช่วยบรรเทาอาการปากแห้งที่มีลักษณะเป็นเจลคล้ายกับวุ้นชุ่มปาก และมีค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) เป็นกลาง จึงเลือกใช้ผลิตภัณฑ์นี้มาเปรียบเทียบประสิทธิผลกับวุ้นชุ่มปากในการวิจัยนี้ โดยทำการวัดคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) อัตราการไหลของ

น้ำลาย (Salivary flow rate) ชนิดและปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ก่อนใช้ผลิตภัณฑ์และหลังใช้ผลิตภัณฑ์เป็นเวลา 1 และ 2 เดือน

ประชากรที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและคอที่มีภาวะปากแห้งหลังรับรังสีรักษาเสร็จสิ้นแล้วอย่างน้อย 1 เดือน จำนวน 72 คน

ตัวแปรที่ศึกษา

1. ตัวแปรอิสระ แบ่งเป็นดังนี้

    1.1. สิ่งที่ให้เพื่อบรรเทาอาการปากแห้ง

        1.1.1. วุ้นชุ่มปาก (กลุ่มทดลอง)

        1.1.2. GC dry mouth gel (กลุ่มควบคุม)

2. ตัวแปรตาม ได้แก่

    2.1. คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score)

    2.2. คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score)

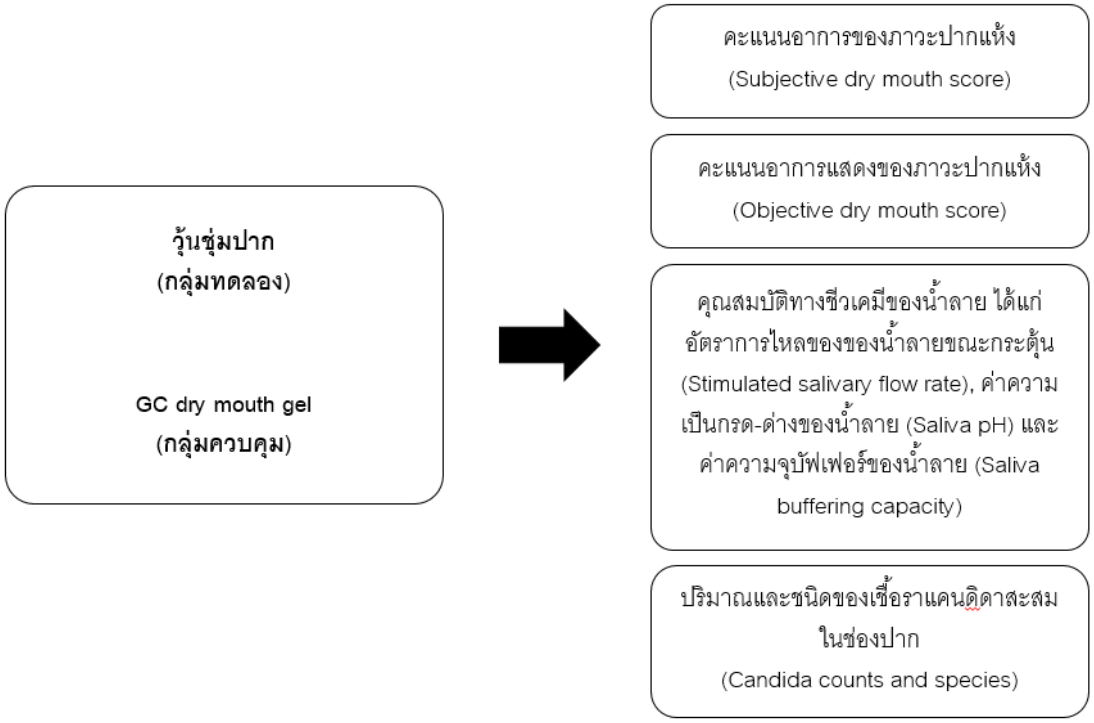
    2.3. คุณสมบัติทางชีวเคมีของน้ำลาย ได้แก่ อัตราการหลั่งน้ำลายขณะกระตุ้น (Stimulated salivary flow rate) ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) และค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity)

    2.4. ปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* count)

    2.5. ชนิดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* species)

กรอบแนวคิดในงานวิจัย

การฉายรังสีรักษาบริเวณศีรษะและคอส่งผลต่อต่อมน้ำลาย ทำให้น้ำลายที่ผลิตออกมามีปริมาณน้อยหรือไม่มี รวมถึงมีคุณภาพที่ต่ำ กล่าวคือมีความเป็นกรดและมีความสามารถในการปรับกรด-ด่าง (Buffering capacity) ที่ต่ำ ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเพิ่มปริมาณเชื้อราแคนดิดาที่สะสมในช่องปากและความเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก การใช้น้ำลายเทียมชนิดเจลที่มีความสามารถในการเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปาก ปรับคุณภาพของน้ำลายให้มีความเป็นกลางมากขึ้นและมีความสามารถในการปรับสภาวะกรด-ด่าง (Buffering capacity) มากขึ้น ควรที่จะลดปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ลดความเสี่ยงในการติดเชื้อราและเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans*



ภาพประกอบ 1 กรอบแนวคิดในงานวิจัย

สมมุติฐานในการวิจัย

1. ทราบความชุกของเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ และปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้งในประเทศไทย

2. การใช้น้ำลายเทียมชนิดเจลอย่างต่อเนื่องช่วยลดปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมและเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans*

3. วุ้นชุ่มปากมีประสิทธิผลในการลดปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมและเชื้อราแคนดิดาชนิด non-*albicans* ในช่องปากได้ดีกว่าหรือเทียบเท่าเจลหล่อลื่นช่องปากชนิดทา ที่นำเข้ามาจากต่างประเทศ (GC dry mouth gel)

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและนำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. มะเร็งศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer)
2. ผลของการรักษามะเร็งต่อสภาวะช่องปาก
3. ภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย (Hyposalivation) และอาการปากแห้ง (Xerostomia)
4. การรักษาภาวะปากแห้ง สารเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปากหรือน้ำลายเทียม
5. การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis)
6. การแยกและจำแนกเชื้อราแคนดิดาจากในช่องปาก

มะเร็งศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer)

มะเร็งบริเวณศีรษะและคอเป็นกลุ่มของมะเร็งที่มีต้นกำเนิดมาจากส่วนบนของระบบทางเดินอาหารหรือระบบหายใจ เช่น ริมฝีปาก ช่องปาก โพรงจมูก โพรงอากาศรอบจมูก คอหอย และกล่องเสียง ซึ่งส่วนมากพบว่าร้อยละ 90 ของมะเร็งบริเวณศีรษะและคอเป็นชนิด มะเร็งเซลล์สความัส (Squamous cell carcinoma) ซึ่งเป็นมะเร็งที่มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เยื่อบุผิว ชั้นของเซลล์เยื่อบุผิวนี้มีโครงสร้างและหน้าที่ที่สำคัญมาก ในชั้นของเซลล์เยื่อบุผิวจะประกอบด้วย เซลล์เยื่อบุผิวเคอราติโนไซต์ (Keratinocytes) ซึ่งเรียงกันเป็นชั้น ๆ หลายชั้น โดยชั้นของเนื้อเยื่อบุผิวนี้จะทำหน้าที่ป้องกันส่วนของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่อยู่ลึกลงไปจากแรงกระทำ สารเคมีต่าง ๆ รวมไปถึงจุลชีพชนิดต่าง ๆ [1]

มะเร็งศีรษะและลำคอเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นทั่วโลก ในระยะเวลา 1 ปี ทั่วโลกจะพบผู้ป่วยใหม่มะเร็งศีรษะและลำคอเป็นจำนวนมากกว่า 500,000 คน ซึ่งในจำนวนนี้จะเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่อัตราส่วนชายต่อหญิงจะอยู่ที่ 2 ต่อ 1 ไปจนถึง 4 ต่อ 1 [2] โดยจากการสำรวจในปี 2018 พบผู้ป่วยใหม่ของมะเร็งศีรษะและลำคอทั่วโลก จำนวน 887,659 คน คิดเป็นร้อยละ 4.9 ของผู้ป่วยมะเร็งที่พบใหม่ทั้งหมด และพบว่ามีผู้เสียชีวิตจำนวน 453,307 คน คิดเป็นร้อยละ 4.8 ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งทั้งหมด ซึ่งในประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอจำนวน 10,550 คน คิดเป็นร้อยละ 6.65 ของผู้ป่วยมะเร็งที่พบใหม่ทั้งหมดในประเทศไทย [8]

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็งศีรษะและลำคอได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การติดเชื้อไวรัสบางชนิด และการเคี้ยวหมาก และมีปัจจัยภายนอกอีกมากมายที่เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งศีรษะและลำคอในกลุ่มผู้ป่วยอายุต่าง ๆ การดื่มสุราปริมาณมาก ๆ การสูบบุหรี่หรือการเคี้ยวหมากถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็งบริเวณช่องปาก คอหอยและกล่องเสียง ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอร้อยละ 70-80 มีสาเหตุมาจากการสูบบุหรี่หรือการดื่มสุรา และจะเพิ่มความเสี่ยงอย่างมากหากมีพฤติกรรมทั้งสูบบุหรี่และดื่มสุรา การสัมผัสต่อแสงยูวีหรือสารเคมีที่เป็นสารก่อมะเร็งชนิดต่าง ๆ อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดมะเร็งศีรษะและลำคอได้ ยกตัวอย่างเช่น การสัมผัสผลิตภัณฑ์หรือสารเคมีที่เป็นอันตราย เช่น ฝุ่นผงนิกเกิล ฟอร์มาลดีไฮด์ ก็เป็นปัจจัยสำคัญที่อาจทำให้เกิดมะเร็งของโพรงอากาศรอบจมูกและมะเร็งโพรงจมูกได้ นอกจากนี้การรับประทานและการใช้ชีวิตของแต่ละบุคคลก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญ เช่น การบริโภคอาหารแปรรูปเนื้อแดง ก็เป็นสาเหตุทำให้เกิดมะเร็งศีรษะและลำคอได้ ซึ่งพฤติกรรมการเคี้ยวหมากในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่สำคัญ การติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น Epstein-Barr virus (EBV) และ Human papilloma virus (HPV) จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งคอหอย มะเร็งหลังโพรงจมูกและมะเร็งต่อมน้ำลาย ซึ่งในปัจจุบันพบว่าคนที่เป็นมะเร็งคอหอยจากการติดเชื้อ HPV มีอัตราที่เพิ่มขึ้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับสาเหตุอื่น ๆ ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมาอุบัติการณ์ของมะเร็งศีรษะและลำคอลดลง แต่พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งที่เกิดจากเชื้อไวรัส HPV มีอัตราที่สูงขึ้น จากปี 1988-2004 พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งคอหอยที่เกิดจากเชื้อไวรัส HPV ในสหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นกว่าร้อยละ 225 ในกลุ่มประเทศอเมริกาเหนือพบว่าผู้ป่วยมะเร็งคอหอยกว่าร้อยละ 56 มีเชื้อไวรัส HPV รองลงมาคือประเทศญี่ปุ่นที่ร้อยละ 52 ประเทศออสเตรเลียพบร้อยละ 45 และกลุ่มประเทศยุโรปตะวันออกร้อยละ 39 ซึ่งลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะอยู่ในวัยกลางคนไม่สูบบุหรี่ มีเศรษฐานะดีและเคยมีประวัติเพศสัมพันธ์กับผู้อื่นนอกจากคู่ของตน [9] ซึ่งสายพันธุ์ที่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากที่สุดคือ HPV-16 นอกจากที่กล่าวมานี้ ปัจจัยภายใน เช่น พันธุกรรม ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่เกี่ยวข้อง ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งศีรษะและลำคอได้ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่กล่าวมาข้างต้น [1]

ผลของการรักษามะเร็งต่อสภาวะช่องปาก

การรักษามะเร็งศีรษะและลำคอมีวิธีรักษาหลากหลายวิธี โดยจะแบ่งหลักๆ ออกเป็น 3 วิธี คือ การผ่าตัด การฉายรังสีรักษา และการให้ยาเคมีบำบัด หรือการใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกัน ซึ่งการเลือกใช้ชนิดการรักษาต่าง ๆ จะขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ทั้งตำแหน่งของมะเร็ง ระยะของมะเร็ง รวมไปถึงปัจจัยทางด้านผู้ป่วย เช่น อายุและสุขภาพร่างกาย เป็นต้น มะเร็งศีรษะและลำคอ

ในระยะแรกสามารถรักษาได้ด้วยการรักษาเพียงชนิดเดียว เช่น การผ่าตัดหรือการฉายรังสีรักษา แต่มะเร็งในระยะที่รุนแรง จำเป็นต้องได้รับการรักษาผสานกันหลายวิธี เช่น การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีรักษา หรืออาจต้องได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย [9] การฉายรังสีรักษาเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ มากกว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอทั้งหมด จะต้องได้รับรังสีรักษาไม่ว่าจะเป็นเพื่อการรักษาหรือการดูแลเพื่อบรรเทาอาการ (Palliative care) [3] การฉายรังสีรักษาจะใช้เครื่องกำเนิดรังสีจากภายนอก ซึ่งจะอยู่ห่างจากบริเวณที่ต้องการฉายรังสี โดยจะให้พื้นที่รับรังสีครอบคลุมบริเวณกว้างในตำแหน่งที่ต้องการ โดยก่อนทำการรักษาจะต้องมีการวางแผนและจำลองการรักษา แบ่งหลัก ๆ ได้ 2 แบบ คือ การรักษาแบบสองมิติ (Conventional simulation) โดยอาศัยลักษณะทางกายวิภาคภายนอก (Surface anatomy) และรอยโรคที่ตรวจพบของผู้ป่วยร่วมกับการถ่ายภาพรังสีสองมิติ และการรักษาแบบสามมิติโดยใช้ภาพจากเอกซเรย์ด้วยระบบคอมพิวเตอร์ ซึ่งจะมีประโยชน์ทำให้เห็นรอยโรคได้ชัดเจนและช่วยในการกำหนดตำแหน่งของรอยโรค อวัยวะข้างเคียง และใช้ในการวางแผนการรักษาแบบสามมิติต่าง ๆ เช่น รังสีสามมิติ (Three dimensional conformal radiation therapy หรือ 3DCRT) รังสีสามมิติแปรความเข้ม (Intensity modulated radiation therapy หรือ IMRT) และรังสีสามมิติแปรความเข้มแบบเกลียวหมุน (Volumetric arc therapy หรือ VMAT) ซึ่งจะเป็นการฉายรังสีรักษาแบบวางแผนด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ที่มีการปรับปริมาณรังสีอย่างเหมาะสมสำหรับก้อนมะเร็งและลดปริมาณรังสีบริเวณอวัยวะข้างเคียง [10]

มีรายงานว่าการฉายรังสีแบบสามมิติจะส่งผลข้างเคียงต่อต่อมน้ำลายน้อยกว่าแบบสองมิติ อย่างไรก็ตามภายหลังจากได้รับรังสีรักษา จะมีผลข้างเคียงต่าง ๆ เกิดขึ้นได้ ผลข้างเคียงของรังสีรักษาจะขึ้นอยู่กับปริมาณและขนาดของบริเวณที่ได้รับรังสี ชนิดของการฉายรังสี ปริมาณรังสีที่ได้รับ อายุและสภาวะปัจจุบันของผู้ป่วย ซึ่งผลข้างเคียงแบบเฉียบพลันจะเกิดขึ้นระหว่างรับรังสีรักษาและภายหลังจากจบรังสีรักษา ซึ่งผลข้างเคียงชนิดนี้จะอยู่เพียงแค่ชั่วคราวแล้วอาการจะดีขึ้นเอง ส่วนผลข้างเคียงระยะยาวโดยทั่วไปอาการจะไม่ดีขึ้นและอาจส่งผลถึงสุขภาพและคุณภาพชีวิตได้ ขึ้นกับความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น [3, 11]

การรักษาด้วยวิธีนี้มีความจำเป็นต้องใช้ปริมาณรังสีที่สูงและครอบคลุมบริเวณที่กว้าง ทั้งช่องปาก กระดูกขากรรไกรบนและล่าง รวมไปถึงต่อมน้ำลาย ซึ่งผลข้างเคียงของการฉายรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอนั้น เกิดจากปฏิกิริยาของรังสีต่อเนื้อเยื่อบุผิว เนื้อเยื่อเกี่ยวพันและหลอดเลือดที่อยู่ภายในขอบเขตของการฉายรังสีรักษา (Radiation field) ทำให้มีผลกระทบต่อโครงสร้างและอวัยวะโดยรอบค่อนข้างมากที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยผลข้างเคียงของ

การฉายรังสีรักษาจะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามระยะเวลา ผลข้างเคียงระยะสั้นจะเกิดในช่วงที่ได้รับรังสีรักษา เช่น ภาวะอักเสบของเนื้อเยื่อบุช่องปาก (Mucositis) ภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย (Hyposalivation) ต่อมน้ำลายอักเสบ (Sialadenitis) เกิดการรับรสที่เปลี่ยนไป (Dysgeusia) มีอาการกลืนลำบาก (Dysphagia) พูดลำบาก (Dysphonia) รวมไปถึงเกิดการติดเชื้อภายในช่องปากจากเชื้อราและเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้มีการแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะอักเสบของเยื่อบุช่องปาก (Oral mucositis) ตามลักษณะทางคลินิกที่พบและความสามารถในการรับประทานอาหาร [12] ออกเป็น 5 ลำดับดังตารางที่ 1 ส่วนผลข้างเคียงในระยะยาวนั้นจะเกิดภายหลังจากการฉายรังสีรักษาเสร็จสิ้นแล้ว เช่น อาการปากแห้ง (Xerostomia) ฟันผุ การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis) การรับรสชาติเปลี่ยนไป กลืนลำบาก เกิดพังผืด (Fibrosis) ยึดเกาะบริเวณเนื้อเยื่อข้างเคียง จนถึงเกิดการตายของเนื้อเยื่อข้างเคียงจากรังสี (Soft tissue necrosis and osteoradionecrosis) ซึ่งมีการพบปริมาณของเชื้อบางชนิดที่เพิ่มขึ้นในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษา เช่น *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* และ *Candida spp.* [3, 11]

ตาราง 1 ระดับความรุนแรงของภาวะอักเสบของเยื่อบุช่องปาก (Oral mucositis) ตามลักษณะทางคลินิกที่พบและความสามารถในการรับประทานอาหารขององค์การอนามัยโลก (WHO)

ระดับ	ลักษณะที่พบ
0 (None)	ไม่พบลักษณะใด ๆ
1 (Mild)	มีอาการเจ็บแสบในช่องปาก และเยื่อบุช่องปากมีสีแดง (Erythema)
2 (Moderate)	เยื่อบุช่องปากมีสีแดง มีแผลในช่องปาก รับประทานอาหารได้ลำบาก
3 (Severe)	มีแผลในช่องปาก รับประทานได้เฉพาะอาหารเหลว
4 (Life-threatening)	ไม่สามารถรับประทานอาหารได้

ที่มา: Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer. 2004;100(9 Suppl):1995-2025. [12]

ภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย (Hyposalivation) **และอาการปากแห้ง** (Xerostomia)

น้ำลายเป็นของเหลวที่ถูกผลิตขึ้นในช่องปากของมนุษย์ ช่วยในการย่อยอาหาร กระบวนการเคี้ยว การกลืน การรับรู้รส ทำหน้าที่หล่อลื่นภายในช่องปาก มีความสามารถเป็นบัฟเฟอร์เพื่อรักษาสมดุลกรด-ด่างในช่องปากและยังมีหน้าที่ต่อต้านจุลชีพในช่องปากด้วย น้ำลายมีน้ำเป็นส่วนประกอบหลัก มีเกลือแร่และโปรตีนชนิดต่าง ๆ นอกจากนี้ยังมีส่วนผสมของน้ำเหลืองที่มาจากเหงือก [13]

ในสภาวะพักน้ำลายส่วนใหญ่ (ร้อยละ 65) ถูกผลิตออกมาจากต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกร (Submandibular glands) ร้อยละ 20 มาจากต่อมน้ำลายพาโรติด (Parotid glands) ร้อยละ 7-8 มาจากต่อมน้ำลายใต้ลิ้น (Sublingual glands) และอีกประมาณร้อยละ 10 จะถูกผลิตมาจากต่อมน้ำลายเล็ก ๆ ซึ่งในสภาวะกระตุ้น ต่อมน้ำลายพาโรติด (Parotid glands) จะผลิตน้ำลายออกมาปริมาณมากที่สุด ประมาณร้อยละ 60-70 ของน้ำลายทั้งหมด [3, 11, 13] โดยปกติแล้วน้ำลายที่หลั่งในสภาวะกระตุ้นจะมีอัตราการหลั่งอยู่ที่ 1.5-2.0 มิลลิลิตรต่อนาที ในขณะที่น้ำลายที่หลั่งในสภาวะที่ไม่มีสิ่งกระตุ้นจะมีอัตราการหลั่งอยู่ที่ 0.3-0.4 มิลลิลิตรต่อนาที การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยคนในมีภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย (Hyposalivation) จะพิจารณาจากอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้นที่น้อยกว่า 0.5-0.7 มิลลิลิตรต่อนาที และอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะพักที่น้อยกว่า 0.1 มิลลิลิตรต่อนาที [6, 13] ซึ่งภาวะดังกล่าวเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปากแห้ง ซึ่งเรียกว่ามีภาวะ Xerostomia สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะปากแห้งมีมากมาย เช่น โรค Sjögren's syndrome โรคเบาหวาน โรคทางระบบจิตประสาท ต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ การรับประทานยาบางชนิด และการรักษาโรคมะเร็ง เช่น การรับยาเคมีบำบัด หรือการได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ เป็นต้น [14] เมื่อเกิดภาวะปากแห้ง ผลที่ตามมาคือ ผู้ป่วยจะมีความรู้สึกแห้ง รู้สึกไม่สบายบริเวณเนื้อเยื่อในช่องปากรวมไปถึงลิ้น ทำให้พูดลำบาก การเคี้ยวและการกลืนทำได้ไม่สะดวก รวมไปถึงทำให้ผู้ป่วยนอนไม่หลับ ไม่สบาย หรือต้องตื่นขึ้นมาเพื่อดื่มน้ำ ความรู้สึกไม่สบายดังกล่าวนี้เรียกว่า อาการของภาวะปากแห้ง (Subjective symptoms) ซึ่งอาจจะสัมพันธ์หรือไม่สัมพันธ์กับ อาการแสดงที่สามารถตรวจพบได้ในช่องปากของผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้ง ที่เรียกว่า Objective signs เช่น กระจกส่องปากติดบริเวณกระพุ้งแก้มหรือลิ้น มีน้ำลายเป็นฟอง ไม่มีบ่อน้ำลายบริเวณพื้นปาก ลิ้นและเหงือกมีลักษณะที่เรียบขึ้น เนื้อเยื่อในช่องปากหรือเพดานปากมีลักษณะมันเงา ลิ้นแห้งและแตกเป็นร่อง มีฟันผุบริเวณคอฟันและมีคราบอาหารติดบริเวณฟันหรือเพดานปาก เป็นต้น ทั้งนี้ยิ่งผู้ป่วยมีอาการแสดงที่กล่าวมามากเท่าไร ยิ่งแสดงถึงความรุนแรงของภาวะปากแห้งที่มากขึ้น [15]

การประเมินภาวะปากแห้งของผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องใช้ทั้งอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Subjective and objective symptoms) โดยอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective symptoms) สามารถประเมินโดยใช้การสัมภาษณ์หรือแบบสอบถาม ดังตัวอย่างตามตาราง 2 [6, 7] และ Objective signs ทำโดยการตรวจหาอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ดังตัวอย่างตามเกณฑ์ของ Challacombe ตามตาราง 3 โดยมีอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective signs of dry mouth) ทั้งหมด 10 ข้อ ในแต่ละข้อมีคะแนนเท่ากับ 1 สามารถแบ่งระดับของภาวะปากแห้งออกได้เป็น 3 ระดับจากคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง น้อย (mild dryness; score 1-3) ปานกลาง (moderate dryness; score 4-6) และรุนแรง (severe dryness; score 7-10) [16]

ตาราง 2 แสดงคำถามเพื่อประเมินอาการของภาวะปากแห้ง [6]

	คำถามเพื่อประเมินอาการของภาวะปากแห้ง
1	ในระยะเวลา ท่านรู้สึกว่าเนื้อเยื่อช่องปากและลิ้นของท่านมีอาการแห้งมาก วันที่ผ่านมา 3 น้อยเพียงใด
2	ในระยะเวลา วันที่ผ่านมาในช่วงกลางวัน 3ท่านรู้สึกว่าเนื้อเยื่อช่องปากและลิ้นของท่านมีความไม่สบายมากน้อยเพียงใด
3	ในระยะเวลา ท่านรู้สึกว่าอาการปากแห้งมีผลให้ท่านนอนไม่ วันที่ผ่านมาในช่วงกลางคืน 3 ต้องตื่นมาเพื่อดื่มน้ำหรือเข้าห้องน้ำมากน้อยเพียงใด นอนไม่สบาย หลับ
4	ในระยะเวลา ท่า วันที่ผ่านมา 3นรู้สึกว่าอาการปากแห้งมีผลให้ท่านพูดไม่สะดวกหรือไม่ (โดยที่ไม่ต้องดื่มน้ำ)
5	ในระยะเวลา ท่านรู้สึกว่าอาการปากแห้งมีผลให้ท่านเคี้ยวและกลืนไม่ วันที่ผ่านมา 3 (โดยที่ไม่ต้องดื่มน้ำ) สะดวกมากน้อยเพียงใด
6	ในระยะเวลา ท่านรู้สึกว่าอาการปากแห้งมีผ วันที่ผ่านมา 3ลให้ท่านใส่ฟันเทียมไม่สะดวกมากน้อยเพียงใด

ตาราง 3 อาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective signs of dry mouth) ตาม The Challacombe Scale of Clinical Oral Dryness

	อาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective signs of dry mouth)
1	กระจกส่องปากติดเยื่อบุกระพุ้งแก้ม (Mirror sticks to buccal mucosa)
2	กระจกส่องปากติดลิ้น (Mirror sticks to tongue)
3	น้ำลายเป็นฟอง (Saliva frothy)
4	ไม่มีบ่อน้ำลายบริเวณพื้นปาก (No saliva pooling in floor of mouth)
5	ตุ่มบนลิ้นมีลักษณะสั้นลง (Shortened of tongue papillae)
6	ลักษณะของผิวเหงือกเปลี่ยนแปลงไป (Altered gingival architecture)
7	มีความมันเงาบริเวณเยื่อบุช่องปาก โดยเฉพาะเพดานปาก (Glassy appearance of oral mucosa, especially palate)
8	มีรอยแยกบนลิ้นจากภาวะปากแห้ง (Tongue lobulated / fissured)
9	มีฟันผุบริเวณคอฟันมากกว่า ซี่ 2(Cervical caries more than 2 teeth)
10	มีเศษคราบอาหารติดบริเวณเพดานปากหรือติดฟัน (Debris on palate or sticking to teeth)

ที่มา: Osailan, S., et al., *Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness.* Oral Dis, 2011. 17(1): p. 109-14. [16]

การฉายรังสีรักษาที่มีต่อมน้ำลายอยู่ในขอบเขตของรังสีจะทำให้เกิดความเสียหายต่อต่อมน้ำลาย ซึ่งจะนำไปสู่สภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย (Hyposalivation) และอาการปากแห้ง (Xerostomia) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอกว่าร้อยละ 80 มีปัญหาปากแห้ง คุณภาพของน้ำลายลดลงภายหลังจากรับรังสีรักษา โดยทำให้ขีดความสามารถในการปรับกรด-ด่าง (Buffering capacity) ของน้ำลายลดลงและค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ต่ำลง ส่งผลให้น้ำลายมีสภาวะเป็นกรด และยังส่งผลต่ออิเล็กโทรไลต์ต่าง ๆ ในน้ำลาย เช่น แคลเซียม โพแทสเซียม โซเดียม และฟอสเฟต เป็นต้น โดยการหลั่งของน้ำลายที่ลดลงจะเริ่มพบได้ภายหลัง

จากเริ่มได้รับรังสีรักษา 1 ถึง 2 สัปดาห์ และจะมีอาการต่อไปอีกช่วงระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งภายหลังจากจบการฉายรังสีรักษาแล้ว การหลั่งของน้ำลายมักจะดีขึ้นภายใน 2 ปี แต่ไม่กลับมาสู่สภาวะปกติภายหลังจากการฉายรังสีรักษา ระดับของภาวะปากแห้งจะสัมพันธ์กับขนาดและปริมาณของรังสีที่เนื้อเยื่อของต่อมน้ำลายได้รับ โดยที่รังสีระดับ 10-15 Gy จะเริ่มทำให้ต่อมน้ำลายสร้างน้ำลายได้ลดลง และที่ระดับมากกว่า 45 Gy จะทำให้การผลิตน้ำลายของต่อมน้ำลายพาโรติดลดลงถึงร้อยละ 75 และเมื่อต่อมน้ำลายได้รับรังสีมากกว่า 54 Gy จะทำให้ความสามารถในการผลิตน้ำลายของต่อมน้ำลายเสียไปอย่างถาวร [3, 11] อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาของ van Rij และคณะ เกี่ยวกับวิธีการฉายรังสีรักษากับการเกิดภาวะปากแห้ง พบว่าการฉายรังสีรักษาด้วยวิธีรังสีสามมิติแปรความเข้ม (Intensity modulated radiation therapy หรือ IMRT) จะทำให้ต่อมน้ำลายพาโรติดได้รับปริมาณรังสีที่ลดลง ส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษาด้วยวิธีนี้ มีภาวะปากแห้งที่น้อยกว่าและมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีรักษาแบบสองมิติ (Conventional radiation therapy) [10]

นอกเหนือจากความรู้สึกไม่สบายในปาก การรับรสเสียไป การพูดและการกลืนลำบากแล้ว ปัญหาที่ตามมาคือผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อโรคบางอย่างเพิ่มมากขึ้น เช่น โรคปริทันต์ โรคฟันผุ และการติดเชื้อในช่องปากจากแบคทีเรียและเชื้อรา ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rates) จะแปรผกผันกับปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในน้ำลาย [14]

การรักษาภาวะปากแห้ง สารเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปากหรือน้ำลายเทียม

การรักษาภาวะปากแห้งมีวิธีรักษาหลากหลายวิธี โดยมีวัตถุประสงค์เดียวกันคือเพื่อลดความไม่สบายในช่องปากของผู้ป่วยและเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปาก สิ่งที่ง่ายที่สุดที่จะต้องทำคือการเปลี่ยนพฤติกรรมในการใช้ชีวิตดังนี้ ดื่มน้ำให้เพียงพอต่อวันและดื่มน้ำบ่อย ๆ เพิ่มความชุ่มชื้นในอากาศในตอนกลางคืน หลีกเลี่ยงการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อช่องปากจากยาสีฟันบางชนิดและอาหารที่แข็งหรือมีองค์ประกอบของแอลกอฮอล์หรือคาเฟอีน และเคี้ยวหมากฝรั่งหรืออมลูกอมที่ปราศจากน้ำตาล นอกจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแล้วการใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปากก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง เช่น การใช้เจลหล่อลื่นช่องปาก (Mucosal lubricants), การใช้น้ำลายเทียม (Saliva substitutes) และการใช้ยาเพื่อกระตุ้นการหลั่งของน้ำลาย (Saliva stimulants) [6]

Pilocarpine และ Cevimeline เป็นยา 2 ตัวที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาสำหรับรักษาภาวะปากแห้ง โดยที่ยาทั้งสองชนิดเป็นสารเลียนระบบพาราซิมพา

เทติก (Parasympathomimetic medication) จะทำหน้าที่กระตุ้นการหลั่งน้ำลายจากต่อมน้ำลายผ่าน muscarinic receptor ซึ่งประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับปริมาณของเนื้อเยื่อต่อมน้ำลายที่ยังสามารถผลิตน้ำลายได้ แต่ยาในกลุ่มนี้ก็มีผลข้างเคียงคือ ทำให้มีเหงื่อออกมาก (Excessive sweating) เกิดหลอดเลือดดำขยายตัว คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง มีอาการสะอึก หลอดลมหดตัว ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า ปัสสาวะบ่อย และอาจมีปัญหาเรื่องการมองเห็น ซึ่งผลข้างเคียงส่วนใหญ่ของยากลุ่มนี้เป็นผลมาจากการกระตุ้นของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ยา 2 ชนิดนี้ถูกห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้หรือในผู้ป่วยที่เป็นโรคทางเดินหายใจเรื้อรัง โรคหัวใจและในผู้ป่วยที่รับประทานยาในกลุ่ม β-adrenergic blockers [6] นอกจากนี้ยังมีราคาแพง จึงไม่เป็นที่นิยมในการใช้รักษาภาวะปากแห้งในประเทศไทย

การใช้ผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นในช่องปากเป็นการรักษาที่ใช้กันมากที่สุดในการรักษาภาวะปากแห้ง เช่น หมากฝรั่งหรือลูกอมปราศจากน้ำตาลเป็นทางเลือกที่สามารถช่วยเพิ่มน้ำลาย สารกระตุ้นการหลั่งของน้ำลาย (Saliva stimulants) และน้ำลายเทียม (Saliva substitutes) เป็นต้น สามารถช่วยเพิ่มการหลั่งของน้ำลายได้เป็นอย่างดีและลดความฝืดของเนื้อเยื่อในช่องปาก นอกจากนี้สารทดแทนน้ำลายในรูปแบบของเจล น้ำยาบ้วนปากและยาสีฟัน รวมไปถึงน้ำลายเทียม สามารถให้ความชุ่มชื้นได้ อย่างไรก็ตามสารนำเข้าจากต่างประเทศที่ให้ความชุ่มชื้นนั้นมีราคาแพง สารหล่อลื่นและน้ำลายเทียมที่มีในท้องตลาดเป็นสารที่เลียนแบบลักษณะของน้ำลายตามธรรมชาติ แต่จะมีความข้นหนืดที่มากกว่า โดยมีแร่ธาตุหลายชนิดเป็นส่วนประกอบ เช่น แคลเซียม และฟอตเฟตอิออน เป็นต้น นอกจากแร่ธาตุต่าง ๆ แล้ว ก็ยังมีสารคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส (Carboxymethylcellulose) หรือไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส (Hydroxyethylcellulose) และสารแต่งกลิ่น (Flavoring agents) นอกจากนี้มีสารกันเสีย (Preservatives) ทำให้ไม่สามารถกลืนได้ [6]

ในต่างประเทศได้มีการศึกษาวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นในช่องปากชนิดต่าง ๆ รวมถึงมีการวิจัยและพัฒนาน้ำลายเทียมชนิดใหม่ๆ ขึ้นมาและได้มีการศึกษาผลของการใช้น้ำลายเทียมหรือสารเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปากต่ออาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ปริมาณและคุณภาพของน้ำลาย รวมไปถึงชนิดและปริมาณของเชื้อราในช่องปาก

ในประเทศเกาหลีใต้ มีการพัฒนาระบบน้ำลายเทียมชนิดใหม่ซึ่งมีทั้งรูปแบบเจลและรูปแบบของเหลว ซึ่งในปัจจุบันอยู่ในระหว่างการทดลองในสัตว์ทดลองเปรียบเทียบกับสารละลายน้ำเกลือปกติ (Normal saline solution) [17]

การวิจัยน้ำลายเทียมชนิดใหม่ในประเทศนิวซีแลนด์ ซึ่งเป็นน้ำลายเทียมชนิดสเปรย์ โดยผู้วิจัยได้ทำการทดสอบประสิทธิผลของน้ำลายเทียมนี้เกี่ยวกับอาการปากแห้งและการเคี้ยวการกลืนเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีขายในท้องตลาดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง จำนวน 40 คน โดยแต่ละคนจะถูกสุ่มให้ใช้ผลิตภัณฑ์แตกต่างกันดังนี้ น้ำลายเทียมชนิดใหม่ น้ำลายเทียมในท้องตลาดที่มีส่วนประกอบของเมทิลเซลลูโลส (Methylcellulose) และน้ำ วิธีใช้ให้พ่นไปที่ลิ้น แล้วใช้ลิ้นกวาดให้ทั่วเยื่อบุผิวช่องปาก ให้ใช้ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน ทำการวัดผลแล้วจะให้หยุดใช้น้ำลายเทียมเป็นเวลา 7 วันเพื่อให้ผลของน้ำลายเทียมตัวเก่าที่ใช้หมดไป (Washout period) จากนั้นจะเริ่มให้ใช้น้ำลายเทียมในกลุ่มอื่นต่อไปจนครบทั้ง 3 ชนิด พบว่าน้ำลายเทียมชนิดใหม่ให้ผลช่วยลดอาการปากแห้งดีกว่าน้ำลายเทียมที่มีขายในท้องตลาดที่มีส่วนประกอบของเมทิลเซลลูโลส (Methylcellulose) แต่ให้ผลไม่แตกต่างในเรื่องของการเคี้ยวและการกลืน [18]

นอกจากนี้ได้มีการศึกษาผลของผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นในช่องปาก (Optimoist) ซึ่งมีส่วนประกอบสำคัญคือ ไฮดรอกซิเมทิลเซลลูโลส (Hydroxymethylcellulose) และแคลเซียมฟอสเฟต (Calcium phosphate) ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษาและผู้ป่วยที่เป็นโรค Sjogren's syndrome จำนวน 24 คน อายุเฉลี่ย 54.1 ปี ซึ่งในการศึกษานี้ใช้วิธีการให้ผู้ป่วยหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ทั้งหมดที่เคยใช้ก่อนหน้านี้เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อเป็นช่วงเวลาให้ผลของผลิตภัณฑ์เดิมหายไป (Washout period) หลังจากนั้นจึงให้เริ่มใช้ผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นในช่องปากที่ใช้ในการวิจัย และใช้การป้ายกวาด (Swab) ด้วยสำลีบริเวณเยื่อบุช่องปากด้านแก้ม (Buccal mucosa) ทั้งบนและล่างเพื่อมาหาเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก พบว่าเมื่อใช้ผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นช่องปากติดต่อกันเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้งลดลง การหลั่งของน้ำลายในสภาวะพักเพิ่มขึ้น ความสามารถในการกลืนดีขึ้น ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายไม่เปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ยังพบว่ามีปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากลดลงในผู้ป่วยร้อยละ 43 แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเชื้อ *Lactobacillus spp.* [19]

และยังมีการศึกษาของ Gookizadeh และคณะ จากประเทศอิหร่านเกี่ยวกับการใช้น้ำลายเทียม (BioXtra gel) ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีภาวะปากแห้งภายหลังจากได้รับรังสีรักษาจำนวน 58 คน โดยทำการเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้น้ำลายเทียม 2 สัปดาห์ พบว่าอาการปากแห้งในผู้ป่วยดีขึ้นร้อยละ 58.2 ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) เพิ่มขึ้น ปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากลดลงแต่ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของปริมาณเชื้อ Lactobacillus spp. โดยในการศึกษานี้ใช้วิธีการเก็บน้ำลายมาเป็นตัวอย่างสำหรับการหาเชื้อราแคนดิดา ซึ่งก่อนใช้น้ำลาย

เทียมมีปริมาณเชื้อราแคนดิดา 81,515 ± 23,733 CFU/ml และภายหลังใช้น้ำลายเทียม 2 สัปดาห์ ปริมาณเชื้อราแคนดิดาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหลือ 70,303 ± 27,668 CFU/ml (p=0.044) [20]

สำหรับในประเทศไทยได้มีการใช้น้ำยาบ้วนปากและสารหล่อลื่นช่องปากชนิดเจลที่นำเข้าจากต่างประเทศ (GC dry mouth gel) อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์นำเข้าจากต่างประเทศแม้จะได้ผลดี แต่มีราคาค่อนข้างสูง จึงได้มีการวิจัยพัฒนาน้ำลายเทียมชนิดเจลที่สามารถใช้เป็นสารทดแทนน้ำลายเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปากและสามารถกลืนได้โดยมูลนิธิทันตนวัตกรรมในพระบรมราชูปถัมภ์ฯ และหลายหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เรียกว่า “วุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly)” เป็นหนึ่งโครงการในพระราชดำริของพระบาทสมเด็จพระปรมินทรมหาภูมิพลอดุลยเดช เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยที่มีปัญหาปากแห้งจากต่อมน้ำลายที่ผลิตน้ำลายออกมาน้อย วุ้นชุ่มปากมีลักษณะเป็นวุ้นใสเหมือนเจล มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับน้ำลายที่หลั่งออกมาตามธรรมชาติ มีค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ที่เป็นกลาง และค่าความสามารถในการปรับสมดุลกรดด่าง (Buffering capacity) ที่สูง ไม่ก่อให้เกิดการละลายของผิวฟันและไม่ดึงเอาแร่ธาตุออกจากฟัน นอกจากนี้วุ้นชุ่มปากยังสามารถกลืนลงคอเพื่อให้ความชุ่มชื้นในลำคอได้ ทั้งนี้ได้มีการทดสอบวุ้นชุ่มปากในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัวที่มีอาการปากแห้ง พบว่าเมื่อใช้เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ อาการปากแห้งของผู้ป่วยจะน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ผลิตภัณฑ์ และเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าอาการแสดงของภาวะปากแห้งลดลง ช่วยลดภาวะเป็นกรดของน้ำลายและช่วยให้ความสามารถในการปรับสมดุลกรด-ด่าง (Buffering capacity) ของน้ำลายดีขึ้น [7]

ส่วนประกอบของวุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly) และสารหล่อลื่นช่องปากชนิดเจลที่นำเข้าจากต่างประเทศ (GC dry mouth gel) มีลักษณะที่คล้ายกัน มีการใช้คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส (Carboxymethyl cellulose) กลีเซอรอล (Glycerol) และน้ำเป็นส่วนประกอบ สิ่งที่มีความแตกต่างกันคือวุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly) มีปริมาณน้ำในอัตราส่วนที่มากกว่า มีส่วนผสมของฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (Phosphate buffer) ใช้ผงเจลาติน ผงวุ้น และแซนแทนกัม เพื่อเพิ่มความหนืดของผลิตภัณฑ์และช่วยรักษาเสถียรภาพ ส่วน GC dry mouth gel ใช้เป็น คาร์ราจีแนน (Carrageenan) เป็นสารเพิ่มความข้นหนืด และสิ่งที่แตกต่างกันอีกอย่างหนึ่งคือ GC dry mouth gel มีการใส่สารเอทิลพาราเบน (Ethyl p-hydroxybenzoate) ซึ่งเป็นสารกันเสียชนิดหนึ่ง ในขณะที่วุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly) ไม่มีการใส่สารกันเสีย ดังข้อมูลในตาราง 4

ตาราง 4 เปรียบเทียบส่วนประกอบของวุ้นชุ่มปากและสารหล่อลื่นช่องปากชนิดเจลที่นำเข้าจากต่างประเทศ (GC dry mouth gel)

วุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly)	GC dry mouth gel
Pure water	Polyglycerol (Diglycerol)
Glycerol	Pure water
Carboxymethylcellulose	Sodium carboxymethylcellulose
Gelatin and agar powder Xanthan gum	Carrageenan
Sodium hydrogen phosphate Sodium dihydrogen phosphate	Sodium citrate
Flavour	Flavour
	Ethyl p-hydroxybenzoate

จากคุณสมบัติของวุ้นชุ่มปากดังกล่าวข้างต้น จึงควรสามารถที่จะช่วยลดอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ปรับคุณภาพของน้ำลายและช่วยลดปริมาณเชื้อราแคนดิดา รวมไปถึงเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* ได้

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาผลของวุ้นชุ่มปากต่อชนิดและปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (Oral candidiasis)

เชื้อราแคนดิดาเป็นเชื้อประจำถิ่น (Normal flora) ที่พบได้ทั่วไปในร่างกายของมนุษย์ บริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนของมนุษย์ เช่น ในช่องปาก หลอดอาหาร หรือในช่องคลอด ซึ่งถือเป็นเชื้อก่อโรคชนิดฉวยโอกาส ในภาวะที่มีอาการป่วยรุนแรงหรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง จะทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อราชนิดนี้มากยิ่งขึ้น โดยพบว่าการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องมีสาเหตุมาจากเชื้อราแคนดิดามากที่สุด ซึ่งสามารถแสดงออกมาทางคลินิกถึงการเกิดการติดเชื้อได้หลากหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นแบบพื้นผิว (Superficial infection) หรือแบบลึก (Deep infection) จนไปถึงการติดเชื้อในกระแสเลือด (Candidemia) ซึ่งถือเป็นการติด

เชื้อราแคนดิดาที่รุนแรง นอกจากนี้เชื้อราแคนดิดายังสามารถพบได้มากในการติดเชื้อในโรงพยาบาล (Nosocomial infection) ในผู้ป่วยที่อาการป่วยรุนแรงและต้องรักษาอยู่ในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน [21]

สำหรับการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก มักเป็นแบบพื้นผิว (Superficial infection) กล่าวคือติดเชื้อในบริเวณผิวหนังและเยื่อเมือกซึ่งจะก่อให้เกิดอาการไม่สบายในช่องปาก เจ็บ การรับรสชาติอาจเปลี่ยนไป ส่งผลต่อสุขภาพช่องปากและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ เชื้อราแคนดิดาเป็นเชื้อฉวยโอกาสที่พบการติดเชื้อในช่องปากได้บ่อยที่สุด โดยเฉพาะในเด็กและผู้สูงอายุ สาเหตุเกิดจากการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนของเชื้อราแคนดิดาที่มากกว่าปกติซึ่งเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด คือ *C. albicans* [21]

ทั้งนี้มีสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาจำนวนมากกว่า 17 สายพันธุ์ ที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคในมนุษย์ เชื้อราที่พบมากที่สุดในช่องปากของบุคคลทั่วไป คือ *C. albicans* แต่ก็มีการพบเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์อื่นๆ ที่เรียกว่า Non-*albican* species ได้ แต่ในกลุ่มของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษา มีอัตราการพบเชื้อราในกลุ่ม Non-*albicans* เพิ่มขึ้นจากบุคคลทั่วไป โดยได้มีการศึกษาพบเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ตามตาราง 5 แต่อย่างไรก็ตามเชื้อรา *C. albicans* ก็ยังพบในอัตราที่สูงที่สุด ซึ่งเชื้อราในกลุ่ม Non-*albicans* ที่พบในช่องปากมีสายพันธุ์และลักษณะดังนี้ [22]

1. *C. dubliniensis* เป็นเชื้อราที่มีลักษณะใกล้เคียงกับ *C. albicans* สามารถพบได้ในช่องปากของบุคคลทั่วไปประมาณร้อยละ 3.5 เป็นเชื้อที่มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยกลุ่ม HIV โดยสามารถพบเชื้อนี้ได้สูงถึงร้อยละ 15-30 นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้ง มีความสามารถในการพัฒนาให้เกิดการต้านทานต่อยา Fluconazole ได้ ซึ่งอาจทำให้การรักษามีความลำบากมากขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อร่วมกับ *C. albicans*

2. *C. glabrata* เป็นเชื้อราอีกหนึ่งสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยในกลุ่มของผู้ป่วย HIV มีความสัมพันธ์กับภาวะปากแห้งและการใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ [23, 24] เป็นเชื้อที่พบก่อให้เกิดการติดเชื้อราในกระแสเลือด (Candidemia) เป็นอันดับที่ 2 ในประเทศสหรัฐอเมริการองจากเชื้อ *C. albicans* ซึ่งการติดเชื้อร่วมกันระหว่าง *C. glabrata* และ *C. albicans* จะรุนแรงมากขึ้นและรักษาได้ยาก เนื่องจาก *C. glabrata* สามารถพัฒนาให้เกิดการต้านทานต่อยา Fluconazole ได้รวดเร็วและอาจเกิดการต้านทานต่อยากลุ่ม Azoles ตัวอื่น ๆ ได้

3. *C. guilliermondii* เป็นเชื้อราที่พบในบริเวณผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินปัสสาวะ มักพบในผู้ป่วย Hematologic malignancies เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในผู้ป่วย

หลังผ่าตัด อาจทำให้เกิด Endocarditis ในผู้ป่วยที่ใช้ยาฉีดและอาจเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง สามารถพัฒนาให้เกิดการต้านทานต่อยา Amphotericin B ได้

4. *C. krusei* เป็นเชื้อราที่พบในผู้ป่วยวิกฤตและในกลุ่มผู้ป่วย Hematologic disease ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นเชื้อราที่ไม่ค่อยพบการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นเชื้อที่ค่อนข้างดื้อยาโดยเฉพาะอย่างยิ่ง Fluconazole และ Itraconazole และในบางสายพันธุ์อาจดื้อต่อยา Amphotericin B อีกด้วย ซึ่งการใช้ยา Fluconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราในกลุ่มผู้ป่วย HIV อาจทำให้พบการติดเชื้อของ *C. krusei* เพิ่มขึ้น

5. *C. parapsilosis* มักพบในบริเวณผิวหนังและมือของบุคลากรทางการแพทย์ เป็นเชื้อราที่พบมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อในเด็กแรกเกิด นอกจากนี้ยังเป็นเชื้อราที่พบการติดเชื้อในโรงพยาบาล เช่น ในผู้ป่วยวิกฤต มีความสามารถในการเกาะติดกับเครื่องมือทางการแพทย์ต่าง ๆ ได้ [25]

6. *C. tropicalis* พบบริเวณในช่องปากและผิวหนัง เป็นเชื้อราที่มีความรุนแรงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อราตัวอื่นในกลุ่มของ Non-*albicans* species ทั้งหมด มีความสามารถในการยึดเกาะกับเซลล์เยื่อบุผิว มีความสามารถในการผลิตเอนไซม์ Proteinase สามารถทำให้เกิด Systemic infection ได้ ในกรณีของผู้ป่วยที่มีสุขภาพร่างกายที่ไม่ดี

นอกจากเชื้อราแคนดิดาที่สามารถพบในช่องปากแล้ว ก็มีรายงานถึงการพบเชื้อราสายพันธุ์อื่น ๆ อีก ซึ่งสายพันธุ์ที่มีรายงานการพบในช่องปากและมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อราในช่องปาก คือ *Kodamaea ohmeri* [26] ซึ่งเป็นเชื้อราที่มีความสัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุต่าง ๆ เช่นการติดเชื้อ HIV หรือในผู้ป่วยมะเร็ง นอกจากนี้ยังสามารถพบการติดเชื้อในเด็กแรกเกิดได้อีกด้วย เป็นเชื้อราที่พบได้ไม่บ่อย แต่เริ่มมีรายงานถึงการพบเชื้อราชนิดนี้มากขึ้นในปัจจุบัน โดยพบเป็นสาเหตุในการติดเชื้อในกระแสเลือด เยื่อบุหัวใจอักเสบ (Endocarditis) เยื่อหุ้มช่องท้องอักเสบ (Peritonitis) และการติดเชื้อบริเวณบาดแผล ซึ่งเชื้อราชนิดนี้ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Amphotericin B ได้เป็นอย่างดี [27] แต่ได้มีการรายงานเกี่ยวกับเชื้อรา *Kodamaea ohmeri* ว่าสามารถเกิดการต้านทานต่อยาต้านเชื้อราในกลุ่ม Azoles ได้ [28]

ตาราง 5 อัตราการพบเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

ผู้แต่ง	ปี	กลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (N)	*Candida* spp.	*C. albicans*	Non-*albicans*	*C. tropicalis*	*C. glabrata*	*C. dubliniensis*	*C. krusei*	*C. parapsilosis*	Other species	ตัวอย่าง
Thaweboon และคณะ	2008	HNC & RT	22	100.00	86.36	45.45	27.27	22.73	-	9.09	-	-	พิมพ์จากลิ้น
Jahanshiri และคณะ	2018	HNC	54	n/a	53.50	n/a	21.70	15.00	1.70	-	-	5.00	น้ำลาย
Singh และคณะ	2017	HNC & RT	49	55.10	18.36	36.73	10.20	2.04	-	4.08	16.32	4.08	ป้ายกวาดจากลำคอ
Jain และคณะ	2015	HNC & RT	50	70.00	14.28	-	42.80	-	-	14.28	-	28.57	พิมพ์จากลิ้น
Freitas และคณะ	2013	HNC & RT	92	55.40	31.90	-	12.10	11.00	3.30	-	13.20	25.30	น้ำลาย
Karbach และคณะ	2012	HNC & RT	53	83.02	37.74	50.94	9.43	9.43	2.27	2.27	2.27	16.98	น้ำลาย
Jham และคณะ	2007	HNC & RT	21	-	66.67	-	33.33	-	-	19.05	19.05	33.33	น้ำลาย

ตาราง 5 (ต่อ)

ผู้แต่ง	ปี	กลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (N)	*Candida* spp.	*C. albicans*	Non-*albicans*	*C. tropicalis*	*C. glabrata*	*C. dubliniensis*	*C. krusei*	*C. parapsilosis*	Other species	ตัวอย่าง
Shrestha และคณะ	2014	HNC & RT	30	-	100.00	-	3.33	3.33	-	10.00	10.00	-	น้ำกลั้วคอ
Bulacio และคณะ	2012	HNC & RT	60	76.67	36.67	-	21.67	-	1.67	5.00	10.00	-	ป้ายกวาดจากรอยโรคในปาก
Manas และคณะ	2012	HNC & RT	92	-	69.39	30.61	8.20	14.30	2.00	2.00	4.10	4.10	-

HNC หมายถึง ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

RT หมายถึง การได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ

ลักษณะของการอยู่อาศัยของเชื้อราแคนดิดาจะเกาะอยู่ร่วมกันเป็นกลุ่มและสามารถยึดเกาะกับเนื้อเยื่อได้ ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดแผ่นชีวภาพ (Biofilm) ของจุลชีพ การเกิดแผ่นชีวภาพ (Biofilm) ของเชื้อราเป็นปัจจัยสำคัญในการก่อโรค มีบทบาทช่วยในการหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันและมีความต้านทานต่อยาต้านจุลชีพ ทำให้การติดเชื้อที่มีความสัมพันธ์กับแผ่นชีวภาพ (Biofilm) เป็นสิ่งที่ยากในการรักษา ซึ่งพบว่าเชื้อรา *C. albicans* มีการสร้างแผ่นชีวภาพที่มากกว่าเชื้อรา *C. parapsilosis* และเชื้อรา *C. glabrata* และยังสามารถยึดเกาะกับอุปกรณ์ทางการแพทย์ต่าง ๆ ที่อยู่ในร่างกายในบริเวณต่าง ๆ เช่น สายสวนปัสสาวะ (Urinary catheters), ข้อต่อเทียม (Joint prostheses), ลิ้นหัวใจเทียม (Artificial cardiac valves) รวมไปถึงฟันเทียม (Dentures) นำไปสู่การติดเชื้อไม่ว่าจะเป็นแบบเฉพาะที่จนเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด (Candidemia) [21]

การติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากจะขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น อายุ การใส่ฟันเทียม การสูบบุหรี่ จนถึงการมีโรคทางระบบที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น เช่น โรคเบาหวาน โรคที่ส่งผลต่อภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ภาวะปากแห้ง (Xerostomia) หรือเกิดจากการได้รับยาบางชนิดหรือการรักษาบางอย่าง เช่น การรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน การได้รับยาเคมีบำบัด รวมไปถึงการได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและคอ [4] ในคนทั่วไปมีโอกาสพบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากตั้งแต่ร้อยละ 20-70 โดยไม่มีอาการใด ๆ โดยในเด็กทารกมีโอกาสพบร้อยละ 45 ในเด็กมีโอกาสพบร้อยละ 45-65 ในผู้ใหญ่พบร้อยละ 30-45 ในคนที่ใส่ฟันเทียมพบร้อยละ 50-65 และในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV พบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากร้อยละ 95 ซึ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง อาจพบการติดเชื้อราในบริเวณทางเดินอาหารส่วนบนจนถึงการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 71-79 [29]

ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง มีการพบเชื้อราแคนดิดาภายในช่องปากสูงถึงร้อยละ 70-93 โดยพบเป็น *C. albicans* ร้อยละ 14.28-100.00, *C. tropicalis* ร้อยละ 3.33-42.80, *C. glabrata* ร้อยละ 2.04-22.73 และ *C. krusei* ร้อยละ 2.00-19.05 [5, 30-39] ในขณะที่ในประชากรทั่วไปมีโอกาสพบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากเพียงแค่ร้อยละ 20 โดยเป็น *C. albicans* ถึงร้อยละ 70 และ *C. dubliniensis* ร้อยละ 30 นอกจากนี้ได้มีการพบเชื้อ *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* และ *C. krusei* ในกลุ่มประชากรทั่วไปเช่นกัน แต่ก็พบเพียง 1-2 ตัวอย่าง หรือประมาณร้อยละ 3-6 จากจำนวนประชากรที่ศึกษาทั้งหมด [32, 35] ซึ่งจากการศึกษาของ Ramirez-Amador และคณะ ในปี 1997 พบว่าความชุกของการพบเชื้อราแคนดิดาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอก่อนรับรังสีรักษาจะอยู่ที่ร้อยละ 43 จะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 62 ในระหว่างรับรังสีรักษาและจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 75 ภายหลังจากรับรังสีรักษาเสร็จสิ้น [40]

และการศึกษาของ Azizi และ Razaei ในปี 2009 ก็พบแนวโน้มเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ พบเชื้อราแคนดิดาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอก่อนรับรังสีรักษาที่ร้อยละ 50 และระหว่างรับรังสีรักษาผ่านไป 2 และ 4 สัปดาห์ ความชุกของการพบเชื้อราแคนดิดาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 90 และ 100 ตามลำดับ นอกจากความชุกจะเพิ่มขึ้นแล้ว ปริมาณของเชื้อราแคนดิดาที่พบในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 มากกว่าก่อนเริ่มรับรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [41] นอกจากนี้การที่มีปริมาณของเชื้อราแคนดิดาสูงถึงในระดับการติดเชื้อพบมากถึงร้อยละ 17-29 ซึ่งจากการศึกษาของ Freitas และคณะ ที่ศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุเปรียบเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษา พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษา จะพบปริมาณของเชื้อราแคนดิดาเพิ่มขึ้นจนถึงระดับติดเชื้อมากกว่าในกลุ่มของผู้สูงอายุ [35] ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการติดเชื้อราในช่องปากน่าจะมาจากการหลั่งน้ำลายที่ลดลงซึ่งเป็นผลภายหลังจากการได้รับรังสีรักษา โดยชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบบ่อย คือ *C. albicans* [35] แต่มีปัจจัยบางอย่างที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาที่พบในช่องปาก นั่นคือ การได้รับยาต้านเชื้อราโดยเฉพาะกลุ่ม Azoles [42] ผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ได้รับยาต้านเชื้อไวรัส (Highly active antiretroviral therapy; HAART) [43] และการมีภาวะปากแห้ง [44] ซึ่ง Mucke และคณะได้รายงานการพบ *C. glabrata* และ *C. krusei* ในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่เคยผ่านการฉายรังสีรักษา [45] นอกจากนี้ Redding และคณะ ได้พบ *C. glabrata* และ *C. krusei* ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราในช่องปาก นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อราในช่องปาก (Oral candidiasis) และเชื้อ *C. dubliniensis* ซึ่งมักจะพบว่าเกิดการติดเชื้อร่วมกับ *C. albicans* ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และยังพบว่าการเพิ่มขึ้นของเชื้อราแคนดิดาในกลุ่ม Non-*albicans* จะส่งผลให้เกิดการทนทานต่อยาต้านเชื้อรา Fluconazole เพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าเชื้อ *C. dubliniensis* มีความสามารถในการพัฒนาเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา Fluconazole ได้รวดเร็วกว่า *C. albicans* [46-49] นอกจากนี้การพบเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์ต่าง ๆ ในกลุ่ม Non-*albicans* คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับลักษณะทางภูมิศาสตร์ (Geographical location) ที่แตกต่างกันด้วย เช่น ในกลุ่มประเทศแถบอเมริกาเหนือ จะพบ *C. glabrata* เป็นหลัก ส่วนในประเทศบราซิลมักจะพบ *C. tropicalis* [30] ในประเทศไทย มีเพียงการศึกษาเดียวที่เกี่ยวกับชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษาและศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเพียง 22 คน เป็นเพศชาย 18 คน และเพศหญิง 4 คน โดยจะคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่จบรังสีรักษาแล้วอย่างน้อย 12 เดือน ทำการเก็บตัวอย่างเชื้อราแคนดิดาด้วยวิธีการ Imprint sampling technique ด้วยแผ่นพลาสติกโฟมขนาด 6.25 ตารางเซนติเมตร ชุบด้วย Sabouraud broth แล้ววางบนลิ้นเป็นเวลา 10 วินาที

จากนั้นนำไปวางลงบน CHROMagar *Candida* แล้วนำไปอบเพาะเชื้อที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง แล้วนำไปหาปริมาณและชนิดของเชื้อราแคนดิดาต่อไป โดยในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษา พบ *C. albicans* มากที่สุด ร้อยละ 86.36 โดยพบเฉพาะ *C. albicans* เพียงชนิดเดียวร้อยละ 54.54 และพบเชื้อราแคนดิดาในกลุ่ม Non-*albicans* ร้อยละ 45.45 ได้แก่ *C. glabrata*, *C. krusei* และ *C. tropicalis* ซึ่งส่วนใหญ่จะพบร่วมกับ *C. albicans* [5] ได้ทำการสรุปชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษา ดังตาราง 5

การแยกและจำแนกเชื้อราแคนดิดาจากภายในช่องปาก

วิธีการเก็บตัวอย่างเพื่อทำมาศึกษาจากในช่องปาก สามารถทำได้หลากหลายวิธี ทั้งการเกลี่ยป้าย (Smear), การป้ายกวาด (Swab), การเก็บน้ำลาย หรือการเก็บน้ำกลั้วคอ ซึ่งทั้งหมดที่กล่าวมาล้วนมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันซึ่งขั้นตอนการทำและวิธีการของการเก็บแบบต่าง ๆ สามารถทำได้ดังนี้

1. การเกลี่ยป้าย (Smear) ทำได้โดยการขูดออกมาจากบริเวณรอยโรคและนำไปป้ายไว้กับแผ่นกระจก หลังจากนั้นจะนำไปย้อมสีเพื่อตรวจต่อด้วยกล้องจุลทรรศน์ ซึ่งสีที่ใช้ย้อมคือ Gram-stain หรือ Periodic Acid Schiff (PAS) ซึ่งมักใช้ในการแยกความแตกต่างระหว่าง Yeast form และ Hyphae form แต่ไม่สามารถให้ความจำเพาะได้เท่ากับการเลี้ยงเชื้อ (Culture)

2. การป้ายกวาด (Swab) คือการใช้สำลีปลอดเชื้อทำการถูบริเวณรอยโรค แล้วนำไปป้ายบนอาหารเลี้ยงเชื้อ เช่น Sabouraud dextrose agar (SDA) จากนั้นนำไป อบเพาะเชื้อ (Incubate) ต่อไป ซึ่งการทำวิธีนี้จะได้ปริมาณของเชื้อที่น้อย

3. การเก็บน้ำลาย ซึ่งเป็นวิธีหนึ่งที่ให้ความไวที่ดีในการหาเชื้อราแคนดิดา แต่มีข้อเสียที่ใช้ระยะเวลานานในการเก็บตัวอย่าง นอกจากนี้ยังทำได้ยากในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้ง

4. การเก็บน้ำกลั้วคอ ซึ่งใช้ Phosphate-buffered saline (0.01 M, pH7.2) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ให้ผู้ป่วยอมเป็นเวลา 60 วินาที จากนั้นจะนำตัวอย่างที่ได้มาทำการเพิ่มความเข้มข้นขึ้นอีก 10 เท่า โดยการนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 3000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นนำ 50 ไมโครลิตร มาใส่เชื้อบนถาดอาหารเลี้ยงเชื้อ แล้วนำไป อบเพาะเชื้อ (Incubate) ที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง

ซึ่งวิธีการเกลี่ยป้าย (Smear) และการป้ายกวาด (Swab) เป็นวิธีที่ต้องระบุตำแหน่งที่ชัดเจนในการทำ นั่นคือบริเวณที่เป็นรอยโรค ส่วนวิธีการเก็บน้ำลายและการเก็บน้ำกลั้วคอจะไม่

สามารถระบุตำแหน่งที่ชัดเจนได้และอาจมีเชื้อชนิดอื่นติดมาอีกจำนวนมาก ซึ่งจำเป็นต้องแยกออกต่อไป [50-52]

การเลือกใช้อาหารเลี้ยงเชื้อสำหรับการเลี้ยงเชื้อราแคนดิดา ส่วนมากใช้เป็น Sabouraud dextrose agar (SDA) เนื่องจากอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดนี้สามารถกดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียได้เพราะมีความเป็นกรด ซึ่งเมื่อใช้เลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดนี้ แล้วนำไปอบเพาะเชื้อ (Incubate) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมงแล้ว จะได้โคโลนีของเชื้อราแคนดิดาที่มีสีครีม ลักษณะกลมนูน แต่ไม่สามารถนำมาแยกสายพันธุ์ได้

นอกจากนี้มีอาหารเลี้ยงเชื้ออีกชนิดที่สามารถบอกสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาได้ส่วนหนึ่ง นั่นคือ Chromogenic *Candida* Agar ซึ่งชนิดที่นิยมใช้กันคือ CHROMagar *Candida* เนื่องจากสามารถจำแนกสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาได้มาก โดยอาหารเลี้ยงเชื้อนี้มีส่วนประกอบที่สำคัญคือ β-glucosaminidase ทำหน้าที่ตอบสนองต่อเอนไซม์ที่มีความจำเพาะในแต่ละสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดา คุณสมบัติของอาหารเลี้ยงเชื้อในกลุ่มนี้คือ ทำให้เชื้อราเจริญเติบโตได้ดี ซึ่งเมื่อนำเชื้อราแคนดิดามาเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดนี้แล้ว จะสามารถบอกสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาได้จากลักษณะและสีของโคโลนีของเชื้อราที่เติบโตบนอาหารเลี้ยงเชื้อนี้ ลักษณะและสีของโคโลนีจะได้แตกต่างกันดังนี้ *C. albicans* และ *C. dubliniensis* จะมีโคโลนีสีเขียว, *C. tropicalis* จะมีโคโลนีสีน้ำเงิน และ *C. krusei* จะได้สีชมพูฟุ้งและมีสีเข้มตรงกลางโคโลนี แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในการจำแนกสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดา เนื่องจากบางสายพันธุ์จะมีลักษณะและสีของโคโลนีคล้ายกัน เช่นใน *C. albicans* และ *C. dubliniensis* ที่มีสีเขียวคล้ายกัน ทำให้อาจเกิดความผิดพลาดในการจำแนกสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาได้ นอกจากนี้ในเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์อื่น ๆ สีของโคโลนีจะออกมาเป็นสีขาวไปจนถึงสีม่วงชีด ซึ่งไม่สามารถจำแนกสายพันธุ์ได้ด้วยวิธีนี้ [50-53]

การใช้เทคนิคปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส (Polymerase chain reaction) ในการจำแนกสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาจึงถูกนำมาใช้เพื่อให้ได้ความจำเพาะที่สูงขึ้น โดยการใช้ไพรเมอร์ที่มีความจำเพาะในแต่ละสายพันธุ์ (Species-specific primers) ในการจำแนกเชื้อราแคนดิดา

ซึ่งภายหลังจากได้ผลิตภัณฑ์จากการใช้ปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแล้ว จะนำผลผลิตดีเอ็นเอไปประมวลผลต่อด้วยการแยกดีเอ็นเอด้วยกระแสไฟฟ้าบนแผ่นวุ้น (Agarose gel electrophoresis) โดยระยะทางที่ดีเอ็นเอสามารถเคลื่อนที่ไปได้จะขึ้นอยู่กับขนาดของดีเอ็นเอและกระแสไฟฟ้าที่ใช้ ซึ่งดีเอ็นเอที่แยกโดยวิธีนี้สามารถมองเห็นได้เมื่อย้อมด้วยสีพิเศษที่มี

ความสามารถในการเรืองแสงเมื่อเจอกับแสงอัลตราไวโอเลต ซึ่งจะทำให้เห็นแถบดีเอ็นเอเรืองแสงบนแผ่นวุ้น [50, 51, 54]

การจำแนกเชื้อราแคนดิดาด้วยวิธีทางชีวเคมี (Biochemical test) เพื่อดูความสามารถของเชื้อในการใช้น้ำตาลชนิดต่าง ๆ (Carbohydrate assimilation test) ซึ่งเป็นแหล่งคาร์บอนเพียงแหล่งเดียวในตัวกลาง [55] ซึ่งวิธีนี้เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมเนื่องจากสามารถจำแนกเชื้อราได้อย่างรวดเร็ว จากการศึกษาของ Ramani และคณะ ในปี 1998 พบว่าระบบการจำแนกเชื้อรา API 20C มีความแม่นยำในการจำแนกเชื้อราร้อยละ 97 สำหรับเชื้อราที่พบได้ทั่วไป และร้อยละ 88 สำหรับเชื้อราที่พบได้ยาก ในขณะที่ระบบการจำแนกเชื้อรา ID 32C มีความแม่นยำในการจำแนกเชื้อราร้อยละ 92 สำหรับเชื้อราที่พบได้ทั่วไป และร้อยละ 85 สำหรับเชื้อราที่พบได้ยาก [56]

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ดำเนินงานตามขั้นตอนดังนี้

1. การขอพิจารณาจริยธรรมในการทำวิจัย
2. การกำหนดประชากรและการเลือกกลุ่มตัวอย่าง
3. วัสดุและอุปกรณ์
4. การเก็บรวบรวมข้อมูล
5. การวิเคราะห์ข้อมูล

การขอพิจารณาจริยธรรมในการทำวิจัย

การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาและอนุมัติจากคณะกรรมการวิชาการและพิจารณาวิจัยในคน โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

การกำหนดประชากรและการเลือกกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร

ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

การกำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (Sample size)

คำนวณด้วยโปรแกรม G power version 3.1 โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาประสิทธิผลของวุ้นชุ่มปากเบื้องต้นที่โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ในผู้ป่วยมะเร็ง 23 ราย โดยนำค่าเฉลี่ย % baseline ของ logCFU ที่ 2 เดือน และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มาคำนวณหาค่า Effect size โดยในกลุ่มที่ 1 (n=15) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 106.29 ± 43.81 และในกลุ่มที่ 2 (n=8) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 96.37 ± 16.90 สำหรับการวิเคราะห์เปรียบเทียบ 2 กลุ่มด้วย independent t-test จะได้ค่า Effect size เท่ากับ 0.298765 ค่า Power เท่ากับ 0.90 และระดับนัยสำคัญเป็น 0.05 ทำให้ได้ขนาดของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 474 คน และเมื่อเผื่อ drop-out 20% รวมเป็นขนาดตัวอย่างทั้งหมด 568 คน แบ่งเป็นกลุ่มละ 284 คน

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาเป็นกลุ่มที่มีตัวอย่างน้อย มีจำนวนผู้ป่วยในโครงการและระยะเวลาจำกัด จากการเก็บตัวอย่างเบื้องต้นเป็นระยะเวลา 6 เดือน เก็บตัวอย่างได้ 23 คน ผู้วิจัยจึงทำการเก็บข้อมูลให้ได้อย่างน้อย 50 คนเพื่อให้ได้ข้อมูลมาทำการวิเคราะห์หาจำนวนอาสาสมัครที่ต้องการต่อไป และสิ้นสุดการศึกษาด้วยอาสาสมัครที่อยู่จนครบโครงการจำนวนทั้งสิ้น 61 คน

เกณฑ์การรับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่เคยรับรังสีรักษาเสร็จสิ้นไปแล้วอย่างน้อย 1 เดือน
2. มีอาการปากแห้ง โดยจากการคัดกรองมี Subjective dry mouth score ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป
3. สิ้นสุดการรักษาเคมีบำบัดมาอย่างน้อย 1 เดือน
4. สามารถรับประทานอาหารทางปากได้ ไม่เสี่ยงต่อการสำลักอาหารลงปอด
5. ยินยอมเข้าร่วมโครงการ และสามารถเข้าใจภาษาไทย

เกณฑ์การไม่รับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Exclusion criteria)

1. มีการติดเชื้อราในช่องปาก (Oral candidiasis) ที่สามารถตรวจพบได้ทางคลินิก
2. มีการอักเสบเยื่อบุช่องปาก (Oral mucositis) เกินระดับที่ 1
3. มีการกลับมาเป็นใหม่ของโรคมะเร็ง

วัสดุอุปกรณ์

1. ชุดตรวจช่องปาก
2. หลอดเก็บน้ำลาย
3. หลอดเก็บน้ำกลั้วคอ
4. ถาดเลี้ยงเชื้อ (Petri dish)
5. ลูกแก้วขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3 มิลลิเมตร (Glass beads)
6. ตู้ชีวนิรภัย (Biological safety cabinet)
7. เครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuge)
8. ไมโครปิเปตต์ (Micropipette)
9. เครื่องวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (Seven2Go pH meter S2, Mettler Toledo equipped with ultramicro-electrode)
10. เครื่องอบเพาะเชื้อ (Incubator)
11. เครื่องเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม (T100™ Thermal cycler; Bio-Rad)

12. เครื่องแยกวิเคราะห์สารพันธุกรรมในแนวนอน (Electrophoresis unit; Mupid-exU)

13. เครื่องถ่ายและวิเคราะห์ภาพเจล (Gel Doc™ EZ System)

14. อาหารเลี้ยงเชื้อ Chromogenic *Candida* agar (CHROM™ *Candida*)

15. อาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud dextrose agar (HiMedia)

16. สารละลาย phosphate-buffered saline (0.01M, pH 7.2)

17. สารเคมีสำหรับปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส (PCR reagents)

18. Ethidium bromide 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

19. วุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly)

20. GC dry mouth gel

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. การรับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ

มีแนวทางเชิญชวนอาสาสมัครเข้าโครงการหลายวิธีดังนี้

1.1. แพทย์/ทันตแพทย์ช่วยคัดกรองจากผู้ป่วยที่มารับการตรวจติดตาม (Follow-up) หลังรับรังสีรักษาเสร็จสิ้น ณ แผนกผู้ป่วยนอกรังสีรักษาหรือแผนกทันตกรรม แล้วผู้วิจัยเป็นผู้เชิญชวนอาสาสมัคร

1.2. ประชาสัมพันธ์โดยติดแผ่นป้ายประกาศ

2. การขอคำยินยอม

2.1. ผู้วิจัยที่ไม่ใช่แพทย์เจ้าของคนไข้จะชี้แจงวัตถุประสงค์และกระบวนการวิจัยให้อาสาสมัครที่ผ่านการคัดกรองฟังตามเอกสารชี้แจงอาสาสมัคร เมื่ออาสาสมัครตกลงเข้าร่วมการวิจัยจึงลงนามในหนังสือยิมยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

3. การเก็บข้อมูลเบื้องต้นของอาสาสมัคร

3.1. ทำการเก็บข้อมูลเบื้องต้นจากการสอบถามและจากประวัติทางการแพทย์ ในเรื่องของ เพศ อายุ ตำแหน่งและระยะของมะเร็ง ชนิดของรังสีรักษาและปริมาณรังสีที่ได้รับ ประวัติยาที่เคยรับประทานหรือรับประทานอยู่ในปัจจุบันซึ่งรวมถึงยาของโรคทางระบบ ยาปฏิชีวนะและยาต้านเชื้อรา ประวัติการใส่ฟันเทียม และปริมาณเครื่องดื่มที่ดื่มในแต่ละวัน

4. การจัดกลุ่มอาสาสมัครแบบสุ่ม (Randomized and group allocation)

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งเป็นกลุ่มโรคเรื้อรังที่มีจำนวนน้อย แต่การจัดกลุ่มต้องทำให้กลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองเปรียบเทียบกันได้ ผู้วิจัยจึงใช้การสุ่มแบบ Minimization กล่าวคือ

อาสาสมัครถูกจัดเข้ากลุ่มแบบสุ่มโดยยึดหลักให้ทั้งสองกลุ่มเข้ากันได้ตามเกณฑ์ ได้แก่ อายุ เพศ และคะแนนอาการปากแห้ง (Subjective dry mouth score)

4.1. กลุ่มควบคุม ได้รับ GC dry mouth gel สำหรับใช้ทา โดยให้ใช้ทาบริเวณเยื่อบุผิวช่องปากและลิ้นเพื่อให้ความชุ่มชื้น ห่างกันครั้งละ 2-3 ชั่วโมง ทั้งนี้เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบได้กับการใช้วุ้นชุ่มปาก

4.2. กลุ่มทดลอง ได้รับ วุ้นชุ่มปาก สำหรับใช้อมแล้วกลืน โดยให้อม 5-10 มิลลิลิตร แล้วกลืนเพื่อให้ความชุ่มชื้น ห่างกันครั้งละ 2-3 ชั่วโมง

5. การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลทั้งหมด 3 ครั้ง ได้แก่

5.1. เก็บข้อมูลก่อนให้วุ้นชุ่มปาก แจกสมุดบันทึกและผลิตภัณฑ์ให้นำกลับบ้าน (Baseline measurement)

5.1.1. การทำแบบสอบถามอาการปากแห้ง โดยให้ผู้ป่วยทำการให้คะแนนประเมินความรู้สึกปากแห้งจากอาการน้อยที่สุดไปมากที่สุดเป็นคะแนน 0-10 (Visual analog scale) โดยจะนำคะแนนในแต่ละข้อมาหาค่าเฉลี่ยเพื่อให้ได้เป็นคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score)

5.1.2. การตรวจช่องปากโดยทันตแพทย์ ตรวจอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) พิจารณาตาม Challacombe dry mouth scale ซึ่งมีทั้งหมด 10 ข้อ โดยแบ่งเป็นระดับเล็กน้อย (Mild) 1-3 คะแนน, ระดับปานกลาง (Moderate) 4-6 คะแนน และระดับรุนแรง (Severe) 7-10 คะแนน [16]

5.1.3. การเก็บน้ำลายและน้ำกลั้วคอ

5.1.3.1. เคี้ยวพาราฟินและบ้วนน้ำลายลงในหลอดเก็บน้ำลายเป็นเวลาประมาณ 5-10 นาที โดยตัวอย่างน้ำลายที่ได้นำมาวัดปริมาตรเพื่อคำนวณอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้น (Stimulated salivary flow rate) นำมาใช้ตรวจสภาพความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (pH) โดยใช้กระดาษวัด pH (Merck) และค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Buffering capacity) โดยใช้ Ericsson method โดยเติมกรด 0.005 M HCl ผสมกับน้ำลายทิ้งไว้ 10 นาทีแล้ววัดและแปลผลตามตารางที่ 6 และ 7 [57]

ตาราง 6 แสดงค่าความเป็นกรด-ด่างของ (Saliva pH) และระดับความเป็นกรดของน้ำลาย

ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH)	**ระดับความเป็นกรดของน้ำลาย**
5.0 – 5.8	ความเป็นกรดสูง (Highly acidic saliva)
6.0 – 6.6	ความเป็นกรดปานกลาง (Moderately acidic saliva)
6.8 – 7.8	ปกติ (Healthy saliva)

ตาราง 7 การประเมินค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลายด้วย Ericson method (Buffering capacity)

ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ภายหลังใช้ Ericson method	**ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Buffering capacity)**
$\leq$ 4.0	ต่ำ (Low)
4.1 – 5.5	ปานกลาง (Intermediate)
$\geq$ 5.6	สูง (High)

ที่มา: Ericson D, Bratthall D. Simplified method to estimate salivary buffer capacity. Scand J Dent Res. 1989;97:405-7. [57]

5.1.3.2. กลั้วช่องปากและลำคอด้วย Phosphate-buffered saline (pH 7.2) จำนวน 10 มิลลิลิตร เป็นเวลา 60 วินาที แล้วบ้วนลงมาในหลอดเก็บน้ำกลั้วคอที่จัดเตรียมไว้ให้ จากนั้นนำไปใช้วิเคราะห์ปริมาณและชนิดของเชื้อราในช่องปากต่อไป

5.2. ติดตามผลครั้งที่ 1 และ 2 (First and second follow-up) 1 และ 2 เดือนหลังเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์ตามลำดับ

5.2.1. ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลครั้งที่ 2 และ 3 ซึ่งประเมินอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง คุณสมบัติน้ำลายและตรวจวิเคราะห์เชื้อราในน้ำกลั้วคอ เช่นเดียวกับหัวข้อ 5.1.1-5.1.3

6. การจำแนกชนิดและปริมาณเชื้อราแคนดิดาจากน้ำกลั้วคอ

6.1. การเพาะเลี้ยงเชื้อราแคนดิดาในถาดอาหารเลี้ยงเชื้อจากน้ำกลั้วคอ

6.1.1. นำตัวอย่างน้ำกลั้วคอที่เก็บมาจากผู้ป่วยมาทำการเพิ่มความเข้มข้น 10 เท่า (10X) ด้วยวิธีการนำไปเข้าเครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) ด้วยความเร็ว 3000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 7 นาที หลังจากนั้นนำส่วนของเหลวด้านบนเททิ้งออกไปแล้วเติมด้วย phosphate-buffered saline (0.01 M, pH 7.2) 1 มิลลิลิตร ทำการผสมให้เข้ากัน

6.1.2. นำตัวอย่าง (10X) 100 ไมโครลิตร ใส่ลงในถาดอาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud dextrose agar

6.1.3. นำตัวอย่าง (10X) 100 ไมโครลิตร ใส่ลงใน phosphate-buffered saline (0.01 M, pH 7.2) 900 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากัน เพื่อทำให้เจือจางลง แล้วนำตัวอย่าง (1X) 100 ไมโครลิตร ใส่ลงในถาดอาหารเลี้ยงเชื้อ CHROMagar *Candida*

6.1.4. นำถาดอาหารเลี้ยงเชื้อมาเขย่าด้วยลูกแก้วปราศจากเชื้อ (Glass beads) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3 มิลลิเมตร เพื่อให้ตัวอย่างกระจายอยู่บนถาดอาหารเลี้ยงเชื้อทั่ว ๆ กัน หลังจากนั้นนำลูกแก้วออกจากถาดอาหารเลี้ยงเชื้อแล้วนำถาดเลี้ยงเชื้อไปอบเพาะเชื้อ (Incubate) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

6.2. การคัดเลือกโคโลนีเพื่อการจำแนกชนิดเชื้อราและการเก็บเชื้อรา

6.2.1. ทำการจำแนกชนิดเบื้องต้นจากการสังเกตสี ลักษณะของโคโลนี ถ่ายภาพและจดบันทึกจำนวนโคโลนีที่พบบนถาดอาหารเลี้ยงเชื้อ โดยสีของโคโลนีบน CHROMagar *Candida* จะแปลผลดังนี้

6.2.1.1. สีเขียว (Green) หมายถึง *C. albicans* หรือ *C. dubliniensis*

6.2.1.2. สีน้ำเงิน (Metallic blue) หมายถึง *C. tropicalis*

6.2.1.3. สีชมพูฟู้ง มีสีเข้มตรงกลางโคโลนี (Pink, fuzzy) หมายถึง *C. krusei*

6.2.1.4. สีม่วงชีด-น้ำตาล (Mauve-brown) หมายถึง *C. glabrata*

6.2.1.5. สีขาวจนถึงม่วงชีด (White to mauve) หมายถึง *Candida* spp. สายพันธุ์อื่น ๆ

6.2.2. เลือกโคโลนีที่มีลักษณะแตกต่างกันบนถาดอาหารเลี้ยงเชื้อ CHROMagar *Candida* จดบันทึกแล้วนำมาทำการเพิ่มจำนวนในอาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud dextrose agar แล้วนำไปอบเพาะเชื้อที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

6.2.3. นำตัวอย่างภายหลังทำการเพิ่มจำนวนมาเก็บไว้ในสารละลาย 30% กลีเซอรอล (Glycerol) ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส เพื่อรอทำการจำแนกชนิดของเชื้อราแคนดิดาต่อไป

6.3. การจำแนกชนิดของเชื้อราแคนดิดา

6.3.1. นำตัวอย่างที่เก็บในกลีเซอรอล ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส มาเพาะบนถาดอาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud dextrose agar ตัวอย่างละ 2 ถาด โดยถาดที่ 1 จะนำไปอบเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เพื่อเพิ่มจำนวนของเชื้อราแคนดิดา ส่วนถาดที่ 2 จะนำไปอบเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เพื่อดูการเจริญเติบโตของเชื้อราแคนดิดาที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เพื่อใช้ในการจำแนกเชื้อ *C. albicans* และ *C. dubliniensis* ออกจากกัน โดยเชื้อ *C. albicans* สามารถเจริญเติบโตที่ 45 องศาเซลเซียสได้ แต่ *C. dubliniensis* ไม่สามารถเจริญเติบโตได้ และทำการบันทึกผล [58]

6.3.2. นำตัวอย่างเชื้อราที่อบเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส มาหาสายพันธุ์โดยใช้วิธีการปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส (Polymerase chain reaction) ด้วยไพรเมอร์ที่มีความจำเพาะต่อเชื้อราแต่ละชนิด เริ่มจากการนำโคโลนีของเชื้อราแคนดิดาที่ต้องการทดสอบมาละลายในน้ำกลั่น (Sterile deionized water) 20 ไมโครลิตร จากนั้นนำไปอบที่อุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียสเป็นระยะเวลา 10 นาที เพื่อให้สารพันธุกรรมภายในเซลล์ของเชื้อราแตกตัวออก หลังจากนั้นทำการผสมเข้ากับสารเคมีสำหรับทำปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส (Polymerase chain reaction) ดังตาราง 8

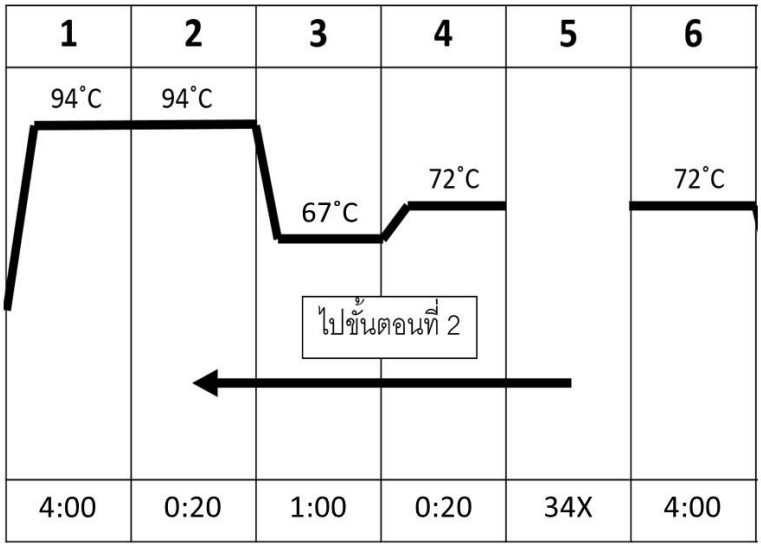
6.3.3. นำตัวอย่างที่ได้เข้าเครื่องเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม (T100™ Thermal cycler; Bio-Rad) เพื่อเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอ ขั้นตอนตามภาพประกอบ 2

6.3.4. นำผลผลิตที่ได้จากปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส (Polymerase chain reaction) ไปประมวลผลด้วยการแยกดีเอ็นเอด้วยกระแสไฟฟ้าบนแผ่นวุ้น (Agarose gel electrophoresis) ด้วยเครื่องแยกวิเคราะห์สารพันธุกรรมในแนวนอน (Electrophoresis unit; Mupid-exU) จากนั้นนำไปย้อมสีด้วย Ethidium bromide (0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) แล้วนำไปอ่านผลด้วยเครื่องถ่ายและวิเคราะห์ภาพเจล (Gel Doc™ EZ System) บันทึกภาพและข้อมูล

6.3.5. นำตัวอย่างเชื้อราแคนดิดาที่ไม่ทราบชนิดจากวิธีข้างต้น มาทดสอบทางชีวเคมีเพื่อดูความสามารถของเชื้อในการใช้น้ำตาลชนิดต่าง ๆ (Carbohydrate assimilation test) ด้วย API 20C AUX system (bioMérieux) แล้วบันทึกข้อมูล

ตาราง 8 ชนิดของสารเคมีและปริมาตรที่ใช้ในปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส

สารเคมี	ปริมาตร (ไมโครลิตร)
1. PCR buffer	2.00
2. Magnesium chloride ($MgCl_2$)	1.80
3. Forward and reverse primers (F/R primers)	1.00
4. Deoxynucleoside triphosphate (dNTP)	1.00
5. Taq DNA polymerase	0.25
6. Sterile deionized water	11.95
7. *Candida* solution	2.00

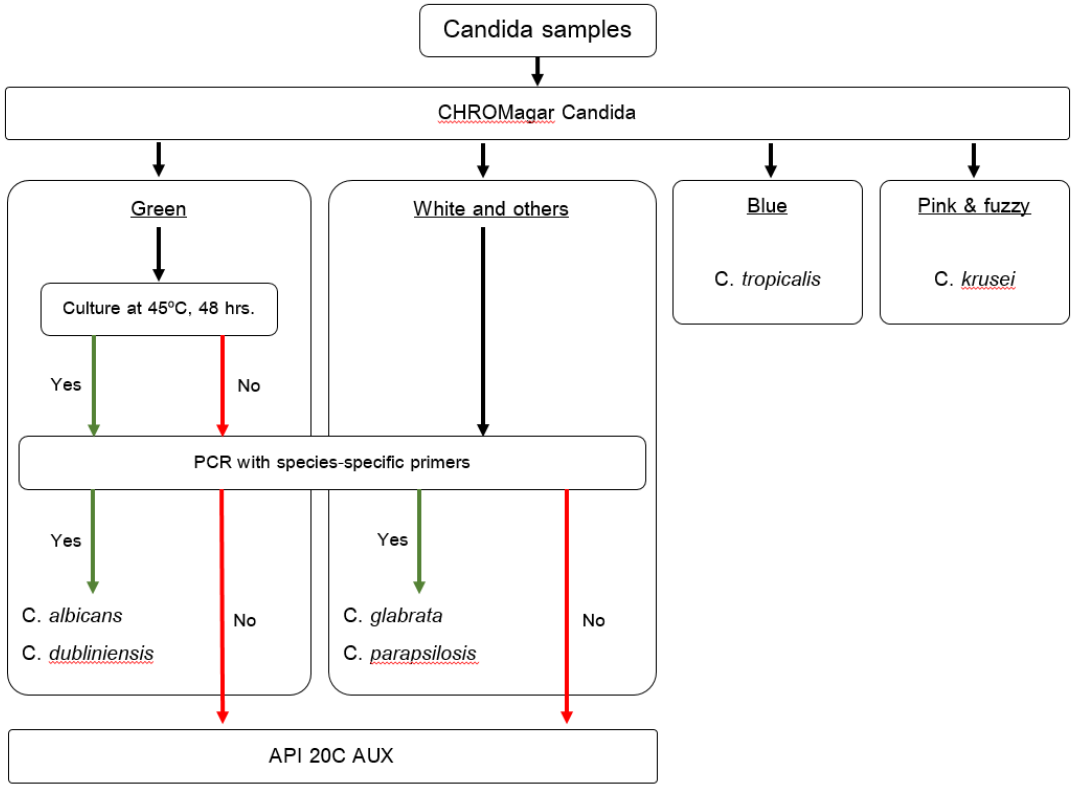


ภาพประกอบ 2 ขั้นตอนการควบคุมอุณหภูมิระหว่างปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส [54]

ตาราง 9 สายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดา ไพรเมอร์ที่ใช้ ลำดับของคู่เบสและจำนวนคู่เบส

สายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาและไพรเมอร์ที่ใช้	**ลำดับของคู่เบส**	**จำนวนคู่เบส**
C. albicans		
- CAL5	5'-TGTTGCTCTCTCGGGGGCGGCCG-3'	23
- NL4CAL	5'-AAGATCATTATGCCAACATCCTAGGTAAA-3'	29
C. glabrata		
- CGL1	5'-TGGGCTTGGGACTCTCGCAGCTC-3'	23
- NL4CGL1	5'-TAACCATTATGCCAGCATCCTAGATAAC-3'	28
C. parapsilosis		
- CTA4	5'-GCATCAGTTTGAGCGGTAGGATAAGC-3'	26
- NL4LEL1	5'-AGATCATTATGCCAACATCCTAGGCCG-3'	27
C. dubliniensis		
- CDU2	5'-AGATCATTATGCCAACATCCTAGGTTAAA-3'	23
- NL4CAL	5'-AAGATCATTATGCCAACATCCTAGGTAAA-3'	29

ที่มา: Mannarelli BM, Kurtzman CP. Rapid identification of *Candida albicans* and other human pathogenic yeasts by using short oligonucleotides in a PCR. J Clin Microbiol. 1998;36(6):1634-41. [54]



ภาพประกอบ 3 ขั้นตอนการจำแนกเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการพบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากในกลุ่มอาสาสมัครที่ baseline ด้วยสถิติ Fisher's exact test และรายงานผลข้อมูลปริมาณและชนิดของเชื้อราแคนดิดาด้วยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)

2. วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้งด้วยสถิติ Pearson Chi-square test, Fisher's exact test และ Multivariate logistic regression

3. วิเคราะห์ปัจจัยคะแนนอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Subjective and objective dry mouth score) อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) และค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีและไม่มีเชื้อราแคนดิดาในช่องปากรวมถึงสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาชนิด

ต่าง ๆ ด้วยสถิติ Independent t-test และ Mann-Whitney U test ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ (ทดสอบ Normality test ด้วย Shapiro-Wilk test)

4. วิเคราะห์ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากในกลุ่มตัวอย่างที่พบเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* carriers) ด้วยสถิติ Independent t-test

5. วิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ในกลุ่มประชากรศึกษาด้วยสถิติ Pearson correlation analysis

6. เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมที่ baseline ได้แก่ เพศ อายุ ระยะเวลาหลังจากการรับรังสีรักษา คะแนนอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง การใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ การได้รับยาต้านเชื้อรา และการได้รับยาปฏิชีวนะ โดยใช้สถิติ Pearson Chi-square test / Fisher's exact test กับตัวแปร เพศ การใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ การได้รับยาต้านเชื้อราและการได้รับยาปฏิชีวนะ และใช้สถิติ Independent t-test / Mann-Whitney U test กับตัวแปร อายุ ระยะเวลาหลังจากการรับรังสีรักษา คะแนนอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ซึ่งข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มนี้ควรจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เพื่อให้มั่นใจว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้

7. วิเคราะห์ผลของวุ้นชุ่มปาก / GC dry mouth gel ต่อคะแนนอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Subjective and objective dry mouth score) อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) และปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ก่อนและหลังจากได้รับผลิตภัณฑ์เป็นระยะเวลา 1 และ 2 เดือน โดยใช้สถิติ Repeated measures ANOVA หรือ Related-samples Friedman's test ในกลุ่มที่มีการแจกแจงของข้อมูลที่ไม่ปกติ (ทดสอบการแจกแจงของข้อมูลด้วย Shapiro-Wilk test)

8. คำนวณค่า Power ด้วยโปรแกรม G-power version 3.1.9.3

บทที่ 4
ผลการดำเนินงานวิจัย

ข้อมูลประชากรศึกษา

กลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนทั้งหมด 72 คน เป็นเพศชาย 48 คน (ร้อยละ 66.7) และเพศหญิง 24 คน (ร้อยละ 33.3) อายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่าง 55.32±9.83 ปี โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 31-77 ปี มีโรคประจำตัวร้อยละ 45.2 ซึ่งโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกในกลุ่มตัวอย่างคือ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และเบาหวาน โดยพบร้อยละ 31.9, ร้อยละ 15.3 และร้อยละ 12.5 ตามลำดับ โดยอยู่ภายใต้ความดูแลของแพทย์ ส่วนโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่พบได้แก่ เกาต์ ภาวะไทรอยด์ต่ำ ลมชัก โรคกระเพาะ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ สะเก็ดเงิน และตับอักเสบบี รวมจำนวน 9 คน (ร้อยละ 12.5) ตำแหน่งของโรคมะเร็งที่พบมากที่สุด คือ มะเร็งช่องปาก (Oral cancer) จำนวน 31 คน (ร้อยละ 43.1) มะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal cancer) จำนวน 26 คน (ร้อยละ 36.1) มะเร็งคอหอย (Oropharyngeal cancer) จำนวน 6 คน (ร้อยละ 8.3) มะเร็งกล่องเสียง (Laryngeal cancer) จำนวน 7 คน (ร้อยละ 9.7) และมะเร็งในจมูกและโพรงอากาศ (Nasal and sinus cancer) จำนวน 2 คน (ร้อยละ 2.8) สำหรับการรักษามะเร็ง อาสาสมัครทุกคนได้รับรังสีรักษาในบริเวณศีรษะและลำคอ โดยมีผู้ที่ได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวจำนวน 7 คน (ร้อยละ 9.7) รังสีรักษาร่วมกับการผ่าตัด จำนวน 12 คน (ร้อยละ 16.7) รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด จำนวน 31 คน (ร้อยละ 43.1) และผู้ที่ได้รับการผ่าตัด รังสีรักษาและเคมีบำบัด จำนวน 22 คน (ร้อยละ 30.6) ซึ่งค่าเฉลี่ยระยะเวลาภายหลังจากรับรังสีรักษาของกลุ่มตัวอย่างพบว่าระยะเวลาภายหลังจากรับรังสีรักษาน้อยกว่า 6 เดือน จำนวน 12 คน (ร้อยละ 16.7) ระหว่าง 6 ถึง 12 เดือน จำนวน 18 คน (ร้อยละ 25.0) และมากกว่า 12 เดือน จำนวน 42 คน (ร้อยละ 58.3) ชนิดของรังสีรักษาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับแบ่งเป็นรังสีรักษาชนิด 2 มิติ จำนวน 26 คน (ร้อยละ 36.1) รังสีรักษาชนิด 3 มิติ จำนวน 20 คน (ร้อยละ 27.8) แบ่งเป็น รังสีรักษาชนิด IMRT จำนวน 10 คน (ร้อยละ 13.9) รังสีรักษาชนิด VMAT จำนวน 6 คน (ร้อยละ 8.3) และรังสีรักษาชนิด LINAC จำนวน 4 คน (ร้อยละ 5.6) และมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 26 คน (ร้อยละ 36.1) ที่ไม่ทราบชนิดของรังสีรักษาที่ได้รับ จากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษามีอาสาสมัครจำนวน 14 คน (ร้อยละ 19.4) ที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะในระยะเวลา 1 เดือนก่อน

เข้าร่วมการศึกษาและมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 7 คน (ร้อยละ 9.7) มีประวัติเคยได้รับยาต้านเชื้อรา และในกลุ่มตัวอย่างมีผู้ป่วยที่ใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ 15 คน คิดเป็นร้อยละ 20.8 รายละเอียดของประชากรศึกษาดังสรุปในตาราง 10

จากการตรวจอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้งในกลุ่มประชากร พบว่าคะแนนเฉลี่ยของอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry moth score) เท่ากับ 5.23±1.42 คะแนน คะแนนเฉลี่ยของอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) เท่ากับ 5.88±1.69 คะแนน ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) เท่ากับ 6.36±0.87 (มีภาวะเป็นกรด) ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) เท่ากับ 4.02±0.97 และอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้น (Stimulated salivary flow rate) เท่ากับ 70.72±98.00 ไมโครลิตรต่อนาที (มีภาวะการหลั่งน้ำลายน้อย) ดังสรุปในตาราง 11

ตาราง 10 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

ข้อมูลทั่วไป (N=72)	จำนวน (%)	ค่าเฉลี่ย (ต่ำสุด±สูงสุด)
อายุ (ปี)	-	55.32 ± 9.83 (31-77)
เพศ		-
- เพศชาย	48 (66.7)	
- เพศหญิง	24 (33.3)	
โรคประจำตัว		-
- ความดันโลหิตสูง	23 (31.9)	
- ไขมันในเลือดสูง	11(15.3)	
- เบาหวาน	9(12.5)	
- อื่น ๆ	9(12.5)	
ตำแหน่งของโรคมะเร็ง		-
- ช่องปาก (Oral cavity)	31 (43.1)	
- หลังโพรงจมูก (Nasopharynx)	26 (36.1)	
- กล่องเสียง (Larynx)	7 (9.7)	
- คอหอย (Oropharynx)	6 (8.3)	
- จมูกและโพรงอากาศ (Nasal cavity and sinus)	2 (2.8)	
การรักษามะเร็ง		-
- รังสีรักษา	7 (9.7)	
- การผ่าตัดและรังสีรักษา	12 (16.7)	
- รังสีรักษาและเคมีบำบัด	31 (43.1)	
- การผ่าตัด รังสีรักษาและเคมีบำบัด	22 (30.6)	

ตาราง 10 (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป (N=72)	N (%)	ค่าเฉลี่ย (ต่ำสุดสูงสุด-)
ระยะเวลาภายหลังการรักษา		-
- น้อยกว่า 6 เดือน	12 (16.7)	
- 6 – 12 เดือน	18 (25.0)	
- มากกว่า 12 เดือน	42 (58.3)	
ชนิดของรังสีรักษา		-
- 2 มิติ	26 (36.1)	
- 3 มิติ	20 (27.8)	
- LINAC	4 (5.6)	
- IMRT	10 (13.9)	
- VMAT	6 (8.3)	
- ไม่ทราบ	26 (36.1)	
การใช้ยาปฏิชีวนะ(เดือน 1 ภายในระยะเวลา)	14 (19.4)	-
การใช้ยาต้านเชื้อรา(ปี 1 ภายในระยะเวลา)	7 (9.7)	-
ใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้	15 (20.8)	-
คะแนนอาการของภาวปากแห้ง		
- น้อย (คะแนน 1-3)	6 (8.3)	
- ปานกลาง (คะแนน 4-6)	(81.9) 59	
- มาก (คะแนน 7-10)	(9.7) 7	
คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง		
- น้อย (คะแนน 1-3)	4 (5.6)	
- ปานกลาง (คะแนน 4-6)	(66.7) 48	
- มาก (คะแนน 7-10)	(27.8) 20	

ตาราง 10 (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป (N=72)	N (%)	ค่าเฉลี่ย (ต่ำสุดสูงสุด-)
ค่าความเป็นกรดด่างของน้ำลาย-		
- กรด (pH < 6.8)	47 (65.3)	
- ปกติ (pH ≥ 6.8)	(34.7) 25	
ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย		
- ต่ำ (น้อยกว่า 4.0)	42 (65.6)	
- ปานกลาง (4.1-5.5)	(25.0) 16	
- สูง (มากกว่า 5.6)	(9.4) 6	

ตาราง 11 อาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ปริมาณและคุณภาพของน้ำลายในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

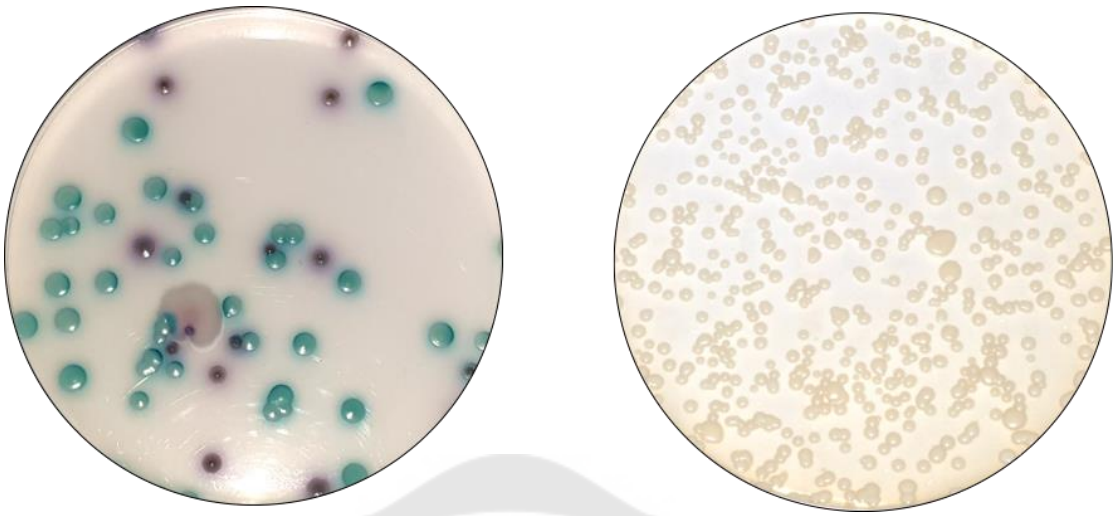
ปัจจัยที่เก็บข้อมูล	ค่าเฉลี่ย (ต่ำสุดสูงสุด-)
คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score)	5.23±1.42 (3.00-9.40)
คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score)	5.88±1.69 (0.00-10.00)
ค่าความเป็น กรด ของน้ำลาย ด่าง- (Saliva pH)	6.36±0.87 (4.42-9.00)
ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity)	4.02±0.97 (2.56-6.00)
อัตราการหลั่งน้ำลายในสภาวะกระตุ้น (µl/min) (Stimulated salivary flow rate)	70.72±98.00 (0.00-416.67)

ชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบในกลุ่มประชากร

จากการศึกษาความชุกของเชื้อราแคนดิดาในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้งจำนวน 72 คน พบเชื้อราแคนดิดาภายในช่องปากของอาสาสมัคร 63 คน (ร้อยละ 87.5) เป็นเชื้อรา *C. albicans* จำนวน 58 คน (ร้อยละ 80.6) พบเชื้อรามากกว่า 1 สายพันธุ์ จำนวน 35 คน (ร้อยละ 48.6) และพบเชื้อราในกลุ่ม Non-*albicans* species จำนวน 35 คน (ร้อยละ 48.6) โดยแบ่งเป็นเชื้อรา *C. tropicalis* จำนวน 24 คน (ร้อยละ 33.3) *C. glabrata* จำนวน 22 คน (ร้อยละ 30.6) *C. dubliniensis* จำนวน 5 คน (ร้อยละ 6.9) *C. parapsilosis* จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.4) และ *C. krusei* จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.4) ซึ่งนอกจากนี้ยังพบเชื้อรา *Kodamaea ohmeri* ซึ่งเป็นเชื้อราสายพันธุ์อื่น จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.4) ตามตาราง 12

ตาราง 12 ความชุกของเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์ต่าง ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

ชนิดของเชื้อรา	N	ร้อยละต่ออาสาสมัคร (N=72)	ร้อยละต่อ *Candida* carriers
Candida spp.	63	87.5	-
C.albicans	58	80.6	92.1
Multispecies	35	48.6	55.6
Non-*albicans* species	35	48.6	55.6
- *C.tropicalis*	24	33.3	38.1
- *C.glabrata*	22	30.6	34.9
- *C.dubliniensis*	5	6.9	7.9
- *C.parapsilosis*	1	1.4	1.6
- *C.krusei*	1	1.4	1.6
Other species (*Kodamaea ohmeri*)	1	1.4	1.6



ภาพประกอบ 4 โคโลนีของเชื้อราแคนดิดาบนอาหารเลี้ยงเชื้อ CHROMagar *Candida* (ซ้าย) และบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud dextrose agar (ขวา)

ปัจจัยที่มีผลต่อการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่สะสมในช่องปาก

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ได้แก่ เพศ การใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะและยาต้านเชื้อรา คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) และ คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ที่สูง (มากกว่า 6 คะแนน) ค่า pH ของน้ำลายที่เป็นกรด (pH<6.8) และค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) ที่ต่ำ พบว่าไม่ส่งผลต่อการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 13 นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีเชื้อราแคนดิดาสะสม คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ในกลุ่มที่ไม่พบเชื้อราแคนดิดาสะสม (5.00±0.87) ต่ำกว่ากลุ่มที่มีแคนดิดาสะสม (6.00±1.75) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.031) ดังแสดงในตารางที่ 14 ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าอาการแสดงของภาวะปากแห้งในช่องปาก (Objective dry mouth) อาจส่งผลต่อการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก

เมื่อทำการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีความสัมพันธ์กับชนิดของเชื้อราแคนดิดา พบว่าเพศมีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด, เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans*, *C. glabrata* และ *C. tropicalis* โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับเพศหญิงมากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.036, 0.036, 0.018 และ 0.027 ตามลำดับ) การใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multi-species), เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* และ *C. glabrata* ในช่องปากอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.009, 0.009 และ 0.026 ตามลำดับ) นอกจากปัจจัยด้านเพศและการใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้แล้ว อาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth) ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่พบความสัมพันธ์กับชนิดของเชื้อราแคนดิดา โดยพบว่าคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ที่มากกว่า 6 คะแนน สัมพันธ์กับการพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด, เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* และ *C. tropicalis* มากกว่ากลุ่มที่คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.006, 0.006 และ 0.022 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของการได้รับยาต้านเชื้อราในระยะเวลา 1 ปี กับชนิดของเชื้อราแคนดิดา โดยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้านเชื้อรา จะมีความชุกของเชื้อรา *C. albicans* น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านเชื้อราอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.032) ดังสรุปในตาราง 13

อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ของชนิดของเชื้อราแคนดิดากับการได้รับยาปฏิชีวนะภายในระยะเวลา 1 เดือน และคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง ในการศึกษานี้

ตาราง 13 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับความชุกของเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ในช่องปาก

	Candida spp.			*C. albicans*			Multi-species Non-*albicans*			*C. glabrata*			*C. tropicalis*		
	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*
เพศ		0.256[F]			1.000[F]			0.002*	0.036*†		0.002*	0.018*†		0.001*	0.027*†
ชาย - (n=48)	83.3			81.3			35.4			18.8			20.8		
หญิง -(n=24)	95.8			79.2			75.0			54.2			58.3		
ฟันเทียม		0.674[F]			0.719[F]			0.031*	0.009*†		0.056[F]	0.026*†		0.218	
ใส่ - (n=15)	93.3			86.7			73.3			53.3			46.7		
ไม่ใส่ -(n=57)	86.0			78.9			42.1			24.6			29.8		
ยาต้านเชื้อรา		0.038*[F]	0.064†		0.023*[F]	0.032*†		0.707[F]			1.000[F]			0.212[F]	
ได้รับ - (n=7)	57.1			42.9			57.1			28.6			57.1		
ไม่ได้รับ - (n=65)	90.8			84.6			47.7			30.8			32.3		
ยาปฏิชีวนะ		0.363[F]			1.000[F]			0.095			0.528[F]			0.359[F]	
ได้รับ - (n=14)	78.6			78.6			28.6			21.4			21.4		
ไม่ได้รับ -(n=58)	89.7			81.0			53.4			32.8			36.2		

ตาราง 13 (ต่อ)

	Candida spp.			*C. albicans*			Multi-species/Non-*albicans*			*C. glabrata*			*C. tropicalis*		
	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*
คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง		0.209[F]			0.615[F]			0.108[F]			0.427[F]			0.412[F]	
6-1 -(n=65)	89.2			81.5			52.3			32.3			35.4		
-7-10 (n=7)	71.4			71.4			14.3			14.3			14.3		
คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง		0.100[F]			0.327[F]			0.002*	0.006*†		0.488			0.001*	0.022*†
6-1 - (n=53)	83.0			77.4			37.7			28.3			22.6		
10-7 -(n=19)	100.0			89.5			78.9			36.8			63.2		

ตาราง 13 (ต่อ)

	Candida spp.			*C. albicans*			Multi-species/Non-*albicans*			*C. glabrata*			*C. tropicalis*		
	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*	%	Crude *P-value*	Adjusted *P-value*
ความเป็น กรด ด่าง-ของน้ำลาย		0.710[F]			0.758[F]			0.286			0.731			0.220	
กรด - (n=47)	89.1			80.4			52.2			30.4			39.1		
- ปกติ (n=25)	84.6			80.8			42.3			30.8			23.1		
ค่าความจุบัฟเฟอร์		0.684[F]			0.490[F]			0.383			0.913			0.111	
น้อย - (n=42)	90.7			83.7			53.5			30.2			41.9		
ปานกลาง -(n=22)	86.4			77.3			40.9			27.3			22.7		

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Pearson Chi-square test

[F] แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย Fisher's exact test

† แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย Multivariate logistic regression

* แสดงนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประชากรที่พบเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ กัน พบว่า คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ของกลุ่มที่พบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multi-species), เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* และ *C. tropicalis* (6.54±1.67, 6.54±1.67 และ 6.79±1.74 ตามลำดับ) มีคะแนนที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่พบเชื้อราแคนดิดาชนิดดังกล่าว (5.24±1.48, 5.24±1.48 และ 5.42±1.49 ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.001, 0.001 และ 0.001 ตามลำดับ) ตามตาราง 14 และค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) ของกลุ่มที่พบ *C. albicans* (6.45±0.87) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่พบ *C. albicans* (6.00±0.79) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.043) นอกจากนี้ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) ของกลุ่มที่พบเชื้อราแคนดิดาชนิด *C. tropicalis* (3.60±0.71) มีค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลายที่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่พบเชื้อราแคนดิดาชนิด *C. tropicalis* (4.25±1.03) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.025) ตามตาราง 14

ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางเพศ การใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ และอาการแสดงของภาวะปากแห้ง อาจมีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อราแคนดิดาสะสมชนิด Non-*albicans* ซึ่งค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลายอาจมีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อราแคนดิดาชนิด *C. tropicalis* เช่นกัน

ตาราง 14 ปัจจัยคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลายและอัตราการไหลของน้ำลาย ในกลุ่มตัวอย่างที่พบและไม่พบเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ

	คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score)			คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score)			ค่าความเป็นกรดด่างของน้ำลาย (Saliva pH)			ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity)			อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate)		
	N	Mean±SD	*P-value*	N	Mean±SD	*P-value*	N	Mean±SD	*P-value*	N	Mean±SD	*P-value*	N	Mean±SD	*P-value*
Candida spp.			0.311			0.031*†			0.527†			0.270†			0.253†
- พบ	63	5.29±1.40		63	6.00±1.75		63	6.38±0.88		58	3.97±0.95		63	76.21±102.73	
ไม่พบ -	9	4.77±1.66		9	5.00±0.87		9	6.24±0.83		7	4.45±1.09		9	32.28±39.37	
C. albicans			0.696			0.378†			0.043*†			0.123†			0.054†
- พบ	58	5.25±1.44		58	5.91±1.74		58	6.45±0.87		53	3.95±0.98		58	80.21±105.40	
ไม่พบ -	14	5.09±1.43		14	5.71±1.54		14	6.00±0.79		12	4.36±0.90		14	31.38±41.00	
Multi-species			0.911			0.001*†			0.147†			0.137†			0.098†
- พบ	35	5.24±1.28		35	6.54±1.67		35	6.21±0.84		32	3.77±0.84		35	53.60±80.70	
ไม่พบ -	37	5.20±1.58		37	5.24±1.48		37	6.51±0.93		33	4.25±1.04		37	86.91±110.63	

ตาราง 14 (ต่อ)

	คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score)			คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score)			ค่าความเป็นกรดด่างของน้ำลาย (Saliva pH)			ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity)			อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate)		
	N	Mean±SD	*P-value*	N	Mean±SD	*P-value*	N	Mean±SD	*P-value*	N	Mean±SD	*P-value*	N	Mean±SD	*P-value*
Non-*albicans*			0.911			0.001*†			0.147†			0.137†			0.098†
- พบ	35	5.24±1.28		35	6.54±1.67		35	6.21±0.84		31	3.77±0.84		35	53.60±80.70	
ไม่พบ -	37	5.20±1.58		37	5.24±1.48		37	6.51±0.93		33	4.25±1.04		37	86.91±110.63	
C. glabrata			0.841			0.093†			0.274†			0.686†			0.565†
- พบ	22	5.27±1.40		22	6.32±1.43		22	6.20±0.87		19	3.89±0.92		22	67.01±97.08	
ไม่พบ -	50	5.20±1.46		50	5.68±1.78		50	6.44±0.87		46	4.07±1.00		50	72.35±99.34	
C. tropicalis			0.421			0.001*†			0.246†			0.025*†			0.178†
- พบ	24	5.40±1.22		24	6.79±1.74		24	6.21±0.75		23	3.60±0.71		24	43.53±55.50	
ไม่พบ -	48	5.13±1.53		48	5.42±1.49		48	6.44±0.92		42	4.25±1.03		48	84.31±111.51	

† แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Mann-Whitney U test ข้อมูลอื่น ๆ ใช้สถิติ Independent t-test ในการวิเคราะห์ข้อมูล

* แสดงนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อจำนวนการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากโดยทำการวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มตัวอย่างที่พบเชื้อราในช่องปาก (*Candida* carriers) พบว่าเพศหญิงมีปริมาณเชื้อราในช่องปากมากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.045), ผู้ที่ไม่มีประวัติใช้ยาปฏิชีวนะในรอบ 1 เดือน พบปริมาณเชื้อราในช่องปากมากกว่าผู้ที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะ (p=0.010), ผู้ที่พบเชื้อราในกลุ่ม multi-species, Non-*albicans*, *C. glabrata* และ *C. tropicalis* พบเชื้อราในช่องปากปริมาณมากกว่าผู้ที่พบเชื้อราในกลุ่มดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001, p<0.001, p=0.024 และ p<0.001 ตามลำดับ) ในขณะที่ผู้ที่พบ *C. albicans* มีปริมาณของเชื้อราในช่องปากน้อยกว่าผู้ที่ไม่พบ *C. albicans* อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.028) ตามที่แสดงในตาราง 15

ตาราง 15 ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (logCFU) ในกลุ่มตัวอย่างที่พบเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* carriers)

	ปริมาณเชื้อราแคนดิดา (logCFU)	
	ค่าเฉลี่ย	*P-value*
เพศ		0.045*
- ชาย (n=40)	2.73±0.97	
- หญิง (n=23)	3.22±0.81	
การใส่ฟันเทียม		0.649
- ใส่ (n=14)	3.01±0.87	
- ไม่ใส่ (n=49)	2.88±0.96	
ยาต้านเชื้อรา(ปี 1 ภายใน)		0.626
- ได้รับ (n=4)	3.13±0.71	
- ไม่ได้รับ (n=59)	2.89±0.95	
ยาปฏิชีวนะ(เดือน 1 ภายใน)		0.010*
- ได้รับ (n=11)	2.25±0.92	
- ไม่ได้รับ (n=52)	3.04±0.89	
C. albicans		0.028*
- พบ (n=58)	2.83±0.91	
- ไม่พบ (n=5)	3.78±0.92	
Multi-species		< 0.001*
- พบ (n=35)	3.30±0.76	
- ไม่พบ (n=28)	2.41±0.92	
Non-*albicans*		< 0.001*
- พบ (n=35)	3.30±0.76	
- ไม่พบ (n=28)	2.41±0.92	

ตาราง 15 (ต่อ)

	ปริมาณเชื้อราแคนดิดา (logCFU)	
	ค่าเฉลี่ย	*P-value*
C. glabrata		0.024*
- พบ (n=22)	3.27±0.81	
- ไม่พบ (n=41)	2.71±0.95	
C. tropicalis		< 0.001*
- พบ (n=24)	3.47±0.71	
- ไม่พบ (n=39)	2.56±0.90	

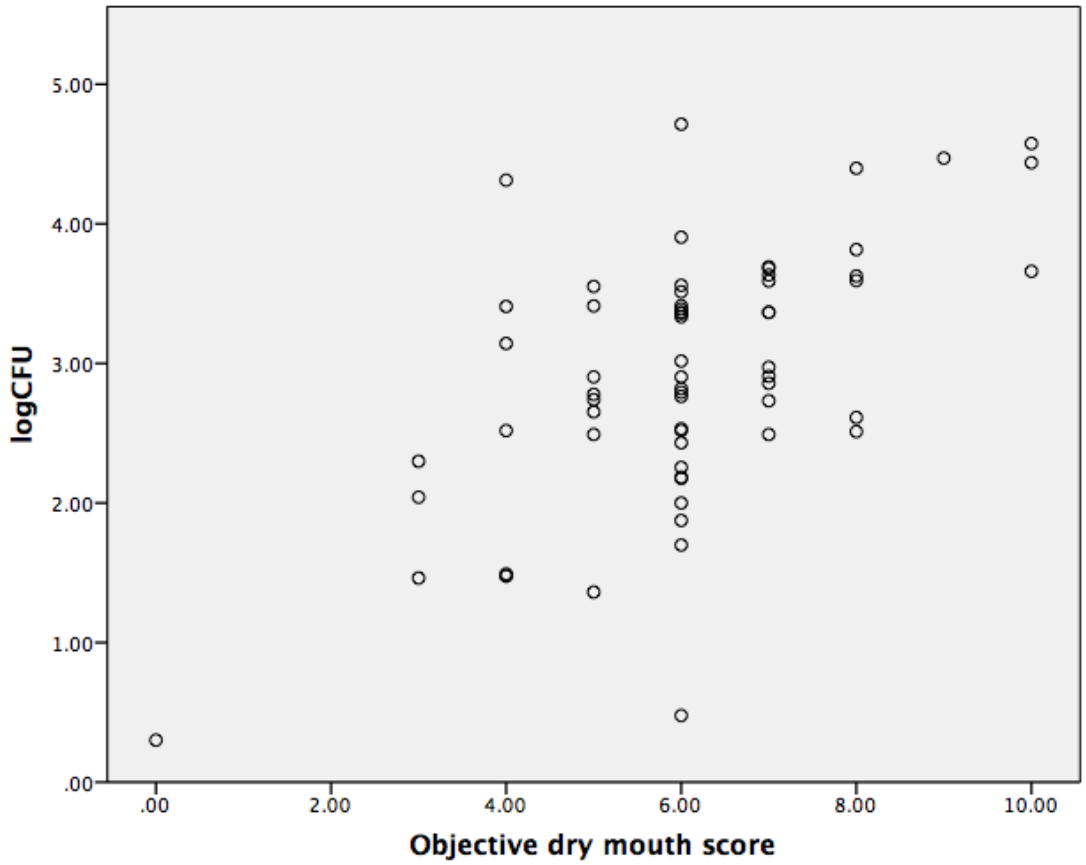
* แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) ข้อมูลทั้งหมดใช้สถิติ Independent t-test ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ในกลุ่มประชากรศึกษา

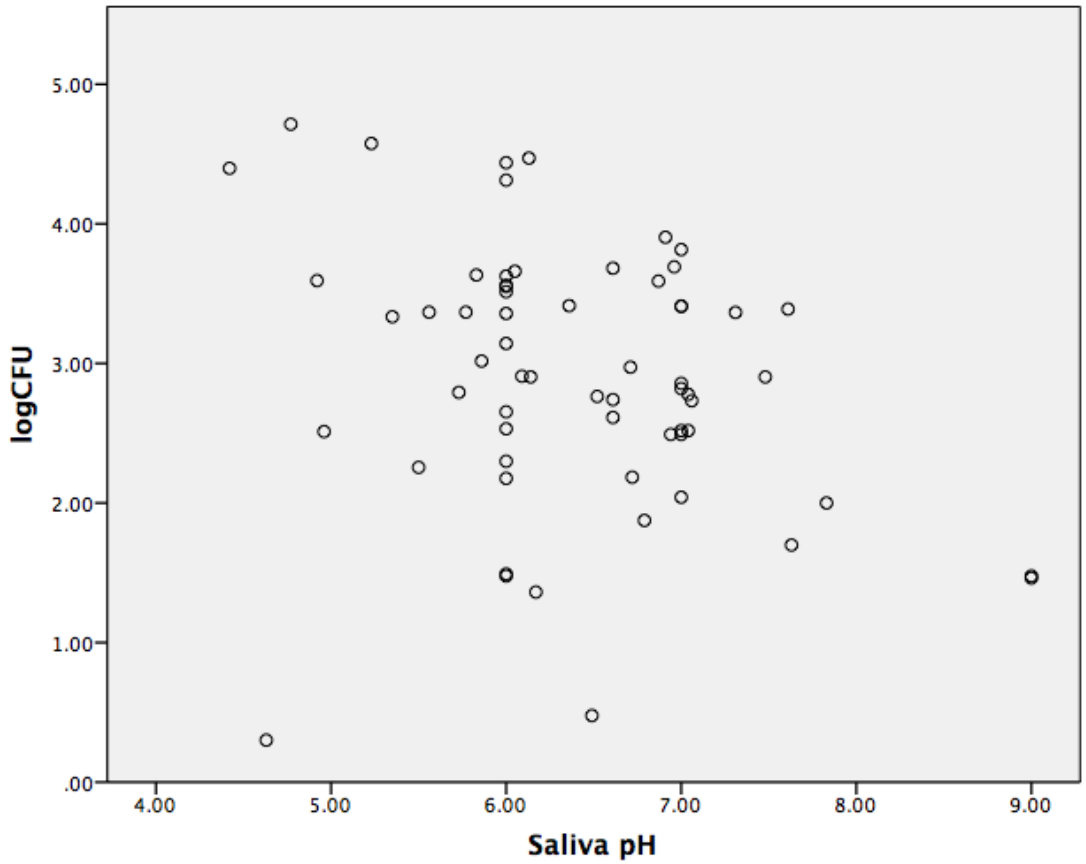
นอกจากนี้เมื่อทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (logCFU) กับคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ค่าความเป็นกรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) และอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) พบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่าง ปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (logCFU) กับคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) (r=0.599, p<0.001) ตามภาพประกอบ 5 พบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่าง ปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (logCFU) กับค่าความเป็นกรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) (r=-0.290, p=0.022) ตามภาพประกอบ 6 และพบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่าง ปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (logCFU) กับอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) (r=-0.258, p=0.041) นอกจากอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) จะมีความสัมพันธ์กับปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากแล้ว ยังพบว่ามีความสัมพันธ์

ในเชิงลบกับคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth scores) (r=-0.242, p=0.040) และมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) (r=0.423, p<0.001) ตามภาพประกอบ 7

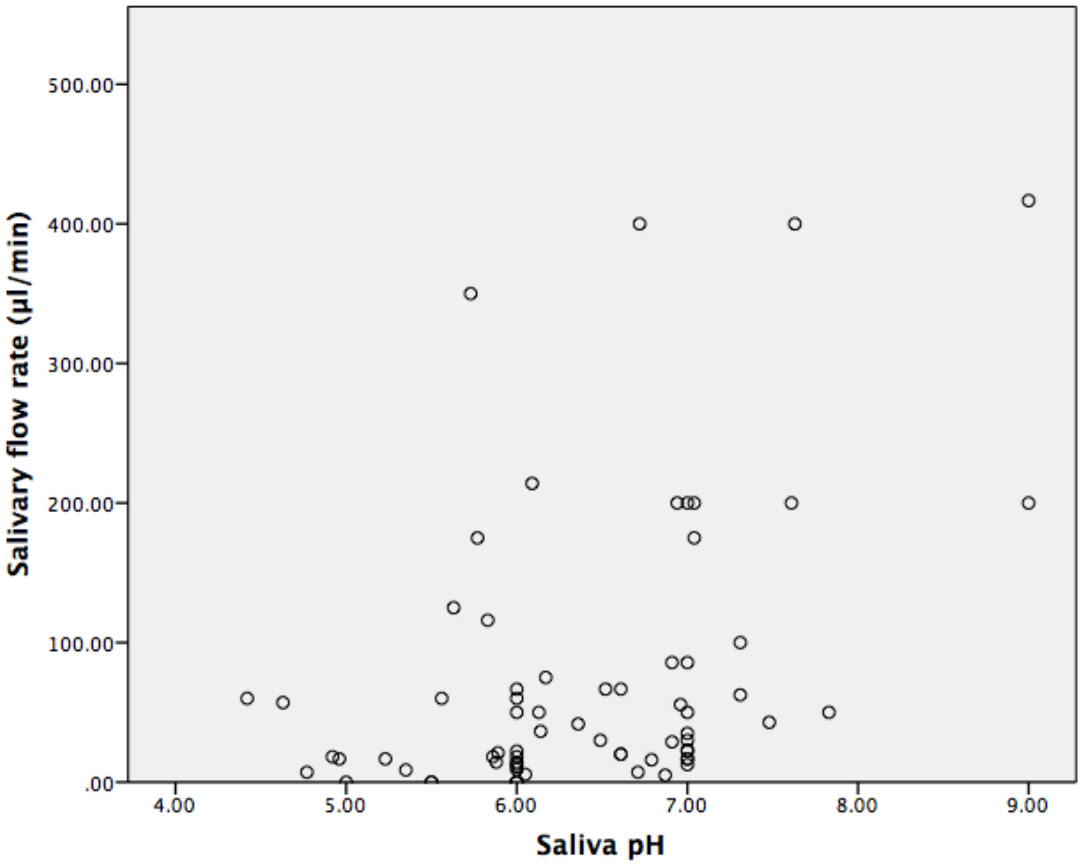
ข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางเพศ ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ การมีเชื้อราแคนดิดาสะสมหลายชนิด (Multi-species) และเชื้อราแคนดิดาสะสมชนิด Non-*albicans* อาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective sign of dry mouth) และค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) อาจส่งผลต่อปริมาณการสะสมของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก



ภาพประกอบ 5 แสดงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) กับปริมาณของเชื้อราในช่องปาก (logCFU) (Pearson correlation=0.599, $p<0.001$)



ภาพประกอบ 6 แสดงความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) กับปริมาณเชื้อราในช่องปาก (logCFU) (Pearson correlation=-0.290, p=0.022)

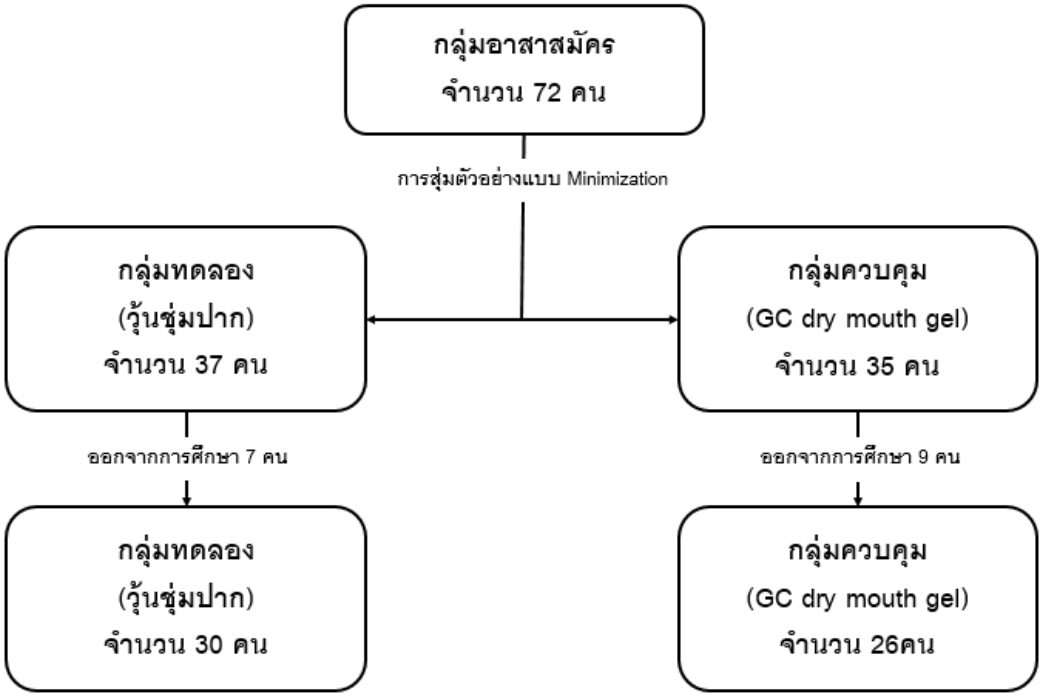


ภาพประกอบ 7 แสดงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) กับอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้น (Stimulated salivary flow rate, µl/min) (Pearson correlation=0.423, $p<0.001$)

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของวุ้นซุ่มปากและ GC dry mouth gel ที่มีต่ออาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ปริมาณและคุณภาพของน้ำลาย และจำนวนและชนิดของเชื้อราแคนดิดา

เมื่อนำกลุ่มประชากรจำนวน 72 คนมาทำการสุ่มแบบ minimal randomization โดยพยายามควบคุมปัจจัยเบื้องต้นให้คล้ายคลึงกันได้แก่ เพศ อายุ คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) และระยะเวลาหลังรับรังสีรักษา โดยการแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) มีผู้ร่วมวิจัยกลุ่มละ 37 และ 35 คน ตามลำดับ และมีอาสาสมัครที่ออกจากการศึกษาจำนวน 7 และ 9 คน ตามลำดับ รวมเหลืออาสาสมัครในกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) 30 คน และในกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) 26 คน รายละเอียดตามภาพประกอบ 8

โดยอาสาสมัครจากสองกลุ่มมีปัจจัยพื้นฐานทางด้าน เพศ อายุ ระยะเวลาหลังจากการรับรังสีรักษา คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) การใส่ฟันเทียม การได้รับยาต้านเชื้อราและการได้รับยาปฏิชีวนะ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม ตามตาราง 16



ภาพประกอบ 8 แสดงแผนผังการแบ่งกลุ่มประชากรเป็นกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel)

ตาราง 16 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel)

	กลุ่มทดลอง (N=30)	**กลุ่มควบคุม (N=26)**	*P-value*
เพศชาย (%)	73.33	61.54	0.346 [C]
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย, ต่ำสุด(สูงสุด-	55.83±9.27 (32-77)	56.03±10.27 (31-73)	0.706 [T]
ระยะเวลาหลังจากการรับรังสีรักษา (เดือน) (ค่าเฉลี่ย, ต่ำสุด(สูงสุด-	29.87±39.55 (1-146)	24.97±25.69 (4-120)	0.780 [M]
คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) (ค่าเฉลี่ย, ต่ำสุด(สูงสุด-	5.37±1.46 (2.70-9.40)	5.06±1.54 (2.50-9.20)	0.512 [T]
คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) (ค่าเฉลี่ย, ต่ำสุด(สูงสุด-	5.67±1.47 (3.00-10.00)	5.87±1.93 (0.00-10.00)	0.358 [M]
การใส่ฟันเทียม (%)	20.00	23.08	0.780 [C]
การได้รับยาต้านเชื้อรา (%)	6.67	15.38	0.401 [F]
การได้รับยาปฏิชีวนะ (%)	16.67	26.92	0.351 [C]

[C] = แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Pearson chi-square test

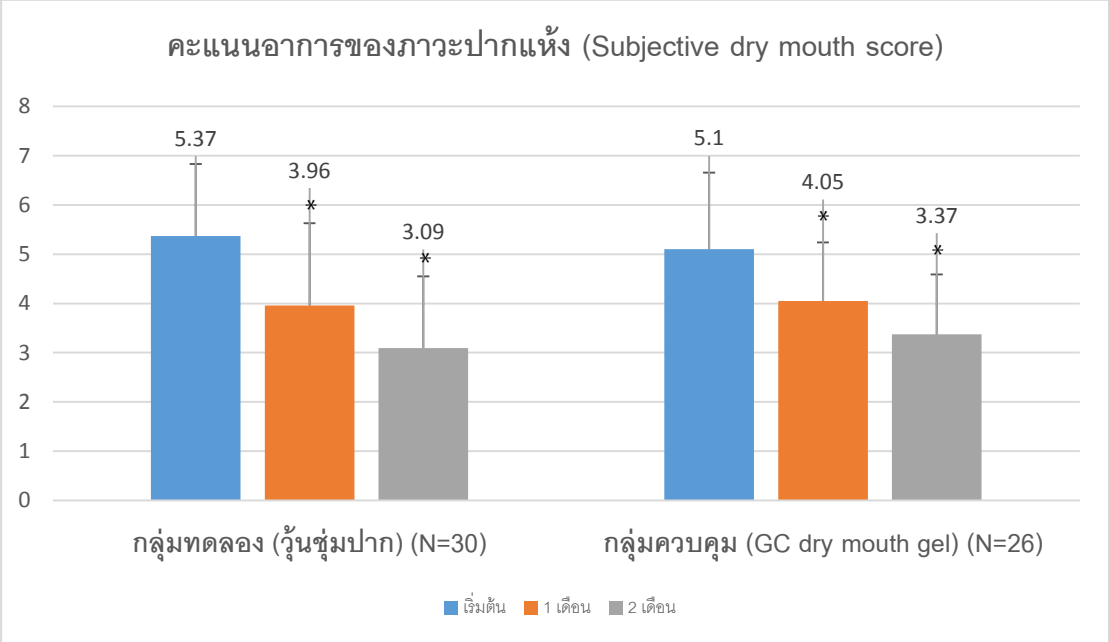
[F] = แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Fisher's exact test

[T] = แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Independent t-test

[M] = แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Mann-Whitney U test

ผลต่อคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score)

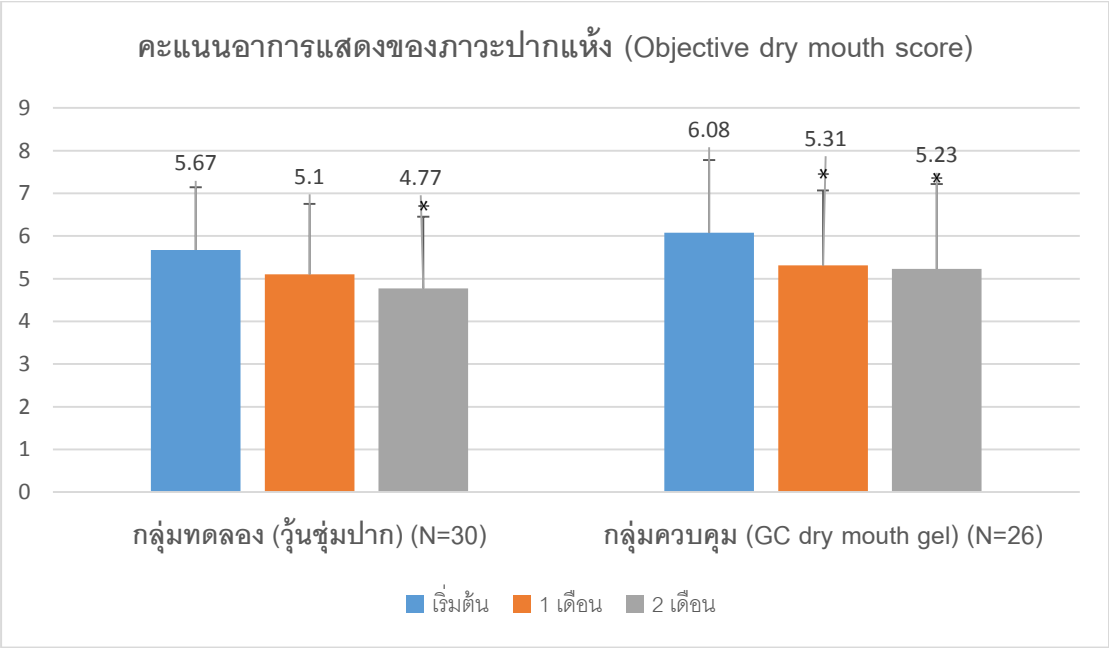
จากการเก็บข้อมูลกลุ่มอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นซุ่มปาก จำนวน 30 คน และกลุ่ม GC dry mouth gel จำนวน 26 คน พบว่าเมื่อใช้วุ้นซุ่มปากหรือ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 และ 2 เดือน คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 1 และ 2 เดือน ($p<0.001$ และ $p<0.001$ ในกลุ่มวุ้นซุ่มปากและ $p=0.001$ และ $p<0.001$ ในกลุ่ม GC dry mouth gel ตามลำดับ) คะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) ระหว่างกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะเวลาเริ่มต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน ตามภาพประกอบ 9



ภาพประกอบ 9 แสดงคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth score) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน (กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมใช้สถิติ Repeated measures ANOVA (Post-Hoc test ด้วย Bonferroni) ในการวิเคราะห์ข้อมูล)

ผลต่อคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score)

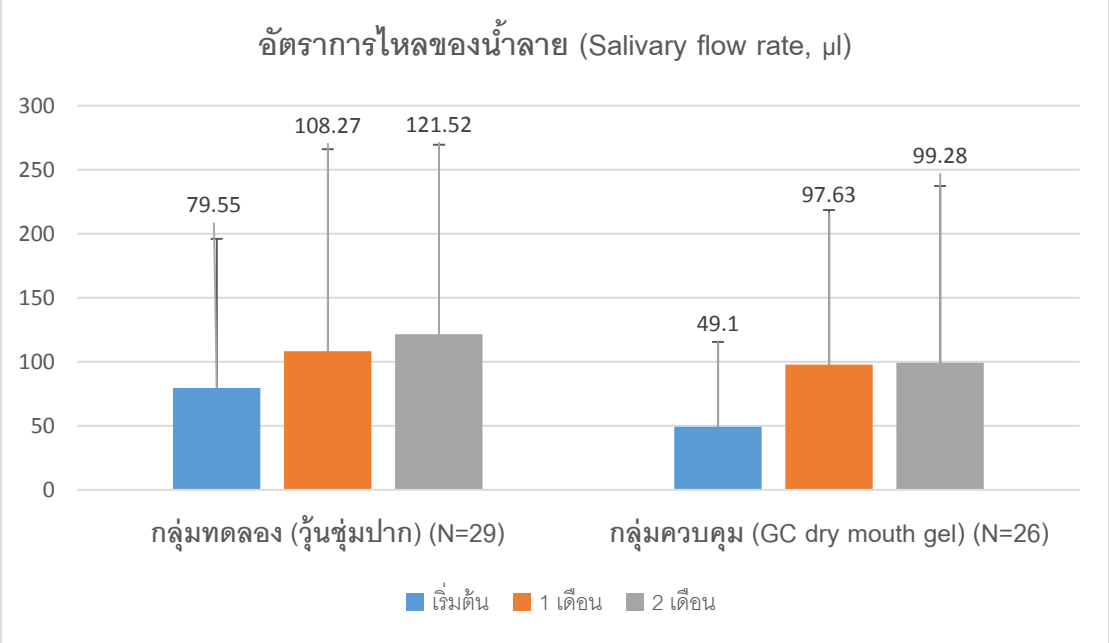
จากการเก็บข้อมูลกลุ่มอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นชุ่มปาก จำนวน 30 คน และกลุ่ม GC dry mouth gel จำนวน 26 คน ซึ่งพบว่าเมื่อใช้วุ้นชุ่มปากอย่างต่อเนื่อง คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) มีแนวโน้มที่ลดลงอย่างต่อเนื่องและลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 2 เดือน (p=0.024) และการใช้ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่อง สามารถช่วยให้คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ลดลงที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 1 และ 2 เดือน (p=0.005 และ 0.022 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ระหว่างกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะเวลาเริ่มต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน ตามภาพประกอบ 10



ภาพประกอบ 10 แสดงคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน (กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมใช้สถิติ Repeated measures ANOVA (Post-Hoc test ด้วย LSD) ในการวิเคราะห์ข้อมูล)

ผลต่ออัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate)

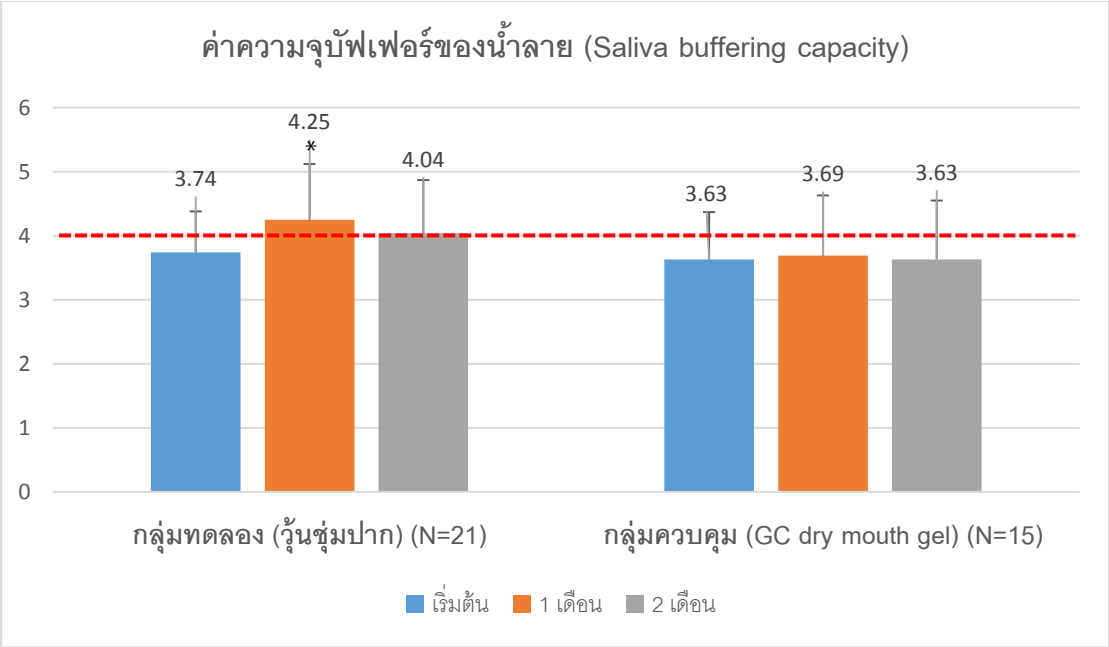
จากการเก็บข้อมูลกลุ่มอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นซุ่มปาก จำนวน 29 คน และกลุ่ม GC dry mouth gel จำนวน 26 คน เนื่องจากมีอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นซุ่มปาก จำนวน 1 คน มาเก็บข้อมูลไม่ครบ 3 ครั้ง ซึ่งพบว่าเมื่อใช้วุ้นซุ่มปากหรือ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่อง อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) ระหว่างกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะเวลาเริ่มต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน ตามภาพประกอบ 11



ภาพประกอบ 11 แสดงอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้น (Stimulated salivary flow rate) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน (กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมใช้สถิติ Related-samples Friedman's test ในการวิเคราะห์ข้อมูล)

ผลต่อค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity)

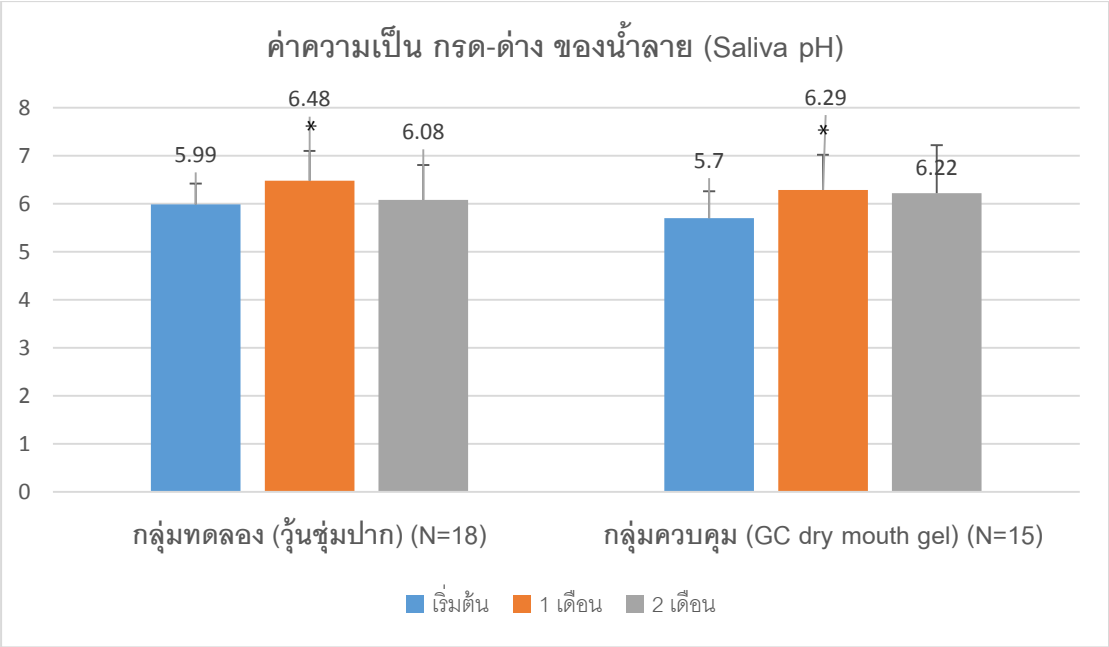
จากการเก็บข้อมูลกลุ่มอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นซุ่มปาก จำนวน 21 คน และกลุ่ม GC dry mouth gel จำนวน 15 คน เนื่องจากมีอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นซุ่มปาก จำนวน 6 คน และอาสาสมัครในกลุ่ม GC dry mouth gel จำนวน 7 คน ที่ไม่สามารถเก็บน้ำลายเพื่อมาวัดค่าความจุบัฟเฟอร์ได้จากอัตราการไหลของน้ำลายที่น้อยมาก และการหาผลของการใช้น้ำลายเทียมต่อค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลายได้มีการตัดอาสาสมัครที่มีค่าความจุบัฟเฟอร์ตั้งต้นอยู่ในกลุ่มสูงออก ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มวุ้นซุ่มปากและ GC dry mouth gel จำนวน 3 และ 4 คน ตามลำดับ ซึ่งพบว่าเมื่อใช้วุ้นซุ่มปากอย่างต่อเนื่อง ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 1 เดือน ($p=0.013$) และเปลี่ยนระดับจากค่าความจุบัฟเฟอร์ต่ำ (Low buffering capacity) เป็นระดับปานกลาง (Intermediate buffering capacity) ที่ 1 และ 2 เดือน ในขณะที่กลุ่มของ GC dry mouth gel เมื่อใช้อย่างต่อเนื่อง ไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Salivary buffering capacity) และไม่พบการเปลี่ยนระดับจากค่าความจุบัฟเฟอร์ต่ำเป็นระดับปานกลาง ดังภาพประกอบ 12



ภาพประกอบ 12 แสดงค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน เส้นประสีแดง (Saliva buffering capacity = 4) แบ่งระดับของค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) ระหว่างความจุบัฟเฟอร์ต่ำ (Low) และปานกลาง (Intermediate) [57] (กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมใช้สถิติ Repeated measures ANOVA (Post-Hoc test ด้วย Bomferroni) ในการวิเคราะห์ข้อมูล)

ผลต่อค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH)

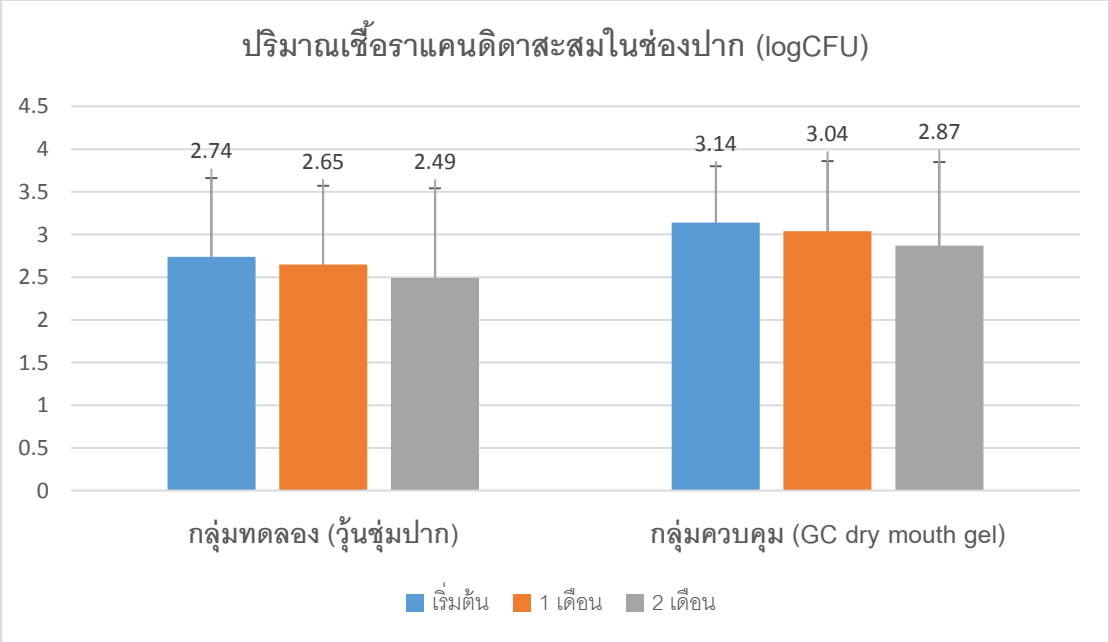
จากการเก็บข้อมูลกลุ่มอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นซุ่มปาก จำนวน 18 คน และกลุ่ม GC dry mouth gel จำนวน 15 คน เนื่องจากมีอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นซุ่มปาก จำนวน 2 คน และอาสาสมัครในกลุ่ม GC dry mouth gel จำนวน 1 คน ที่ไม่สามารถเก็บน้ำลายเพื่อมาวัดค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายได้ เนื่องจากอัตราการไหลของน้ำลายน้อยมาก และการหาผลของการใช้น้ำลายเทียมต่อค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายได้มีการตัดอาสาสมัครที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายตั้งต้นที่เป็นกลางออก ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มวุ้นซุ่มปากและ GC dry mouth gel จำนวน 10 และ 10 คน ตามลำดับ ซึ่งพบว่าเมื่อใช้วุ้นซุ่มปากอย่างต่อเนื่อง ค่าความเป็นกรดด่างของน้ำลาย (Saliva pH) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 1 เดือน ($p=0.042$) และการใช้ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่อง สามารถช่วยเพิ่มค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) อย่างมีนัยสำคัญที่ 1 เดือน ($p=0.027$) อย่างไรก็ตามค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) ระหว่างกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะเวลาเริ่มต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน ตามภาพประกอบ 13



ภาพประกอบ 13 แสดงค่าความเป็น กรด-ด่าง ของน้ำลาย (Saliva pH) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน (กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมใช้สถิติ Repeated measures ANOVA (Post-Hoc test ด้วย Bonferroni) ในการวิเคราะห์ข้อมูล)

ผลต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก (logCFU)

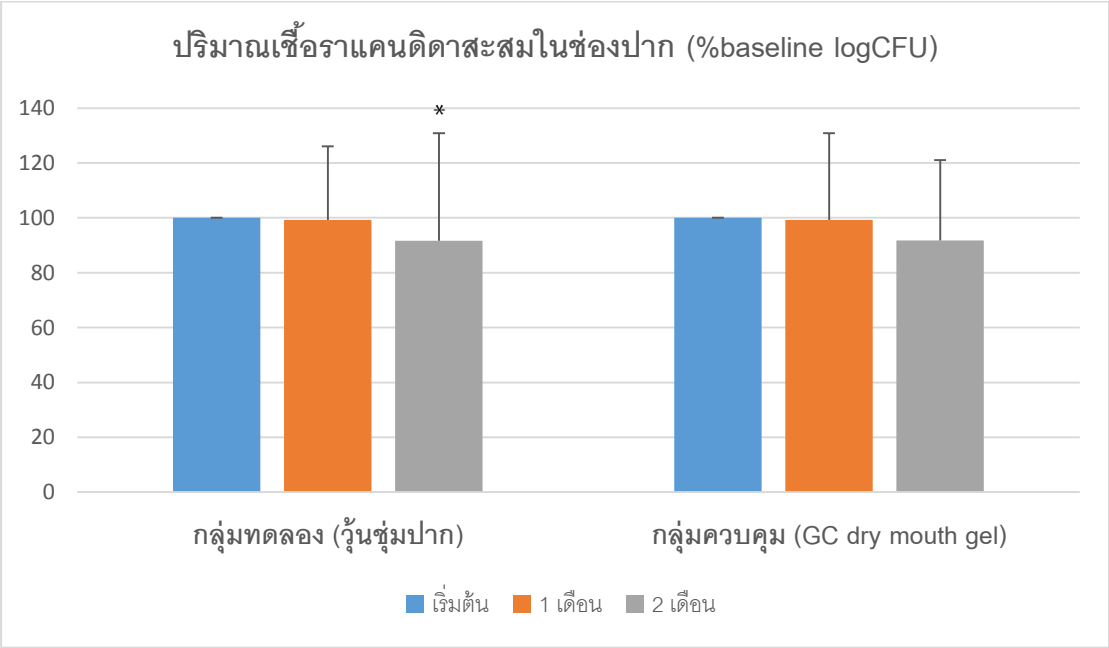
จากการเก็บข้อมูลกลุ่มอาสาสมัครในกลุ่มวุ้นซุ่มปาก จำนวน 26 คน และกลุ่ม GC dry mouth gel จำนวน 21 คน การหาผลของการใช้น้ำลายเทียมต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปากได้มีการตัดอาสาสมัครที่ไม่มีเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปากขณะตั้งต้นออก ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มวุ้นซุ่มปากและ GC dry mouth gel จำนวน 4 และ 5 คน ตามลำดับ ซึ่งพบว่าเมื่อใช้วุ้นซุ่มปากหรือ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่อง ปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปาก (logCFU) มีแนวโน้มลดลง ปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปาก (logCFU) ระหว่างกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะเวลาเริ่มต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน ตามภาพประกอบ 14



ภาพประกอบ 14 แสดงปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปาก (logCFU) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน (กลุ่มทดลองใช้สถิติ Repeated measures ANOVA และกลุ่มควบคุมใช้สถิติ Related-samples Friedman's test ในการวิเคราะห์ข้อมูล)

ผลต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก (%baseline logCFU)

พบว่าเมื่อใช้วุ้นซุ่มปากอย่างต่อเนื่อง ปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปาก (%baseline logCFU) มีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 2 เดือน (p=0.031) แต่การใช้ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่อง ไม่พบการลดลงของปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปาก (%baseline logCFU) อย่างมีนัยสำคัญ ตามภาพประกอบ 15



ภาพประกอบ 15 แสดงปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปาก (%baseline logCFU) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) ที่ระยะเวลาตั้งต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน (กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมใช้สถิติ Related-samples Friedman's test ในการวิเคราะห์ข้อมูล)

ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* counts)

ปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (CFU) ภายหลังการใช้น้ำลายเทียมทั้งในกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) มีการเปลี่ยนแปลง เมื่อพิจารณาดูการลดลงของปริมาณเชื้อราแคนดิดาเป็นรายบุคคล ในกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก) พบว่าจำนวนอาสาสมัครที่มีปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากลดลง เท่ากับ ร้อยละ 63.33 และ 66.67 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) พบว่าร้อยละของ

จำนวนอาสาสมัครที่มีปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากลดลง เท่ากับ ร้อยละ 48.15 เท่ากันที่ 1 และ 2 เดือน นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มที่มีปริมาณเชื้อราในช่องปากลดลงของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) มีความสัมพันธ์กับค่าอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) โดยพบว่าในกลุ่มที่มีปริมาณเชื้อราในช่องปากลดลง มีอัตราการไหลของน้ำลายสูงกว่ากลุ่มที่ปริมาณเชื้อราในช่องปากไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.040 และ 0.055 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ) ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อราในช่องปากกับอัตราการไหลของน้ำลายในกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) และพบความสัมพันธ์กับค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ในกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) โดยพบว่าในกลุ่มที่มีปริมาณเชื้อราในช่องปากลดลง มีค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) สูงกว่ากลุ่มที่ปริมาณเชื้อราในช่องปากไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.012) ที่ระยะเวลา 2 เดือน

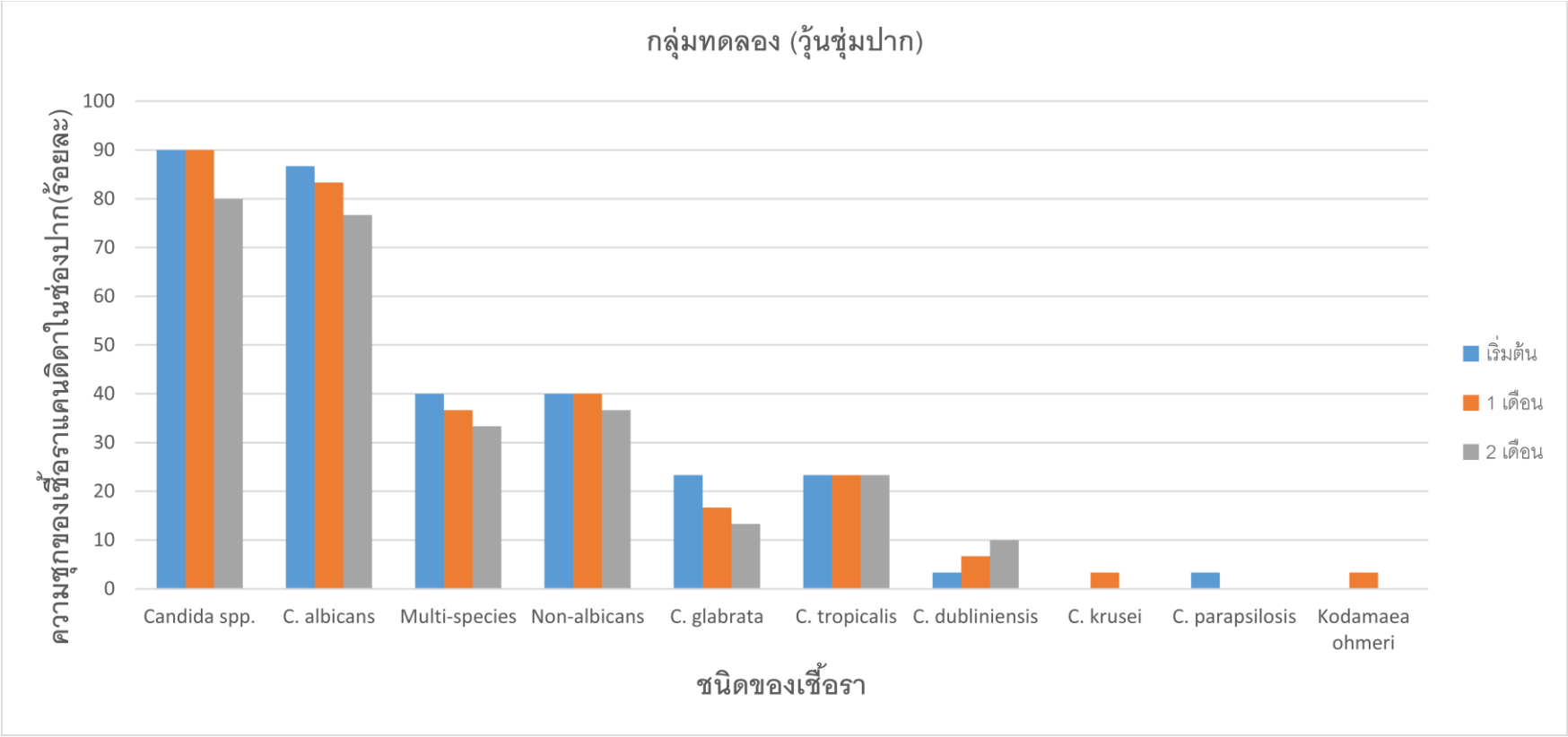
ผลต่อชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* species)

ในกลุ่มทดลอง เมื่อใช้วุ้นชุ่มปากอย่างต่อเนื่อง พบว่าความชุกของเชื้อราแคนดิดา (*Candida spp.*) ในช่องปากลดลงร้อยละ 10 ที่ระยะเวลา 2 เดือน การพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multispecies) ลดลงร้อยละ 3.33 และ 6.67 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ การพบเชื้อราแคนดิดาในกลุ่ม Non-*albicans* ลดลงร้อยละ 3.33 ที่ระยะเวลา 2 เดือน และการพบเชื้อ *C. glabrata* ลดลงร้อยละ 6.67 และ 10.00 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ

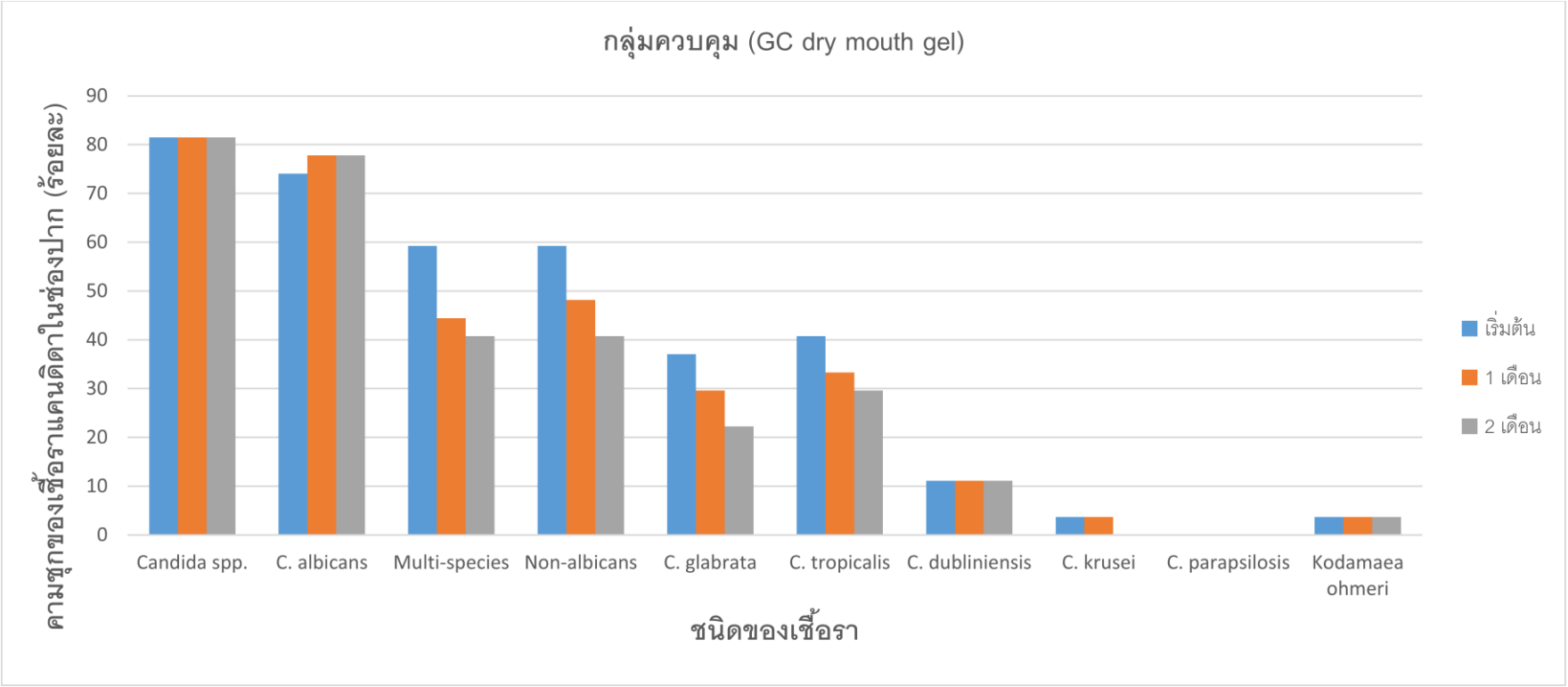
ในกลุ่มควบคุม เมื่อใช้ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่อง พบว่าความชุกของเชื้อราแคนดิดา (*Candida spp.*) รวมในช่องปากไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่การพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multispecies) ลดลงร้อยละ 14.82 และ 18.52 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ การพบเชื้อราแคนดิดาในกลุ่ม Non-albicans ลดลงร้อยละ 11.11 และ 18.52 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ การพบเชื้อ *C. glabrata* ลดลงร้อยละ 7.41 และ 14.82 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ และการพบเชื้อ *C. tropicalis* ลดลงร้อยละ 7.41 และ 11.11 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ ตามภาพประกอบ 16-17

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาจำนวนของสายพันธุ์ที่พบในช่องปากของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) พบการลดลงของ 3 สายพันธุ์ จากร้อยละ 10.00 เป็น 6.67 ที่ระยะเวลา 1 เดือน 2 สายพันธุ์ จากร้อยละ 30.00 เป็น 26.67 และ 23.33 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับและ 1 สายพันธุ์ จากร้อยละ 50.00 เป็น 46.67 ที่ระยะเวลา 2 เดือน และพบการเพิ่มขึ้นของกลุ่มที่ไม่พบเชื้อราแคนดิดา

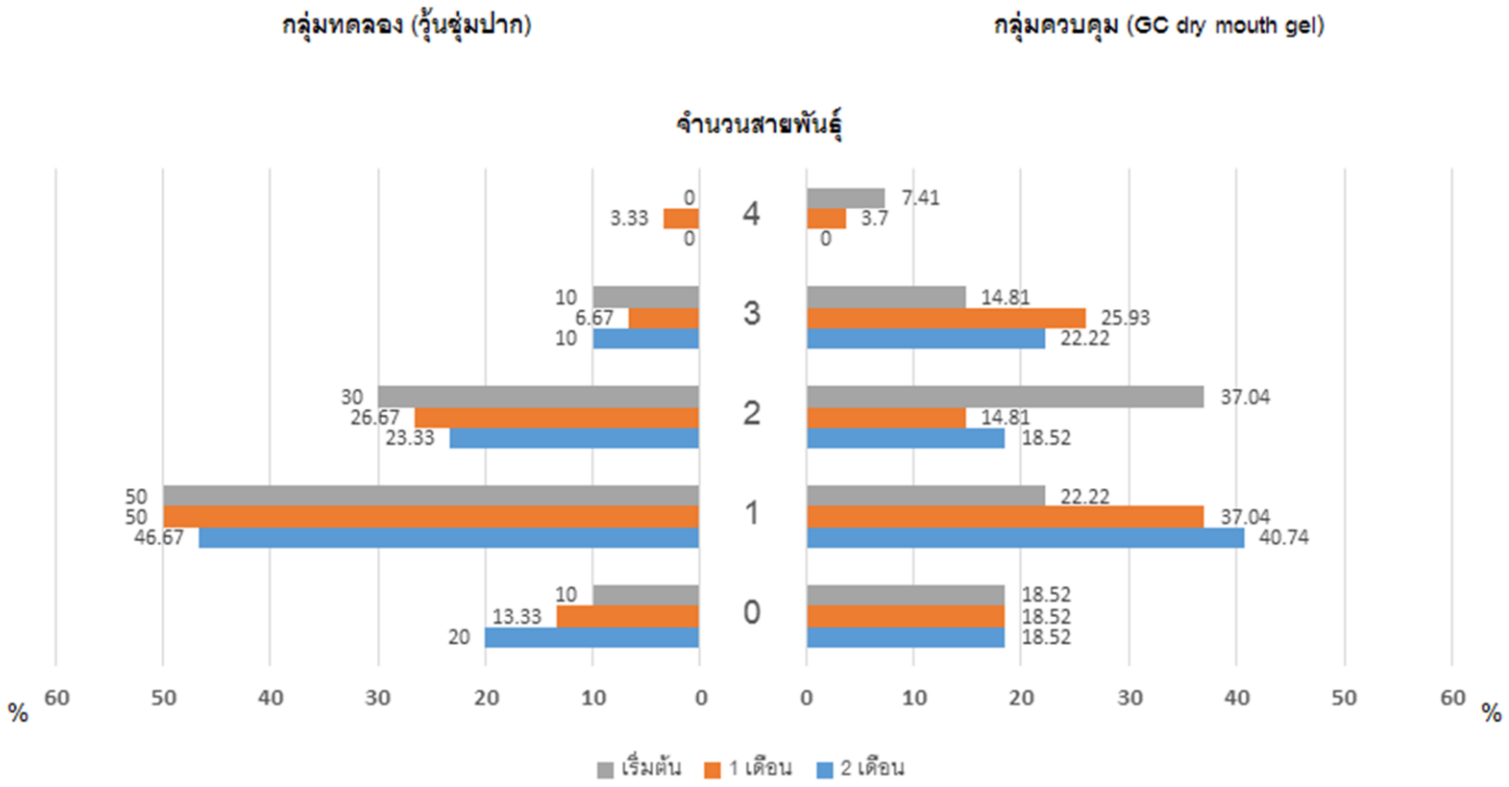
ในช่องปาก จากร้อยละ 10.00 เป็น 13.33 และ 20.00 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ ในกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) พบการลดลงของ 4 สายพันธุ์ จากร้อยละ 7.41 เป็น 3.70 และ 0.00 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ และพบการลดลงของ 2 สายพันธุ์ จากร้อยละ 37.04 เป็น 14.81 และ 18.52 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของ 3 สายพันธุ์ จากร้อยละ 14.81 เป็น 25.93 และ 22.22 และ 1 สายพันธุ์ จากร้อยละ 22.22 เป็น 37.04 และ 40.74 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ไม่พบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากตามภาพประกอบ 18



ภาพประกอบ 16 ความชุกของเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ในช่องปากของอาสาสมัครในกลุ่มทดลอง (วุ้นซุ่มปาก)



ภาพประกอบ 17 ความชุกของเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ในช่องปากของอาสาสมัครในกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel)



ภาพประกอบ 18 จำนวนสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดา (*Candida* species) ของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมที่ เริ่มต้น, 1 เดือน และ 2 เดือน

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

ในการวิจัยเรื่องผลของวุ้นชุ่มปากต่อเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง สามารถสรุปผลการวิจัย โดยแบ่งหัวข้อในการสรุปผลได้ดังต่อไปนี้

1. สรุปผลการวิจัย
2. อภิปรายผลการวิจัย
3. ข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษากลุ่มประชากรผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอจำนวน 72 คน อัตราการพบเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปากเท่ากับร้อยละ 87.5 โดยพบ *C. albicans* ร้อยละ 80.6 และเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* ร้อยละ 48.6 ซึ่ง 2 ชนิดในกลุ่ม Non-*albicans* ที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้คือ *C. tropicalis* และ *C. glabrata* ร้อยละ 33.3 และ 30.6 ตามลำดับ

จากการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มอาสาสมัครที่พบเชื้อราสะสมในช่องปาก (*Candida* carriers) พบว่ามีปัจจัยที่ส่งผลต่อการพบเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ดังนี้

1. เพศ พบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบในช่องปากดังนี้ เชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multi-species) เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans*, *C. glabrata* และ *C. tropicalis* เมื่อพิจารณาด้วยสถิติ Pearson Chi-square test และ Multivariate logistic regression โดยสามารถพบได้ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย นอกจากนี้เพศหญิงยังมีความสัมพันธ์กับปริมาณของเชื้อราแคนดิดาอีกด้วย โดยพบว่าเพศหญิงมีปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมากกว่าเพศชาย

2. การใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ พบว่ามีความสัมพันธ์กับชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่พบในช่องปากดังนี้ เชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multi-species) เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* และ *C. glabrata* ซึ่งสามารถพบเชื้อรากลุ่มนี้ได้มากกว่าคนที่ไม่ใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้

3. อาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective signs of dry mouth) พบว่าคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้งที่สูง (มากกว่า 6 คะแนน) มีความสัมพันธ์กับการมีเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multi-species) เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* และ *C. tropicalis* นอกจากนี้จากการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ยังพบว่าคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง

(Objective dry mouth score) มีความสัมพันธ์กับปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากในระดับสูงถึงสูงมากและมีทิศทางความสัมพันธ์เป็นเชิงบวก

4. อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) พบว่า มีความสัมพันธ์กับค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ในระดับปานกลางถึงสูงและมีทิศทางความสัมพันธ์เป็นเชิงบวก นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับคะแนนอาการของภาวะปากแห้ง (Subjective dry mouth scores) ในทิศทางความสัมพันธ์เป็นเชิงลบ และพบความสัมพันธ์ในเชิงลบระหว่างอัตราการไหลของน้ำลายกับปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (logCFU) อีกด้วย

5. ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) พบว่าในอาสาสมัครที่พบ *C. albicans* จะมีค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายที่สูงกว่าอาสาสมัครที่ไม่พบ *C. albicans* นอกจากนี้จากการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ยังพบว่า ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) มีความสัมพันธ์กับปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ในระดับปานกลางและมีทิศทางความสัมพันธ์เป็นเชิงลบ

6. การได้รับยาปฏิชีวนะในระยะเวลา 1 เดือนที่ผ่านมา เมื่อศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครที่มีเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* carriers) พบว่าในกลุ่มอาสาสมัครที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา มีปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาปฏิชีวนะ

เมื่อทำการศึกษาผลของวุ้นชุ่มปากและ GC dry mouth gel เมื่อใช้ติดต่อกันอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ต่ออาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง ปริมาณและคุณภาพของน้ำลาย และจำนวนและชนิดของเชื้อราแคนดิดา พบว่าเมื่อใช้วุ้นชุ่มปากอย่างต่อเนื่อง ทำให้อาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Subjective and objective dry mouth) ดีขึ้น คุณภาพของน้ำลายดีขึ้นในด้านของค่าความจุบัฟเฟอร์ (Buffering capacity) ที่สูงขึ้นและค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ที่มีความเป็นกรดลดลง อัตราส่วนร้อยละของปริมาณเชื้อราแคนดิดาเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ (%baseline logCFU) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 2 เดือน ในกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) ความชุกของเชื้อราแคนดิดา (*Candida spp.*) ในช่องปากลดลงร้อยละ 10 ที่ระยะเวลา 2 เดือน การพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multispecies) ลดลงร้อยละ 3.33 และ 6.67 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ การพบเชื้อราแคนดิดาในกลุ่ม Non-*albicans* ลดลงร้อยละ 3.33 ที่ระยะเวลา 2 เดือน และการพบเชื้อ *C. glabrata* ลดลงร้อยละ 6.67 และ 10.00 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ นอกจากนี้พบการลดจำนวนสายพันธุ์ลงของ 2 สายพันธุ์ จากร้อยละ 30.00 เป็น 26.67 และ 23.33 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ และ

พบการเพิ่มขึ้นของกลุ่มที่ไม่พบเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก จากร้อยละ 10.00 เป็น 13.33 และ 20.00 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ

ในขณะที่กลุ่มของ GC dry mouth gel เมื่อใช้อย่างต่อเนื่อง ทำให้อาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Subjective and objective dry mouth) ดีขึ้นเช่นเดียวกัน ปริมาณและคุณภาพของน้ำลายดีขึ้นในด้านของอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) ที่เพิ่มขึ้นและค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ที่มีความเป็นกรดลดลง แต่ไม่มีผลต่อค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย ความชุกของเชื้อราแคนดิดา (*Candida spp.*) รวมในช่องปากไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่การพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multispecies) ลดลงร้อยละ 14.82 และ 18.52 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ การพบเชื้อราแคนดิดาในกลุ่ม Non-albicans ลดลงร้อยละ 11.11 และ 18.52 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ การพบเชื้อ *C. glabrata* ลดลงร้อยละ 7.41 และ 14.82 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ และการพบเชื้อ *C. tropicalis* ลดลงร้อยละ 7.41 และ 11.11 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบการลดจำนวนสายพันธุ์ลงของ 4 สายพันธุ์ จากร้อยละ 7.41 เป็น 3.70 และ 0.00 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ และพบการลดลงของ 2 สายพันธุ์ จากร้อยละ 37.04 เป็น 14.81 และ 18.52 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของ 1 สายพันธุ์ จากร้อยละ 22.22 เป็น 37.04 และ 40.74 ตามลำดับ

ทั้งนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบคุณสมบัติต่าง ๆ ของวุ้นซุ่มปากและ GC dry mouth gel ที่ระยะเวลาเริ่มต้น 1 และ 2 เดือนหลังใช้ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใด ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าวุ้นซุ่มปากน่าจะมีคุณสมบัติที่ดีเทียบเท่าหรือใกล้เคียงกับ GC dry mouth gel และสามารถใช้ช่วยบรรเทาภาวะปากแห้งน้ำลายน้อยแก่ผู้ป่วยได้

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง และปัจจัยที่มีผลต่อจำนวนและชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก การฉายรังสีรักษาในบริเวณที่มีต่อมน้ำลายอยู่ในขอบเขตทำให้เกิดความเสียหายต่อต่อมน้ำลาย ทำให้ความสามารถในการหลั่งน้ำลายลดลงนำไปสู่ภาวะปากแห้ง อัตราการหลั่งน้ำลายในสภาวะกระตุ้นของอาสาสมัครเท่ากับ 70.72±98.00 ไมโครลิตรต่อนาที ซึ่งน้อยกว่าอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้นของบุคคลทั่วไปที่ 1.5-2.0 มิลลิลิตรต่อนาที [3, 11] นอกจากปริมาณของน้ำลายที่ลดลงแล้ว ยังส่งผลต่อคุณภาพของน้ำลายในด้านของค่าความ

เป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ซึ่งในกลุ่มอาสาสมัครมีค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายเท่ากับ 6.36±0.87 ซึ่งมีสภาวะเป็นกรดและค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) 4.02±0.97 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ต่ำ [57] ผลจากสภาวะแวดล้อมต่าง ๆ ภายในช่องปากที่เปลี่ยนไปทำให้มีการเจริญเติบโตของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากที่เพิ่มมากขึ้น พบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของกลุ่มอาสาสมัครถึงร้อยละ 87.5 โดยเชื้อราชนิดที่พบมากที่สุดคือ *C. albicans* ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังพบเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* สูงถึงร้อยละ 48.6 แบ่งเป็น *C. tropicalis* ร้อยละ 33.3, *C. glabrata* ร้อยละ 30.6, *C. dubliniensis* ร้อยละ 6.9, *C. parapsilosis* ร้อยละ 1.4, *C. krusei* ร้อยละ 1.4 และเชื้อราสายพันธุ์อื่น (*Kodamaea ohmeri*) ร้อยละ 1.4 แต่ละการศึกษามีการรายงานอัตราการพบเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์ต่าง ๆ ที่มากน้อยต่างกันตามตาราง 5 แต่หลายการศึกษาให้ผลคล้ายกันนั่นคือ ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังรับรังสีรักษามีอัตราการพบเชื้อราแคนดิดาภายในช่องปากที่สูงขึ้นรวมไปถึงเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* และเชื้อราแคนดิดาสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ *C. albicans* [5, 30, 35, 37, 39, 59]

ความแตกต่างของชนิดเชื้อราแคนดิดาที่พบในแต่ละการศึกษา การเกิดจากวิธีการเก็บตัวอย่างและวิเคราะห์ข้อมูล และความแตกต่างของกลุ่มประชากร การศึกษานี้ใช้วิธีตรวจสอบจากน้ำกลั้วคอและใช้กระบวนการตรวจหาชนิดของเชื้อราแคนดิดาอย่างละเอียด เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาจากประเทศไทย พบว่าชนิดเชื้อราที่พบได้มากในกลุ่มประชากรมีความคล้ายคลึงกัน กล่าวคือพบเชื้อ *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* และ *C. Krusei* อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่พบ *C. dubliniensis* ในกลุ่มประชากร [5]

เนื่องจากตรวจพบ Non-*albicans* หลายชนิดที่มีรายงานว่าสามารถพัฒนาไปเป็นเชื้อดื้อยาได้ ได้แก่ *C. dubliniensis* และ *C. glabrata* สามารถพัฒนาให้เกิดการต้านทานต่อยา Fluconazole และยาต้านเชื้อราในกลุ่ม Azoles ได้ *C. guilliermondii* สามารถพัฒนาให้เกิดการต้านทานต่อยา Amphotericin B ได้ นอกจากนี้ *C. krusei* เป็นเชื้อราที่ค่อนข้างดื้อต่อยา Fluconazole และ Itraconazole ซึ่งเป็นยาต้านเชื้อราที่มีประสิทธิภาพดีและใช้กันอย่างแพร่หลาย นอกจากนี้ในบางสายพันธุ์อาจมีการต้านทานต่อยา Amphotericin B อีกด้วย [22] ในการศึกษานี้นอกจากเชื้อราแคนดิดาที่พบในช่องปากแล้ว มีการพบเชื้อราสายพันธุ์อื่นในช่องปาก คือ Kodamaea ohmeri ซึ่งเป็นอีกเชื้อราอีกชนิดหนึ่งที่มีรายงานถึงการก่อโรคภายในร่างกายมนุษย์ได้ ซึ่งมีรายงานถึงความสามารถในการต้านทานต่อยาต้านเชื้อราในกลุ่ม Azoles ได้ [28] ดังนั้น

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จึงถือว่ามีความสำคัญและมีประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต่อไป

ปัจจัยที่มีผลต่อการจำนวนและชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากจากการศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครที่มีเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* carriers) พบว่ามีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางเพศ อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) การใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้ การได้รับยาปฏิชีวนะและคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ซึ่งเพศเป็นปัจจัยที่พบว่าเกี่ยวข้องทั้งจำนวนและชนิดของเชื้อราแคนดิดา โดยพบว่าเพศหญิงมีปริมาณของเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปากมากกว่าเพศชาย (p=0.042) ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Torres และคณะ ในปี 2003 ที่พบว่าเพศหญิงมีปริมาณเชื้อรา *C. albicans* สะสมในช่องปากที่สูงกว่าเพศชาย [60] แต่ก็มีการศึกษาที่ขัดแย้งนั่นคือการศึกษาของ Torres และคณะ ในปี 2002 ที่ระบุว่าเพศไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก [14] นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด, เชื้อราแคนดิดาในกลุ่ม Non-*albicans*, *C. glabrata* และ *C. tropicalis* มากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.036, 0.036, 0.018 และ 0.027 ตามลำดับ) ผลการศึกษาที่พบอาจอธิบายได้จากการที่กลุ่มประชากรศึกษาเพศหญิงมีอัตราการไหลของน้ำลาย (37.80±55.87 ไมโครลิตรต่อนาที) ต่ำกว่าเพศชาย(87.17±110.24 ไมโครลิตรต่อนาที) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.019; Mann-Whitney U test) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Torres และคณะ ในปี 2002 และการศึกษาของ Suchetha และคณะ ในปี 2017 [14, 61] ที่รายงานว่าเพศหญิงมีอัตราการไหลของน้ำลายที่น้อยกว่าเพศชาย และนอกจากนี้การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) กับปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Torres และคณะ ในปี 2002 และการศึกษาของ Suchetha และคณะ ในปี 2017 ทั้งสองการศึกษาเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้ง ซึ่งพบว่าอัตราการไหลของน้ำลายที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับปริมาณของเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปากที่เพิ่มมากขึ้น [14, 61] จากในการศึกษานี้อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้นของอาสาสมัครทุกคนอยู่ในเกณฑ์ต่ำมาก (70.72±98.00 ไมโครลิตรต่อนาที) ซึ่งน้อยกว่า 0.7 มิลลิลิตรต่อนาที จัดอยู่ในกลุ่มน้ำลายน้อย (Hyposalivation) อย่างไรก็ตาม สามารถพบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการไหลของน้ำลายกับปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (r=-0.258, p=0.041)

จากการวิเคราะห์สหสัมพันธ์พบว่าค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) มีความสัมพันธ์กับปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก (CFU) ระดับปานกลาง มีทิศทางความสัมพันธ์เชิงลบ (Pearson correlation = -0.290, p=0.022) ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Safia และคณะ ในปี 2009 พบว่าค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน มีความสัมพันธ์กับทั้งอัตราการพบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยและปริมาณของเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก มีทิศทางความสัมพันธ์เชิงลบ (Pearson correlation = -0.338, p=0.001) [62] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาของ Preethi และคณะ ในปี 2015 ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน พบว่าค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ไม่สัมพันธ์กับปริมาณของเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก (CFU) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษานี้

การศึกษานี้พบว่า คนที่ใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้มีอัตราการพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multi-species) เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* และ *C. glabrata* สูงกว่าคนที่ไม่ใส่ฟันเทียมชนิดถอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.009, 0.009 และ 0.026 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Pereira-cenci และคณะ ในปี 2008 ที่พบว่า *C. glabrata* เป็นเชื้อราที่พบได้มากที่สุดเป็นอันดับ 2 รองจาก *C. albicans* ที่บริเวณฐานของฟันเทียม [23] นอกจากนี้การศึกษาของ Coco และคณะ ในปี 2008 ยังพบว่า *C. glabrata* มีความสัมพันธ์กับ Denture stomatitis อีกด้วย ซึ่งมักพบการติดเชื้อร่วมกับ *C. albicans* [24]

คะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) ที่สูง มีความสัมพันธ์กับอัตราการพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด (Multi-species) เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* และ *C. tropicalis* (p=0.006, 0.006 และ 0.022 ตามลำดับ) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ยังพบว่าคะแนนอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth score) มีความสัมพันธ์กับปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสม (CFU) ระดับสูงถึงสูงมาก มีทิศทางความสัมพันธ์เชิงบวก (Pearson correlation = 0.599, p<0.001) ทั้งนี้อาจสรุปได้ว่าการมีเชื้อราชนิด Non-*albicans* และจำนวนเชื้อราแคนดิดาที่มาก ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะแวดล้อมภายในช่องปาก ส่งผลถึงอาการแสดงของภาวะปากแห้งที่มากขึ้น หรือในทางกลับกันอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะแวดล้อมภายในช่องปากจากภาวะปากแห้ง ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเชื้อราแคนดิดาทั้งปริมาณและเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Shinozaki และคณะ ในปี 2012 [63]

การได้รับยาปฏิชีวนะภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนหน้า ไม่มีผลต่ออัตราการพบเชื้อราแคนดิดาในช่องปากในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

ในขณะที่การได้รับยาต้านเชื้อราภายในระยะเวลา 1 ปีก่อนหน้า พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้านเชื้อรา ภายในระยะเวลา 1 ปี มีความชุกในการพบเชื้อรา *C. albicans* น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านเชื้อรา นอกจากนี้ยังพบว่ามีแนวโน้มลดอัตราการพบเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของการได้รับยาปฏิชีวนะหรือยาต้านเชื้อรากับการพบเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการศึกษาของ Jham และคณะ ในปี 2007 ที่พบว่าการได้รับยาต้านเชื้อราไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากไปเป็นชนิด Non-*albicans* [30] และเมื่อนำปัจจัยการได้รับยาปฏิชีวนะมาเปรียบเทียบกับปริมาณของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะ มีปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.010$) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Torres และคณะ ในปี 2003 ที่พบว่าการได้รับยาปฏิชีวนะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปริมาณของเชื้อราแคนดิดา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เมื่อแบ่งกลุ่มจำนวนคนที่ได้รับยาปฏิชีวนะและได้รับยาต้านเชื้อราแล้วมีจำนวนค่อนข้างน้อย (14 และ 7 คน ตามลำดับ) ซึ่งนอกจากปัจจัยการได้รับยาแล้ว ยังมีปัจจัยเรื่องอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องอีก เช่น ปริมาณยาที่ได้รับและระยะเวลาที่รับประทานยา ซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษาออกมาไม่สอดคล้องกัน

การศึกษาผลของวุ้นชุ่มปาก (Oral moisturizing jelly) ต่ออาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Subjective and objective dry mouth) ปริมาณและคุณภาพของน้ำลาย และจำนวนและชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้งโดยเปรียบเทียบกับเจลหล่อลื่นช่องปากชนิดทาที่นำเข้าจากต่างประเทศ (GC dry mouth gel) จากการประเมินคะแนนอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Subjective and objective dry mouth score) ของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) และกลุ่มควบคุม (GC dry mouth gel) แล้วพบว่าอาการของภาวะปากแห้งในกลุ่มอาสาสมัครมีอาการที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อใช้วุ้นชุ่มปากหรือ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่อง ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Dalodom และคณะ ในปี 2016 ซึ่งทำการศึกษาผลของวุ้นชุ่มปากในกลุ่มผู้สูงอายุ พบว่าอาการของภาวะปากแห้งในผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อใช้วุ้นชุ่มปากอย่างต่อเนื่องที่ระยะเวลา 2 และ 4 สัปดาห์ [7] นอกจากนี้อาการแสดงของภาวะปากแห้งในกลุ่มอาสาสมัครมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อใช้วุ้นชุ่มปากอย่างต่อเนื่องที่ระยะเวลา 2 เดือน และ GC dry mouth gel ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาของ

Dalodom และคณะ ซึ่งพบว่าอาการแสดงของภาวะปากแห้งจะดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากที่ใช้วุ้นชุ่มปากเป็นระยะเวลา 1 เดือน [7]

อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นหลังจากการใช้ผลิตภัณฑ์ทั้งสองชนิด ซึ่งการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) น่าจะเกิดจากการขยับและการเคลื่อนไหวที่ง่ายขึ้นของกล้ามเนื้อภายในช่องปากและใบหน้าจากการหล่อลื่นที่มากขึ้นจากน้ำลายเทียม ผลที่ได้จากการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Rhodus และคณะ ในปี 2000 ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำลายแห้งจากการรับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอและผู้ป่วยโรค Sjogren's syndrome พบว่าเมื่อกลุ่มอาสาสมัครใช้น้ำลายเทียม Optimoist เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะพัก (Unstimulated salivary flow rate) เพิ่มขึ้นจากก่อนเริ่มใช้ 0.12 มิลลิลิตร เป็น 0.24 มิลลิลิตรต่อนาที [19]

ค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้วุ้นชุ่มปาก เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะเวลา 1 เดือน และเปลี่ยนระดับจากค่าความจุบัฟเฟอร์จากระดับต่ำเป็นระดับปานกลางทั้งระยะเวลา 1 และ 2 เดือน [57] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Dalodom และคณะ ในปี 2016 [7] ในขณะที่ในกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้ GC dry mouth gel เมื่อใช้อย่างต่อเนื่อง ไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่าความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) และไม่พบการเปลี่ยนระดับจากค่าความจุบัฟเฟอร์ต่ำเป็นระดับปานกลาง ซึ่งเมื่อพิจารณาส่วนประกอบของของวุ้นชุ่มปากและ GC dry mouth gel เปรียบเทียบกันแล้ว พบว่าวุ้นชุ่มปากได้มีการใส่สารบัฟเฟอร์ในกลุ่มฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (Phosphate buffer) ในขณะที่ GC dry mouth gel ไม่มีสารบัฟเฟอร์เป็นส่วนประกอบ จึงอาจเป็นเหตุผลให้กลุ่มอาสาสมัครที่ใช้วุ้นชุ่มปากมีความจุบัฟเฟอร์ของน้ำลาย (Saliva buffering capacity) เพิ่มขึ้นแตกต่างจากกลุ่ม GC dry mouth gel

การใช้วุ้นชุ่มปากหรือ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่องสามารถช่วยลดสภาวะเป็นกรดของน้ำลายได้ จากการศึกษาพบว่าค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) มีค่าสูงขึ้นทั้งในกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้วุ้นชุ่มปากและ GC dry mouth gel ที่ระยะเวลา 1 เดือน ซึ่งมีการศึกษาของ Dalodom และคณะ ในปี 2016 พบว่าการใช้วุ้นชุ่มปากอย่างต่อเนื่องในกลุ่มอาสาสมัครผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัวเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ช่วยเพิ่มค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) ให้สูงขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ [7] อย่างไรก็ตาม ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มของวุ้นชุ่มปากและ GC dry mouth gel พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญและยังคงมีความเป็นกรดอยู่ การศึกษาอื่น ๆ ในน้ำลายเทียมชนิดเจล

Gookizadeh และคณะ จากประเทศอิหร่านทำการศึกษาน้ำลายเทียม (Bioxtra gel) พบว่าสามารถเพิ่มค่า pH ได้แต่ยังคงมีความเป็นกรดเช่นกัน [20]

เมื่อมาพิจารณาผลของวุ้นชุ่มปากและ GC dry mouth gel ต่อปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปาก พบว่าเมื่อใช้วุ้นชุ่มปากหรือ GC dry mouth gel อย่างต่อเนื่อง ปริมาณเชื้อราสะสมในช่องปากมีแนวโน้มลดลง อาจเนื่องมาจากผลิตภัณฑ์ทั้งสองชนิดมีองค์ประกอบของคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสซึ่งมีรายงานว่าช่วยลดการเกาะติดของเชื้อแคนดิดา [64] เมื่อพิจารณาในกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้วุ้นชุ่มปากพบว่าเมื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนของปริมาณเชื้อราแคนดิดาระหว่างระยะเวลา 2 เดือนและก่อนเริ่มใช้วุ้นชุ่มปาก พบว่าที่ระยะเวลา 2 เดือน มีอัตราส่วนปริมาณเชื้อราแคนดิดาลดลงไปอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้วุ้นชุ่มปาก ซึ่งอาจมีผลมาจากการกวาดล้างของน้ำลาย (Salivary clearance) ของวุ้นชุ่มปากที่มีมากกว่า GC dry mouth gel เนื่องจากวุ้นชุ่มปากมีส่วนประกอบของน้ำที่มากกว่า GC dry mouth gel และสามารถกลืนได้จึงอาจมีผลช่วยลดปริมาณเชื้อราแคนดิดาสะสมในช่องปากได้ดีกว่า นอกจากนี้การศึกษาอื่น ๆ ในน้ำลายเทียมชนิดเจล (BioXtra gel) ของ Gookizadeh และคณะ และชนิดสเปรย์ (Optimoist) ของ Rhodus และคณะ พบว่าสามารถลดจำนวนของเชื้อราแคนดิดาสะสมได้เช่นกัน [19, 20]

นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มที่มีปริมาณเชื้อราในช่องปากลดลงของกลุ่มทดลอง (วุ้นชุ่มปาก) ในอาสาสมัครที่มีเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* carriers) มีความสัมพันธ์กับค่าอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) โดยพบว่าในกลุ่มที่มีปริมาณเชื้อราในช่องปากลดลง มีอัตราการไหลของน้ำลายมากกว่ากลุ่มที่ปริมาณเชื้อราในช่องปากไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.040$ และ 0.055 ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน ตามลำดับ) ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลของน้ำลายในช่องปากในกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้วุ้นชุ่มปากอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้มีการกวาดล้างของน้ำลาย (Salivary clearance) ที่ดีขึ้น ทำให้เชื้อราแคนดิดาในช่องปากมีปริมาณที่ลดน้อยลง และพบความสัมพันธ์กับค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) โดยพบว่าในกลุ่มที่มีปริมาณเชื้อราในช่องปากลดลง มีค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) สูงกว่ากลุ่มที่ปริมาณเชื้อราในช่องปากไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.012$) ที่ระยะเวลา 2 เดือน ซึ่งมีความสอดคล้องกับข้อมูลพื้นฐานข้างต้นที่พบว่าปริมาณเชื้อราในช่องปาก (CFU) มีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับอัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary flow rate) และค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย (Saliva pH) จึงอาจเป็นปัจจัยให้ในกลุ่มที่มีปริมาณเชื้อราในช่องปากลดลง มีค่าอัตราการไหลของน้ำลายและค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายที่สูงกว่ากลุ่มที่ปริมาณเชื้อราใน

ช่องปากไม่เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์เช่นเดียวกันเมื่อทำการวิเคราะห์ของ GC dry mouth gel ส่วนในเรื่องของผลต่อชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (*Candida* species) พบว่าการใช้วุ้นชุ่มปากและ GC dry mouth gel มีแนวโน้มทำให้เชื้อราแคนดิดาหลายกลุ่มมีความชุกในการพบในช่องปากของอาสาสมัครที่ลดลง ทั้งการพบเชื้อราแคนดิดามากกว่า 1 ชนิด, เชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans*, *C. glabrata* และ *C. tropicalis* มีความชุกที่ลดลงมากขึ้นเรื่อย ๆ ที่ระยะเวลา 1 และ 2 เดือน แต่ยังไม่ถึงในระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งระยะเวลา 2 เดือนในการติดตามอาการ อาจไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก การติดตามผลที่นานมากขึ้นอาจทำให้เห็นแนวโน้มความชุกของเชื้อราแคนดิดาที่ลดลงได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

การศึกษานี้ออกแบบโดยเปรียบเทียบกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุมที่เป็นมาตรฐานการรักษา โดยไม่ได้เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก ด้วยเหตุผลทางด้านจริยธรรมและการกลับมาติดตามผลของอาสาสมัคร เมื่อพิจารณาในแง่คุณสมบัติระหว่างวุ้นชุ่มปากและ GC dry mouth gel พบว่ามีคุณสมบัติโดยรวมที่ใกล้เคียงกัน คุณสมบัติอีกประการที่แตกต่างระหว่างสองผลิตภัณฑ์คือวุ้นชุ่มปากไม่มีสารกันบูดซึ่งเป็นองค์ประกอบใน GC dry mouth gel การศึกษานี้พบว่าการใช้ GC dry mouth gel ก่อให้เกิดอาการแพ้ในอาสาสมัครจำนวน 4 ราย และอาการข้างเคียงจากการแพ้รสมิ้น 1 ราย แต่ไม่พบอาการข้างเคียงในอาสาสมัครที่ใช้วุ้นชุ่มปาก อาการแพ้ที่เกิดขึ้นในกลุ่ม GC dry mouth gel จึงอาจเกิดมาจากองค์ประกอบของ Ethyl p-hydroxybenzoate

ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการดูแลสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งหลังรับรังสีรักษาให้ดี โดยการดูแลอย่างต่อเนื่อง การใช้สารให้ความชุ่มชื้นในช่องปากนอกจากจะช่วยบรรเทาอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้งแล้ว อาจช่วยปรับคุณภาพของน้ำลายให้ดีขึ้น เพิ่มอัตราการไหลของน้ำลายและอาจช่วยลดปริมาณการสะสมของเชื้อราแคนดิดา อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงชนิดของเชื้อราแคนดิดาหรือการลดลงของเชื้อราแคนดิดาชนิด Non-*albicans* อาจจะเป็นต้องใช้เวลานานกว่า 2 เดือน การศึกษาในระยะยาวและการตรวจความไวต่อยาต้านเชื้อราในเชื้อราดังกล่าว อาจมีประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

ข้อเสนอแนะ

1. ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลของการศึกษานี้อาจไม่นานเพียงพอที่จะดูการเปลี่ยนแปลงชนิดของเชื้อราแคนดิดา การติดตามที่นานกว่านี้อาจมีความจำเป็นในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงชนิดของเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก

2. การใช้น้ำกลั้วคอในการวิเคราะห์หาเชื้อราแคนดิดาไม่สามารถที่จะระบุตำแหน่งของชนิดของเชื้อราแคนดิดาว่ามาจากตำแหน่งใดในช่องปาก แต่สามารถเก็บเชื้อจากทุกส่วนของช่องปากมาทำการวิเคราะห์ได้ดี ซึ่งการเก็บตัวอย่างเชื้อราจากภายในช่องปากมีอีกหลากหลายวิธีที่มีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน จำเป็นต้องใช้ให้ถูกวัตถุประสงค์ของแต่ละงานวิจัย

3. การทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อราของเชื้อราแคนดิดาชนิดต่าง ๆ ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังจบรังสีรักษา อาจมีความจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาในอนาคต เนื่องจากปัจจุบันเชื้อราในกลุ่มนี้มีอัตราการดื้อต่อยาต้านเชื้อราหลากหลายชนิด จึงควรศึกษาเพื่อนำไปช่วยในการรักษาภาวะติดเชื้อราในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

บรรณานุกรม

1. Thapa, R. and G.D. Wilson, *Head and neck cancer: current treatment options and associated challenges.* Sch J App Med Sci, 2016. **4**(2D): p. 590-600.
2. National Cancer Institute, D.o.M.S., Ministry of Public Health, Thailand, *Hospital-based cancer registry 2015*. 2015: Pornsup Printing Co., Ltd.
3. Rose-Ped, A.M., et al., *Complications of radiation therapy for head and neck cancers.* Cancer Nurs, 2002. **25**(6): p. 461-7.
4. Pfaller, M.A., *Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment.* Am J Med, 2012. **125**(1 Suppl): p. S3-13.
5. Thaweboon, S., et al., *Oral colonization of Candida species in patients receiving radiotherapy in the head and neck area.* Quintessence Int, 2008. **39**(2): p. e52-7.
6. Villa, A., C.L. Connell, and S. Abati, *Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation.* Ther Clin Risk Manag, 2015. **11**: p. 45-51.
7. Dalodom, S., et al., *Influence of oral moisturizing jelly as a saliva substitute for the relief of xerostomia in elderly patients with hypertension and diabetes mellitus.* Geriatr Nurs, 2016. **37**(2): p. 101-9.
8. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018. **68**(6).
9. Kristen B. Pytynia, K.R.D., Erich M. Sturgis, *Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer.* Oral Oncol, 2015. **50**(5): p. 380-386.
10. Rij, C.M.v., et al., *Parotid gland sparing IMRT for head and neck cancer improves xerostomia related quality of life.* Radiat Oncol, 2008. **3**: p. 41.
11. Jham, B.C. and A.R.d.S. Freire, *Oral complications of radiotherapy in the head and neck.* Rev Bras Otorrinolaringol, 2006. **72**(5): p. 704-8.
12. Sonis, S.T., et al., *Perspectives on cancer therapy-induced nucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients.* Cancer, 2004. **100**(9 Suppl): p. 1995-2025.

13. Humphrey, S.P. and R.T. Williamson, *A review of saliva: Normal composition, flow, and function.* J Prosthet Dent, 2001. **85**(2): p. 162-169.

14. Torres, S.R., et al., *Relationship between salivary flow rates and Candida counts in subjects with xerostomia.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002. **93**(2): p. 149-54.

15. Challacombe, S.J., S.M. Osailan, and G.B. Proctor, *Clinical scoring scales for assessment of dry mouth*. Dry mouth: A clinical guide on causes, effects and treatments, ed. G. Carpenter. Vol. 8. 2015: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

16. Osailan, S., et al., *Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness.* Oral Dis, 2011. **17**(1): p. 109-114.

17. Kang, M., et al., *Facilitated saliva secretion and reduced oral inflammation by a novel artificial saliva system in the treatment of salivary hypofunction.* Drug Des Devel Ther, 2017. **11**: p. 185-91.

18. Apperley, O., et al., *A clinical trial of a novel emulsion for potential use as a saliva substitute in patients with radiation-induced xerostomia.* J Oral Rehabil, 2017. **44**(11): p. 889-95.

19. Rhodus, N.L. and J. Beteuter, *Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomia in postirradiation head and neck cancer patients and patients with Sjögren's syndrome.* J Otolaryngol, 2000. **29**(1): p. 28-34.

20. Gookizadeh, A., et al., *Clinical evaluation of BIOXTRA in relieving signs and symptoms of dry mouth after head and neck radiotherapy of cancer patients at Seyed-al-Shohada Hospital, Isfahan, Iran.* Adv Biomed Res, 2012. **1**: p. 72.

21. Sardi, J.C.O., et al., *Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options.* J Med Microbiol, 2013. **62**(Pt 1): p. 10-24.

22. Meurman, J.H., et al., *Non-Candida albicans Candida yeasts of the oral cavity.* In Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology, 2007. **2**: p. 719-731.

23. Pereira-cenci T, et al., *Development of Candida-associated denture stomatitis: new insights*. J Appl Oral Sci, 2008. **16**(2): p. 86-94.

24. Coco BJ, et al., *Mixed Candida albicans and Candida glabrata populations associated with the pathogenesis of denture stomatits.* Oral Microbiol Immunol, 2008. **23**(5): p. 377-383.

25. Trofa, D., A. Gacser, and J.D. Nosanchuk, *Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen.* Clin Microbiol Rev, 2008. **21**(4): p. 606-625.

26. Menon, T., et al., *Oral candidiasis caused by Kodamaea ohmeri in a HIV patient in Chennai, India*. Mycoses, 2010. **53**(5): p. 458-459.

27. Biswal, D., et al., *Kodamaea ohmeri - an emerging yeast: two cases and literature review.* J Clin Diagn Res, 2015. **9**(3): p. DD01-DD03.

28. BH, Y., et al., *Fluconazole-resistant Kodamaea ohmeri fungemia associated with cellulitis: case report and review of the literature.* Int J Infect Dis, 2009. **13**(6): p. e493-7.

29. A Akpan, R.M., *Oral candidiasis.* Postgrad Med J, 2002. **78**(922): p. 455-459.

30. Jham BC, F.E., Oliveira RR, Santos VR, Kowalski LP, da Silva Freire AR, *Candida oral colonization and infection in Brazillian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007. **103**(3): p. 355-358.

31. Bhandare, N. and W.M. Mendenhall, *A literature review of late complications of radiation therapy for head and neck cancers: incidence and dose response.* J Nucl Med Radiat Ther, 2012. **S**: p. 2.

32. Jain, M., et al., *The oral carriage of Candida in oral cancer patients of Indian origin undergoing radiotherapy and/or chemotherapy.* J Clin Diagn Res, 2016. **10**(2): p. ZC17-20.

33. Z Jahanshiri, S.M., H moosa, F Asghari-Paskiabi, H Mahmoodzadeh, M Shams-Ghahfarokhi, M Razzaghi-Abyaneh, *Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients in Iran: Species identification, antifungal susceptibility and pathogenic characterization.* J Mycol Med, 2018. **28**(2): p. 361-366.

34. Singh GK, C.M., Naid D, Bhowmik KT, *Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy.* J Egypt Natl Canc Inst, 2017. **29**(1): p. 33-37.

35. Freitas, E.M.d., et al., *Oral Candida species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy.* Auris Nasus Larynx, 2013. **40**(4): p. 400-4.

36. Karbach J, W.C., Al-Nawas B, *Evaluation of saliva flow rates, Candida colonization and susceptibility of Candida strains after head and neck radiation.* Clin Oral Investig, 2012. **16**(4): p. 1305-1312.

37. Shrestha M, B.K., Srikant N, Shakya A, *An assessment of Candidal colonization and species differentiation in head and neck cancer patients receiving radiation.* J Nepal Health Res Counc, 2014. **12**(28): p. 156-161.

38. Bulacio L, P.M., Ramadan S, Ramos L, Pairoba C, Sortino M, Escovich L, Lopez C, *Oral infections caused by yeasts in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Identification of the yeasts and evaluation of their antifungal susceptibility.* J Mycol Med, 2012. **22**(4): p. 348-353.

39. Manas A, C.L.d.l.T.A., Garcia M, Alburquerque H, Ludena B, Ruiz A, Perez A, Escribano A, Manso A, Glaria LA, Grupo de Investigacion Chinica en Oncologia Radioterapica (GICOR), *Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy.* Clin Transl Oncol, 2012. **14**(10): p. 740-746.

40. Ramirez-Amador, V., et al., *Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1997. **84**(2): p. 149-53.

41. Azizi, A. and M. Rezaei, *Prevalence of Candida species in the oral cavity of patients undergoing head and neck radiotherapy.* J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2009. **3**(3): p. 78-81.

42. Kamikawa, Y., et al., *Frequency of clinically isolated strains of oral Candida species at Kagoshima University Hospital, Japan, and their susceptibility to*

antifungal drugs in 2006-2007 and 2012-2013. BMC Oral Health, 2014. **14**: p. 14.

43. Ribeiro, A.L., et al., *Oral carriage of Candida species in HIV-infected patients during highly active antiretroviral therapy (HAART) in Belem, Brazil.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2015. **120**(1): p. 29-33.
44. Ng, K.P., et al., *Candida species epidemiology 2000-2013: a laboratory-based report.* Trop Med Int Health, 2015. **20**(11): p. 1447-53.
45. Mücke, R., et al., *Fluconazole prophylaxis in patients with head and neck tumours undergoing radiation and radiochemotherapy.* Mycoses, 1998. **41**(9-10): p. 421-3.
46. Redding, S.W., *The role of yeasts other than Candida albicans in oropharyngeal candidiasis.* Curr Opin Infect Dis, 2001. **14**(6): p. 673-7.
47. Redding, S.W., et al., *Candida dubliniensis in radiation-induced oropharyngeal candidiasis.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001. **91**(6): p. 659-62.
48. Redding, S.W., et al., *Candida glabrata is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004. **97**(1): p. 47-52.
49. Redding, S.W., et al., *Epidemiology of oropharyngral Candida colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer.* J Clin Microbiol, 1999. **37**(12): p. 3896-900.
50. Thanyasrisung, P., et al., *Oral Candida carriage and immune status in Thai human immunodeficiency virus-infected individuals.* J Med Microbiol, 2014. **63**(Pt 5): p. 753-9.
51. Williams, D.W. and M.A.O. Lewis, *Isolation and identification of Candida from the oral cavity.* Oral Dis, 2000. **6**(1): p. 3-11.
52. Sousa, L.V.N.F.d., et al., *Isolation and identification of Candida species in patients with orogastric cancer: susceptibility to antifungal drugs, attributes of virulence in vitro and immune response phenotype.* BMC Infect Dis, 2016. **16**: p. 86.
53. Ghelardi, E., et al., *Efficacy of Chromogenic Candida Agar for isolation and presumptive identification of pathogenic yeast species.* Clin Microbiol Infect, 2008.

14(2): p. 141-7.

54. Mannarelli, B.M. and C.P. Kurtzman, *Rapid identification of Candida albicans and other human pathogenic yeasts by using short oligonucleotides in a PCR.* J Clin Microbiol, 1998. **36**(6): p. 1634-41.

55. Marinho, S.A., et al., *Identification of Candida spp. by phenotypic tests and PCR.* Braz J Microbiol, 2010. **41**(2): p. 286-294.

56. Ramani, R., et al., *Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates.* J Clin Microbiol, 1998. **36**(11): p. 3396-3398.

57. Ericson, D. and D. Bratthall, *Simplified method to estimate salivary buffer capacity.* Scand J Dent Res, 1989. **97**: p. 405-7.

58. Gales, A., et al., *Identification of Candida dubliniensis based on temperature and utilization of xylose and alpha-methyl-D-glucoside as determined with the API 20C AUX and vitek YBC systems.* J Clin Microbiol, 1999. **37**(12): p. 3804-3808.

59. Jahanshiri, Z., et al., *Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients in Iran: Species identification, antifungal susceptibility and pathogenic characterization.* J Mycol Med, 2018. **28**(2): p. 361-366.

60. Torres S R, et al., *Clinical aspects of Candida species carriage in saliva of xerotomic subjects.* Med Mycol, 2003. **41**(5): p. 411-415.

61. Suchetha Devendrappa Nadig, et al., *A relationship between salivary flow rates and Candida counts in patients with xerostomia.* J Oral Maxillofac Pathol, 2017. **21**(2).

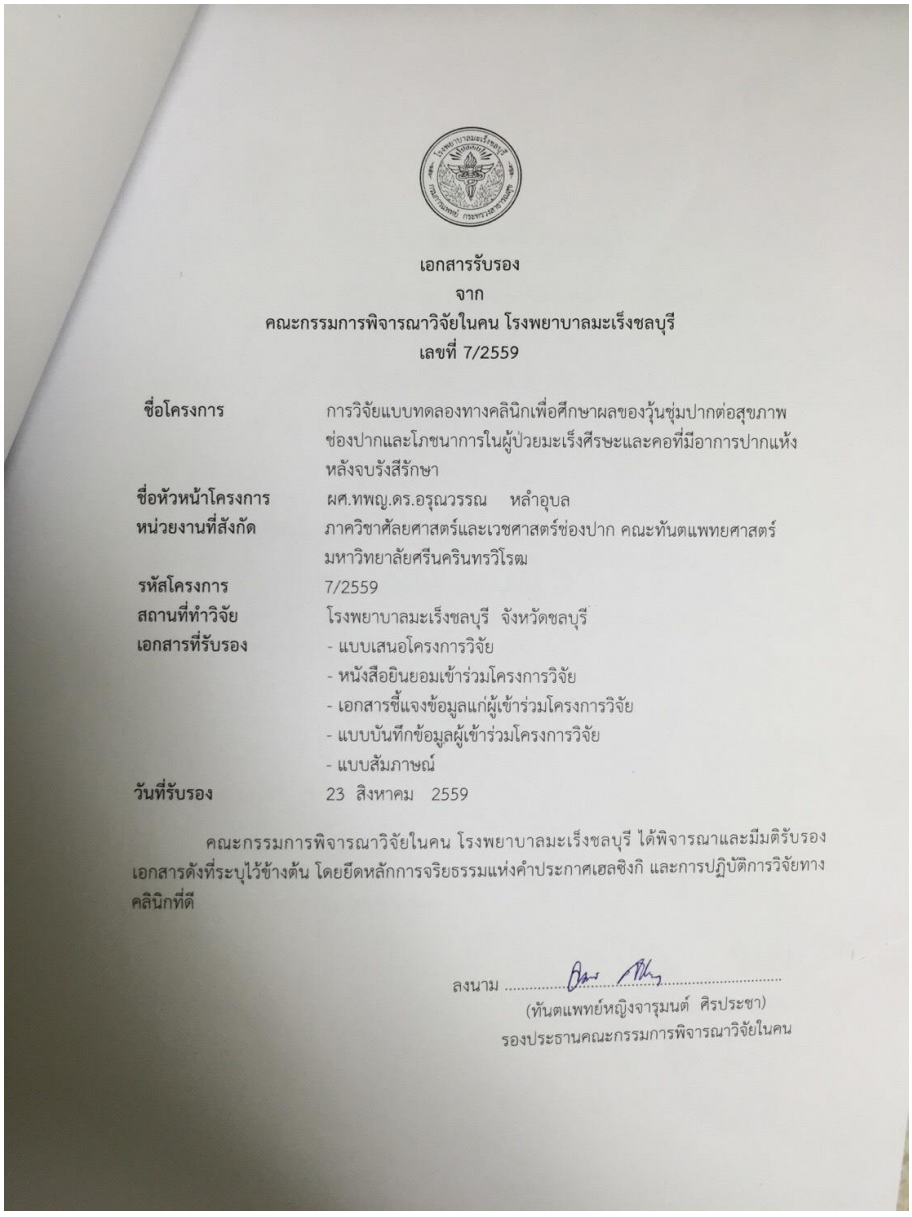
62. Al-Attas, S.A. and S.O. Amro, *Candidal colonization, strain diversity, and antifungal susceptibility among adult diabetic patients.* Ann Saudi Med, 2010. **31**(2): p. 101-108.

63. Shinozaki, S., et al., *Close association between oral Candida species and oral mucosal disorders in patients with xerostomia.* Oral Dis, 2012. **18**(7): p. 667-672.

64. Silva, M., et al., *Influence of artificial saliva in biofilm formation of Candida albicans in vitro.* Braz Oral Res, 2012. **26**(1): p. 24-28.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก



เอกสารรับรอง
จาก
คณะกรรมการพิจารณาวิจัยในคน โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี
เลขที่ 7/2559

ชื่อโครงการ	การวิจัยแบบทดลองทางคลินิกเพื่อศึกษาผลของวุ้นชุ่มปากต่อสุขภาพช่องปากและโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่มีอาการปากแห้งหลังจบรังสีรักษา
ชื่อหัวหน้าโครงการ	ผศ.ทพญ.ดร.อรุณวรรณ หลำอุบล
หน่วยงานที่สังกัด	ภาควิชาศัลยศาสตร์และเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
รหัสโครงการ	7/2559
สถานที่ทำวิจัย	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี จังหวัดชลบุรี
เอกสารที่รับรอง	- แบบเสนอโครงการวิจัย - หนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย - เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย - แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย - แบบสัมภาษณ์
วันที่รับรอง	23 สิงหาคม 2559

คณะกรรมการพิจารณาวิจัยในคน โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ได้พิจารณาและมีมติรับรองเอกสารดังที่ระบุไว้ข้างต้น โดยยึดหลักการจริยธรรมแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ และการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี

ลงนาม .....
(ทันตแพทย์หญิงจารุมนต์ ศิรประชา)
รองประธานคณะกรรมการพิจารณาวิจัยในคน

ภาคผนวก ข

เลขที่รับรอง DENTSWU-EC26/2560 (extend)

เอกสารรับรองโครงการวิจัยที่เกี่ยวกับงานวิจัยในมนุษย์
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ชื่อโครงการ (ชื่อภาษาไทย) การวิจัยแบบทดลองทางคลินิกเพื่อศึกษาผลของวุ้นชุ่มปากต่อสุขภาพช่องปากและโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่มีอาการปากแห้งหลังจบรังสีรักษา

(ชื่อภาษาอังกฤษ) A Randomized Controlled Trial for Efficacy of Oral Moisturizing Jelly on Oral Health and Nutrition in Post-radiotherapy Head and Neck Cancer Patients with Xerostomia

ชื่อหัวหน้าโครงการ ผศ.ดร.ทพญ.อรุณวรรณ หล้าอุบล
สังกัดหน่วยงาน ภาควิชาศัลยศาสตร์และเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มศว
ระยะเวลารับรอง เดือนกันยายน 2561 – เดือนสิงหาคม 2562
เอกสารที่รับรอง
1. แบบข้อเสนอโครงการวิจัย
2. หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการ
3. Information sheet สำหรับผู้ยินยอมตน

รับรองโดย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในการทำวิจัย คณะทันตแพทยศาสตร์

ลงนาม.....
(ผศ.ดร.ทพญ.ปรมาภรณ์ จิ๋วพัฒนกุล แก้วมณี)
ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในการทำวิจัย
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
วันที่ - 1 ต.ค. 2561

ลงนาม.....
(ผศ.ดร.ทพ.ณัฐวุธ แก้วสุทธา)
คณบดีคณะทันตแพทยศาสตร์
วันที่ - 1 ต.ค. 2561

หมายเลขรับข้อเสนอ dentswu-ec-in 20/2560

ภาคผนวก ค

เลขที่รับรอง DENTSWU-EC26/2560

เอกสารรับรองโครงการวิจัยที่เกี่ยวกับงานวิจัยในมนุษย์
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ชื่อโครงการ (ชื่อภาษาไทย) การวิจัยแบบทดลองทางคลินิกเพื่อศึกษาผลของวุ้นชุ่มปากต่อสุขภาพช่องปากและโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่มีอาการปากแห้งหลังจบรังสีรักษา

(ชื่อภาษาอังกฤษ) A Randomized Controlled Trial for Efficacy of Oral Moisturizing Jelly on Oral Health and Nutrition in Post-radiotherapy Head and Neck Cancer Patients with Xerostomia

ชื่อหัวหน้าโครงการ ผศ.ดร.ทพญ.อรุณวรรณ หล่ำอุบล
สังกัดหน่วยงาน ภาควิชาศัลยศาสตร์และเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มศว
ระยะเวลารับรอง เดือนกันยายน 2560 – เดือนสิงหาคม 2561
เอกสารที่รับรอง
1. แบบข้อเสนอโครงการวิจัย
2. หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการ
3. Information sheet สำหรับผู้ยินยอมตน

รับรองโดย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในการทำวิจัย ประจำคณะทันตแพทยศาสตร์

ลงนาม.....
(ผศ.ดร.ทพญ.ปรมาภรณ์ จิ๋วพัฒนกุล แก้วมณี)
ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในการทำวิจัย
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
วันที่ 29 ส.ค. 2560

ลงนาม.....
(ผศ.ดร.ทพ.ณัฐวุธ แก้วสุทธา)
คณบดีคณะทันตแพทยศาสตร์
วันที่ 29 ส.ค. 2560

หมายเลขรับข้อเสนอ dentswu-ec-in 20/2560

ภาคผนวก ง

COA No. MU-CIRB 2017/165.0811

Mahidol University Central Institutional Review Board (MU-CIRB)

Certificate of Approval

Protocol No.: MU-CIRB 2017/163.0809

Title of Project: A Randomized Controlled Trial for Efficacy of Oral Moisturizing Jelly on Oral Health and Nutrition in Post-radiotherapy Head and Neck Cancer Patients with Xerostomia

Approval Includes:

1) Principle Investigator: Assistant Prof. Dr. Dunyaporn Trachootham
   Affiliation: Institute of Nutrition, Mahidol University
   Research Site: Institute of Nutrition, Mahidol University, Chonburi Cancer Hospital, Faculty of Dentistry, Srinakharinwirot University
2) Submission Form version date 24 October 2017
3) Protocol version received date 8 September 2017
4) Participant Information Sheet version date 24 October 2017
5) Informed Consent Form version date 24 October 2017
6) Anthropometric assessment version received date 8 September 2017
7) Patient-Generated Subjective Global Assessment version received date 8 September 2017
8) Data Collection Form version received date 8 September 2017
9) Recruitment Material version received date 8 September 2017

MU-CIRB is in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Date of Approval: *8 / November / 2017*

Date of Expiration: *7 / November / 2018*

Signature of Chairperson: .....

(Professor Dr. Rutja Phuphaibul)

MU-CIRB Chair

Signature of Institute Representative: .....

(Prof. Dr. Ruengpung Sutthent)

Acting Vice President for Research

** See list of Co-Investigators at the back page*

ภาคผนวก จ

เอกสารแนบ จ

แบบบันทึกข้อมูลเบื้องต้น

Subject No.....

Date.....

อาสาสมัคร เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง อายุ..... ปี

เป็นมะเร็งที่

☐ oral cavity ☐ oropharynx ☐ nasopharynx ☐ hypopharynx

☐ maxillary sinus ☐ larynx ☐ อื่นๆ (ระบุ).....

TNM stage.....

การได้รับรังสี ปริมาณรังสีรวม.....Gy จำนวน.....ครั้ง

ชนิดของการฉายรังสี..... ฉายแสงเสร็จไปแล้ว เมื่อ..... เดือน/ปีที่แล้ว หรือ

เมื่อวันที่ .....

การได้รับการผ่าตัด ☐ มี ☐ ไม่มี การได้รับเคมีบำบัด ☐ มี ☐ ไม่มี

น้ำลายเทียมที่ใช้/เคยใช้.....

BMI.....

ประวัติการรับยาต้านเชื้อรา./ยาปฏิชีวนะ.....

โรคประจำตัว.....

ยาที่รับประทานอยู่ในปัจจุบัน

1.	2.
3.	4.
5.	6.

ปริมาณบุหรี่ที่สูบโดยเฉลี่ยในช่วงสามวันที่ผ่านมา.....มวนต่อวัน

ปริมาณเครื่องดื่มที่รับประทานต่อวันโดยเฉลี่ยในช่วงสามวันที่ผ่านมา (นับเป็นแก้ว)

	น้ำเปล่า .....แก้วต่อวัน		ชา .....แก้วต่อวัน
	น้ำอัดลม .....แก้วต่อวัน		กาแฟ .....แก้วต่อวัน
	เหล้า .....แก้วต่อวัน		อื่นๆ (กระทิงแดง,เอ็ม 100) .....ขวดต่อวัน ระบุ.....

ภาคผนวก ฉ

ผลการตรวจช่องปากและฟัน

จำนวนฟันที่เหลืออยู่ .....ซี่ **ใส่ฟันปลอม** ☐ **ใช่** ☐ **ไม่ใช่**

Mucositis grade .....

Oral hygiene ☐ Good ☐ Fair ☐ Poor

อาการแสดงของภาวะปากแห้งที่ตรวจพบ (Signs)

Other findings

	Mirror sticks to buccal mucosa		Altered gingival architecture
	Mirror sticks to tongue		Glassy appearance of oral mucosa esp. palate
	Saliva frothy		Lobulated/ fissure tongue from dry mouth
	No saliva pooling in floor of mouth		Cervical caries (>2 teeth)
	Generalized shortened of tongue papilla		Debris on palate or sticking to teeth
	Others		
	No secretion from Stensen's duct		Petechiae
	No hydration at lower lip		

อัตราการไหลของน้ำลาย (แบบกระตุ้น).....ml/ 5 min

บันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Salivary pH .....

Buffering capacity

pH after adding 0.005 N HCl.....

pH after 15 min.....

	Normal/High
	Low
	Very low

Candida spp.

Oral rinse		
	Negative	N/A
	Positive	CFU .....colonies/unit

ภาคผนวก ซ

อาการเกี่ยวกับภาวะปากแห้งที่ผู้ป่วยรายงาน (Symptoms)

อาการแสบหรือเจ็บในปากในคอ

(ไม่เจ็บหรือแสบเลย)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(เจ็บหรือแสบมากที่สุด)

การประเมินความรู้สึกปากแห้ง

1. ในระยะเวลา 3 วันที่ผ่านมา ท่านรู้สึกว่าเนื้อเยื่อช่องปากและลิ้นของท่านมีอาการแห้งมากน้อยเพียงใด

(ไม่แห้งเลย)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(แห้งมากที่สุด)

2. ในระยะเวลา 3 วันที่ผ่านมาในช่วงกลางวัน ท่านรู้สึกว่าเนื้อเยื่อช่องปากและลิ้นของท่านมีความไม่สบายมากน้อยเพียงใด

(สบายดี)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(ไม่สบายมากที่สุด)

3. ในระยะเวลา 3 วันที่ผ่านมาในช่วงกลางคืน ท่านรู้สึกว่าอาการปากแห้งมีผลให้ท่านนอนไม่หลับ นอนไม่สบาย ต้องตื่นมาเพื่อดื่มน้ำหรือเข้าห้องน้ำมากน้อยเพียงใด

(ไม่มีผลเลย)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(มีผลมากที่สุด)

4. ในระยะเวลา 3 วันที่ผ่านมา ท่านรู้สึกว่าอาการปากแห้งมีผลให้ท่านพูดไม่สะดวกหรือไม่ (โดยที่ไม่ต้องดื่มน้ำ)

(ไม่มีผลเลย)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(มีผลมากที่สุด)

5. ในระยะเวลา 3 วันที่ผ่านมา ท่านรู้สึกว่าอาการปากแห้งมีผลให้ท่านเคี้ยวและกลืนไม่สะดวกมากน้อยเพียงใด (โดยที่ไม่ต้องดื่มน้ำ)

(ไม่มีผลเลย)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(มีผลมากที่สุด)

6. ในระยะเวลา 3 วันที่ผ่านมา ท่านรู้สึกว่าอาการปากแห้งมีผลให้ท่านใส่ฟันปลอมไม่สะดวกมากน้อยเพียงใด

(ไม่มีผลเลย)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(มีผลมากที่สุด)

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	สุภณัฏฐ์ ธาราพันธ์
วัน เดือน ปี เกิด	1 กุมภาพันธ์ 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	2557 ทันตแพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ที่อยู่ปัจจุบัน	263 ซ.บางแค7 ถ.บางแค แขวงบางแค เขตบางแค กรุงเทพมหานคร 10160