



การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของประสิทธิผลของวิธีการจัดการภาวะปากแห้งจากรังสี  
รักษาโดยไม่ใช้ยา

SYSTEMATIC REVIEW OF THE EFFICACY OF NON-PHARMACOLOGICAL  
INTERVENTIONS IN MANAGEMENT OF RADIOTHERAPY-INDUCED XEROSTOMIA

สุคนธา ขำดี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2565

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของประสิทธิผลของวิธีการจัดการภาวะปากแห้งจากรังสี  
รักษาโดยไม่ใช้ยา



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล  
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
ปีการศึกษา 2565  
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

SYSTEMATIC REVIEW OF THE EFFICACY OF NON-PHARMACOLOGICAL  
INTERVENTIONS IN MANAGEMENT OF RADIOTHERAPY-INDUCED XEROSTOMIA



SUKONTHA KHAMDI

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of MASTER OF SCIENCE  
(Oral and Maxillofacial Sciences)

Faculty of Dentistry, Srinakharinwirot University

2022

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของประสิทธิผลของวิธีการจัดการภาวะปากแห้งจากรังสีรักษาโดยไม่ใช้

ยา

ของ

สุคนธา ขำดี

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล  
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

|                                        |                                            |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| ..... ที่ปรึกษาหลัก                    | ..... ประธาน                               |
| (รองศาสตราจารย์ ดร.อรุณวรรณ หล้าอุบล)  | (รองศาสตราจารย์ ดร.พรพรรณ พิบุลย์รัตนกิจ)  |
| ..... ที่ปรึกษาร่วม                    | ..... กรรมการ                              |
| (รองศาสตราจารย์ ดร.อรนาฎ มาตังคสมบัติ) | (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภัทรายู แต่บรรพกุล) |

|                      |                                                                                               |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ชื่อเรื่อง           | การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของประสิทธิผลของวิธีการจัดการภาวะปากแห้งจากรังสีรักษาโดยไม่ใช้ยา |
| ผู้วิจัย             | สุคนธา ขำดี                                                                                   |
| ปริญญา               | วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต                                                                          |
| ปีการศึกษา           | 2565                                                                                          |
| อาจารย์ที่ปรึกษา     | รองศาสตราจารย์ ดร. อรุณวรรณ หล้าอุบล                                                          |
| อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม | รองศาสตราจารย์ ดร. อรนาฎ มาตังคสมบัติ                                                         |

ภาวะปากแห้งน้ำลายน้อยภายหลังการฉายรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอส่งผลต่อสุขภาพช่องปากและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แม้จะมีหลักฐานสนับสนุนการใช้ยาทางระบบในการจัดการภาวะดังกล่าว แต่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบที่ค่อนข้างมาก งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของประสิทธิผลของวิธีการจัดการภาวะปากแห้งจากรังสีรักษาโดยไม่ใช้ยา ในแง่ของประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปากแห้งและภาวะน้ำลายน้อย รวมถึงผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ชนิดและปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ในช่องปาก ปริมาณและคุณภาพของน้ำลาย และผลข้างเคียง โดยการสืบค้นรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่ทดลองในมนุษย์ ตั้งแต่ปี ค.ศ.2000 ถึง 2022 จากฐานข้อมูลทั้งสิ้น 4 ฐานข้อมูลได้แก่ MEDLINE, Cochrane, Embase via OVID และ SCOPUS ผลการสืบค้นได้งานวิจัยที่ผ่านเข้าเกณฑ์ได้ทั้งสิ้น 21 การศึกษา แบ่งเป็นการศึกษาเกี่ยวกับน้ำลายเทียม 11 การศึกษา การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า 4 การศึกษา ผังเข็ม 2 การศึกษา และ เลเซอร์ความเข้มต่ำ เซลล์ต้นกำเนิด หมากฝรั่ง และโพรไบโอติก อย่างละ 1 การศึกษา โดยมีการใช้แบบประเมินอคติฉบับปรับปรุงใหม่ของโคแครน (RoB 2) พบว่าการศึกษาทั้งหมด มีอคติรวมอยู่ในระดับต่ำ กลางและสูง ร้อยละ 33, 48 และ 19 ตามลำดับ โดยผลการศึกษาพบว่า มีหลักฐานสนับสนุนการใช้น้ำลายเทียม และการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในการจัดการภาวะปากแห้ง และเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลาย นอกจากนี้พบยังพบหลักฐานใหม่ที่มีความน่าสนใจที่จะสนับสนุนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งหมดยังมีเป็นจำนวนน้อย และมีความหลากหลายของผลิตภัณฑ์ กระบวนการศึกษา และวิธีการวัดผลที่แตกต่างกัน จึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อข้อสรุปที่แน่ชัดยิ่งขึ้น

คำสำคัญ : ภาวะปากแห้ง, ภาวะน้ำลายน้อย, รังสีรักษา, การจัดการแบบไม่ใช้ยา, การทบทวนอย่างเป็นระบบ

|                |                                                                                                                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title          | SYSTEMATIC REVIEW OF THE EFFICACY OF NON-PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS IN MANAGEMENT OF RADIOTHERAPY-INDUCED XEROSTOMIA |
| Author         | SUKONTHA KHAMDI                                                                                                         |
| Degree         | MASTER OF SCIENCE                                                                                                       |
| Academic Year  | 2022                                                                                                                    |
| Thesis Advisor | Associate Professor Dr. Aroonwan Lam - ubol                                                                             |
| Co Advisor     | Associate Professor Dr. Oranart Matangkasombut                                                                          |

Xerostomia and hyposalivation induced by head and neck radiation negatively impacts oral health and quality of life among head and neck cancer patients. Although existing evidence supports the use of pharmacologic interventions in management of radiation-induced xerostomia, they have several systemic adverse effects. This systematic review aimed to evaluate efficacy of non-pharmacological interventions in improving the signs and symptoms of xerostomia, quality of life, microbial counts and profile, saliva quantity and quality and adverse effects. Randomized controlled trial studies performed in human from 2000-2022 were searched from four databases, including MEDLINE, Cochrane, Embase via OVID and SCOPUS. There were 21 studies in this systematic review: 11 studies on artificial saliva, four on electrical nerve stimulation, two on acupuncture, and one study each on low-level laser therapy, stem cells, chewing gum and probiotics. Risk of bias was assessed using the revised Cochrane risk of bias assessment tool (RoB 2). Bias assessment revealed the overall bias of these studies to be low, medium and high in 33%, 48% and 19% of the studies, respectively. The evidence suggested that artificial saliva and electrical nerve stimulation could improve dry mouth symptoms and salivary flow rate and promising for management of radiation-induced xerostomia. Hopeful evidence also supports stem cell transplantation as potential management. However, the evidence was still considered limited due to the heterogeneity of the products, treatment protocols and outcome measures. Future studies with more standard measurements and long-term follow up are warranted.

Keyword : xerostomia, hyposalivation, radiotherapy, non-pharmacologic management, systematic review

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.อรุณวรรณ หล้าอุบล ที่ได้ให้ความกรุณาให้คำแนะนำช่วยเหลือ สนับสนุนผู้วิจัยอย่างทุ่มเทมาโดยตลอด รวมทั้ง รองศาสตราจารย์ ดร.อรนาฏ มาตังคสมบัติ ที่ได้ให้คำแนะนำเพิ่มเติมในการพัฒนางานวิจัย ขอขอบพระคุณการสนับสนุนทุนวิจัยจากคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ รวมถึงขอบคุณครอบครัว เพื่อนๆ และหนูโบ๊แม่วัวที่เป็นที่พึ่งพิงทางจิตใจแก่ผู้วิจัย

สุคนธา ขำดี



## สารบัญ

|                                                          | หน้า |
|----------------------------------------------------------|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย .....                                    | ง    |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....                                 | จ    |
| กิตติกรรมประกาศ.....                                     | ฉ    |
| สารบัญ .....                                             | ช    |
| สารบัญตาราง.....                                         | ฅ    |
| สารบัญรูปภาพ .....                                       | ฐ    |
| บทที่ 1 บทนำ.....                                        | 1    |
| ภูมิหลัง .....                                           | 1    |
| ความมุ่งหมายของการวิจัย .....                            | 3    |
| ความมุ่งหมายหลัก.....                                    | 3    |
| ความมุ่งหมายรอง.....                                     | 3    |
| ความสำคัญของการวิจัย .....                               | 3    |
| ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....                           | 3    |
| ขอบเขตของการวิจัย .....                                  | 4    |
| คำถามการวิจัย.....                                       | 4    |
| กรอบแนวคิดการวิจัย .....                                 | 5    |
| บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....              | 6    |
| การรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ .....                   | 6    |
| ผลของรังสีรักษาต่อเนื้อเยื่อในช่องปากและลำคอโดยรวม ..... | 7    |
| ต่อน้ำลายและหน้าที่ของน้ำลาย .....                       | 8    |
| ผลของรังสีรักษาที่มีต่อน้ำลาย .....                      | 8    |

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ปัจจัยของการรักษามะเร็งที่มีผลต่อการทำงานของต่อมน้ำลาย .....                                       | 10 |
| การวินิจฉัยภาวะปากแห้งและความผิดปกติของการทำงานของต่อมน้ำลาย .....                                 | 10 |
| การประเมินภาวะปากแห้ง.....                                                                         | 11 |
| 1.การประเมินความรุนแรงของอาการปากแห้ง .....                                                        | 11 |
| xerostomia inventory (XI) .....                                                                    | 11 |
| Summated xerostomia inventory (SXI).....                                                           | 11 |
| The Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia questionnaire (GRIX)...                              | 12 |
| 2.การประเมินอัตราการไหลของน้ำลาย .....                                                             | 13 |
| การตรวจต่อมน้ำลาย (Sialography) .....                                                              | 14 |
| อัลตราซาวด์ (Ultrasonography).....                                                                 | 14 |
| ซินทิกราฟี (Scintigraphy) .....                                                                    | 14 |
| Magnetic Resonance Imaging (MRI).....                                                              | 14 |
| [18F] fluorodeoxyglucose-labelled positron emission tomography-CT (FDG-<br>PET-CT) biomarkers..... | 15 |
| การประเมินความหนืดของน้ำลาย .....                                                                  | 15 |
| 3.การประเมินคุณภาพชีวิต (Quality of life).....                                                     | 15 |
| FACT-H&N.....                                                                                      | 16 |
| UW-QOL .....                                                                                       | 16 |
| EORTC QLQ-C30 .....                                                                                | 16 |
| EORTC QLQ-H&N35 .....                                                                              | 16 |
| 4.การประเมินเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก .....                                                          | 17 |
| 5.การประเมินสุขภาพช่องปาก .....                                                                    | 18 |
| General Oral Health Assessment Index (GOHAI) .....                                                 | 18 |

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| WHO standard oral health performa.....                  | 18 |
| 6.การประเมินการกลืน .....                               | 18 |
| EAT-10 19                                               |    |
| Test of Masticating and Swallowing Solid (TOMASS) ..... | 19 |
| Water swallowing test (WST).....                        | 19 |
| 7.การประเมินสภาวะโภชนาการ.....                          | 19 |
| การบริหารจัดการโรคปากแห้ง .....                         | 20 |
| 1.การให้ยาทางระบบในผู้ป่วย.....                         | 20 |
| การให้ยาเฉพาะที่.....                                   | 21 |
| 2.การจัดการโดยไม่ใช้ยา .....                            | 21 |
| อุปกรณ์กระตุ้นเชิงกล (Mechanical stimulation) .....     | 22 |
| การใช้เลเซอร์เพื่อรักษาอาการปากแห้ง.....                | 22 |
| โพรไบโอติก (Probiotic) .....                            | 22 |
| การฝังเข็ม .....                                        | 23 |
| การกระตุ้นเส้นประสาทด้วยกระแสไฟฟ้า.....                 | 23 |
| น้ำลายเทียม .....                                       | 24 |
| การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด .....                         | 25 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....                         | 27 |
| รูปแบบของการศึกษา.....                                  | 27 |
| ระยะเวลาของการวิจัย .....                               | 27 |
| เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย .....                        | 27 |
| ขั้นตอนการวิจัย .....                                   | 27 |
| ประชากร (Population) : .....                            | 28 |

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| รูปแบบการจัดการ (Intervention) :                                              | 28 |
| กลุ่มควบคุม (Comparison) :                                                    | 28 |
| ผลลัพธ์ (Outcome) :                                                           | 28 |
| 1.การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Searching for relevant studies) ..... | 29 |
| 1.1 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ .....                                      | 29 |
| 1.2 เอกสารอ้างอิง และบรรณานุกรม .....                                         | 31 |
| 2. การคัดเลือกงานวิจัย (Study inclusion) .....                                | 31 |
| เกณฑ์การคัดเข้าของงานวิจัย .....                                              | 32 |
| เกณฑ์การคัดออกของงานวิจัย .....                                               | 32 |
| 3. การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment) .....                        | 32 |
| 4. การสกัดข้อมูล (Data Extraction) .....                                      | 40 |
| 5. การสรุปและรายงานผลการศึกษา .....                                           | 40 |
| บทที่ 4 .....                                                                 | 41 |
| ผลการวิจัย .....                                                              | 41 |
| 1.ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์.....                            | 41 |
| 2. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย.....                                            | 44 |
| 3.ผลการสกัดข้อมูล .....                                                       | 53 |
| การศึกษาเกี่ยวกับการฝังเข็ม .....                                             | 53 |
| การศึกษาเกี่ยวกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Transcutaneous Nerve Stimulation) .     | 54 |
| การศึกษาเกี่ยวกับน้ำลายเทียม .....                                            | 56 |
| การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิด .....                                         | 64 |
| การศึกษาเกี่ยวกับหมากฝรั่ง .....                                              | 65 |
| การศึกษาเกี่ยวกับโพรไบโอติก .....                                             | 66 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| การศึกษาเกี่ยวกับเลเซอร์ความเข้มต่ำ.....                                            | 67  |
| บทที่ 5.....                                                                        | 78  |
| สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....                                                 | 78  |
| อภิปรายผลการวิจัย .....                                                             | 78  |
| สรุปผลการวิจัย.....                                                                 | 83  |
| บรรณานุกรม .....                                                                    | 84  |
| ภาคผนวก.....                                                                        | 93  |
| ภาคผนวก 1 แบบฟอร์ม FACT-H&N .....                                                   | 94  |
| ภาคผนวก 2 แบบฟอร์ม UW-QOL .....                                                     | 97  |
| ภาคผนวก 3 แบบฟอร์ม EORTC QLQ-C30.....                                               | 100 |
| ภาคผนวก 4 แบบฟอร์ม EORTC QLQ-H&N35 (Revised version) .....                          | 102 |
| ภาคผนวก 5 แบบฟอร์ม General Oral Health Assessment Index (GOHAI) .....               | 104 |
| ภาคผนวก 6 แบบฟอร์ม Eating Assessment Tool (EAT-10).....                             | 105 |
| ภาคผนวก 7 แบบฟอร์ม Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)<br>..... | 106 |
| ภาคผนวก 8 แบบกรอกข้อมูลของ Cochrane สำหรับการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม...        | 107 |
| ประวัติผู้เขียน.....                                                                | 116 |

## สารบัญตาราง

### หน้า

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ตาราง 1 คำสืบค้นและตัวกรองที่ใช้ในฐานข้อมูลต่างๆ.....                                                                               | 29 |
| ตาราง 2 การประเมินอคติในงานวิจัยแบบคู่ขนาน (RoB2.0:A Revised tool to asses risk of bias in randomized trials: Parallel trial) ..... | 33 |
| ตาราง 3 การประเมินอคติในงานวิจัยแบบไขว้ (RoB2.0:A Revised tool to asses risk of bias in randomized trials: Cross-over) .....        | 37 |
| ตาราง 4 จำนวนผลการสืบค้นการศึกษาจากแต่ละฐานข้อมูล.....                                                                              | 41 |
| ตาราง 5 การศึกษาที่ถูกคัดออกภายหลังการพิจารณาการศึกษาฉบับเต็ม .....                                                                 | 42 |
| ตาราง 6 จำนวนการศึกษาที่ผ่านการคัดกรองในแต่ละรูปแบบการรักษาอาการปากแห้ง.....                                                        | 44 |
| ตาราง 7 น้ำลายเทียมชนิดต่างๆที่นำมาทดสอบและคุณสมบัติ.....                                                                           | 57 |
| ตาราง 8 สรุปผลการศึกษาที่รายงานในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ.....                                                                 | 68 |

## สารบัญรูปภาพ

### หน้า

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ภาพประกอบ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย .....                                                                | 5  |
| ภาพประกอบ 2 การรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ.....                                                   | 7  |
| ภาพประกอบ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....                                                             | 28 |
| ภาพประกอบ 4 อคติจากการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (Bias arising from the random process).....                 | 34 |
| ภาพประกอบ 5 อคติจากการทราบบวิธีการรักษา (Bias due to deviations from intended interventions) .....  | 35 |
| ภาพประกอบ 6 อคติจากความไม่ครบถ้วนของข้อมูล (Bias due to missing outcome data)...                    | 35 |
| ภาพประกอบ 7 อคติจากการวัดผล (Bias in measurement of the outcome) .....                              | 36 |
| ภาพประกอบ 8 อคติจากการเลือกรายงานผล (Bias in selection of the reported result) .....                | 36 |
| ภาพประกอบ 9 อคติจากการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (Bias arising from the random process).....                 | 39 |
| ภาพประกอบ 10 อคติจากผลของ period และ carryover effects .....                                        | 39 |
| ภาพประกอบ 11 The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews ..... | 43 |
| ภาพประกอบ 12 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับการฝังเข็ม .....                                   | 45 |
| ภาพประกอบ 13 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า .....                          | 46 |
| ภาพประกอบ 14 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับน้ำลายเทียม .....                                  | 47 |
| ภาพประกอบ 15 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิด .....                               | 48 |
| ภาพประกอบ 16 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับหมากฝรั่ง .....                                    | 49 |
| ภาพประกอบ 17 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับโพรไบโอติก .....                                   | 50 |
| ภาพประกอบ 18 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับเลเซอร์ความเข้มต่ำ.....                            | 51 |
| ภาพประกอบ 19 ผลการประเมินอคติรวม.....                                                               | 52 |



## บทที่ 1

### บทนำ

#### ภูมิหลัง

โรคมะเร็งเป็นโรคที่คุกคามและส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก โดยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ นับได้ว่าเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 6 ของการจัดอันดับมะเร็งที่พบบ่อยทั่วโลก โดยพบผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอรายใหม่จากทั่วโลก ประมาณ 550,000 คน และเสียชีวิตมากกว่า 300,000 คนต่อปี โดยอ้างอิงจากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก พ.ศ. 2557<sup>(1, 2)</sup> นอกจากนี้ยังพบข้อมูลทางสถิติของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอในไทยซึ่งรวบรวมโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ.2561 พบว่าเกิดขึ้นบ่อยเป็นอันดับ 4 ในเพศชายและเป็นอันดับ 10 ในเพศหญิง<sup>(3)</sup>

วิธีการรักษามะเร็งโดยทั่วไปจะเป็นการผ่าตัด การฉายรังสีรักษา และเคมีบำบัด โดยจะเลือกใช้วิธีใดวิธีหนึ่งหรืออาจใช้ร่วมกันขึ้นกับระยะของความรุนแรงของโรคมะเร็ง และการประเมินโดยแพทย์<sup>(4)</sup> โดยผลแทรกซ้อนของการรักษาด้วยรังสีรักษาที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต สุขภาพกาย และจิตใจของผู้ป่วยเป็นอย่างมากสิ่งหนึ่ง ได้แก่ ภาวะปากแห้ง (xerostomia) ทั้งระหว่างและภายหลังการรักษา ในปัจจุบันมีการใช้เทคนิคในการฉายรังสีรักษาที่ช่วยลดผลแทรกซ้อนดังกล่าว เช่น การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiation therapy, IMRT) เพื่อลดการเกิดภาวะปากแห้งและผลแทรกซ้อนอื่นๆ หลังการฉายรังสีรักษา โดยเป็นเทคนิคที่ทำให้แพทย์สามารถกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง ขอบเขตของลำรังสี ความเข้มของรังสี การกระจายของรังสี ทำให้รังสีไม่โดนอวัยวะสำคัญอื่นๆ ได้ดีกว่าวิธีแบบดั้งเดิม (conventional radiation therapy) อย่างไรก็ตามการฉายรังสีแบบปรับความเข้มนั้นยังก่อให้เกิดการทำลายของต่อมน้ำลายได้ นำไปสู่การหลั่งน้ำลายที่ลดลง เกิดภาวะปากแห้งตามมา<sup>(4)</sup>

ภาวะปากแห้ง คือ สภาวะที่รู้สึกไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย โดยเป็นการรับรู้ส่วนบุคคลของผู้ป่วยว่ามีน้ำลายลดลง อาการของผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งจะส่งผลทั้งในระดับเล็กน้อยจนถึงส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระดับสูง ซึ่งมักเป็นอาการที่เกิดจากการทำหน้าที่ของต่อมน้ำลายที่ลดลง (salivary gland hypofunction) โดยความผิดปกติในการทำหน้าที่ของต่อมน้ำลายจะทำให้เกิดการผลิตน้ำลายที่ลดลงจากปกติ (hyposalivation) และมักทำให้ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย ผู้ป่วยมะเร็งหลังฉายรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอก็มีทั้งภาวะปากแห้งและการทำหน้าที่ของต่อมน้ำลายที่ลดลง โดยผลตามจากการมีภาวะปากแห้งน้ำลายน้อย ได้แก่ ความยากลำบากในการรับประทานอาหาร ความยากลำบากใน

การกลืน ความยากลำบากในการพูด ปัญหาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) สุขภาพช่องปากและฟันที่ไม่ดี การรับรสที่เปลี่ยนแปลง การมีกลิ่นปาก การรับประทานอาหารได้ลดลง ซึ่งสามารถก่อให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ และปัญหาคุณภาพชีวิตที่ลดลง เป็นต้น <sup>(5)</sup>

จากการค้นคว้าข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การรักษาภาวะปากแห้ง มุ่งเน้นไปที่การรักษาตามอาการ เช่น การให้น้ำลายเทียมทดแทน การให้ยากระตุ้นน้ำลาย การใช้เลเซอร์ การฝังเข็ม การเคี้ยวหมากฝรั่ง เป็นต้น โดยยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนสำหรับผู้ให้การรักษา สำหรับงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับวิธีการรักษาภาวะปากแห้ง เช่น การศึกษาของ Mercadante และคณะ ในปี พ.ศ. 2560 ได้มีการรวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ อภิमानและสรุปผลข้อมูลว่ายาพิโลคาร์ปิน (Pilocarpine) และยาซิวิมีลีน (Cevimeline) ซึ่งเป็นยาเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลาย สามารถช่วยลดภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อยได้ดีกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาทางระบบ เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเป็นอย่างมาก เช่น การเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจและปอด จึงมีข้อห้ามในการใช้ยาพิโลคาร์ปินกับผู้ป่วยมีอาการหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น <sup>(6)</sup>

การศึกษาก่อนหน้า ในปี พ.ศ. 2558 ได้มีผู้รวบรวมการใช้วิธีการจัดการผู้ป่วยปากแห้งในรูปแบบยาออกฤทธิ์เฉพาะที่เพื่อลดอาการข้างเคียง และได้มีความพยายามศึกษาค้นคว้าวิธีการรักษาแบบไม่ใช้ยาเพิ่มมากขึ้น เช่น การใช้เลเซอร์ การฝังเข็ม โดยผลสรุปคือยังไม่มีหลักฐานที่มากพอในการสนับสนุนการจัดการผู้ป่วยรูปแบบใดจะเป็นวิธีที่ดีที่สุด <sup>(5)</sup> นอกจากนี้ในงานวิจัยโดยส่วนใหญ่ยังไม่ได้มีการรวบรวมวิธีการรักษาแบบใหม่ เช่น การนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการรักษา หรือการรักษาที่ได้ทำการศึกษาวิจัยภายหลัง พ.ศ. 2560

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะรวบรวมวิธีการจัดการอาการปากแห้งที่ไม่ใช่การใช้ยา เช่น การฝังเข็ม กระตุ้นเส้นประสาทด้วยไฟฟ้า การใช้เลเซอร์ โพรไบโอติก เซลล์ต้นกำเนิด น้ำลายเทียม และเป็นการจัดการผู้ป่วยรูปแบบใหม่ที่ได้มีการทดลองในมนุษย์ และเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized-controlled trial) ซึ่งเป็นการออกแบบการศึกษาที่ได้รับการยอมรับ โดยรวบรวมจากฐานข้อมูลต่างๆเป็นระยะเวลาย้อนหลังไปถึงปี พ.ศ. 2543 โดยมุ่งหวังว่าผลการศึกษาที่ได้จะสามารถนำไปพัฒนาต่อยอดและประยุกต์ใช้ทางคลินิกได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

## ความมุ่งหมายของการวิจัย

### ความมุ่งหมายหลัก

เพื่อประเมินประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปากแห้ง (xerostomia) และภาวะน้ำลายน้อย (hyposalivation) ของผู้ป่วยปากแห้งหลังได้รับรังสีรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอโดยไม่ใช้ยาทางระบบ

### ความมุ่งหมายรอง

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวิธีการจัดการภาวะปากแห้งจากรังสีรักษาโดยไม่ใช้ยาในด้านอื่นๆ ได้แก่ อัตราการไหลของน้ำลาย คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ในช่องปาก คุณภาพของน้ำลายผลข้างเคียงและความปลอดภัยของการจัดการผู้ป่วยในวิธีต่างๆ

### ความสำคัญของการวิจัย

การจัดการผู้ป่วยปากแห้งน้ำลายน้อยในปัจจุบันมีหลากหลายรูปแบบให้เลือกใช้ทั้งรูปแบบยาทางระบบ ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ และรูปแบบที่ไม่ใช้ยา ซึ่งตัวยาทางระบบมีผลข้างเคียงมากมาย และรูปแบบที่ไม่ใช้ยานั้นมีหลากหลายและมีการทดสอบประสิทธิผลในหลายรูปแบบ ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีวิธีการจัดการผู้ป่วยที่ถือว่าเป็นมาตรฐาน โดยเบื้องต้นทันตแพทย์มักจะให้การรักษาตามอาการ สำหรับการจัดการผู้ป่วยที่เป็นมาตรฐานว่าวิธีใดมีประสิทธิผลมากที่สุดและควรเลือกใช้เป็นอันดับแรกนั้นยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ นอกจากประสบการณ์ในการรักษาแล้วนั้น ทันตแพทย์ส่วนใหญ่จะเลือกชนิดของการจัดการผู้ป่วยโดยอาศัยข้อมูลจากงานวิจัยชนิดปฐมภูมิ หรือบทความที่มีผู้รวบรวมผลของการจัดการแต่ละแบบ แต่บทความดังกล่าวเป็นเพียงการรวบรวมผลการศึกษาจากงานวิจัยหลายๆชิ้น ยังขาดการประเมินคุณภาพงานวิจัย และการรวบรวมข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน ดังนั้นหากมีการรวบรวมข้อมูลและหาข้อสรุปที่เชื่อถือได้นั้น จะสามารถนำมาเป็นแนวทางในการเลือกจัดการผู้ป่วยที่มีปัญหาปากแห้งจากการได้รับรังสีรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ ผู้วิจัยจึงเลือกทำการศึกษาชนิด systematic review เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่น่าเชื่อถือ นอกจากนี้ งานวิจัยชนิดนี้ยังเป็นที่ยอมรับว่ามีความน่าเชื่อถือสูง และสามารถนำไปใช้จริงได้

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อสรุปที่เชื่อถือได้เกี่ยวกับประสิทธิผลของการจัดการผู้ป่วยแบบไม่ใช้ยาชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยปากแห้งหลังได้รับรังสีรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ
2. ลดค่าใช้จ่ายที่จะต้องสูญเสียจากการใช้การรักษาที่ไม่มีประสิทธิภาพ หรือจากการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษารวมทั้งทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

3. เพื่อเผยแพร่และสนับสนุนให้ทีมงานวิจัยชนิด systematic review ร่วมกับส่งเสริมให้ทันตแพทย์สามารถนำข้อมูลจากเอกสารงานวิจัยมาประยุกต์ใช้ได้ถูกต้องตามหลักฐานเชิงประจักษ์

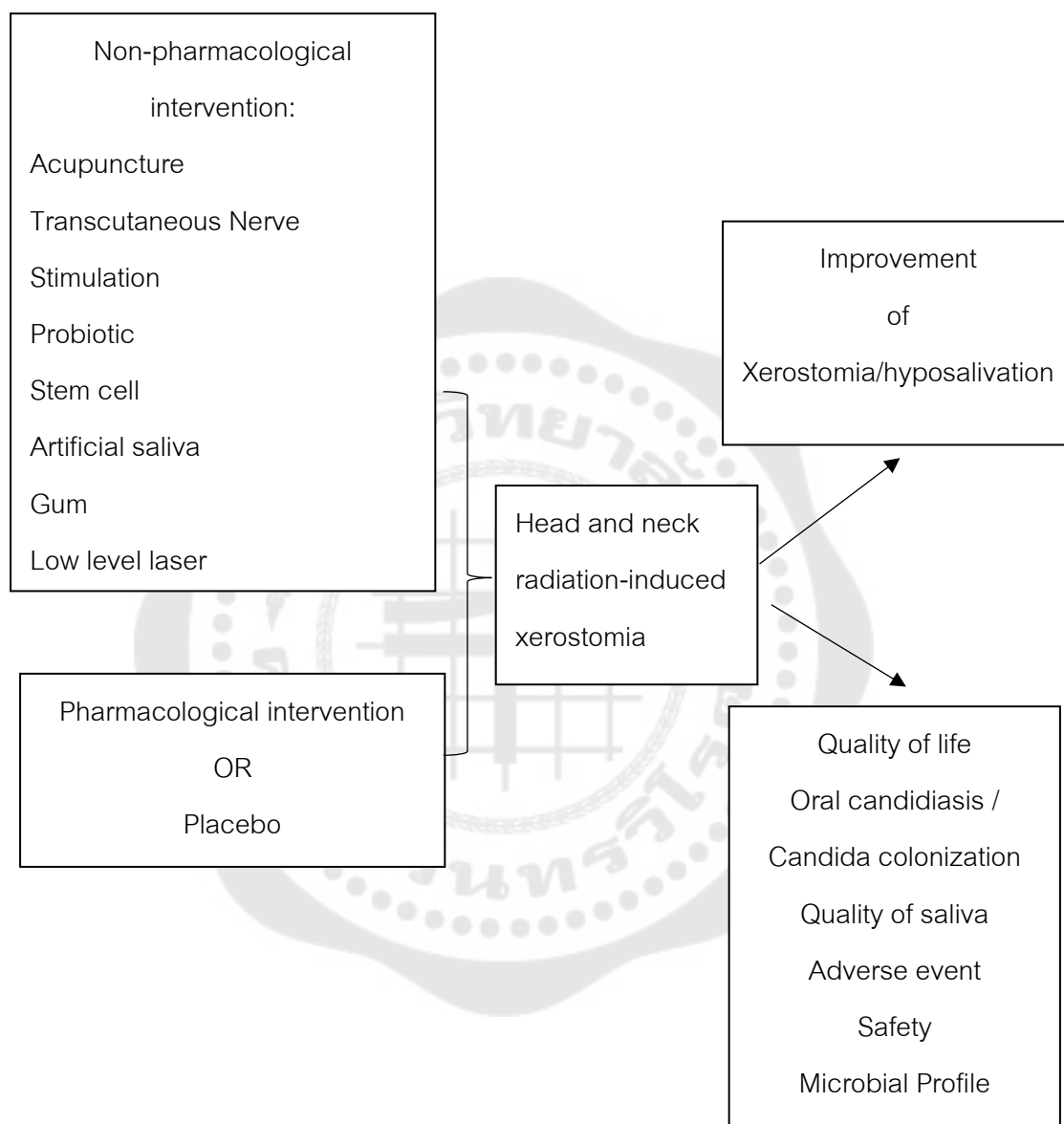
#### **ขอบเขตของการวิจัย**

เป็นงานวิจัยชนิด systematic review โดยรวบรวมการศึกษาประเภท randomized controlled trial ที่ศึกษาประสิทธิผลของวิธีการจัดการผู้ป่วยโดยไม่ใช้ยาของผู้ป่วยปากแห้งหลังได้รับรังสีรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ ที่มีการรายงานผลการศึกษาดังแต่ ปี พ.ศ. 2543 ถึงวันที่ 16 ธันวาคม พ.ศ. 2565

#### **คำถามการวิจัย**

การจัดการผู้ป่วยปากแห้งด้วยวิธีการไม่ใช้ยาในรูปแบบต่างๆ มีประสิทธิผลในการจัดการผู้ป่วยแตกต่างกันอย่างไร

## กรอบแนวคิดการวิจัย



ภาพประกอบ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. การรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ
2. ผลของรังสีรักษาต่อเนื้อเยื่อในช่องปากและลำคอโดยรวม
3. ต่อมน้ำลายและหน้าที่ของน้ำลาย
4. ผลของรังสีรักษาที่มีต่อน้ำลาย
5. ปัจจัยของการรักษามะเร็งที่มีผลต่อการทำงานของต่อมน้ำลาย
6. การวินิจฉัยภาวะปากแห้งและความผิดปกติของการทำงานของต่อมน้ำลาย
7. การประเมินภาวะปากแห้ง
8. การบริหารจัดการโรคปากแห้ง

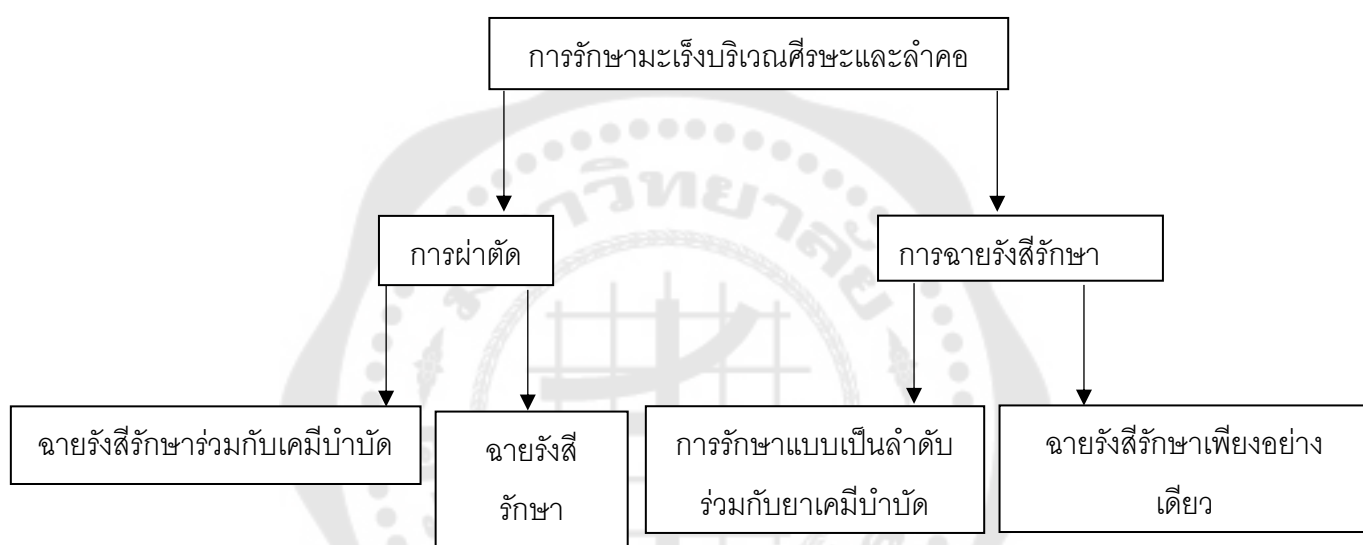
#### การรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ

การรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอในปัจจุบัน มักขึ้นกับระยะของโรคเมื่อได้รับการวินิจฉัย กล่าวคือหากได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งระยะเริ่มต้น (ระยะที่ 1 และระยะที่ 2) มักมีทางเลือกการรักษาหลักๆ คือ การผ่าตัด การฉายรังสีรักษา และการฝังแร่ซึ่งสามารถให้ผลสำเร็จในการรักษาได้ใกล้เคียงกัน โดยการจะเลือกใช้การรักษาด้วยวิธีใดนั้น ขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วย ผลลัพธ์ที่คาดหวัง ดังสรุปได้ตามที่แสดงในภาพที่ 2 โดยมักเลือกเพียงหนึ่งวิธีเพื่อลดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย อาทิเช่น ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากจะนิยมเลือกการผ่าตัดมากกว่าใช้รังสีรักษา เพื่อลดผลข้างเคียงระยะยาว แต่อย่างไรก็ตาม อาจยังต้องมีการฉายรังสีที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอเพื่อป้องกันการลุกลามของเซลล์มะเร็ง<sup>(4)</sup>

ในส่วนของมะเร็งที่อยู่ในระยะที่ 3 หรือระยะที่ 4 ซึ่งมีความรุนแรงมากขึ้น ทางเลือกการรักษาหลัก คือการผ่าตัด หรือการฉายรังสีรักษาและเคมีบำบัด โดยขึ้นกับการวิเคราะห์ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละคน ในผู้ป่วยที่มะเร็งมีการลุกลามอย่างรวดเร็วหรือมะเร็งมีขนาดใหญ่ มีทางเลือกการรักษา เช่น การผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี โดยอาจร่วมกับเคมีบำบัด หรือเริ่มต้นรักษาด้วยรังสีรักษา ตามด้วยยาเคมีบำบัด หรือรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว<sup>(4)</sup>

การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดนั้นไม่ได้มีข้อห้าม เพียงแต่ถ้าเป็นมะเร็งที่มีขอบเขตกว้าง ลุกลามไปไกล เช่น ลุกลามไปฐานของกะโหลกศีรษะ ไปกระดูกสันหลัง จะไม่สามารถเลือกการ

ผ่าตัดได้ จึงเลือกใช้เป็นการฉายรังสีรักษาโดยเฉพาะการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (IMRT) เพราะการผ่าตัดจะไม่สามารถกำจัดขอบเขตรอยโรคได้ครบถ้วน มีผลด้านความสวยงาม และเกิดผลข้างเคียงที่มากกว่า<sup>(4)</sup> นอกจากนี้มีรายงานว่า การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม สามารถลดอาการปากแห้ง ภายหลังการรับรังสีได้เมื่อเทียบกับการฉายรังสีด้วยวิธีดั้งเดิม โดยปริมาณรังสีที่ใช้ในการรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคออยู่ที่ 66-70 เกรย์ (gray) สำหรับก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่เกี่ยวข้อง และ 44-55 เกรย์ สำหรับบริเวณใกล้เคียงที่มีความเสี่ยง<sup>(4)</sup>



ภาพประกอบ 2 การรักษา มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ

ดัดแปลงข้อมูลจาก Mesia และคณะ ในปี พ.ศ.2563<sup>(4)</sup>

### ผลของรังสีรักษาต่อเนื้อเยื่อในช่องปากและลำคอโดยรวม

รังสีรักษาสามารถส่งผลกระทบต่อเนื้อเยื่อในช่องปากและลำคอ ก่อให้เกิดผลข้างเคียงระยะสั้นและระยะยาวได้มากมาย เช่น สิวที่เปลี่ยนแปลงไปทำให้มีลักษณะคล้ายแดดเผา เสียงแหบ สูญเสียการรับรส ช่องปากและลำคอแดงหรือเจ็บ ปัญหาปากแห้ง การกลืนลำบาก มีแผลเปิดบริเวณช่องปากและลำคอ ซึ่งในการศึกษานี้จะมุ่งไปที่ผลข้างเคียงระยะยาวของการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอของผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ ภาวะปากแห้ง น้ำลายน้อย<sup>(7)</sup>

## ต่อมน้ำลายและหน้าที่ของน้ำลาย

ร่างกายประกอบไปด้วยต่อมน้ำลายขนาดเล็กที่พบได้ทั่วไปในชั้น submucosa ของเนื้อเยื่อช่องปาก และต่อมน้ำลายขนาดใหญ่จำนวน 3 ต่อมน ได้แก่ ต่อมน้ำลายใต้ลิ้น (Sublingual gland) ต่อมน้ำลายหน้ากกหู (Parotid gland) ต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรล่าง (Submandibular gland) โดยต่อมน้ำลายหน้ากกหู และต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรล่าง มีบทบาทสำคัญในการหลั่งน้ำลาย โดยในสภาวะไร้การกระตุ้นน้ำลาย น้ำลายส่วนใหญ่ที่ผลิตออกมาจะถูกผลิตด้วยต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกร ในขณะที่ภาวะถูกกระตุ้นให้หลั่งน้ำลาย น้ำลายที่ถูกผลิตส่วนใหญ่จะมาจากต่อมน้ำลายหน้ากกหู ในคนปกติจะผลิตน้ำลายประมาณ 1.5 ลิตรต่อวัน คุณสมบัติของน้ำลายที่สำคัญ ได้แก่ ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย มีค่าอยู่ช่วง 6.8-7.5 และอัตราการไหลของน้ำลายที่สภาวะไม่ถูกกระตุ้น (unstimulated salivary flow rate) มีค่า 0.3-0.4 มิลลิลิตร/นาที่<sup>(7)</sup> และที่สภาวะกระตุ้น (stimulated salivary flow rate) มีค่า 1.0-2.0 มิลลิลิตร/นาที่ หากพบว่าอัตราการไหลของน้ำลายที่สภาวะไม่ถูกกระตุ้นมีค่าต่ำกว่า 0.1 มิลลิลิตร/นาที่ หรือ ที่สภาวะกระตุ้นมีค่าต่ำกว่า 0.5 มิลลิลิตร/นาที่ จะเรียกว่า อัตราการไหลของน้ำลายน้อยกว่าปกติ<sup>(7)</sup>

ความสามารถในการรักษาสภาพกรด-ด่าง (buffer capacity) ของน้ำลาย คือความสามารถของน้ำลายที่จะรักษาความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายไว้ไม่ให้เปลี่ยนแปลงไปเมื่อได้รับกรดหรือด่างเพิ่มขึ้น ซึ่งมีประโยชน์มากในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคฟันผุ ระบบ buffer ในน้ำลายมี 3 ระบบ คือ 1. Carbonic acid-bicarbonate buffer ซึ่งส่วนใหญ่จะทำงานในสภาวะที่น้ำลายถูกกระตุ้น 2. Phosphate buffer ซึ่งส่วนใหญ่จะทำงานในสภาวะพักหรือน้ำลายไม่ถูกกระตุ้น 3. Amino acid buffer เพราะกรดอะมิโนมีลักษณะที่สามารถให้และรับ  $H^+$  ได้ทำให้ตัวของกรดอะมิโนทำหน้าที่เป็น buffer ได้ถึงแม้ว่าจะไม่ค่อยมีบทบาทในการรักษาสภาพกรด-ด่างในน้ำลาย แต่โปรตีนในน้ำลายก็ช่วยรักษาสภาพกรด-ด่างได้<sup>(8)</sup> นอกจากนี้ น้ำลายยังช่วยให้ความชุ่มชื้นแก่ช่องปาก ยับยั้งแบคทีเรีย ช่วยในการบดเคี้ยวและกลืนอาหาร<sup>(9)</sup>

## ผลของรังสีรักษาที่มีต่อน้ำลาย

ปากแห้งน้ำลายน้อยเป็นผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในช่วงระหว่างและหลังจากการฉายรังสีรักษามะเร็ง ในช่วงแรกของการได้รับรังสีนั้นส่งผลให้เปลี่ยนแปลงการส่งสัญญาณของเซลล์ต่อมน้ำลาย และในช่วงท้ายของการได้รับรังสีรักษาจะมีการทำลายเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์อะซินาร์ การตายของเซลล์อะซินาร์ (acinar cell) ทำให้ลดการหลั่งน้ำลายลง<sup>(10)</sup>

นอกจากนี้รังสีจะนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงปริมาณและคุณภาพของน้ำลาย ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย ความเหนียวของน้ำลาย และการเปลี่ยนแปลงจุลชีพที่ประจำอยู่ในช่องปาก

จากงานวิจัยของ Lin และคณะ ในปี พ.ศ. 2558<sup>(10)</sup> พบว่า อัตราการไหลของน้ำลายลดลงภายใน 1 เดือนหลังได้รับรังสีและไม่สามารถกลับคืนสู่อัตราการไหลปกติก่อนการได้รับรังสี หรือเท่ากับมีการลดลงของอัตราการไหลของน้ำลายร้อยละ 50-70 สอดคล้องกับการศึกษาของ Moller และคณะ<sup>(11)</sup> ที่ว่าอัตราการไหลของน้ำลายจะค่อยๆ กลับคืนอย่างช้าๆ ภายใน 4 เดือนหลังฉายรังสี แต่ไม่สามารถกลับสู่ภาวะปกติก่อนได้รับรังสี<sup>(11)</sup>

ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายนั้นจะลดลงใน 1 เดือนหลังฉายรังสี แต่อย่างไรก็ตาม ค่าความเป็นกรด-ด่าง สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติก่อนได้รับรังสีได้ โดยที่ค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายทั้งหมดหลังฉายรังสีจะขึ้นกับค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลายที่มาจากต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรล่าง และต่อมน้ำลายใต้ลิ้นมากกว่า เพราะเซลล์อะซินาร์ของต่อมน้ำลายหน้ากกหูนั้นถูกทำลายได้ง่ายด้วยรังสีมากกว่าจากต่อมอื่น ยิ่งไปกว่านั้นการที่ต่อมน้ำลายหน้ากกหูถูกทำลายไปมากส่งผลถึงการสร้างไบคาร์บอเนตที่ลดลง ซึ่งถูกผลิตจากต่อมน้ำลายหน้ากกหูเป็นส่วนใหญ่ ไบคาร์บอเนตมีหน้าที่ในการรักษาสภาพความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย เมื่อเสียสภาพในการควบคุมค่าความเป็นกรด-ด่าง ก็ส่งผลให้เกิดการสะสมคราบจุลินทรีย์ และเกิดฟันผุตามมา<sup>(10)</sup>

นอกจากปริมาณและคุณภาพของน้ำลาย รังสีที่ใช้ในการรักษามะเร็งจะทำลายเส้นประสาท หลอดเลือด เซลล์อะซินาร์ โดยในวันที่สิบของการฉายรังสีรักษา จะไม่พบเอนไซม์อะไมเลส (amylase) ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องจากการเริ่มถูกทำลายและสูญเสียความสามารถในการหลั่งเอนไซม์อะไมเลสของเซลล์อะซินาร์<sup>(12)</sup>

นอกจากนี้ น้ำลายจะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและส่วนประกอบ น้ำลายถูกหลั่งลดลง นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และค่าออกซิโมลาริตี การที่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไปนั้นทำให้เกิดความเปราะบางของน้ำลายและไม่สามารถเป็นเกราะป้องกันได้ดังเดิม<sup>(13)</sup> ส่งผลให้คุณสมบัติในการย่อยอาหาร ความหล่อลื่นให้ความชุ่มชื้นของน้ำลายลดลง

จากผลของรังสีรักษาที่เกิดขึ้นกับต่อมน้ำลายทำให้สภาวะช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังฉายรังสีรักษาได้รับผลกระทบดังต่อไปนี้ เช่น ภาวะปากแห้ง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการแสบร้อนในเนื้อเยื่อช่องปาก เป็นแผลในช่องปากได้ง่าย ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตที่ลดลง ก่อให้เกิดปัญหาด้านสภาพจิตใจต่อผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัญหาน้ำลายน้อย ฟันผุ การติดเชื้อราในช่องปากอันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณ คุณภาพของน้ำลาย และเปลี่ยนแปลงสภาวะภายในช่องปาก

### ปัจจัยของการรักษามะเร็งที่มีผลต่อการทำงานของต่อมน้ำลาย

ปัจจัยของการรักษามะเร็งที่มีผลต่อต่อมน้ำลายสามารถจำแนกได้เป็น 3 กลุ่มได้แก่ ปริมาณรังสี เทคนิคการฉายรังสี และการใช้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด

1. ปริมาณรังสีในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ รังสีปริมาณน้อยกว่า 10 เกรย์จะทำให้ต่อมน้ำลายอักเสบ รังสี 10-15 เกรย์ จะทำให้เนื้อเยื่อพาเรนไคมอล (Parenchymal) หดตัว แล้วอุดตันต่อมน้ำลายโดยตรงก่อให้เกิดอาการปากแห้ง รังสี 15-40 เกรย์ จะอุดตันต่อมน้ำลาย และสร้างพังผืดที่ต่อมน้ำลายทำให้น้ำลายลดลงแบบผันกลับได้<sup>(14)</sup> โดยหากอยู่ในช่วงน้อยกว่า 10 ถึง 15 เกรย์ จะส่งผลถึงการทำงานของต่อมน้ำลายเพียงเล็กน้อย หากได้รับรังสี 20 ถึง 40 เกรย์ จะค่อยๆ เพิ่มการสูญเสียการทำงานของต่อมน้ำลาย แต่ถ้าหากได้รับรังสีมากกว่า 40 เกรย์ จะทำให้ต่อมน้ำลายเสียการทำงานไปมากกว่าร้อยละ 75<sup>(12)</sup> ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปอย่างผันกลับไม่ได้ของต่อมน้ำลาย<sup>(15)</sup>

2. เทคนิคการฉายรังสี ยังส่งผลต่อการทำลายเนื้อเยื่อต่อมน้ำลายด้วย ซึ่งการแบ่งฉายรังสีหลายครั้ง (fractionation) คือการแบ่งฉายรังสีในปริมาณรังสีครั้งละน้อย และให้หลายครั้งต่อวัน หรือหลายครั้งต่อสัปดาห์ โดยในหลายงานวิจัยกล่าวว่าสามารถช่วยลดอาการปากแห้งได้<sup>(12)</sup> เมื่อเทียบกับการฉายแบบครั้งเดียว (แบบดั้งเดิม) การฉายรังสีแบบสามมิติ และแบบโปรตอนจะช่วยลดผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติได้มาก จากการที่สามารถกระจายรังสีไปยังเนื้อเยื่อเป้าหมายได้ด้วยพลังงานที่สูงและจำเพาะเจาะจงต่อเป้าหมายที่มากกว่าวิธีดั้งเดิม<sup>(15)</sup>

3. การใช้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด จะทำให้เพิ่มอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนแบบเฉียบพลัน มากกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะการอักเสบของเนื้อเยื่อและในบางการศึกษาพบว่าทำให้เพิ่มอัตราการสูญเสียอย่างถาวรของการทำงานของต่อมน้ำลายได้ถึงร้อยละ 70<sup>(12)</sup>

### การวินิจฉัยภาวะปากแห้งและความผิดปกติของการทำงานของต่อมน้ำลาย

การวินิจฉัยภาวะปากแห้งน้ำลายน้อยนั้น สามารถวินิจฉัยได้ทั้งจากการวัดความรู้สึกผู้ป่วย (Subjective dry mouth) และการตรวจการทำงานของต่อมน้ำลายหรืออาการแสดงของภาวะปากแห้ง (Objective dry mouth)

โดยภาวะปากแห้ง หมายถึง ความรู้สึกเฉพาะบุคคล ที่รู้สึกมีน้ำลายน้อยลง ซึ่งผู้ป่วยจะมีน้ำลายปกติหรือน้อยกว่าปกติก็ได้ เน้นไปที่ความรู้สึกของผู้ป่วยเป็นหลัก มีอาการคือแสบร้อนในปาก การรับรสเปลี่ยนแปลง ติดเชื้อในปาก มีกลิ่นปาก ลำบากในการกลืน และลำบากในการพูด<sup>(16)</sup> ส่วนความผิดปกติของการทำงานของต่อมน้ำลาย หมายถึง ต่อมน้ำลายทำงานได้น้อยลง ทำ

ให้มีปริมาณ อัตราการไหลของน้ำลายลดลง ทำให้เกิดอาการปากแห้ง ซึ่งการทำงานของต่อมน้ำลายอาจจะวัดได้จากอัตราการไหลของน้ำลาย คือ ปริมาณของน้ำลายในหนึ่งช่วงเวลา ทั้งแบบกระตุ้นและไม่ได้รับการกระตุ้น<sup>(17)</sup>

## การประเมินภาวะปากแห้ง

### 1.การประเมินความรุนแรงของอาการปากแห้ง

ได้มีหลายกลุ่มการศึกษากล่าวถึงการประเมินความรุนแรงของอาการปากแห้งที่ผู้ป่วยรู้สึก ซึ่งการประเมินดังกล่าวมีความหลากหลาย ตั้งแต่ใช้วิธีสัมภาษณ์หรือตอบแบบสอบถาม คำถามเกี่ยวกับความรู้สึกปากแห้ง หรือปัญหาของอาการปากแห้ง ซึ่งผู้วิจัยกล่าวถึงการประเมินที่พบใช้บ่อยในการศึกษาต่างๆ ดังต่อไปนี้

#### xerostomia inventory (XI)

ใช้ในการวัดอาการปากแห้งที่ผู้ป่วยรู้สึกประกอบด้วย 11 คำถาม ได้แก่

1. การจิบน้ำเสมอเวลารับประทานอาหาร
2. ปากแห้งขณะรับประทานอาหาร
3. ดื่มน้ำกลางดึกเพื่อเติมน้ำ
4. รู้สึกปากแห้ง
5. ลำบากในการรับประทานอาหารแห้ง
6. ต้องรับประทานทานอาหารหวานหรือลูกอมเพื่อบรรเทาอาการปากแห้ง
7. ลำบากในการกลืน
8. ผิวหนังรอบปากแห้ง
9. ตาแห้ง
10. ปากแห้ง
11. ภายในจมูกแห้ง

ซึ่งเป็นการให้คะแนนแบบ continue scale score ซึ่งแสดงความเรื้อรังของอาการปากแห้ง แบ่งเป็นคะแนน 1 ถึง 5 โดย 1 คือ ไม่เคย และ 5 คือบ่อยครั้ง หากมีคะแนนรวมสูง แปลผลว่าอาการปากแห้งรุนแรง<sup>(18)</sup>

#### Summated xerostomia inventory (SXI)

ใช้ในการวัดอาการปากแห้งที่ผู้ป่วยรู้สึก ซึ่งมีความถูกต้องกว่าการใช้ xerostomia inventory (XI) ประกอบด้วย 5 คำถาม<sup>(19)</sup> ได้แก่

1. รู้สึกปากแห้งเวลารับประทานอาหาร

2. รู้สึกปากแห้ง
3. รับประทานอาหารลำบาก
4. กลืนอาหารลำบาก
5. รู้สึกริมฝีปากแห้ง

แบ่งเป็นคะแนน 1 ถึง 5 โดย 1 คือ ไม่เคย และ 5 คือบ่อยครั้ง คะแนนรวมอยู่ในช่วง 5 ถึง 25 คะแนน 5 แปลผลว่า ไม่มีอาการปากแห้ง คะแนน 25 แปลผลว่ามีอาการปากแห้งรุนแรง<sup>(19)</sup>

#### The Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia questionnaire (GRIX)

ประกอบด้วย 14 คำถาม มีการให้คะแนน 1-4 คะแนน โดยคะแนนสูงแปลผลว่ามีอาการปากแห้งมาก<sup>(18)</sup> ได้แก่

1. คุณมีอาการปากแห้งระหว่างวันหรือไม่
2. คุณมีอาการปากแห้งเมื่อออกไปข้างนอก
3. คุณมีปัญหารับประทานอาหารลำบากเนื่องจากปากแห้งหรือไม่
4. คุณเคยรู้สึกปากแห้งระหว่างทำกิจกรรมต่างๆ
5. คุณมีความลำบากในการพูดเนื่องจากปากแห้ง
6. คุณต้องดื่มน้ำมากระหว่างวันเนื่องจากปากแห้ง
7. คุณรู้สึกปากแห้งเวลากลางคืน
8. คุณรู้สึกหับยากเนื่องจากปากแห้ง
9. คุณต้องดื่มน้ำกลางคืนเนื่องจากปากแห้ง
10. คุณรู้สึกน้ำลายเหนียวเวลากลางวัน
11. คุณรู้สึกลำบากเวลารับประทานอาหารเนื่องจากน้ำลายเหนียว
12. คุณรู้สึกลำบากเวลาพูดเนื่องจากน้ำลายเหนียว
13. คุณรู้สึกน้ำลายเหนียวตอนกลางคืน
14. คุณรู้สึกหับยากเนื่องจากน้ำลายเหนียว

นอกจากนี้ยังมีการวัดอื่นๆ โดยการถามคำถาม เช่น “คุณมีความรู้สึกปากแห้งบ่อยครั้งหรือไม่” แล้ววัดโดยใช้ visual analogue scale (VAS) เช่น เทียบจาก 100 มิลลิเมตร โดยที่ค่า 0 คือ ไม่มีอาการปากแห้งและค่า 100 คือ มีอาการปากแห้งอย่างรุนแรง<sup>(20)</sup> การวัดโดยมีค่า 0 ถึง 6 โดยที่ค่า 0 คือ ไม่มีอาการปากแห้งและค่า 6 คือ มีอาการปากแห้งอย่างรุนแรง หรือวัด 0 ถึง 10 เซนติเมตร โดย 0 คือ ไม่มีอาการปากแห้ง 10 คือ อาการปากแห้งอย่างรุนแรง<sup>(21)</sup> หรือให้ผู้ป่วย

ตอบในรูปแบบคำตอบ คือ ไม่เคย เคยเป็นบางครั้ง นานๆ ครั้ง และตลอดเวลา โดยผู้ป่วยที่ตอบว่าตลอดเวลาหรือมีคะแนน VAS ที่สูงจะถูกวินิจฉัยเป็นภาวะปากแห้ง<sup>(20)</sup>

สำหรับการประเมินอาการแสดงของภาวะปากแห้ง จะมีเกณฑ์ที่ชัดเจนกว่า โดยที่ใช้กันแพร่หลายได้แก่ เกณฑ์ของ Challacombe ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการระบุและประเมินความรุนแรง และลักษณะอาการแสดงของภาวะปากแห้ง โดยการดูการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อช่องปากจำนวน 10 อย่าง ได้แก่ 1. กระจกสองปากติดกับเนื้อเยื่อบุด้านแก้ม 2. กระจกสองปากติดกับลิ้น 3. น้ำลายเป็นฟอง 4. ไม่มีน้ำลายที่พื้นช่องปาก (floor of mouth) 5. ไม่มีปุ่มลิ้น 6. เหงือกมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง 7. เนื้อเยื่อช่องปากมีลักษณะเงา โดยเฉพาะเพดาน 8. ลิ้นมีรอยแยก 9. ฟันได้รับการบูรณะฟันภายใน 6 เดือน หรือพบรอยผุบริเวณคอฟันมากกว่า 2 ซี่ 10. พบเศษอาหารบนเพดานปาก โดยคะแนนช่วง 1 ถึง 3 หมายถึงอาการน้อย ไม่ต้องได้รับการรักษาหรือเคี้ยวหมากฝรั่ง 15 นาทีเพื่อกระตุ้นการหลั่งของน้ำลาย คะแนน 4 ถึง 6 หมายถึงอาการปานกลาง ต้องได้รับยากระตุ้นน้ำลาย หมากฝรั่ง น้ำลายเทียม และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด คะแนน 7 ถึง 10 หมายถึง อาการรุนแรง ต้องการน้ำลายเทียม ฟลูออไรด์เฉพาะที่ ส่งต่อผู้ป่วยให้กับผู้เชี่ยวชาญ<sup>(22)</sup>

## 2.การประเมินอัตราการไหลของน้ำลาย

อัตราการไหลของน้ำลายนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะที่ถูกกระตุ้น และอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้น โดยทั่วไปจะวัดอย่างต่ำ 5 นาทีหลังจากงดอาหารคึ้นก่อนการวัด หรือ 2 ชั่วโมงหลังอาหาร

การวัดอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้น จะทำการวัดโดยให้ผู้ป่วยนั่งตรง แล้ววัดการไหลของน้ำลายจากบริเวณริมฝีปากล่างลงภาชนะ เป็นเวลา 15 นาที หรือการศึกษาของ Leal และคณะ<sup>(23)</sup> แนะนำให้เก็บน้ำลายจากสำลิจากบริเวณรูเปิดของต่อมน้ำลายหลักหลังจากนั้นนำมาชั่งน้ำหนัก เพื่อคำนวณเป็นอัตราการไหลของน้ำลาย (มิลลิลิตรต่อนาที) นอกจากนี้ยังมีการวัดด้วยการใช้ Schirmer strips โดยให้เก็บน้ำลายด้วยการใช้แถบดูดซับน้ำลายจากบริเวณพื้นช่องปาก โดยอ่านค่าที่ 1 นาที 2 นาที และ 3 นาที แล้ววัดผลในหน่วยมิลลิเมตร เพื่อมาคำนวณอัตราการไหลของน้ำลาย<sup>(24)</sup>

ในส่วนของการประเมินอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะถูกกระตุ้นจะวัดโดยให้ผู้ป่วยเคี้ยวหมากฝรั่งที่ไม่มีรสชาติ หรือเคี้ยวพาราฟิน (Paraffin) นาน 1 นาทีหรือการใช้การกระตุ้นน้ำลายด้วยกรดซิตริก (citric acid) วางบริเวณข้างลิ้น 30 วินาที และทำการเก็บน้ำลายมาเพื่อวัดปริมาตรมาคำนวณเป็นอัตราการไหลของน้ำลาย (มิลลิลิตรต่อนาที) นอกจากนี้การวัดอัตราการไหลของน้ำลาย อาจสามารถวัดได้จากต่อมน้ำลายทุกต่อมได้อย่างจำเพาะเจาะจง เช่น การวัด

จากต่อมน้ำลายหน้ากกหู จะใช้เครื่องมือดูดน้ำลายจากรูเปิดของต่อมน้ำลายโดยตรงและใส่ในภาชนะ การวัดจากต่อมน้ำลายใต้คางจะวัดโดยท่อที่ต่อกับท่อน้ำลายวอร์ตัน (Wharton's duct) นอกจากนี้การวัดอัตราการไหลของน้ำลายจากต่อมน้ำลายขนาดเล็กในช่องปากก็สามารถวัดได้ด้วยไมโครปิเปตร่วมกับกระดาษกรอง โดยหน่วยวัดของอัตราการไหลของน้ำลายคือ ไมโครลิตรต่อเวลาที่ต่อตารางเซนติเมตร ( $\mu\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$ )<sup>(5)</sup>

การตรวจความผิดปกติของต่อมน้ำลายแบบอื่นๆ นอกเหนือจากการตรวจที่ทำได้ในคลินิกแล้ว ยังมีการตรวจเพิ่มเติมที่สามารถทำได้ ดังนี้

### การตรวจต่อมน้ำลาย (Sialography)

เป็นการศึกษาเพื่อตรวจหาความเปลี่ยนแปลงของท่อน้ำลายได้ และช่วยในการวินิจฉัยอาการปากแห้งที่เชื่อถือได้ ไม่เจ็บ ไม่รุนแรงต่อผู้ป่วย วิธีการคือฉีดไอโอดีน (Iodine) เพื่อให้เห็นลักษณะของต่อมน้ำลาย<sup>(25)</sup>

### อัลตราซาวด์ (Ultrasonography)

ปัจจุบันเป็นเทคนิคที่นิยมใช้แทน Sialography เนื่องจากเป็นเทคนิคที่มีความละเอียดสูงใช้ในการดูนิวในท่อน้ำลาย ใช้ในการวินิจฉัยโรคของต่อมน้ำลาย เช่น อาการปากแห้ง นอกจากนี้ยังเป็นเทคนิคที่ไม่รุนแรงต่อผู้ป่วย ราคาเหมาะสม ใช้งานง่าย นำเชื่อถือและปลอดภัยเพราะปราศจากรังสีไอออนไนเซชัน แต่การใช้งานจำกัดเฉพาะในโรคที่รุนแรงน้อย<sup>(25)</sup>

### ซินติกราฟฟี (Scintigraphy)

เป็นเทคนิคที่ใช้อยู่ในการประเมินการทำงานของต่อมน้ำลาย ประเมินโรค Sjögren's syndrome อาการปากแห้ง ช่วยในการวิเคราะห์การสะสมและการหลั่งน้ำลาย โดยใช้เทคนิคเซียม (Technetium) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำและสารจะไปปรากฏในต่อมน้ำลาย เป็นวิธีการที่มีความน่าเชื่อถือ มีประสิทธิภาพดีในการประเมินการดำเนินโรคและประเมินความรุนแรงของอาการปากแห้ง และการทำงานของต่อมน้ำลาย ใช้แบ่งระดับการทำงานของต่อมน้ำลาย ข้อเสียของเทคนิคนี้คือการผิดพลาดจากการแปลข้อมูลซึ่งขึ้นกับนักวิเคราะห์ภาพรังสี<sup>(25)</sup>

### Magnetic Resonance Imaging (MRI)

ใช้ในการศึกษาความผิดปกติของต่อมน้ำลายด้วยการสังเกตน้ำในต่อมน้ำลาย สามารถใช้ในการสังเกตการอุดตัน และการไหลของน้ำลาย สามารถบอกรายละเอียดทางกายวิภาคของต่อมน้ำลาย ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยอาการปากแห้ง<sup>(25)</sup>

### [18F] fluorodeoxyglucose-labelled positron emission tomography-CT (FDG-PET-CT) biomarkers

โดยภาพ FDG-PET-CT ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของเมตาบอลิซึมของเนื้อเยื่อ โดยอาการปากแห้งจากรังสีรักษามะเร็งเหมาะสมมากในการใช้ PET biomarker ในการวินิจฉัย ใช้  $^{11}\text{C}$ -methionine เป็น biomarker สำคัญในการบอกอัตราการไหลของน้ำลาย

#### การประเมินความหนืดของน้ำลาย

Inclined Plane Test (IPT) ทดสอบความหนืดของน้ำลายบนแผ่นกระจกแนวตั้ง โดยการบีบอัดน้ำลายลงบนกระจก และจับเวลาที่น้ำลายเคลื่อนที่ไป 5 เซนติเมตร โดยอัตราการเคลื่อนที่ของน้ำลายปกติคือ 0.5 เซนติเมตรต่อวินาที หากมีการเคลื่อนที่มากกว่า 0.5 เซนติเมตรต่อวินาที แปลว่าน้ำลายไม่หนืด และการเคลื่อนที่น้อยกว่า 0.5 เซนติเมตรต่อวินาที แปลว่าน้ำลายหนืด<sup>(18)</sup>

### 3.การประเมินคุณภาพชีวิต (Quality of life)

อาการปากแห้งสามารถส่งผลให้เกิดความรู้สึกไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นการแสบร้อนในช่องปากและลำคอ การรับรสที่เปลี่ยนแปลงไป ฟันผุ การเปลี่ยนแปลงคุณภาพเสียง การเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพในการเคี้ยวอาหาร และการกลืนอาหาร ซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง จากการศึกษารายงานของ Darwis และคณะพบว่ามากกว่าร้อยละ 57.7 ของผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งหลังจากการฉายรังสีรักษามะเร็ง มีคุณภาพชีวิตที่ต่ำ<sup>(14)</sup> สอดคล้องกับการศึกษาของ Lin และคณะ ที่กล่าวว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงหลังฉายรังสี อันได้แก่ การเจ็บปวด การกลืนลำบาก การพูดลำบาก สูญเสียการรับรสชาติ ฟันผุ ปัญหาสภาพจิตใจ ปัญหาด้านสังคม ไม่สามารถรับรู้ชนิดหรือปริมาณอาหาร ความสุขและความพึงพอใจในชีวิต รู้สึกประหม่าเวลารับประทานอาหารร่วมกับผู้อื่น ดังนั้นคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจึงเป็นมาตรวัดสำคัญในการรักษาอาการปากแห้ง และบ่งบอกถึงผลสำเร็จในการรักษา<sup>(26)</sup>

มีตัวชี้วัดเพื่อประเมินการใช้ชีวิตได้อย่างจำกัดจากสภาวะไม่ปกติของช่องปาก ความรู้สึกที่ไม่พึงประสงค์ อาการปวด สภาวะจิตใจ สภาวะทางสังคม โดยการประเมินคุณภาพชีวิตมีหลากหลายรูปแบบและไม่มีที่ใช้กันอย่างเป็นทางการ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาก่อนหน้าในปี พ.ศ. 2563 ได้รวบรวมวิธีประเมินคุณภาพชีวิตที่ใช้กันอย่างแพร่หลายไว้ 3 รูปแบบ ได้แก่

1. Functional Assessment of Cancer Therapy Quality of Life Measurement System (FACT-H&N)
2. University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL)
- และ 3. EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-H&N35 of the European Organization for

Research and Treatment of Cancer โดยพบว่าแบบประเมินคุณภาพชีวิตทั้ง 3 ที่กล่าวมาข้างต้นให้ผลสอดคล้องไปในทิศทางเดียวกัน

#### FACT-H&N

ประกอบด้วย 38 คำถาม แบ่งเป็นคำถามเกี่ยวกับความเป็นอยู่ที่ดีเชิงกายภาพ 7 คำถาม ความเป็นอยู่ที่ดีเชิงสังคม 7 คำถาม ความเป็นอยู่ที่ดีเชิงอารมณ์ 6 คำถาม ความเป็นอยู่ที่ดีในการทำงาน 7 คำถาม และคำถามอื่นๆ 11 คำถาม โดยกำหนดให้คะแนน 0 คือไม่ใช่เลย และ 4 คือใช่ที่สุด ผู้ที่ได้คะแนนสูงแปลว่ามีคุณภาพชีวิตที่ดี<sup>(27)</sup> รายละเอียดดังภาคผนวก 1

#### UW-QOL

ประกอบด้วย 12 คำถามที่หลากหลายมิติ ซึ่งเกี่ยวกับ ความเจ็บปวด ลักษณะ กิจกรรม การสันทนาการ การกลืน การเคี้ยว การพูด การแบกรับภาระ การรับรส น้ำลาย อารมณ์ ความกังวล คะแนนแต่ละหัวข้ออยู่ที่ 0 ถึง 100 โดยผู้ที่ได้คะแนน 0 คือมีคุณภาพชีวิตแย่ ผู้ที่ได้คะแนนเต็ม 100 คือมีคุณภาพชีวิตที่ดี<sup>(28, 29)</sup> รายละเอียดดังภาคผนวก 2

#### EORTC QLQ-C30

ประกอบด้วย 5 คำถามเกี่ยวกับการทำงาน ได้แก่ ด้านกายภาพ ความมั่นใจ องค์กรความรู้ อารมณ์ สังคม คำถามเกี่ยวกับอาการ 3 คำถาม ได้แก่ ความเหนื่อยล้า ความเจ็บปวด การกลืนลำบาก นอกจากนี้ยังมีคำถามเรื่องสภาวะร่างกายและคุณภาพชีวิตโดยทั่วไป และ 6 คำถามในการประเมินปัญหาอื่นๆ เช่น การหายใจลำบาก การสูญเสียความอยากอาหาร นอนไม่หลับ ปัญหาการเงิน ท้องผูก และท้องเสีย โดยมีช่วงคะแนน 0-100 ผู้ที่ได้คะแนนสูงคือมีคุณภาพชีวิตที่ดี<sup>(24)</sup> รายละเอียดดังภาคผนวก 3

#### EORTC QLQ-H&N35

ประกอบด้วย 35 คำถาม เกี่ยวกับอาการและผลข้างเคียงของการรักษา สภาวะทางสังคม รูปลักษณ์ภายนอก ความรู้สึกทางเพศ แบ่งเป็นส่วนแรก 7 คำถามเกี่ยวกับอาการ ได้แก่ ความเจ็บปวด การกลืน การรับรส การรับกลิ่น การพูด การกินในที่สาธารณะ การติดต่อสื่อสารกับผู้อื่น ความรู้สึกทางเพศ และส่วนสองคือคำถามทั่วไป 11 คำถาม โดยทั้งสองส่วนจะมีการให้คะแนน 0 ถึง 100 ผู้ที่มีคะแนน 100 คือมีคุณภาพชีวิตดี<sup>(24, 30)</sup> รายละเอียดดังภาคผนวก 4

จากแบบประเมินที่กล่าวมา พบว่ามีเพียง UW-QOL ที่มีคำถามปลายเปิดให้แสดงความคิดเห็น ดังนั้นจึงสามารถเพิ่มการวิเคราะห์การเปลี่ยนของคุณภาพชีวิตได้ ผู้ป่วยกล่าวว่าแบบสอบถาม UW-QOL นั้นเข้าใจง่ายในการตอบคำถาม ในขณะที่ EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-H&N35 มีคำถามจำเพาะที่สัมพันธ์กับสุขภาพช่องปากอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม UW-QOL นั้นมีคำถามที่เกี่ยวกับคุณภาพชีวิตที่สัมพันธ์กับสุขภาพร่างกายที่ชัดเจนกว่า<sup>(31)</sup>

โดยถึงแม้จะยังไม่มี การประเมินที่เป็นมาตรฐาน แต่ผู้เขียนแนะนำว่าแบบประเมินที่ดีควร จะสั้น กระชับ รวบรวม เข้าใจง่าย สามารถประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยแต่ละคนได้ง่าย เพื่อลดการรบกวน ผลการประเมินจากผู้ประเมิน ราคาถูก วัดสภาวะทางจิตใจได้เที่ยงตรง<sup>(31)</sup>

นอกจากแบบประเมินดังกล่าวแล้ว ได้มีแบบประเมินที่ทำการประเมินที่เกี่ยวข้องกับ สภาวะในช่องปาก ตัวอย่าง เช่น แบบประเมิน Oral health impact profile-14 questionnaire (OHIP-14) มีการให้คะแนน 5 ระดับจากผู้ป่วย ได้แก่ ไม่เคย = 0 นานๆ ครั้ง = 1 บางครั้ง = 2 บ่อยครั้ง = 3 และเป็นประจำ = 4 โดยถ้าวัดอยู่ระหว่าง 0 ถึง 56 โดยค่า 0 ถือว่ามีคุณภาพชีวิตที่ดี เป็นที่พึงพอใจของผู้ป่วยมากที่สุด<sup>(20)</sup>

#### 4.การประเมินเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปริมาณเชื้อราแคนดิดาในช่องปากที่มากมีความสัมพันธ์ แบบผกผันกับอัตราการไหลของน้ำลาย เนื่องจากเมื่อมีการหลั่งน้ำลายที่ผิดปกติ การทำงานของ ต่อมน้ำลายที่น้อยลงจะทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อฟันผุ การสะสมของเชื้อราแคนดิดาและการติดเชื อราแคนดิดา<sup>(32)</sup>

นอกจากนี้การศึกษาของ Ok และคณะ พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของ ต่อมน้ำลายและเชื้อราแคนดิดา กล่าวคือ การหลั่งน้ำลายที่ลดลง จะทำให้เชื้อเพิ่มขึ้น โดยกลไก เป็นผลสืบเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของน้ำลายในส่วนที่เป็นโปรตีนต้านเชื้อราถูก ทำลายไป อาทิ โปรตีนดีเฟนซิน (defensin) โปรตีนฮิสตาติน (histatins) ก่อให้เกิดการเพิ่มจำนวน เชื้อราแคนดิดา นอกจากนี้ยังนำไปสู่การหลั่งน้ำลายที่ลดลง ซึ่งอาจเกิดเพียงชั่วคราวหรือถาวรได้ และตามมาซึ่งอาการปากแห้ง พุดลำปาก กลืนลำบาก<sup>(32)</sup>

การประเมินเชื้อราแคนดิดา ทำได้โดยเก็บน้ำลายมาเลี้ยงเชื้อใน Sabouraud dextrose chloramphenicol agar ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 24 ถึง 48 ชั่วโมง จะพบโคโลนีสีขาว ลักษณะเรียบ และมีกลิ่นของยีสต์ หลังจาก 48 ชั่วโมง ทำการวัดผลในหน่วย CFUs/ml หากได้ค่า โคโลนีมากกว่าหรือเท่ากับ 400 ถือว่ามีเชื้อราปริมาณมาก<sup>(32)</sup> นอกจากนี้ก็ยังมีการศึกษาหาชนิด ของเชื้อราแคนดิดาด้วย ทำได้โดยการใช้ Chromogenic agar หรือการทำ Polymerase chain reaction<sup>(33)</sup> มีการศึกษาพบว่าเชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งหลังฉายรังสี สัมพันธ์กับ สภาวะปากแห้ง และจะพบชนิดของเชื้อราแคนดิดาที่หลากหลายกว่าประชากรปกติ โดยพบ *C. tropicalis* ร้อยละ 27 รองมาด้วย *C. albicans* และ *C. parapsilosis* ในร้อยละที่เท่ากัน<sup>(34)</sup> การศึกษาของ Tarapan และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอมี การติดเชื้อราแคนดิดา ร้อยละ 87.5 โดยแบ่งเป็นติดเชื้อ *C. albicans* ร้อยละ 80.6 และ ติดเชื้อรา

สายพันธุ์อื่น ร้อยละ 48.6 โดยกลุ่มที่ติดเชื้อราสายพันธุ์อื่นพบอาการปากแห้งมากกว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ *C. albicans* โดยเชื้อราสายพันธุ์อื่นที่พบมากที่สุดคือ *C. tropicalis* ซึ่งการติดเชื้อราสายพันธุ์อื่นที่ไม่ใช่สายพันธุ์ *C. albicans* เป็นการติดเชื้อที่รักษายากและต้องต่อยารักษา ดังนั้นการทราบสายพันธุ์จึงเป็นสิ่งที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วย นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบความสัมพันธ์แบบผกผันของจำนวนเชื้อรา กับอัตราการการไหลและค่าความเป็นกรด-ด่างของน้ำลาย ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าการลดลงของอัตราการไหลของน้ำลายนำไปสู่การเพิ่มจำนวนเชื้อราในช่องปาก<sup>(33)</sup>

## 5.การประเมินสุขภาพช่องปาก

โดยปัญหาสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษา เช่น การอักเสบของเนื้อเยื่อช่องปาก อาการปวด การติดเชื้อ การรับรสเปลี่ยนแปลง ปัญหาฟันผุ เป็นต้น ซึ่งสามารถก่อให้เกิดปัญหาด้านจิตสังคม คุณภาพชีวิตตามมา<sup>(35)</sup>

การประเมินสุขภาพช่องปาก อาจสามารถทำได้ดังต่อไปนี้

### General Oral Health Assessment Index (GOHAI)

ประกอบด้วย 12 คำถาม แบ่งเป็นการวัดผลเกี่ยวกับสุขภาพช่องปากที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต รวมทั้ง การใช้งานทางกายภาพ อาการเจ็บปวด และภาวะจิตสังคม กำหนดให้คะแนน 1 ถึง 5 โดย 1 คือ มีปัญหาเสมอ และ 5 คือ ไม่มีเลย โดยคะแนนอยู่ในช่วง 12 ถึง 60 คะแนนที่สูงแปลผลว่ามีสุขภาพช่องปากที่ดี<sup>(36)</sup> รายละเอียดดังภาคผนวก 5

### WHO standard oral health performance

ใช้ในการตรวจประเมินสุขภาพช่องปาก โดยประเมิน oral hygiene จาก plaque และ Modified Gingival index<sup>(36)</sup> ซึ่งประกอบด้วย คะแนน 0 คือปกติ ไม่มีการอักเสบ คะแนน 1 หมายถึง อักเสบเล็กน้อย (มีสีและพื้นผิวเปลี่ยนแปลง แต่ไม่ถึงระดับขอบเหงือกและเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟัน) คะแนน 2 หมายถึง อักเสบเล็กน้อย (มีสีและพื้นผิวเปลี่ยนแปลง ถึงระดับขอบเหงือกและเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟัน) คะแนน 3 หมายถึง อักเสบปานกลาง (มีการบวมแดงของขอบเหงือก และเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟัน) คะแนน 4 หมายถึง อักเสบรุนแรง (บวมแดง และ/หรือมีการโตของเหงือก หรือเหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟันมีเลือดออกได้เอง มีการอุดตันของเลือด หรือมีแผลถลอก)<sup>(37)</sup>

## 6.การประเมินการกลืน

โดยปัญหาการกลืนของผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษา เช่น หลังได้รับการรักษาจะเกิดปัญหาต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อและระบบประสาทรับรู้สึกถูกทำลายจึงส่งผลโดยตรงต่อการกลืน<sup>(38)</sup>

การประเมินความสามารถในการกลืน สามารถทำได้ดังต่อไปนี้

### EAT-10

เป็นประเมินการกลืน โดยผู้ป่วยเป็นผู้ตอบแบบสอบถามเอง เป็นการทดสอบที่มีความถูกต้อง (Validity) มีความสามารถในการทำซ้ำ (Reproducibility) และมีความคงเส้นคงวภายใน (internal consistency) ที่ดี โดยประกอบไปด้วย 10 คำถาม เช่น ปัญหาการกลืนทำให้น้ำหนักตัวลดลงหรือไม่ มีอาการเจ็บระหว่างกลืนหรือไม่ เป็นต้น กำหนดให้คะแนน 0 ถึง 4 โดย 0 คือไม่มีปัญหา และ 4 คือมีปัญหารุนแรง ผู้ที่ได้คะแนนสูงแปลว่ามีปัญหาการกลืน<sup>(39)</sup> รายละเอียดดังภาคผนวก 6

### Test of Masticating and Swallowing Solid (TOMASS)

เป็นแบบประเมินการกลืนอาหารแข็ง ที่มีความถูกต้อง มีความน่าเชื่อถือ (Reliability) สูง ตัวอย่างการวัดผล ได้แก่ รอบการบดเคี้ยวอาหารแข็ง รอบการกลืนอาหารแข็ง เวลาในการเคี้ยว 1 รอบ เวลาในการกลืน 1 รอบ<sup>(40)</sup>

### Water swallowing test (WST)

ใช้ในการประเมินความสามารถในการกลืน โดยการจับเวลาการกลืนน้ำอุณหภูมิห้อง 30 มิลลิลิตร เวลาในการกลืนน้ำของผู้ใหญ่อายุต่ำกว่า 60 ปี อยู่ระหว่าง 0 ถึง 5 วินาที ในขณะที่เวลาในการกลืนน้ำของผู้ใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี อยู่ระหว่าง 0 ถึง 7 วินาที หากเวลาในการกลืนน้ำมากกว่าค่าปกติ แปลผลเป็นมีปัญหาในการกลืน<sup>(41)</sup>

## 7.การประเมินสถานะโภชนาการ

ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษามักพบปัญหาขาดสารอาหาร และปัญหาน้ำหนักลดมากถึงร้อยละ 10 ซึ่งขัดขวางขบวนการรักษามะเร็ง การไม่ตอบสนองต่อการรักษามะเร็ง อัตราการรอดชีวิตที่ต่ำลง การรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น<sup>(42)</sup>

การประเมินภาวะโภชนาการ สามารถทำได้โดยใช้ Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) เป็นแบบประเมินสถานะโภชนาการของผู้ป่วยมะเร็ง แบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ประวัติโรคประจำตัว และการตรวจร่างกาย โดยนำเสนอสถานะโภชนาการที่สัมพันธ์กับอาการ อาการแสดง น้ำหนักตัวที่ลดลง โดยแบ่งเป็น กลุ่ม A คือมีสถานะโภชนาการที่ดี กลุ่ม B คือมีสถานะโภชนาการระดับกลาง กลุ่ม C คือมีสถานะโภชนาการไม่ดี โดยหากผลคะแนนอยู่ในช่วง 0 ถึง 1 ไม่ต้องรับการรักษาเพิ่มเติม คะแนนอยู่ในช่วง 2 ถึง 3 ต้องมีการให้ความรู้แก่ครอบครัว คะแนนอยู่ในช่วง 4 ถึง 8 ต้องได้รับคำแนะนำจากนักโภชนาการ และคะแนนมากกว่าเท่ากับ 9 ต้องได้รับการรักษาเร่งด่วน<sup>(41)</sup> รายละเอียดดังภาคผนวก 7

นอกจากนี้ยังสามารถทำได้โดยให้บันทึกจำนวนและชนิดของอาหารที่รับประทาน และนำมาคำนวณปริมาณสารอาหารและพลังงานที่ได้รับ โดยใช้โปรแกรม เช่น INMUCAL-Nutrients

ซึ่งโปรแกรมประเมินคุณค่าสารอาหารจากการบริโภคอาหาร สามารถประเมินและพัฒนาสูตรอาหาร<sup>(41)</sup>

## การบริหารจัดการโรคปากแห้ง

การบริหารจัดการภาวะปากแห้งจะต้องดูสาเหตุของภาวะปากแห้ง ถ้าภาวะปากแห้งที่เกิดขึ้นไม่ส่งผลต่อต่อมน้ำลายในการสร้างและหลั่งน้ำลาย จะทำการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยการรักษาสเหตุที่ทำให้เกิดภาวะปากแห้ง เช่น การกระตุ้นการสร้างและการหลั่งน้ำลาย การป้องกันโรคทางช่องปากที่อาจเกิดขึ้นจากภาวะปากแห้ง และอาจพิจารณาให้น้ำลายเทียมร่วมด้วย แต่หากภาวะปากแห้งที่เกิดขึ้นเกิดจากเซลล์ของต่อมน้ำลายถูกทำลายทำให้ไม่สามารถสร้างและหลั่งน้ำลาย การดูแลรักษาผู้ป่วยจึงทำได้เพียงการประคับประคอง โดยการป้องกันโรคที่จะเกิดขึ้นจากภาวะปากแห้ง และการให้น้ำลายเทียม หรือการรักษาอื่นๆ ทั้งนี้การดูแลรักษาผู้ป่วยจากภาวะปากแห้งมีมากมายหลายวิธี ได้แก่

### 1. การใช้ยาทางระบบในผู้ป่วย

ยาพาราซิมพาโทมิเมติก (Parasympathomimetic drug) ใช้ในผู้ป่วยที่ยังมีต่อมน้ำลายที่ทำงานได้ โดยทำการกระตุ้นการหลั่งน้ำลายผ่านการกระตุ้นระบบประสาทพาราซิมพาเทติก โดยยาพาราซิมพาโทมิเมติกที่นิยมใช้คือ ยาพิโลคาร์ปีน จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ามียาหลักฐานที่ไม่เพียงพอในการประเมินผลดีและผลเสียในเรื่องอาการปากแห้ง อัตราการไหลของน้ำลาย คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>(43)</sup> แต่ในงานวิจัยของ Mercadante และคณะ ในปี พ.ศ. 2560 ได้กล่าวว่าการใช้ยากระตุ้นน้ำลาย ได้แก่ ยาพิโลคาร์ปีน และยาซีวิมิลีน ได้ผลที่ดีในการลดอาการปากแห้ง สามารถเพิ่มการหลั่งน้ำลายได้ดีกว่าวิธีอื่นๆ โดยยาพิโลคาร์ปีนให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่ายาซีวิมิลีน แต่อย่างไรก็ตาม หลักฐานทางงานวิจัยยังไม่มากพอและมีการติดตามผลในระยะยาวที่สั้น<sup>(6)</sup> ซึ่งยาพิโลคาร์ปีนจะกระตุ้นตัวรับมัสคารินิก (muscarinic receptor) อย่างไม่จำเพาะเจาะจง ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย จึงมีข้อห้ามในการใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการหลอดลมหดรัดเกร็ง ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น แต่ในขณะที่ยาซีวิมิลีนเป็นยาที่มีความจำเพาะกับตัวรับมัสคารินิก ชนิด M1 และ M3 ที่กระตุ้นการทำงานของต่อมน้ำลาย ลดผลข้างเคียงต่อหัวใจและปอดได้<sup>(43)</sup>

อย่างไรก็ตามคนไข้มะเร็งที่ได้รับรังสีรักษานั้นมีเนื้อเยื่อต่อมน้ำลายที่สามารถทำงานได้ปกติจำนวนน้อย ดังนั้นการได้รับยาพาราซิมพาโทมิเมติกจึงสร้างประโยชน์แก่ผู้ป่วยได้ไม่มากนัก

(43)

ยาพาราซิมพาโทไลติก (Parasympatholytic drug) เป็นยาที่มีฤทธิ์ตรงข้ามกับยาพาราซิมพาโทมิเมติก คือ จะยับยั้งการหลั่งน้ำลายระหว่างฉายรังสีเพื่อป้องกันการถูกทำลายของต่อมน้ำลาย<sup>(43)</sup>

เอมิฟอสทีน (Amifostine) ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ปกป้องทางเดินอาหาร ใช้ทั้งก่อนการรับรังสี ระหว่างการรับรังสีและหลังการรับรังสีรักษามะเร็ง เพื่อลดการทำลายเนื้อเยื่อ และลดพิษต่อเนื้อเยื่อ โดยยาเอมิฟอสทีนจะสะสมในต่อมน้ำลาย นำไปสู่การลดการทำลายเซลล์ต่อมน้ำลายหน้ากกหูจากรังสีรักษามะเร็ง และลดอัตราการเกิดอาการปากแห้งที่เป็นผลสืบเนื่องจากการฉายรังสี<sup>(43)</sup> ในการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ของการใช้ที่ค่อนข้างน้อยในการลดอาการปากแห้ง การเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลาย และมีผลต่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเพียงเล็กน้อย โดยการเลือกใช้ยาเอมิฟอสทีนต้องพิจารณาถึงข้อเสียในเรื่องผลข้างเคียง ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ อาการแพ้ และราคาที่สูง<sup>(12)</sup>

ยากลุ่มอื่นๆ อย่างเช่น ยาพาลิเฟอมีน (Palifermin) คือ สารที่กระตุ้นให้เซลล์สร้างเคราติน (keratin) ปกป้องเนื้อเยื่อในช่องปากถูกทำลายจากรังสี นอกจากนี้ยังมีหน้าที่สำคัญในการเพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดของต่อมน้ำลายและช่วยในการอยู่รอดของเซลล์ต่อมน้ำลายหลังได้รับรังสีรักษามะเร็ง<sup>(44)</sup> แต่อย่างไรก็ตามยังมีหลักฐานที่ไม่เพียงพอในการสรุปข้อดีและข้อเสียในด้านต่างๆ ทั้งอาการปากแห้ง คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย<sup>(43)</sup>

### การใช้ยาเฉพาะที่

เม็ดยาพิโลคาร์ปีน มีข้อดีต่างจากการใช้ยาทางระบบ คือ ใช้ง่าย เป็นการกระตุ้นเชิงกลเพิ่มการสัมผัสของเม็ดยากับช่องปาก และลดผลเสียทางระบบ<sup>(45)</sup> แต่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนว่าเม็ดยาพิโลคาร์ปีนมีประสิทธิภาพในการลดอาการปากแห้ง<sup>(46)</sup>

ยาบ้วนพิโลคาร์ปีน โดยจากการศึกษาในปัจจุบันพบว่ายาบ้วนพิโลคาร์ปีนนั้นสามารถลดอาการปากแห้งได้อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งยังสามารถเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้นได้ ในส่วนของผลข้างเคียงนั้นพบเพียงเล็กน้อย ได้แก่ ระคายเคืองเนื้อเยื่อช่องปาก ระคายเคืองลิ้น เจ็บหน้าอก ซึ่งพบว่าผลข้างเคียงต่างๆข้างต้น สามารถหายได้เองเมื่อหยุดใช้ยาบ้วนพิโลคาร์ปีน<sup>(47)</sup> อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาประสิทธิผลของยาดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งหลังฉายรังสีรักษาที่มีภาวะปากแห้ง

## 2.การจัดการโดยไม่ใช้ยา

มีหลากหลายรูปแบบที่เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย เช่น อุปกรณ์กระตุ้นเชิงกล โพรไบโอติก การฝังเข็ม การกระตุ้นเส้นประสาทด้วยกระแสไฟฟ้า น้ำลายเทียม และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เป็นต้น

### อุปกรณ์กระตุ้นเชิงกล (Mechanical stimulation)

การกระตุ้นเชิงกล เช่น การเคี้ยวหมากฝรั่ง สามารถกระตุ้นการหลั่งน้ำลายได้ ส่งผลต่อการดูด การชำระล้างอาหารที่ตกค้างรอบฟัน ป้องกันกรดจากอาหาร การรับรสที่ดีขึ้น และช่วยหล่อลื่นช่องปาก การใช้หมากฝรั่งเมื่อเทียบกับรูปแบบสเปรย์ที่ใช้เป็นกลุ่มควบคุม พบว่าคนไข้พึงพอใจแบบหมากฝรั่งมากกว่า แต่ในเรื่องการลดอาการปากแห้งยังไม่มีหลักฐานที่ชี้ให้เห็นว่าตัวไหนดีกว่า แต่จากข้อมูลระบุว่าทั้งสองรูปแบบสามารถลดอาการปากแห้งได้<sup>(46)</sup>

### การใช้เลเซอร์เพื่อรักษาอาการปากแห้ง

หลักการทำงาน คือ แสงเลเซอร์จะเข้าไปเปลี่ยนแปลงพลังงานโฟตอน ด้วยพลังงานที่ต่ำ โดยทำปฏิกิริยาต่อเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสี ทำให้เกิดการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ ลดอาการปวดและควบคุมการอักเสบของเนื้อเยื่อ กระตุ้นการหลั่งน้ำลาย ควบคุมส่วนประกอบของน้ำลาย<sup>(48)</sup> แต่จากการศึกษาก่อนหน้ายังพบผลการรักษาที่แตกต่างกัน อย่างเช่นการศึกษาของ Saleh และคณะ กล่าวว่าอัตราการไหลของน้ำลายและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยระหว่างผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ กับผู้ป่วยที่ได้รับเลเซอร์หลอก ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(49)</sup> ในขณะที่การศึกษาของ Louzeiro และคณะ กล่าวว่าการใช้เลเซอร์สามารถช่วยเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลายในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะปากแห้งหลังได้รับรังสีรักษาได้<sup>(48)</sup>

### โพรไบโอติก (Probiotic)

มีคำจำกัดความคือจุลินทรีย์ขนาดเล็กที่มีชีวิตและมีประโยชน์ต่อสุขภาพของมนุษย์ เช่น โพรไบโอติกที่ประกอบด้วย แลคโตบาซิลลัส (*Lactobacillus*) ในการศึกษาที่ผ่านมาได้สรุปว่าโพรไบโอติกมีส่วนช่วยในการควบคุมพันธุ์ ลดภาวะเหงือกอักเสบ ลดการติดเชื้อราในช่องปาก<sup>(50)</sup> โพรไบโอติก เช่น *S. salivarius* M18 สามารถช่วยผลิต bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) ที่มีหน้าที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียอื่น นอกจากนี้ *S. salivarius* M18 ยังสามารถยับยั้งเชื้อก่อโรคเหงือกอักเสบ เช่น *Porphyromonas gingivalis* และ *Prevotella intermedia* ลด Pro-inflammatory cytokines ที่ทำให้เกิดเหงือกอักเสบ เช่น interleukin-6 และ interleukin-8<sup>(50)</sup> ในการศึกษาล่าสุด ได้เริ่มมีการศึกษาผลของโพรไบโอติกในผู้ป่วยที่สูญเสียฟัน พบว่าสามารถส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของน้ำลาย เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของมิวซิน (Mucin) สารภูมิคุ้มกันต้านทานในน้ำลาย และเพิ่มการหลั่งน้ำลาย การใช้โพรไบโอติกสามารถเพิ่มอัตราการหลั่งน้ำลายทั้งแบบภาวะกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้น ภายใน 60 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยศึกษาในกลุ่มคนไข้อายุมากกว่า 60 ปีและไม่มีฟันทั้งปาก<sup>(51)</sup> แต่การศึกษาข้างต้นยังไม่สามารถสรุปผลได้ อย่างชัดเจนของโพรไบโอติกต่อการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของน้ำลาย อาจเนื่องมาจากโพรไบโอติกนั้นสามารถเปลี่ยนแปลงเซลล์เยื่อผิวของต่อมน้ำลายหน้ากกหู ซึ่งส่งผลต่อการเพิ่มการ

หลังของน้ำลาย และโพรไบโอติกสามารถเพิ่มการหลั่งฮอร์โมนที่เพิ่มการหลั่งน้ำนม ซึ่งได้แสดงให้เห็นว่าโพรไบโอติกนั้นสามารถเพิ่มการหลั่งสารน้ำต่างๆ ในร่างกายได้<sup>(51)</sup> นอกจากนี้ยังพบการศึกษานำร่อง ในปี พ.ศ. 2563 ที่ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับรังสีรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ โดยวัดอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นและวัดคราบจุลินทรีย์ในผู้ที่รับประทาน โพรไบโอติกเทียบกับผู้ที่รับประทานยาหลอก พบว่าคราบจุลินทรีย์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระยะเวลาการติดตามผล 4 สัปดาห์<sup>(50)</sup>

### การฝังเข็ม

ในผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งจากการรับรังสีรักษามะเร็งนั้น การฝังเข็มสามารถกระตุ้นระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (Parasympathetic) และซิมพาเทติก (Sympathetic) โดยการกระตุ้นเซลล์ประสาท นอกจากนี้ยังมีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัว ผ่านการส่งสารจากโปรตีนขนาดเล็กที่ผลิตโดยเซลล์ประสาท ซึ่งโปรตีนนี้มีหน้าที่ในการลดการอักเสบ เพิ่มการไหลเวียนของเลือดในเซลล์อะซินาร์ นอกจากนี้การฝังเข็มยังเพิ่มการไหลเวียนของเลือดบริเวณต่อมน้ำลาย มีผลให้หลั่งน้ำลายได้มากขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นสามารถกระตุ้นวงจรกระแสประสาท กระตุ้นในนิวเคลียสของต่อมน้ำลายในสมองส่วนพอนด์ (Pons) ให้สามารถหลั่งน้ำลายได้มากขึ้นอีกด้วย<sup>(52)</sup> ซึ่งจะฝังเข็มตามตำแหน่งของเส้นประสาทและบริเวณต่อมน้ำลาย เช่น การศึกษาของ Simcock และคณะได้กล่าวถึงตำแหน่งฝังเข็มว่าได้ใช้เข็มขนาด 0.2x7 มิลลิเมตร ฝังไปตำแหน่งต่อมน้ำลายข้างหูทั้งสองข้าง ตำแหน่ง Modified Point Zero และตำแหน่ง Shen Men และเข็มขนาด 0.16x25 มิลลิเมตรฝังไปตำแหน่ง LI2 (index finger) และตำแหน่ง LI20 (ตำแหน่ง Nasolabial groove ในระดับปากจูมูก) เข็มจะฝังลึกถึงชั้น dermis นาน 20 นาที สัปดาห์ละครั้ง นาน 8 สัปดาห์<sup>(24)</sup> อย่างไรก็ตามในบางการศึกษาแนะนำว่าต้องทำการกระตุ้นบ่อยๆ ตามระยะเวลา อาจจะใช้กระแสไฟฟ้าร่วมด้วย แต่ผลการศึกษายังคงขัดแย้งกันในหลายการศึกษาก่อนหน้า<sup>(52)</sup>

### การกระตุ้นเส้นประสาทด้วยกระแสไฟฟ้า

หลักการทำงาน คือ การใช้เครื่องมือในการส่งกระแสไฟฟ้า ซึ่งสามารถปรับความถี่และความเข้มข้นของกระแสไฟฟ้าได้ และมีหลายรูปแบบการกระตุ้น เช่น 8 session (20 นาที/รอบ) 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 4 สัปดาห์ , 4 session ตลอด 6 สัปดาห์, 24 session (20 นาที/รอบ) 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์ และ 24 session (20 นาที/รอบ) 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์ เป็นต้น วางตำแหน่งอิเล็กโทรดที่ผิวหนังสองข้างเหนือต่อตำแหน่งต่อมน้ำลายขนาดใหญ่<sup>(28)</sup> โดยกระตุ้นการหลั่งน้ำลายผ่านการหลั่งฮอร์โมนเอ็นโดรฟิน (Endorphins) ในการจับกับตัวรับโอปิออยด์ (Opioid receptor) ซึ่งการใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นเส้นประสาทเป็นการรักษาที่ไม่ส่งผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยเมื่อเทียบกับการใช้ยารักษาอาการปากแห้งทางระบบ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการ

กระตุ้นเส้นประสาทด้วยกระแสไฟฟ้าที่น้อย<sup>(53)</sup> และในปัจจุบันได้มีการพัฒนาอุปกรณ์ไปอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นเครื่องมือใส่ในช่องปากเพื่อกระตุ้นเส้นประสาท หรือรูปแบบการฝังลงในกระดูก โดยเครื่องกระตุ้นเส้นประสาทด้วยไฟฟ้ามีทั้งหมด 3 ประเภท ได้แก่ แบบดั้งเดิม แบบคล้ายคลึงการฝังเข็ม และแบบความเข้มสูง โดยการกระตุ้นเส้นประสาทด้วยวิธีดั้งเดิมเป็นที่นิยมที่สุดในทางทันตกรรมเนื่องจากมีแอมพลิจูดที่ต่ำ และปลอดภัยต่อผู้ป่วย ในขณะที่ชนิดคล้ายคลึงการฝังเข็มจะมีความถี่ต่ำ แอมพลิจูดที่สูง และเครื่องมือชนิดความเข้มสูงนั้นมีความถี่ของกระแสไฟฟ้าสูง และแอมพลิจูดสูง โดยไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน<sup>(54)</sup> นอกจากนี้ยังพบการศึกษาก่อนหน้าของ Salimi และคณะ ในปี พ.ศ. 2564 ที่กล่าวว่า การใช้เครื่องมือกระตุ้นเส้นประสาทด้วยไฟฟ้าผ่านผิวหนังแบบดั้งเดิมสามารถกระตุ้นการหลั่งน้ำลายจากต่อมน้ำลายหน้ากกหูได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ชนิดคล้ายคลึงการฝังเข็มนั้น ให้ประสิทธิภาพในการกระตุ้นน้ำลายได้ดีเทียบเท่าการใช้ยาทางระบบ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่กล่าวถึงผลข้างเคียง อย่างไรก็ตามในงานวิจัยดังกล่าวได้รวบรวมการศึกษาที่มีตัวชี้วัดข้อมูลแตกต่างกัน ระยะเวลาการติดตามผลสั้น จึงวัดได้ยาก และยังไม่มีการสรุปหรือการศึกษาทางคลินิกที่มากพอในปัจจุบัน<sup>(55)</sup>

### น้ำลายเทียม

เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่เซลล์ของต่อมน้ำลายถูกทำลาย ไม่สามารถ สร้างและหลั่งน้ำลายได้ซึ่งโดยหลักการ คือ ต้องเป็นสารน้ำที่เลียนแบบคุณสมบัติของน้ำลาย มีคุณสมบัติดังนี้ ความสามารถในการเป็นบัฟเฟอร์ ยับยั้งแบคทีเรีย และช่วยหล่อลื่นเนื้อเยื่อในช่องปาก ได้มีการผลิตน้ำลายเทียมมาในหลายรูปแบบ โดยส่วนใหญ่จะมีองค์ประกอบของสารก่อเจล สารเคลือบผิว และสารอื่น ๆ ที่มีคุณสมบัติคล้ายสารในน้ำลาย ตัวอย่างเช่น สเปรย์มูซิน (mucin spray) แผ่นแปะเนื้อเยื่อ (Mucoadhesive disk) สเปรย์ซีเอ็มซี (Carboxymethylcellulose spray(CMC)) สเปรย์แซนแทน (Xanthan gum-containing spray) สเปรย์คาโบพอล (Carbopol spray) เป็นต้น

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Kapourani และคณะ ในปี พ.ศ.2565 พบว่าน้ำลายเทียมจาก CMC เป็นน้ำลายเทียมที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย มีความหนืดที่เหมาะสม ดีต่อเนื้อเยื่อช่องปาก รสชาติดี ใช้งานง่าย สำหรับน้ำลายเทียมจาก Xanthan มีคุณสมบัติเชิงโครงสร้างที่มีแรงเหนียวต่ำ ทำให้ผสม เท และกลืนได้ง่าย สามารถเคลือบผิว เป็นสารแขวนลอย ด้วยคุณสมบัติดังกล่าวจึงสามารถส่งเสริมคุณสมบัติการไหลของน้ำลายผู้ป่วยได้ดี<sup>(56)</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาที่อ้างถึงเป็นการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก และไม่มีหลักฐานที่เพียงพอในการสนับสนุนว่ามีข้อดีหรือข้อเสียอย่างไรต่ออาการปากแห้ง ซึ่งต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคต<sup>(46)</sup> นอกจากนี้ยังไม่มีหลักฐานที่เพียงพอในการสนับสนุนสเปรย์จากน้ำมันเมล็ดฝ้าย เจลวานหาง

จะใช้น้ำยาบ้วนปากชนิดต่างๆ<sup>(46)</sup> นอกจากนี้ ยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน กล่าวคือผลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Mercadante และคณะ ในปีพ.ศ. 2560 กล่าวว่าน้ำลายเทียมไม่สามารถช่วยลดอาการปากแห้งได้อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งยังไม่ได้ช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น<sup>(6)</sup> ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Assery และคณะในปี พ.ศ. 2562 ที่กล่าวว่าน้ำลายเทียมสามารถลดอาการปากแห้งได้ แต่ควรเลือกอย่างจำเพาะเจาะจงในผู้ป่วยแต่ละคน อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Assery มีอคติในงานวิจัยที่สูง มีการรวบรวมงานวิจัยที่หลากหลายรูปแบบ โดยบางงานวิจัยไม่ใช้การศึกษาประเภท randomized controlled trial และมีการติดตามผลในระยะที่สั้น<sup>(57)</sup>

### การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

วิธีนี้เป็นวิธีการแก้ปัญหาของสภาวะปากแห้งที่น่าจะครอบคลุมทุกด้านของน้ำลาย โดยปัจจุบันนี้ได้เริ่มมีการนำมาทดลองในมนุษย์ แต่ยังไม่มากนัก เช่น การวิจัยของ Gronhoj และคณะ ในปี พ.ศ. 2560 ซึ่งใช้เซลล์ไขมันมาเป็นเซลล์ต้นกำเนิดในการผลิตเซลล์ของต่อมน้ำลายใหม่ โดยผลการศึกษาคือมีความปลอดภัยในมนุษย์ และมีประสิทธิผลในการเพิ่มการหลั่งน้ำลายในภาวะไร้การกระตุ้นที่ดี<sup>(58)</sup> แต่ข้อมูลหลักฐานยังไม่มากนัก และในหลายการศึกษาให้ข้อมูลว่าเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้อาจเป็นสารก่อมะเร็ง ซึ่งผลการศึกษาในปัจจุบันยังคงเป็นที่ถกเถียงกัน

ในปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการจัดการผู้ป่วยปากแห้งมากมายเนื่องจาก การใช้ยาทางระบบในการรักษาอาการปากแห้งนั้นมีผลข้างเคียงต่อคนไข้อย่างมาก ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ส่วนการใช้ยาเฉพาะที่นั้นให้ประสิทธิผลที่ไปในทางที่ไม่ได้ช่วยลดอาการปากแห้ง แต่ก็ยังเป็นที่ยกเถียงกันในหลายงานวิจัย โดย Furness และคณะ ในปี พ.ศ. 2556 ได้มีรวบรวมวิธีการจัดการภาวะปากแห้งโดยวิธีไม่ใช้ยา โดยรวบรวม 9 การศึกษาที่กล่าวถึงการจัดการรูปแบบไม่ใช้ยา มี 8 การศึกษาที่มีอคติระดับสูง และ 1 การศึกษามีอคติระดับกลาง ผลการศึกษาเทียบผลในการลดปากแห้งจากการฝังเข็ม เทียบกับการฝังเข็มหลอกพบว่าผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และการฝังเข็มยังมีผลข้างเคียงตามมา เช่น การเขียวช้ำ นอกจากนี้การฝังเข็มช่วยเพิ่มน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นเพียงเล็กน้อย ที่ 4-6 สัปดาห์ ในขณะที่น้ำลายในสภาวะถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้นที่ 12 สัปดาห์ ส่วนในการเทียบผลของการใช้การกระตุ้นน้ำลายด้วยกระแสไฟฟ้านั้น ให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าหลอก การศึกษาที่เทียบการใช้แปรงสีฟันแบบไฟฟ้ากับแปรงสีฟันแบบทั่วไป พบว่าให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(53)</sup> อย่างไรก็ตามยังมีวิธีการจัดการผู้ป่วยปากแห้งด้วยเทคนิคใหม่ที่อยู่ในวิจัยก่อนหน้านี้ยังไม่ได้มีการรวบรวมอย่างเป็นระบบ หรือกล่าวถึงจำเพาะเพียงวิธีการจัดการเดียว ผู้วิจัยจึงได้รวบรวมวิธีการ

จัดการกับผู้ป่วยปากแห้งหลังได้รับรังสีรักษามะเร็งอย่างเป็นระบบในรูปแบบที่ไม่ได้ใช้ยา โดยเลือกรวบรวมจากการศึกษาชนิด Randomized controlled trial ซึ่งน่าเชื่อถือสูง เพื่อการนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกได้อย่างเหมาะสมต่อไป



### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยวางแผนเพื่อวิจัย โดยมีลำดับขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. รูปแบบการวิจัย
2. ระยะเวลาของการวิจัย
3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
4. ขั้นตอนการวิจัย
5. แผนการดำเนินงาน

#### รูปแบบของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

#### ระยะเวลาของการวิจัย

เดือนพฤษภาคม พ.ศ.2565 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2566 โดยการสืบค้นข้อมูลสิ้นสุดในวันที่ 16 ธันวาคม พ.ศ.2565

#### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. คอมพิวเตอร์ เครื่องพิมพ์
2. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลเบื้องต้นของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมดที่สืบค้นได้
3. แบบฟอร์มบันทึกรายละเอียดของงานวิจัยฉบับเต็ม que เข้าเกณฑ์การศึกษา

#### ขั้นตอนการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ดำเนินการตามขั้นตอนของการวิจัยแบบ systematic review และลงทะเบียนงานวิจัยที่ PROSPERO International prospective register of systematic reviews ([www.crd.york.ac.uk/prospERO/](http://www.crd.york.ac.uk/prospERO/)) ดังนี้

1. การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง
2. การกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย
3. การประเมินคุณภาพงานวิจัย
4. การสกัดข้อมูล
5. การสรุปและรายงานผลการวิจัย

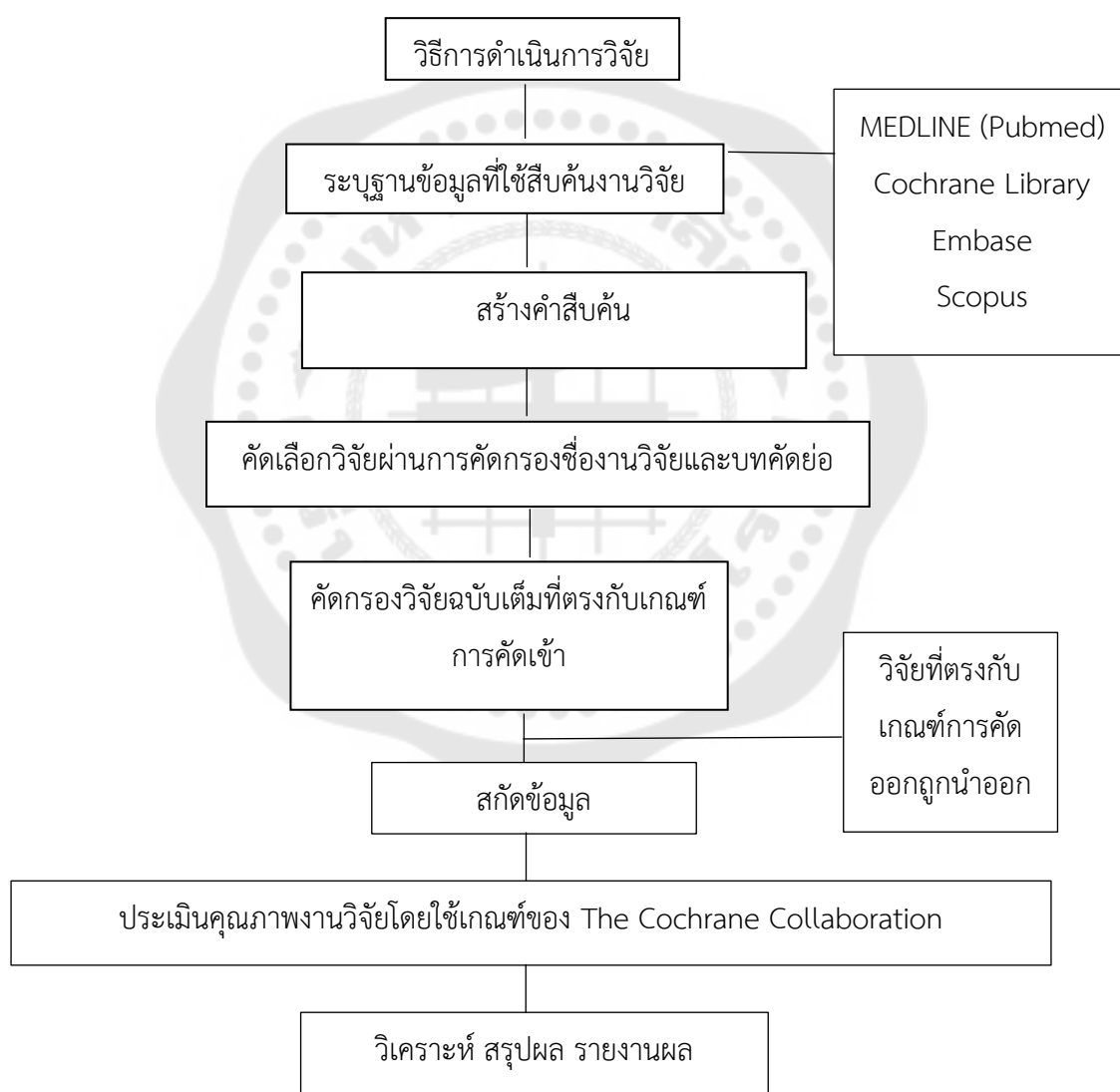
**ประชากร (Population) :** ผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งจากการรับรังสีเพื่อรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ

**รูปแบบการจัดการ (Intervention) :** การจัดการภาวะปากแห้งโดยไม่ใช้ยา

**กลุ่มควบคุม (Comparison) :** ยาหลอก การจัดการรูปแบบอื่น

**ผลลัพธ์ (Outcome) :** ผลลัพธ์ปฐมภูมิ คือ การลดสภาวะปากแห้ง

ผลลัพธ์ทุติยภูมิ คือ คุณภาพชีวิต เชื่อราในช่องปากหรือเชื้อจุลินทรีย์อื่นๆ อัตราการไหลของน้ำลาย คุณภาพน้ำลาย ผลข้างเคียง



ภาพประกอบ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย

### 1.การสืบค้นรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Searching for relevant studies)

สืบค้นผลงานวิจัยจากหลากหลายฐานข้อมูล เพื่อให้ได้งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับคำถามการวิจัยจำนวนมากที่สุด ตั้งแต่ พ.ศ.2543 ถึง พ.ศ.2565 โดยอาศัยฐานข้อมูล ดังนี้

#### 1.1 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่

1. COCHRANE
2. MEDLINE (Pubmed)
3. SCOPUS
4. EMBASE VIA OVID

ตาราง 1 คำสืบค้นและตัวกรองที่ใช้ในฐานข้อมูลต่างๆ

| ชื่อ<br>ฐานข้อมูล | คำสืบค้น                                                                                                                                                                                                                                                               | ตัวกรอง                  |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Cochrane          | Xerostomia, Xerostomias,<br>dry mouth, acupuncture,<br>low level laser, probiotic,<br>stem cell, artificial saliva,<br>saliva substitute, electrical-<br>nerve stimulation,<br>mouthwash, spray, chewing<br>gum, gel, radiation,<br>radiotherapy, radio-<br>xerostomia | 2000 -2022,<br>in Trials |

ตาราง 1 (ต่อ)

| ชื่อ<br>ฐานข้อมูล | คำสืบค้น                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ตัวกรอง                                       |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Pubmed            | Xerostomia, xerostomias, dry mouth, acupuncture, low level laser, probiotic, stem cell, artificial saliva, saliva substitute, saliva substitutes, salivary substitute, salivary substitutes, electrical nerve stimulation, mouthwash, spray, chewing gum, gel, radiation, radiotherapy, radioxerostomia | Randomized Controlled Trial, from 2000 – 2022 |
| Scopus            | Xerostomia, dry mouth, acupuncture, low level laser, probiotic, stem cell, artificial saliva, saliva substitute, electrical nerve stimulation, mouthwash, spray, chewing gum, gel, radiation, radiotherapy, radio xerostomia                                                                            | 2000-2022                                     |

ตาราง 1 (ต่อ)

| ชื่อ<br>ฐานข้อมูล | คำสืบค้น                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ตัวกรอง   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Embase            | Xerostomia, xerostomias,<br>dry mouth, acupuncture,<br>low level laser, probiotic,<br>stem cell, artificial saliva<br>saliva substitute, electrical<br>nerve stimulation,<br>mouthwash, spray, chewing<br>gum, gel, radiation,<br>radiotherapy, radio<br>xerostomia, randomized<br>controlled trial, controlled<br>clinical trial, random,<br>randomization | 2000-2022 |

## 1.2 เอกสารอ้างอิง และบรรณานุกรม

นำเอกสารอ้างอิงจากงานวิจัยที่สืบค้นได้จากข้อ 1.1 มาพิจารณาหัวข้อของเรื่องที่เกี่ยวข้องแล้วสืบค้นหางานวิจัยต้นฉบับจากเอกสารอ้างอิง ผ่านการค้นคว้าจากฐานข้อมูลต่างๆ หรือผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์สำหรับสืบค้นบรรณานุกรม

## 2. การคัดเลือกงานวิจัย (Study inclusion)

จากงานวิจัยทั้งหมดที่สืบค้นได้ นำมาคัดเลือกโดยผ่านขั้นตอนต่างๆ โดยใช้โปรแกรม Covidence ([www.covidence.org](http://www.covidence.org)) ทั้งนี้ผู้วิจัยที่ 1 และ 2 ได้ทำการคัดเลือกงานวิจัยโดยไม่ปรึกษากัน และนำข้อขัดแย้งมาทำการวิเคราะห์เพื่อให้ได้ข้อตกลงที่เหมาะสมต่อไป รายละเอียดของการคัดเลือกงานวิจัยดังต่อไปนี้

2.1 นำข้อมูลจากงานวิจัยในแต่ละฉบับมากรองข้อมูล เช่น ชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ปี พ.ศ. ชื่อวารสารและบทคัดย่อ เพื่อคัดกรองเฉพาะงานวิจัยปฐมภูมิที่เกี่ยวข้อง และป้องกันการซ้ำซ้อนของการเก็บข้อมูลงานวิจัย หากข้อมูลที่ได้จากบทคัดย่อยังไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นงานวิจัยที่ต้องการหรือไม่ ได้ทำการสืบค้นงานวิจัยฉบับเต็มเพิ่มเติมในขั้นตอนถัดไป

2.2 นำงานวิจัยจากข้อ 1 มาคัดกรอง โดยใช้ผู้วิจัย 2 คน ที่เป็นอิสระต่อกัน หลังจากนั้นนำหัวข้อวิจัยมาเปรียบเทียบกัน หากผู้วิจัยมีความเห็นว่างานวิจัยฉบับใดไม่ชัดเจนหรือผู้วิจัยเห็นขัดแย้งกัน ได้มีการปรึกษาผู้วิจัยที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน เมื่อได้ข้อสรุปแล้วจึงได้บันทึกจำนวนงานวิจัยที่ผ่านการคัดกรอง

2.3 สืบค้นรายงานการวิจัยฉบับเต็มของงานวิจัยที่ผ่านการคัดกรอง

2.4 อ่านงานวิจัยฉบับเต็มโดยผู้วิจัยทั้งสอง แล้วบันทึกข้อมูลในแบบสกดข้อมูลรายละเอียดดังภาคผนวก 8 และคัดเลือกงานวิจัยโดยพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออก ดังนี้

#### **เกณฑ์การคัดเข้าของงานวิจัย**

1. เป็นงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trial (RCT)
2. คนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยจากการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ ทุกเชื้อชาติ ทุกอายุ ทุกเพศ
3. วิธีการจัดการผู้ป่วยแบบไม่ใช้ยาที่ถูกออกแบบมาเพื่อลดอาการปากแห้ง น้ำลายน้อย กระตุ้นการไหลของน้ำลาย เพิ่มปริมาณหรือคุณภาพของน้ำลาย
4. มีกลุ่มควบคุมเป็นวิธีการรักษาแบบอื่น การไม่ได้รับการรักษาเลย หรือการได้รับยาหลอก
5. มีวิจัยฉบับเต็มเป็นภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย
6. งานวิจัยตั้งแต่ปี พ.ศ.2543 ถึง พ.ศ.2565

#### **เกณฑ์การคัดออกของงานวิจัย**

1. ไม่สามารถเข้าถึงรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้
2. ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอยังอยู่ในระหว่างการรักษา มะเร็ง

### **3. การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment)**

ประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ผ่านตามเกณฑ์การคัดเข้า เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีแนวทางมาตรฐานสำหรับการพิจารณาคุณภาพของงานวิจัยปฐมภูมิประเภท randomized controlled trial แต่โดยทั่วไปจะใช้คำถามหลายข้อประกอบกัน เพื่อให้เกิดความครอบคลุมทั้งความถูกต้องภายในและความถูกต้องภายนอก โดยในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้จะอาศัยแนวทางของ The Cochrane

Collaboration's tool for assessing risk for bias (RoB2.0 : A Revised tool to assess risk of bias)<sup>(59)</sup> ซึ่งมีการประเมินอคติที่อาจเกิดขึ้นตามข้อแนะนำใน Cochrane Handbook โดยความเสี่ยงของอคติแบ่งเป็น 3 ระดับ คือ ความเสี่ยงต่ำ (low risk) หมายถึง ผลรวมของการประเมินความเสี่ยงของอคติอยู่ในระดับต่ำ ความเสี่ยงกลาง (some concern) หมายถึง ผลการประเมินความเสี่ยงของอคติอยู่ในระดับกลาง และ ความเสี่ยงสูง (high risk) หมายถึง ผลรวมของการประเมินความเสี่ยงของอคติอยู่ในระดับสูง รายละเอียดดังตารางที่ 2

การประเมินคุณภาพงานวิจัย ได้แบ่งเป็นสองชนิดขึ้นกับประเภทของการศึกษา คือ แบบคู่ขนาน (parallel) และแบบไขว้ (cross-over) โดยแบบคู่ขนานคือการศึกษาที่กลุ่มตัวอย่างถูกสุ่มเข้าแต่ละกลุ่มการศึกษาอย่างปกปิด หลังจากนั้นแต่ละกลุ่มจะได้รับการรักษาแบบเดิมตลอดการศึกษา ส่วนแบบไขว้คือผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับการรักษาทั้งสองรูปแบบ แตกต่างกันที่ลำดับการรักษา ซึ่งลำดับการรักษาจะถูกสุ่มขึ้นมา มีข้อดีตรงที่ใช้กลุ่มตัวอย่างน้อย แต่มีข้อเสียหากมีระยะพัก (wash out period) ไม่เพียงพอจะทำให้ผลจากการรักษาแรกส่งผลต่อการรักษาที่สอง<sup>(60)</sup>.

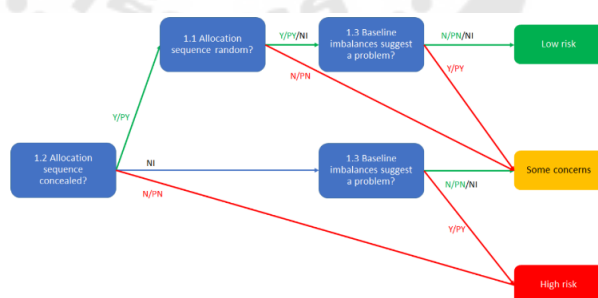
ตาราง 2 การประเมินอคติในงานวิจัยแบบคู่ขนาน (RoB2.0:A Revised tool to assess risk of bias in randomized trials: Parallel trial)

| หัวข้อประเมิน                                      | แนวทางในการประเมิน                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bias arising from the random process               | 1. ประเมินวิธีที่ใช้ในการจัดลำดับผู้เข้าร่วมงานวิจัยเข้าสู่กลุ่ม<br>2. ประเมินการปกปิดการสุ่มผู้เข้าร่วมงานวิจัยเข้าสู่กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม<br>3. ประเมินความเท่าเทียมกันระหว่างสองกลุ่มที่จุดเริ่มต้นงานวิจัย |
| Bias due to deviations from intended interventions | ประเมินว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยและผู้ให้การรักษาทราบวิธีการรักษาที่ได้รับหรือไม่ และได้รับการรักษาอื่นเพิ่มเติมหรือไม่ หากได้ มีความเท่าเทียมระหว่างสองกลุ่มหรือไม่                                                  |

ตาราง 2 (ต่อ)

| หัวข้อประเมิน                            | แนวทางในการประเมิน                                                                                                                          |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bias due to missing outcome data         | ประเมินความครบถ้วนของข้อมูล มีหลักฐานแสดงความไม่ครบถ้วนหรือไม่ หากมีการขาดหายไปของข้อมูล จะส่งผลถึงการแปลผลหรือไม่                          |
| Bias in measurement of the outcome       | วิเคราะห์ว่าวิธีวัดผลเหมาะสมหรือไม่ มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มหรือไม่ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทราบการรักษาที่ได้รับ และจะส่งผลถึงการแปลผลหรือไม่  |
| Bias in selection of the reported result | ประเมินการเลือกรายงานผลและเลือกวิเคราะห์ผล ว่าเป็นไปตามแผนที่ได้วางไว้ มีการเลือกรายงานบางผลการศึกษา หรือเลือกวิเคราะห์บางผลการศึกษาหรือไม่ |

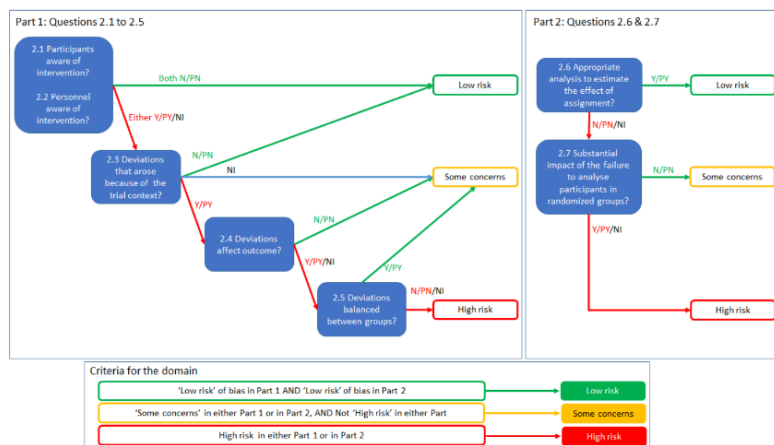
ตาราง 2 อ้างอิงจาก Risk of bias assessment: Parallel trial จาก Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 Cochrane, 2022<sup>(61)</sup>



ภาพประกอบ 4 อคติจากการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (Bias arising from the random process)

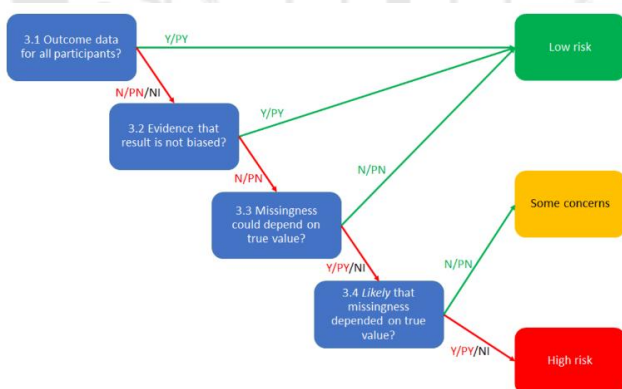
หมายเหตุ Y หมายถึง Yes, PY หมายถึง Probably Yes, NI หมายถึง No information

N หมายถึง No, PN หมายถึง Probably No



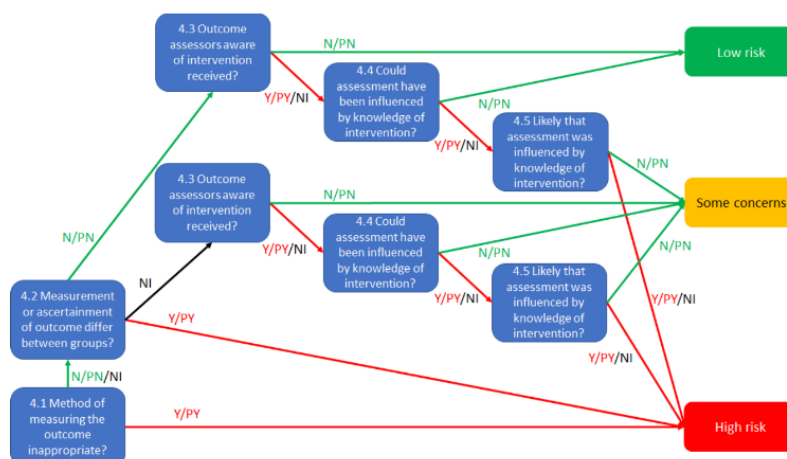
ภาพประกอบ 5 อคติจากการทรมานวิธีการรักษา (Bias due to deviations from intended interventions)

หมายเหตุ Y หมายถึง Yes, PY หมายถึง Probably Yes, NI หมายถึง No information  
N หมายถึง No, PN หมายถึง Probably No



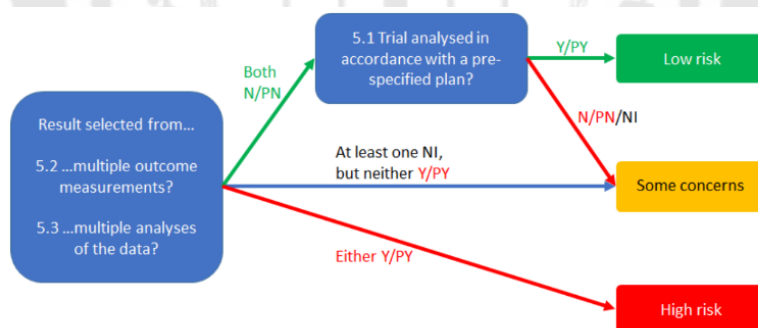
ภาพประกอบ 6 อคติจากความไม่ครบถ้วนของข้อมูล (Bias due to missing outcome data)

หมายเหตุ Y หมายถึง Yes, PY หมายถึง Probably Yes, NI หมายถึง No information  
N หมายถึง No, PN หมายถึง Probably No



ภาพประกอบ 7 อคติจากการวัดผล (Bias in measurement of the outcome)

หมายเหตุ Y หมายถึง Yes, PY หมายถึง Probably Yes, NI หมายถึง No information  
N หมายถึง No, PN หมายถึง Probably No



ภาพประกอบ 8 อคติจากการเลือกรายงานผล (Bias in selection of the reported result)

หมายเหตุ Y หมายถึง Yes, PY หมายถึง Probably Yes, NI หมายถึง No information  
N หมายถึง No, PN หมายถึง Probably No

ประเมินอคติในงานวิจัยแบบไขว้ (RoB2.0:A Revised tool to assess risk of bias in randomized trials: cross-over trial)

วิธีประเมิน cross-over trial คล้ายคลึงกับการประเมินการศึกษาแบบ parallel แต่มีข้อพิจารณาดังนี้ Period effect คือ เป็นผลจากการวัดผลที่ต่างกันในแต่ละระยะเวลาการรักษา ความต่างจึงไม่ได้เป็นผลจากการรักษา นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึง carryover effect คือ ผลของการรักษาแรกมีผลที่ยาวนาน ส่งผลต่อผลของการรักษาที่สองได้ จึงจำเป็นต้องพิจารณา Wash out Period คือ ช่วงห่างระหว่างแต่ละการรักษาเพื่อให้ผลจากการรักษาแรกหมดไปและไม่ส่งผลต่อการรักษาที่จะตามมา<sup>(62)</sup>

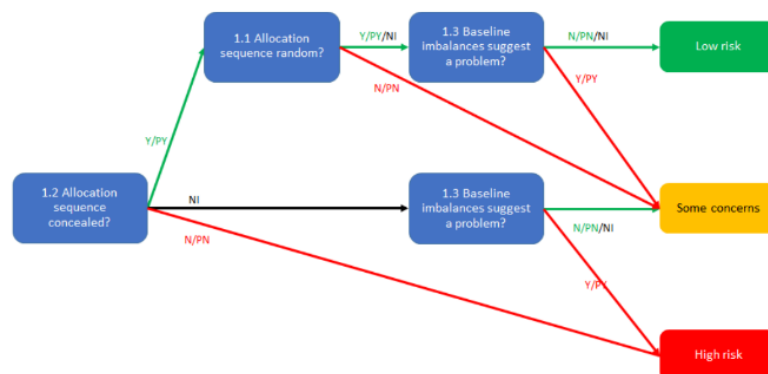
ตาราง 3 การประเมินอคติในงานวิจัยแบบไขว้ (RoB2.0:A Revised tool to assess risk of bias in randomized trials: Cross-over)

| หัวข้อประเมิน                                      | แนวทางในการประเมิน                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bias arising from the random process               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ประเมินวิธีที่ใช้ในการจัดลำดับผู้เข้าร่วมงานวิจัยเข้าสู่กลุ่ม</li> <li>2. ประเมินการปกปิดการสุ่มผู้เข้าร่วมงานวิจัยเข้าสู่กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม</li> <li>3. ประเมินความเท่าเทียมกันระหว่างสองกลุ่มที่จุดเริ่มต้นงานวิจัย</li> </ol> |
| Bias due to deviations from intended interventions | ประเมินว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยและผู้ให้การรักษาทราบวิธีการรักษาที่ได้รับหรือไม่ และการทราบวิธีการรักษาส่งผลต่อการปฏิบัติตามการรักษาที่ได้รับหรือไม่                                                                                                                               |

ตาราง 3 (ต่อ)

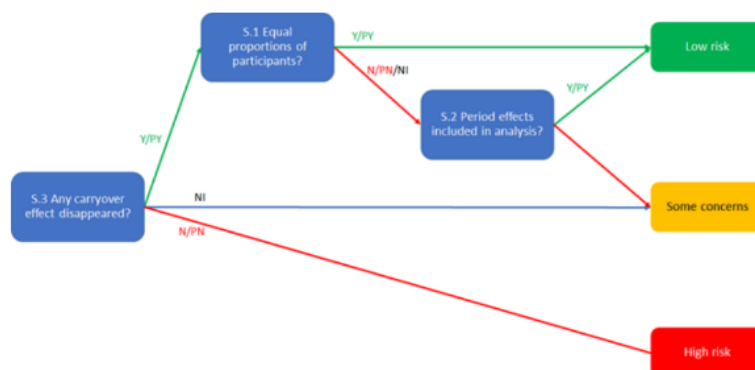
| หัวข้อประเมิน                            | แนวทางในการประเมิน                                                                                                     |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bias due to missing outcome data         | ประเมินความครบถ้วนของข้อมูล หากมีการขาดหายไปของข้อมูล จะส่งผลถึงการแปลผลหรือไม่                                        |
| Bias in measurement of the outcome       | วิเคราะห์ว่าวิธีวัดผลเหมาะสมหรือไม่ ผู้ประเมินผลทราบการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มหรือไม่ และจะส่งผลถึงการแปลผลหรือไม่ |
| Bias in selection of the reported result | ประเมินการเลือกรายงานผลและเลือกวิเคราะห์ผล                                                                             |

Risk of bias assessment: cross-over trial โดยอ้างอิงจาก Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 Cochrane, 2022. ซึ่งมีความแตกต่างจากการประเมินอคติของการศึกษาแบบ Parallel ในหัวข้อ Bias arising from the random process ดังแผนภาพดังนี้



ภาพประกอบ 9 อคติจากการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (Bias arising from the random process)

หมายเหตุ Y หมายถึง Yes, PY หมายถึง Probably Yes, NI หมายถึง No information  
N หมายถึง No, PN หมายถึง Probably No



ภาพประกอบ 10 อคติจากผลของ period และ carryover effects

หมายเหตุ Y หมายถึง Yes, PY หมายถึง Probably Yes, NI หมายถึง No information  
N หมายถึง No, PN หมายถึง Probably No

#### 4. การสกัดข้อมูล (Data Extraction)

ในขั้นตอนนี้มีการจัดทำแบบบันทึกข้อมูลซึ่งประกอบไปด้วยหัวข้อหลักๆ ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไป: ชื่อผู้แต่ง ปี ค.ศ.ที่ตีพิมพ์หรือที่ทำการศึกษา ประเทศที่ทำการศึกษา
2. ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย
  - ชื่อวิจัย
  - จำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัย
  - ลักษณะประชากรและสถานที่วิจัย
  - ตำแหน่งมะเร็ง
  - จำนวนประชากรในกลุ่มทดลองและร้อยละของ drop out
  - จำนวนประชากรในกลุ่มควบคุมและร้อยละของ drop out
  - รูปแบบการวิจัย (แบบขนาน/แบบไขว้)
  - รูปแบบการจัดการอาการปากแห้ง
  - เกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกจากการวิจัย
  - เกณฑ์/เครื่องมือในการประเมินผล
  - ผลการศึกษา ได้แก่ อาการปากแห้ง คุณภาพชีวิต อัตราการไหลของน้ำลาย ผลอื่นๆ
  - อนาคตในงานวิจัย
  - ระยะเวลาการติดตามผล
  - conflict of interest
  - การวิเคราะห์ทางสถิติ
  - wash out period กรณี crossover design
  - compliance

ผู้วิจัยทั้งสองท่านกรอกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลของ Cochrane Handbook รายละเอียดดังภาคผนวก 8 และตรวจสอบข้อมูลทั้งหมด จากนั้นนำมาเปรียบเทียบและทบทวนผลการบันทึกระหว่างผู้วิจัยท่านที่ 1 และ 2 ถ้าหากมีความไม่ชัดเจนของข้อมูล ได้ทำการปรึกษาผู้วิจัยท่านที่ 3 เพื่อให้ได้ข้อตกลงที่เหมาะสม ก่อนที่จะบันทึกข้อมูลลงในฐานข้อมูล

#### 5. การสรุปและรายงานผลการศึกษา

การรายงานผลการศึกษา รายงานในรูปแบบของปริญาานิพนธ์ของนิสิตปริญาโท และตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 1.ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

จากการสืบค้นจากฐานข้อมูลทั้ง 4 ฐานข้อมูล พบการศึกษาทั้งสิ้น 780 การศึกษา

รายละเอียดดังตาราง 5

ตาราง 4 จำนวนผลการสืบค้นการศึกษาจากแต่ละฐานข้อมูล

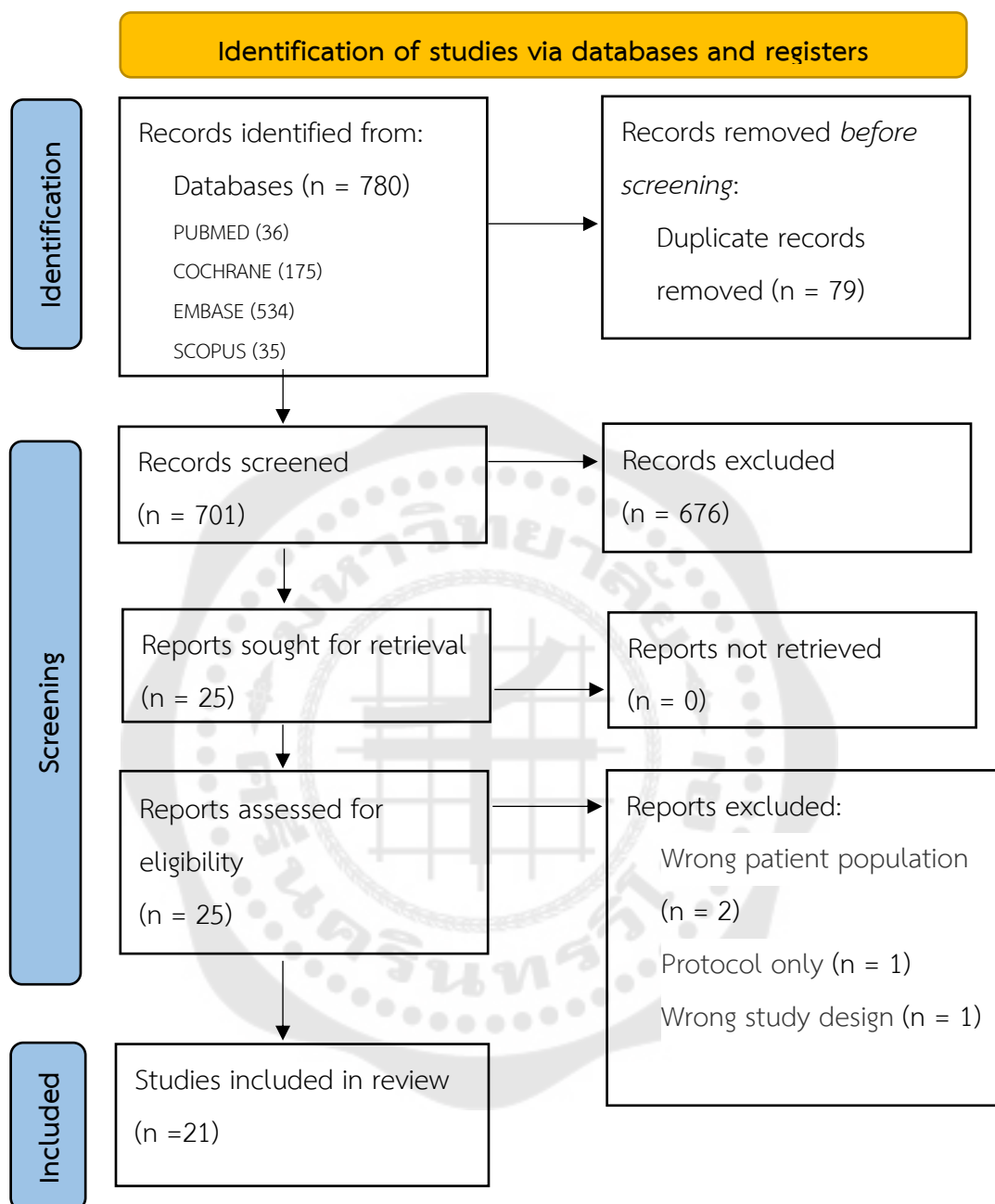
| ชื่อฐานข้อมูล | จำนวนผลการศึกษาที่เข้าเกณฑ์ |
|---------------|-----------------------------|
| Cochrane      | 175                         |
| Pubmed        | 36                          |
| Scopus        | 35                          |
| Embase        | 534                         |
| รวม           | 780                         |

หลังจากทำการคัดการศึกษาที่ซ้ำกัน (duplicate) ออกจำนวน 79 การศึกษา จึงได้นำมาคัดเลือก โดยพิจารณาชื่อเรื่อง บทคัดย่อ และทำการคัดออก 676 การศึกษา เหลือการศึกษาที่ตรงเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 25 การศึกษา จึงได้นำมาพิจารณาการศึกษานับเต็ม จำนวนนี้เป็นการศึกษาที่คัดออก จำนวน 4 ฉบับ แบ่งเป็นการคัดออกเนื่องจากกลุ่มประชากรที่ศึกษาไม่ตรงตามเกณฑ์ 2 ฉบับ การศึกษาที่มีเพียง Protocol แต่ไม่มีผลการศึกษา 1 ฉบับ และการศึกษาที่มีรูปแบบงานวิจัยไม่เป็นไปตามเกณฑ์ 1 ฉบับ ดังตาราง 5

ตาราง 5 การศึกษาที่ถูกคัดออกภายหลังการพิจารณาการศึกษาฉบับเต็ม

| ชื่อการศึกษา                                                                                                                                                                                                                 | เหตุผลที่คัดออก                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Efficacy of a newly developed mouth gel for xerostomia relief-A randomized double-blind trial                                                                                                                                | มีกลุ่มประชากรไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด (Wrong patient population, non-radiation) |
| Radiotherapy-induced xerostomia: a randomised, double-blind, controlled trial of Visco-ease™ oral spray compared with placebo in patients with cancer of the head and neck                                                   | มีกลุ่มประชากรไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด (Wrong patient population, pre-radiation) |
| Phase 2 Results From Radiation Therapy Oncology Group Study 0537: A Phase 2/3 Study Comparing Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Versus Pilocarpine in Treating Early Radiation-Induced Xerostomia | รูปแบบการศึกษาไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด (Wrong study design, single arm)          |
| First-in-man mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia (MESRIX): study protocol for a randomized controlled trial                                                                                              | ไม่มีผลการศึกษา มีเพียงวิธีการศึกษา (protocol only)                            |

เหลือการศึกษาที่เข้าสู่ขั้นตอนของการสกัดข้อมูล และประเมินอคติในงานวิจัย ทั้งหมด 21 ฉบับ จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษารวม 1143 คน รายละเอียดดังรูปภาพ 11



ภาพประกอบ 11 The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews

การศึกษาที่คัดเข้าสู่การทบทวนอย่างเป็นระบบทั้งหมด 21 ฉบับ ตีพิมพ์ระหว่างปี พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ.2565 แบ่งเป็นระหว่างปี พ.ศ. 2543-2553 จำนวน 6 ฉบับ และระหว่างปี พ.ศ. 2554-2565 จำนวน 15 ฉบับ รูปแบบของการศึกษาทั้งหมดเป็น randomized controlled trial

โดยแบ่งเป็นการศึกษาเป็นแบบคู่ขนาน 14 ฉบับ และแบบไขว้ 7 ฉบับ และเป็นการศึกษาการรักษาโดยไม่ใช้ยาในรูปแบบต่างๆ รายละเอียดดังตารางที่ 6

ตาราง 6 จำนวนการศึกษาที่ผ่านการคัดกรองในแต่ละรูปแบบการรักษาอาการปากแห้ง

| รูปแบบการรักษา<br>(intervention) | จำนวนการศึกษา | การวิจัยแบบ<br>คู่ขนาน | การวิจัยแบบ<br>ไขว้ | จำนวน<br>ผู้ป่วยรวม<br>หลังการสุ่ม<br>(กลุ่มทดลอง<br>และกลุ่ม<br>ควบคุม) |
|----------------------------------|---------------|------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| การฝังเข็ม                       | 2             | 1                      | 1                   | 157                                                                      |
| การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า              | 4             | 4                      | 0                   | 246                                                                      |
| น้ำลายเทียม                      | 11            | 5                      | 6                   | 558                                                                      |
| เซลล์ต้นกำเนิด                   | 1             | 1                      | 0                   | 33                                                                       |
| หมากฝรั่ง                        | 1             | 1                      | 0                   | 109                                                                      |
| โพรไบโอติก                       | 1             | 1                      | 0                   | 17                                                                       |
| เลเซอร์ความเข้มต่ำ               | 1             | 1                      | 0                   | 23                                                                       |
| รวม                              | 21            | 14                     | 7                   | 1143                                                                     |

## 2. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย

การประเมินคุณภาพงานวิจัยอ้างอิงจาก Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) ซึ่งประกอบไปด้วยการประเมิน 5 ข้อ

1. Bias arising from the random process
2. Bias due to deviations from intended interventions
3. Bias due to missing outcome data
4. Bias in measurement of the outcome
5. Bias in selection of the reported result

การประเมินแต่ละหัวข้อจะใช้เครื่องหมาย +, -, x โดยมีความหมายดังนี้

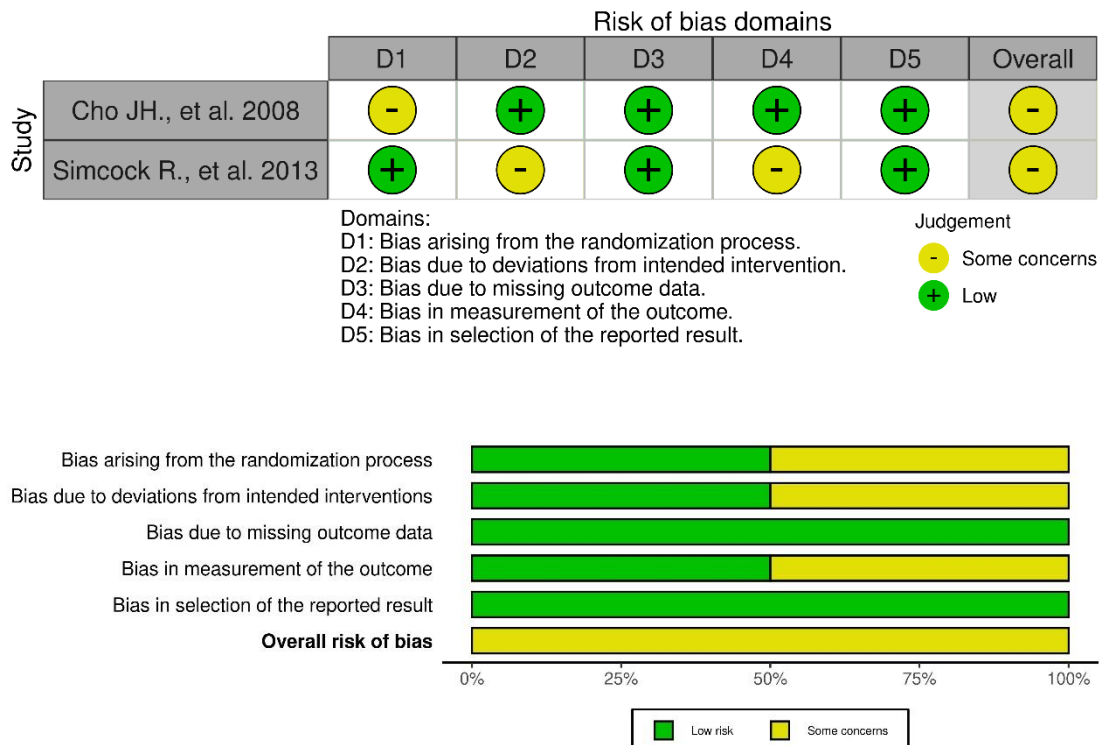
+ = low risk

- = some concern

x = high risk

ผลการประเมินคุณภาพการศึกษาแต่ละฉบับเป็นดังตารางและแผนภาพผลการประเมินคุณภาพการศึกษา ตามที่แสดงดังรูป พบว่า จากการศึกษาทั้งสิ้น 21 การศึกษา มีการศึกษาที่ออกตีพิมพ์โดยรวมอยู่ในระดับสูงจำนวน 4 การศึกษา ระดับต่ำจำนวน 7 การศึกษา และระดับปานกลางจำนวน 10 การศึกษา โดยพบว่าอคติระดับสูงและปานกลางเกิดจากขั้นตอนการสุ่มและความไม่เท่าเทียมของข้อมูลพื้นฐานของประชากรศึกษา และการขาดหายไปของข้อมูลเนื่องจากอาสาสมัครออกจากการศึกษาก่อนกำหนด หรือไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน นอกจากนี้อคติระดับปานกลางยังเกิดจากการที่ผู้เข้าร่วมงานวิจัยและผู้ให้การรักษาทราบวิธีการรักษาที่ได้รับ และอาจส่งผลต่อการปฏิบัติตัวตามการรักษาที่ได้รับ รวมถึงการแปลผลการศึกษาได้ ทั้งนี้ รายละเอียดของการประเมินจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

การฝังเข็ม



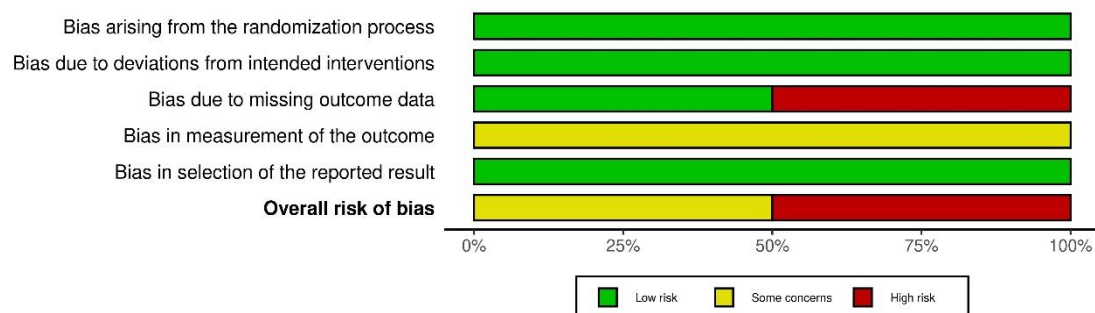
ภาพประกอบ 12 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับการฝังเข็ม

## การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

| Study                       | Risk of bias domains |    |    |    |    |         |
|-----------------------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                             | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
| Wong RK., et al. 2015       | +                    | +  | ×  | -  | +  | ×       |
| Wyatt G., et al. 2016       | +                    | +  | ×  | -  | +  | ×       |
| Dalbem Paim É., et al. 2019 | +                    | +  | +  | -  | +  | -       |
| Iovoli AJ., et al. 2020     | +                    | +  | +  | -  | +  | -       |

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
× High  
- Some concerns  
+ Low



ภาพประกอบ 13 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

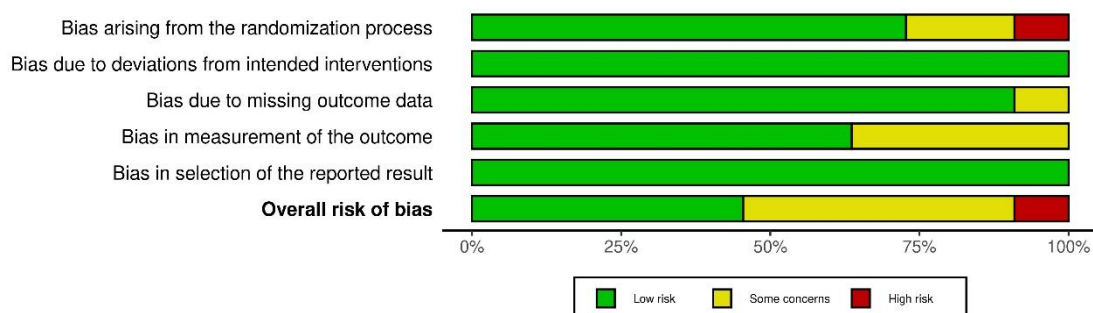
## น้ำลายเทียม

|                            | Risk of bias domains |    |    |    |    |         |
|----------------------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                            | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
| Johansson G., et al. 2000  | -                    | +  | +  | +  | +  | -       |
| Jellemaa AP., et al. 2001  | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Momm F., et al. 2005       | X                    | +  | +  | -  | +  | X       |
| Shahdad S., et al. 2005    | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| McMillan AS., et al. 2006  | +                    | +  | +  | -  | +  | -       |
| Ameri A., et al. 2016      | +                    | +  | -  | -  | +  | -       |
| Apperley O., et al. 2017   | -                    | +  | +  | +  | +  | -       |
| Heydarirad G., et al. 2017 | +                    | +  | +  | -  | +  | -       |
| Nuchit S., et al. 2020     | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Marimuthu D., et al. 2021  | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Lam-ubol A., et al. 2021   | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |

Study

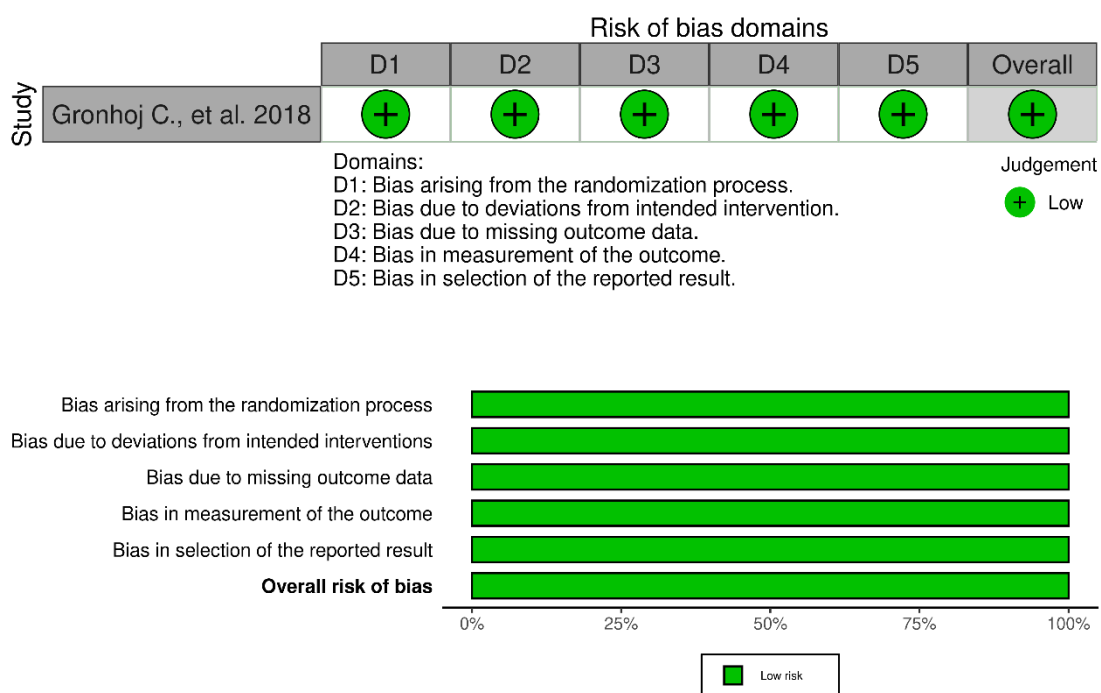
Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X High  
- Some concerns  
+ Low



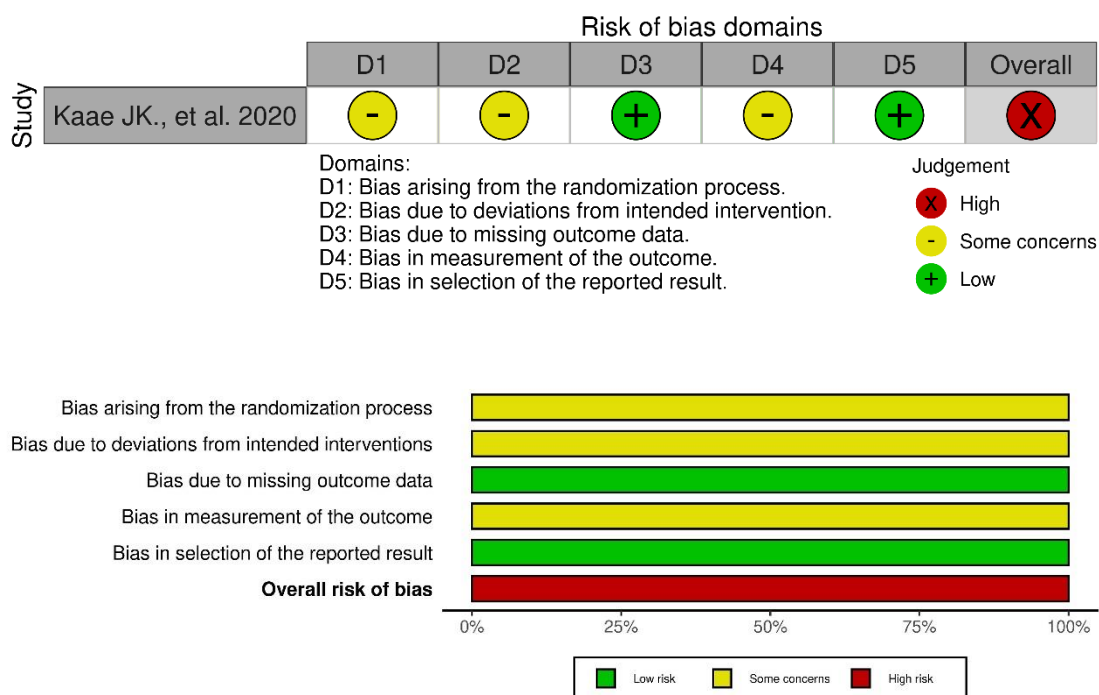
ภาพประกอบ 14 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับน้ำลายเทียม

## เซลล์ต้นกำเนิด



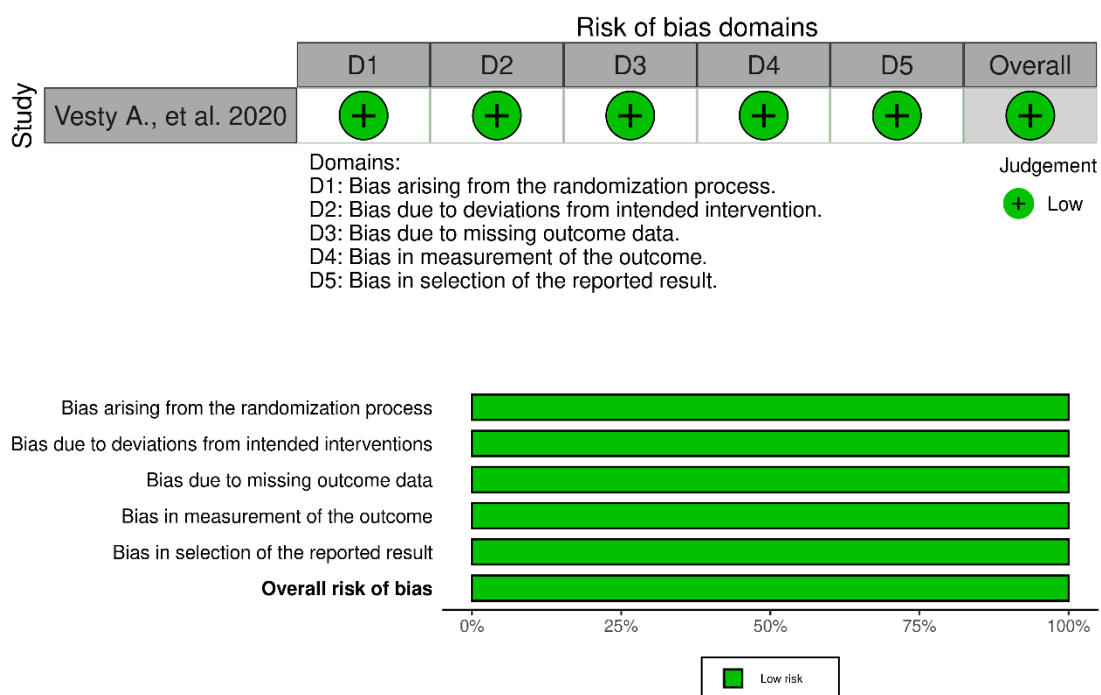
ภาพประกอบ 15 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิด

# หมากฝรั่ง



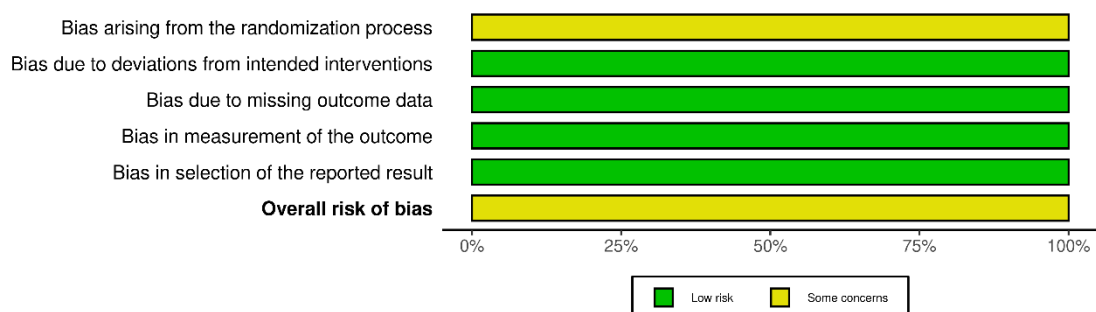
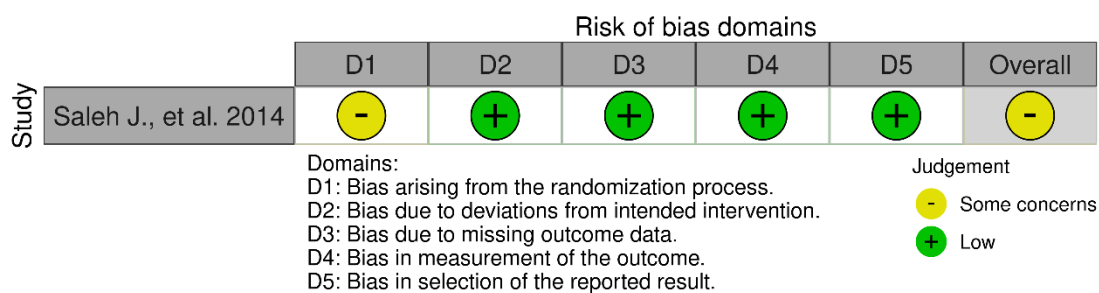
ภาพประกอบ 16 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับหมากฝรั่ง

โพรไบโอติก



ภาพประกอบ 17 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับโพรไบโอติก

# เลเซอร์ความเข้มต่ำ



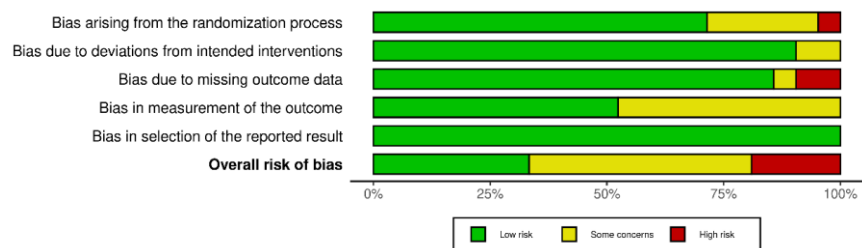
ภาพประกอบ 18 ผลการประเมินอคติของการศึกษาเกี่ยวกับเลเซอร์ความเข้มต่ำ

## ผลการประเมินอคติรวม

|                       | Risk of bias domains |    |    |    |    | Overall |
|-----------------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                       | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 |         |
| Johansson et al 2000  | -                    | +  | +  | +  | +  | -       |
| Jellema et al 2001    | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Shahdad et al 2005    | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Momm et al 2005       | ✗                    | +  | +  | -  | +  | ✗       |
| McMillan et al 2006   | +                    | +  | +  | -  | +  | -       |
| Ameri et al 2016      | +                    | +  | -  | -  | +  | -       |
| Heydarirad et al 2017 | +                    | +  | +  | -  | +  | -       |
| Apperley et al 2017   | -                    | +  | +  | +  | +  | -       |
| Nuchit et al 2020     | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Lam-ubol et al 2021   | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Marimuthu et al 2021  | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Wong et al 2015       | +                    | +  | ✗  | -  | +  | ✗       |
| Wyatt et al 2016      | +                    | +  | ✗  | -  | +  | ✗       |
| Paim et al 2019       | +                    | +  | +  | -  | +  | -       |
| Ivoli et al 2020      | +                    | +  | +  | -  | +  | -       |
| Cho, et al 2008       | -                    | +  | +  | +  | +  | -       |
| Simcock, et al 2013   | +                    | -  | +  | -  | +  | -       |
| Saleh et al 2014      | -                    | +  | +  | +  | +  | -       |
| Kaae et al 2020       | -                    | -  | +  | -  | +  | ✗       |
| Grønhøj et al 2018    | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |
| Vesty et al 2020      | +                    | +  | +  | +  | +  | +       |

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
✗ High  
- Some concerns  
+ Low



ภาพประกอบ 19 ผลการประเมินอคติรวม

### 3.ผลการสกัดข้อมูล

#### การศึกษาเกี่ยวกับการฝังเข็ม

ผลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของการฝังเข็มมีจำนวนทั้งสิ้น 2 การศึกษา โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 157 คน แบ่งเป็นการศึกษารูปแบบ parallel และ cross-over อย่างละ 1 การศึกษา งานวิจัยแบบ parallel โดย Cho และคณะในปี พ.ศ. 2551 ที่กลุ่มทดลองได้รับการฝังเข็ม 6 คน และกลุ่มควบคุมที่ได้รับการฝังเข็มหลอก 6 คน สำหรับการศึกษาแบบ cross-over โดย Simcock และคณะ ในปี พ.ศ. 2555 จำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัย 145 คน ได้แบ่งกลุ่มการศึกษาเป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้รับการฝังเข็มก่อนได้รับความรู้ 70 คน และกลุ่มสอง ได้รับความรู้ก่อนฝังเข็ม 75 คน ทั้งนี้การศึกษามีรูปแบบการฝังเข็มที่ต่างกัน สำหรับการศึกษาแรก ได้ทำการฝังเข็ม 20 นาฬิกา/รอบ 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 6 สัปดาห์ ส่วนการศึกษาที่สองได้ทำการฝังเข็ม 20 นาฬิกา/รอบ 1 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 8 สัปดาห์

การศึกษาของ Cho และคณะ<sup>(63)</sup> ในปี พ.ศ. 2551 ในรูปแบบ single-blind มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิ้น 12 คน กลุ่มทดลองคือการฝังเข็มจริงในตำแหน่ง St 6, Li 4, St 36, Sp 6 20 นาฬิกา/รอบ 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 6 สัปดาห์ กลุ่มควบคุมคือการฝังเข็มหลอกในตำแหน่งที่ห่างจากจุดฝังเข็มจริง 2 เซนติเมตร 20 นาฬิกา/รอบ 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 6 สัปดาห์ วัดผลการทดลอง ที่ 0, 3 และ 6 สัปดาห์หลังได้รับการทดลอง พบว่า อาการปากแห้งวัดผลด้วย simple patient-reported questionnaire (XQ) ในทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่การวัดผลที่ 3 และ 6 สัปดาห์ ในขณะที่การฝังเข็มจริงสามารถลดอาการปากแห้งได้ที่เวลา 6 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับเริ่มต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) อัตราการไหลของน้ำลายทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การฝังเข็มจริงสามารถเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้น กล่าวโดยสรุปคือการฝังเข็มจริงสามารถช่วยบรรเทาอาการปากแห้งในผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามอคติในงานวิจัยอยู่ในระดับกลาง (some concern) เนื่องจากมีความไม่เท่ากันในข้อมูลตั้งต้นระหว่างสองกลุ่มและมีจำนวนตัวอย่างที่น้อย

การศึกษาของ Simcock และคณะ<sup>(24)</sup> ในปี พ.ศ. 2555 มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 145 คน แบ่งเป็นกลุ่มแรกได้รับการฝังเข็มที่ตำแหน่งเหนือต่อตอมน้ำลายหน้าอกหูสองข้าง, Modified Point Zero, Shen Men และข้างต่อจุด LI2 LI20 20 นาฬิกา/รอบ 1 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 8 สัปดาห์ หลังจากนั้น 4 สัปดาห์ได้รับความรู้ในเรื่องสาเหตุของอาการปากแห้ง ผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน แนะนำอาหารที่เหมาะสม วิธีทำความสะอาด และการใช้ผลิตภัณฑ์ช่วยบรรเทาอาการปากแห้ง จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ จำนวน 70 คน และกลุ่มที่สองคือการได้รับความรู้ก่อนการฝังเข็ม

จำนวน 75 คน และวัดความรู้สึกปากแห้งของอาสาสมัครด้วย QLQC30 และ H&N35 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการฝังเข็มมีการลดลงของอาการปากแห้งมากกว่ากลุ่มควบคุม ( $OR=2.01$   $P=0.031$ ) ลดความเหนียวของน้ำลายได้ดีกว่า ( $OR=1.67$   $P=0.048$ ) ลดการจิบน้ำระหว่างรับประทานอาหาร ( $OR=2.08$   $P=0.011$ ) และลดการตื่นกลางคืนเพื่อจิบน้ำลงได้ดีกว่า ( $OR=1.71$   $P=0.013$ ) ในขณะที่อัตราการไหลของน้ำลายระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งอัตราการไหลในสภาวะถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้น กล่าวโดยสรุปคือการฝังเข็มสามารถลดภาวะปากแห้งได้ดีกว่าการได้รับความรู้และรักษาตามอาการ อย่างไรก็ตามอคติในงานวิจัยอยู่ในระดับกลาง เนื่องจากไม่ได้ห้ามผู้ป่วยใช้วิธีการรักษาอื่น เช่น น้ำลายเทียม นอกจากนี้ แม้การวัดผลมีรูปแบบทั้งสัจนัย (objective) และ อัตนัย (subjective) แต่ผู้ป่วยทราบว่าตนเองได้รับการรักษารูปแบบใด ซึ่งอาจมีผลต่อการให้ผลและวิเคราะห์ข้อมูลผลการศึกษา

#### การศึกษาเกี่ยวกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Transcutaneous Nerve Stimulation)

การศึกษาเกี่ยวกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ามีจำนวน 4 การศึกษา แบ่งเป็น แบบดั้งเดิม (conventional transcutaneous nerve stimulation) และแบบเสมือนการฝังเข็ม (Acupuncture like transcutaneous nerve stimulation) โดยผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 246 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลองที่ได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (ALTENS) 127 คน และกลุ่มควบคุม 119 คน ซึ่งการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในกลุ่มทดลองมีหลากหลายรูปแบบ ได้แก่ 1) 8 session (20 นาที/รอบ) 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 4 สัปดาห์ 2) 24 session (20 นาที/รอบ) 4 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 6 สัปดาห์ และ 3) 24 session (20 นาที/รอบ) 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มควบคุม ได้แก่ 1) ไม่ได้รับการรักษา หรือ 2) ได้รับยาฟิโคลารปีน โดยมีรายละเอียดดังนี้

การศึกษาของ Wong และคณะ<sup>(64)</sup> ในปี พ.ศ. 2558 มีผู้เข้าร่วมงานวิจัย 148 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า 24 session (20 นาที/รอบ) 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์ จำนวน 75 คน และกลุ่มที่ได้รับยาฟิโคลารปีน 5 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวัน นาน 12 สัปดาห์ จำนวน 73 คน และวัดอาการปากแห้งด้วย XeQoLS และ UWHNSS รวมถึงอัตราการไหลของน้ำลายที่เดือนที่ 4, 6, 9, 15 หลังเริ่มศึกษา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ALTENS มีผู้ที่มีอาการปากแห้งลดลงเกินร้อยละ 20 มากกว่ากลุ่มได้รับฟิโคลารปีน ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 15 เดือน อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มในคะแนน XeQoLS และอัตราการไหลของน้ำลาย ผลข้างเคียงจากการรักษา โดยการวัดผลด้วย CTCAE version3 ที่สำคัญคือพบมีรายงานในกลุ่มฟิโคลารปีนถึงร้อยละ 61.6 ซึ่งสูงกว่ากลุ่ม ALTENS (ร้อยละ 20.9) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีอคติในการวิจัยอยู่ในระดับสูง เนื่องจากมีการรายงานผลไม่ครบถ้วน

เพราะมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยออกจากการศึกษาไปจำนวนมากทั้งสองกลุ่ม โดยเฉพาะกลุ่มพิโลคาร์ป็นซึ่งมีอาการข้างเคียงค่อนข้างมาก (มากกว่าร้อยละ 20) นอกจากนี้ เนื่องจากผู้ป่วยรู้อาตนาเองได้รับการรักษารูปแบบใด แม้การวัดผลมีรูปแบบทั้งสัจนัยและอัตนัย แต่ยังคงก่อให้เกิดอคติในส่วนการแปลผลได้

การศึกษาของ Wyatt และคณะ<sup>(65)</sup> ในปี พ.ศ. 2559 เป็นการศึกษาเดียวกันกับของ Wong และคณะ แต่วัดคุณภาพชีวิตด้วย RTOG-Modified UWHNSS พบว่าคุณภาพชีวิต ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ ALTENS มีอาการที่ลดลงมากกว่ากลุ่มพิโลคาร์ป็น การศึกษานี้มีอคติในการวิจัยอยู่ในระดับสูง เช่นเดียวกับของ Wong KW และคณะ

การศึกษาของ Paim และคณะ<sup>(28)</sup> ในปี พ.ศ.2561 โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 68 คน มีกลุ่มทดลองคือการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าแบบดั้งเดิม โดยการแปะอิเล็กโทรด ตำแหน่งเหนือต่อผิวหนังที่ปกคลุมต่อมน้ำลายหลักทั้งสองข้าง เช่น ต่อมน้ำลายหน้ากกหู ต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกร 8 session (20 นาที/รอบ) 2 ครั้ง/สัปดาห์ นาน 4 สัปดาห์ 37 คน และกลุ่มควบคุม 31 คน ซึ่งได้รับเพียงการดูแลมาตรฐาน โดยวัดผลในเรื่องคุณภาพชีวิตเมื่อวัดด้วย UW-QOL ที่ 1, 3, 6 เดือน หลังเริ่มการศึกษา พบว่า ค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอด 6 เดือน เมื่อเทียบกับเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ( $P < 0.05$ ) ในขณะที่ อัตราการไหลของน้ำลาย ในสภาวะกระตุ้นนั้นเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline ในครั้งที่สามของการรักษาด้วยการกระตุ้นไฟฟ้า และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนี้ ยังวัดผล การไหลของน้ำลายที่ผู้ป่วยรู้สึก พบว่า ดีขึ้นร้อยละ 96 โดยเห็นผลชัดเจนที่ session 5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) แล้วให้ผลคงที่ตั้งแต่ session 6 ถึง session 8 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีอคติในการวิจัยอยู่ในระดับกลาง เนื่องจากผู้ป่วยทราบวาตนเองได้รับการรักษารูปแบบใด แต่การวัดผลมีรูปแบบทั้งสัจนัยและอัตนัย จึงจัดเป็นอคติระดับกลาง

การศึกษาของ Iovoli และคณะ<sup>(66)</sup> ในปี พ.ศ.2563 รูปแบบไม่ Blind โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองทั้งหมด 30 โดย กลุ่มทดลองคือผู้ได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ทั้งสองข้างของตำแหน่ง SP6, ST36, LI4 และ CV24 นาน 10 วินาที 4 session ตลอด 6 สัปดาห์ จำนวน 15 คน ในขณะที่กลุ่มควบคุม คือผู้ที่ได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า 2 session ตลอด 12 สัปดาห์ จำนวน 15 คน และวัดผลในเรื่องของคุณภาพชีวิตด้วย XeQoLS ที่ 6, 9, 15, 21 เดือนหลังเริ่มการศึกษา พบว่าแนวทางการใช้ ALTENS ทั้งสองแบบสามารถลดอาการปากแห้งให้กับอาสาสมัครได้แต่พบ

นัยสำคัญทางสถิติจาก baseline ที่ 15 เดือน เท่านั้น และไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อดีในการวิจัยอยู่ในระดับกลาง เนื่องจากผู้วิจัยและผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยทราบว่าได้รับการรักษาแบบใดซึ่งอาจมีผลต่อการประเมินผลการรักษา

### การศึกษาเกี่ยวกับน้ำลายเทียม

จำนวน 11 การศึกษา มีจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 558 คน แบ่งเป็นการทดลองแบบคู่ขนาน ทั้งสิ้น 5 การศึกษา มีกลุ่มทดลอง 149 คน และกลุ่มควบคุม 157 คน และ การทดลองแบบไขว้กลุ่ม ทั้งสิ้น 6 การศึกษา มีผู้เข้าร่วมการศึกษารวม 252 คน โดยได้ทำการทดสอบ น้ำลายเทียมชนิดต่างๆ ได้แก่ oral moisturizing jelly (OMJ), Oral7 mouthwash, topical saliva gel (GC), Colgate Plax, Hypozalix, Alfa One™ Rice Bran, CMC, Xialine, salinum linseed extract, Oral Balance gel, Aldiamed gel, carmellose spray, oil, mucin spray, Bioextra, และ Biotène ซึ่งมีคุณสมบัติคร่าวๆ ดังสรุปในตาราง 7



ตาราง 7 น้ำลายเทียมชนิดต่างๆที่นำมาทดสอบและคุณสมบัติ

| ชื่อน้ำลายเทียม               | องค์ประกอบ                                                                                                                                                                                          | คุณสมบัติ                                                                                                          |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oral moisturizing jelly (OMJ) | water, monosodium phosphate, disodium-phosphate<br>carboxymethylcellulose<br>gelatin, glycerol, xanthan gum<br>strawberry flavor. <sup>(41)</sup>                                                   | ลดอาการปากแห้ง สามารถกลืนได้ <sup>(41)</sup>                                                                       |
| Oral7 mouthwash               | immunologically active saliva substitute (IASS) formulated with natural enzymes (lactoperoxidase, lysozyme, glucose oxidase, lactoferrin) <sup>(67)</sup>                                           | ลดอาการปากแห้งได้ดี เนื่องจากมีคุณสมบัติทางภูมิคุ้มกัน (immunologically active) ใกล้เคียงกับน้ำลาย <sup>(67)</sup> |
| Topical saliva gel (GC)       | water, sodium citrate, sodium carboxymethylcellulose, carrageenan, polyglycerol<br>xanthan gum, yoghurt flavor, limonen, linalool, citral, benzyl-alcohol, ethyl p-hydroxybenzoate. <sup>(41)</sup> | ลดอาการปากแห้ง <sup>(41)</sup>                                                                                     |
| Colgate Plax mouthwash        | Cetylpyridinium Chloride, xylitol<br>ไม่มีแอลกอฮอล์ <sup>(67)</sup>                                                                                                                                 | กำจัดเชื้อจุลินทรีย์ (biocidal), สารหล่อลื่น <sup>(67)</sup>                                                       |
| HypoZalix                     | sodium carboxymethyl cellulose <sup>(68)</sup>                                                                                                                                                      | ลดอาการปากแห้ง <sup>(68)</sup>                                                                                     |

ตาราง 7 (ต่อ)

| ชื่อน้ำลายเทียม                  | องค์ประกอบ                                                                           | คุณสมบัติ                                                                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alfa One <sup>TM</sup> Rice Bran | Rice Bran oil, soy lecithin<br>propylene glycol, water <sup>(69)</sup>               | ลดอาการปากแห้ง รสชาติดี หล่อลื่นดี<br>ยึดติดดีในช่องปากขณะเคี้ยวหรือพูด <sup>(69)</sup>        |
| Glandosane spray                 | Sodium carboxymethyl<br>cellulose (carmellose) <sup>(70)</sup>                       | คุณสมบัติด้านความหนืดที่เหมาะสม<br>ความเหลวดี จับกับโมเลกุลน้ำได้ดี <sup>(56)</sup>            |
| Xialine                          | polysaccharide xanthan gum<br>sodium fluoride <sup>(71)</sup>                        | คุณสมบัติด้านความหนืดที่ใกล้เคียง<br>น้ำลายมนุษย์ <sup>(71)</sup>                              |
| Salinum linseed<br>extract       | polysaccharides, proteins<br>glycoproteins <sup>(72)</sup>                           | คุณสมบัติใกล้เคียงน้ำลาย มีโมเลกุล<br>คล้ายมิวซิน หล่อลื่นและให้ความชุ่มชื้นดี <sup>(72)</sup> |
| Aldiamed gel                     | Glycerine, sorbital, xylitol,<br>polyacrylate, xanthan, Aloe<br>vera <sup>(70)</sup> | ลดอาการปากแห้ง <sup>(70)</sup>                                                                 |
| Rape oil                         | -                                                                                    | ลดอาการปากแห้ง <sup>(70)</sup>                                                                 |
| Saliva medac spray               | Mucin extract form pig <sup>(70)</sup>                                               | ลดอาการปากแห้ง จับกับโมเลกุลน้ำได้ดี <sup>(70)</sup>                                           |

ตาราง 7 (ต่อ)

| ชื่อน้ำลายเทียม         | องค์ประกอบ                                                                                                                                                                                                                        | คุณสมบัติ                                                                                                                       |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bioxtra                 | hydroxyethylcellulose,<br>polyglycerylmethacrylate,<br>lactoperoxidase, glucose<br>oxidase, xylitol, lactoferrin<br>lysozyme<br>monofluorophosphate.<br>Peptides, immunoglobulins <sup>(73)</sup>                                 | ลดอาการปากแห้ง dynamic viscosity<br>เกาะบนเนื้อเยื่อช่องปากได้นาน <sup>(73)</sup>                                               |
| Biotène Oral<br>balance | Water, glycerin, xylitol, PEG-<br>60, hydrogenated castor oil,<br>VP/NA copolymer, sodium-<br>benzoate, Xanthan gum,<br>methylparaben, propylparaben<br>sodium saccharin,<br>cetylpyridinium chloride<br>limonene <sup>(56)</sup> | ช่วยลดอาการปากแห้ง การกลืน การรับรส<br>ที่ดีขึ้น ระยะเวลาที่สารใช้ในการเคลื่อนที่<br>น้อย เนื่องจากความหนืดน้อย <sup>(56)</sup> |

Johansson และคณะ ในปี พ.ศ. 2543<sup>(72)</sup> ได้ทำการศึกษาในรูปแบบ Single blind crossover โดยทำการศึกษาเพื่อทดสอบผลของน้ำมันเมล็ดฝ้าย (salinum linseed extract) เปรียบเทียบกับน้ำลายเทียม MAS-84 ซึ่งมีองค์ประกอบของ CMC และวัดปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ที่เริ่มต้นและหลังเริ่มการศึกษา ในกลุ่มตัวอย่าง 20 คนแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง ที่ได้รับน้ำมันเมล็ดฝ้าย ซึ่งเป็นสารที่มีองค์ประกอบคล้ายน้ำลายและกลุ่มที่ได้รับ MAS-84 โดยเป็นการศึกษาแบบไขว้ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับน้ำมันเมล็ดฝ้าย 3 สัปดาห์ แล้วมีระยะพัก 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นได้รับ MAS-84 3 สัปดาห์ และกลุ่มที่ได้รับ MAS 84 3 สัปดาห์ แล้วมีระยะพัก 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นได้รับ น้ำมันเมล็ดฝ้าย 3 สัปดาห์ และทำการเก็บตัวอย่าง (swab) จากเพดานปาก ลิ้น และกระพุ้งแก้ม มาตรวจวัดเชื้อ *Lactobacilli*, *Mutans streptococci* และยีสต์ พบว่าผลการวัดเชื้อ (Microbial samples ) ได้ค่า *Lactobacilli*, *Mutans streptococci* และยีสต์ในกลุ่มศึกษาเป็นปริมาณสูงเมื่อ

เทียบกับประชากรปกติ เนื่องจากอัตราการไหลของน้ำลายต่ำ อย่างไรก็ตามปริมาณของเชื้อทั้งสามชนิดให้ผลไม่แตกต่างกันหลังใช้น้ำลายเทียมสองชนิดเมื่อเทียบกับ baseline การศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับกลางเนื่องจากไม่มีรายละเอียดของการสุ่ม และไม่ได้วิเคราะห์ความเท่าเทียมกันระหว่างประชากรสองกลุ่ม

Jellemaa และคณะ<sup>(71)</sup> ได้ทำการศึกษาในรูปแบบ double blind ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2544 เพื่อทดสอบผลของ Xialine ที่มีส่วนผสมหลักคือ Xanthan gum เปรียบเทียบกับยาหลอกคือ Xialine ที่ไม่มี Xanthan gum วัดผลด้วย EORTC QLQ-H&N35 ที่เริ่มต้น และ 1 สัปดาห์หลังเริ่มการศึกษา โดยมีผู้ร่วมการทดลอง 30 คน เป็นการศึกษาในรูปแบบ cross over แบ่งเป็น กลุ่มที่หนึ่ง ได้ Xialine 1 สัปดาห์ และมีระยะพัก 1 สัปดาห์ ตามด้วยยาหลอกที่มีส่วนผสมคล้ายกับ Xialine แต่ไม่มี Xanthan gum ผสมอยู่ 1 สัปดาห์ กับกลุ่มสองที่ได้ยาหลอก 1 สัปดาห์ และมีระยะพัก 1 สัปดาห์ ตามด้วย Xialine 1 สัปดาห์ ผลการทดลองเมื่อวัดผลด้วย EORTC QLQ-H&N35 พบว่าทั้งสองรูปแบบการรักษาสามารถลดอาการปากแห้งและความหนืดของน้ำลายได้ดีขึ้นประมาณร้อยละ 40 เทียบกับเริ่มต้น แต่ไม่ได้แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มทดลองสามารถช่วยให้การพูดและการรับรสดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก การศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับต่ำแต่มีจำนวนกลุ่มประชากรเพียง 30 คน เนื่องจากเป็นการศึกษานำร่อง

Momm และคณะ<sup>(70)</sup> ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2547 โดยมีผู้ร่วมงานวิจัย 120 คน เปรียบเทียบผลของ Aldiamed gel, carmellose spray, Rape oil และ Saliva medac spray (mucin spray) วัดผลด้วย WR-38 ที่เริ่มต้นและทุก 1 สัปดาห์ตลอดการศึกษา โดยเป็นการศึกษาในรูปแบบ cross over ซึ่งไม่ได้ระบุจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยแต่ละกลุ่ม ให้แต่ละกลุ่มใช้ผลิตภัณฑ์ในลำดับที่แตกต่างกันในระยะเวลา 1 สัปดาห์ต่อผลิตภัณฑ์ โดยไม่ระบุเวลาสำหรับระยะพัก พบว่าอาการปากแห้งเมื่อวัดผลด้วยแบบประเมินอาการปากแห้ง WR-38 ของทุกกลุ่มทดลองดีขึ้นเทียบกับเริ่มต้น ( $P < 0.0001$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง intervention พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยเจลได้คะแนนดีที่สุด ตามด้วย Rape oil, Saliva medac spray และ carmellose spray ในขณะที่เมื่อเปรียบเทียบความพึงพอใจของผู้ป่วยพบว่า carmellose spray เป็นผลิตภัณฑ์ที่ผู้ป่วยอยากใช้ต่อมากที่สุดเพราะมีรสชาติที่ดี อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับสูง เนื่องจากไม่มีข้อมูลเริ่มต้นของผู้เข้าร่วมการศึกษา ไม่ระบุ washout period และผู้ประเมินผลทราบว่าผู้ร่วมวิจัยได้รับการรักษาแบบใดซึ่งอาจมีผลต่อการสรุปผลการศึกษา

Shahdad และคณะ ได้ทำการศึกษาในรูปแบบ double blind crossover ในปี พ.ศ. 2548 ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ระบบดูแลสุขภาพช่องปากสำหรับผู้ที่มีปัญหาปากแห้งของไบโอทีน และ ไบโอเอ็กซ์ตรัคท์ ซึ่งรวมถึงเจล ยาสีฟันและน้ำยาบ้วนปาก และวัดผลอาการปากแห้ง อาการอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะปากแห้งด้วยคะแนน VAS และ แบบทดสอบความคิดเห็นของอาสาสมัครในการช่วยลดอาการปากแห้งของผลิตภัณฑ์ โดยมีผู้ร่วมการศึกษา 20 คน โดยได้รับผลิตภัณฑ์แรกนาน 2 สัปดาห์ มีระยะพัก 1 สัปดาห์ และได้รับผลิตภัณฑ์ที่สองต่ออีก 2 สัปดาห์ พบว่าคะแนน VAS ลดลงที่ 14 วันในทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มไบโอทีนช่วยให้อาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในหัวข้ออาการปากแห้ง การกลืน การรับรสเทียบกับก่อนใช้ ( $P<0.05$ ) ในขณะที่กลุ่มไบโอเอ็กซ์ตรัคท์ช่วยให้อาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในทั้ง 5 หัวข้อ คือ อาการปากแห้ง การเคี้ยว การกลืน การพูด การรับรส ยกเว้น อาการแสบร้อนในช่องปาก ( $P<0.05$ ) โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าไบโอเอ็กซ์ตรัคท์ดีกว่าไบโอทีนใน 2 หัวข้อคืออาการปากแห้ง การพูด ( $P<0.05$ ) แบบทดสอบความคิดเห็นของคนใช้ในการช่วยลดอาการปากแห้งของผลิตภัณฑ์ พบว่า อาสาสมัครรู้สึกว่ไบโอเอ็กซ์ตรัคท์มีประสิทธิภาพและรสชาติดีกว่าไบโอทีนอย่างมีนัยสำคัญ แต่ความพึงพอใจโดยรวมไม่ต่างกัน การศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับต่ำ

McMillan และคณะ<sup>(36)</sup> ในปี พ.ศ. 2549 ได้ทำการศึกษาในรูปแบบ single blind crossover โดยศึกษาผลของการใช้ เจล Oral Balance แบบมีและไม่มีเครื่องช่วยจ่ายผลิตภัณฑ์แบบใส่ในช่องปาก และวัดผลอาการปากแห้ง คุณภาพชีวิตความพึงพอใจ ผลต่อสุขภาพช่องปาก และเชื้อจุลินทรีย์ด้วย XI, GOHAI, VAS, microbial assay, WHO standard oral health assessment proforma ที่เริ่มต้น, 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังเริ่มการศึกษา มีกลุ่มการทดลอง 22 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มแรก จำนวน 11 คน ได้รับเจล Oral Balance ร่วมกับเครื่องจ่ายเจล นาน 4 สัปดาห์ แล้วมีระยะพัก 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นได้รับเจลเพียงอย่างเดียว นาน 4 สัปดาห์ และกลุ่มที่สอง จำนวน 11 คน ได้รับเจลเพียงอย่างเดียว นาน 4 สัปดาห์ แล้วมีระยะพัก 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นได้รับเจลร่วมกับเครื่องมือจ่ายเจล นาน 4 สัปดาห์ รวมระยะเวลาการทดลองทั้งหมด 12 สัปดาห์ โดยเครื่องมือจ่ายเจลจะถูกติดตั้งบริเวณเพดานปากและยึดอยู่ด้วยตะขอคล้องเกี่ยวกับตัวฟัน เครื่องมือจะบรรจุเจลไว้ในหลอดบรรจุ แล้วค่อยๆปล่อยเจลออกมาเมื่อลิ้นไปแตะบริเวณปุ่มเปิด ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับเจลเพียงอย่างเดียวมี อาการปากแห้งวัดผลด้วย XI ที่ลดลงเมื่อเทียบกับ เริ่มต้น ( $P=0.017$ ) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในค่าเฉลี่ยอาการปากแห้งระหว่างสองกลุ่ม อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับเจลเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ ( $P=0.037$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการ

ไหล ระหว่างสองกลุ่มการทดลอง ( $P>0.05$ ) สุขภาพช่องปาก (Oral hygiene) วัดด้วย WHO standard oral health assessment performa และคุณภาพชีวิตวัดโดย GOHAI พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม ความพึงพอใจของผู้ป่วย วัดโดย VAS เมื่อจบการศึกษาพบว่าอาสาสมัครพึงพอใจการใช้เจลโดยไม่ต้องมีอุปกรณ์ช่วยมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.003$ ) เนื่องจากการทำความสะอาดอุปกรณ์ใช้เวลานาน สำหรับการตรวจผลต่อเชื้อจุลินทรีย์ พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในจำนวน *S. mutans* หลังจากได้รับเจล ( $P=0.046$ ) และกลุ่มได้รับอุปกรณ์ร่วมกับเจล ( $P=0.004$ ) และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการเปลี่ยนแปลงเชื้อ *S. mutans* ยีสต์ แบคทีเรียโคลิฟอร์ม และ แลคโตบาซิลลัส ระหว่างสองกลุ่มทดลอง ( $P>0.05$ ) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับกลาง เนื่องจากอาสาสมัครทราบว่าตนเองอยู่ในกลุ่มใด ซึ่งอาจมีผลต่อผลการศึกษา แต่มีการวัดทั้งแบบสัจนัย และ อัตนัย ทำให้ลดอคติลงได้

การศึกษาของ Ameri และคณะ<sup>(74)</sup> ในปี พ.ศ.2558 เปรียบเทียบระหว่างสมุนไพรและน้ำลายเทียม วัดผลอาการปากแห้งด้วยคะแนน VAS ที่เริ่มต้น, 2 และ 4 สัปดาห์หลังเริ่มการศึกษา มีผู้ร่วมการวิจัย 75 คน แบ่งเป็นกลุ่มสมุนไพร Malva sylvestris ผสมกับ Alcea digitata ในสัดส่วนที่เท่ากัน รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน นาน 4 สัปดาห์ จำนวน 42 คน และกลุ่มน้ำลายเทียม Hypozalix ใช้ 3 ครั้งต่อวัน นาน 4 สัปดาห์ จำนวน 33 คน พบว่า กลุ่มสมุนไพรสามารถลดอาการปากแห้งได้ดีกว่ากลุ่มน้ำลายเทียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ ) จากการวัดผลด้วย VAS แต่ระดับอาการปากแห้ง (grade of dry mouth) ไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับกลาง เนื่องจากอาสาสมัครในกลุ่มทดลองมีการหายไประหว่างการการศึกษา (drop out) มากกว่ากลุ่มควบคุมจากผลข้างเคียงของสมุนไพร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่ และอาสาสมัครทราบว่าได้รับการรักษารูปแบบใด ซึ่งอาจมีผลต่อการสรุปผลการศึกษา

Apperley และคณะ<sup>(69)</sup> ในปี พ.ศ.2560 เปรียบเทียบผลระหว่างน้ำลายเทียมจากน้ำมันรำข้าว กับกลุ่มควบคุมลบ คือน้ำเปล่าแต่งกลิ่นและรส และน้ำลายเทียมที่มีองค์ประกอบของ CMC โดยทำการวัดผลอาการปากแห้งและการกลืนด้วย SXI และ TOMASS ทันทีและ 7 วันหลังเริ่มการศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ cross-over มีผู้เข้าร่วมงานวิจัย 40 คน แบ่งเป็นกลุ่ม ได้รับน้ำลายเทียมจากน้ำมันรำข้าว (Alfa One™ Rice Bran) น้ำเปล่า (ตัวควบคุมลบ) และน้ำลายเทียม CMC (ตัวควบคุมบวก) ให้ไปเป็นเวลา 7 วัน และมีระยะพักระหว่างผลิตภัณฑ์ 7 วัน พบว่า น้ำมันรำข้าว ให้ผลในการลดอาการปากแห้งที่ผู้ป่วยรู้สึกได้วัดด้วย SXI ดีขึ้นกว่าก่อนใช้และ

มากกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.01$ ) ส่วนในกลุ่มควบคุม คือน้ำเปล่าและ CMC ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับเริ่มต้น (CMC  $P = 0.21$  และน้ำเปล่า  $P = 0.08$ ) การวัดผลการบดเคี้ยวด้วย TOMASS ไม่แตกต่างกันในทันทีหลังได้รับการรักษาทั้ง 3 รูปแบบ หรือ ที่ 1 เดือน หลังจากได้รับการรักษา ( $P > 0.05$ ) นอกจากนี้การยอมรับผลิตภัณฑ์ของผู้ป่วยไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างการรักษาทั้งสาม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับกลาง เนื่องจากไม่มีข้อมูลเริ่มต้นของอาสาสมัครแต่ละกลุ่มจึงไม่สามารถระบุความเท่าเทียมกันได้ นอกจากนี้ไม่มีการวิเคราะห์ผลของ Period และ Carry over

Heydarirad และคณะ<sup>(68)</sup> รูปแบบ Open-label เปรียบเทียบระหว่างสมุนไพรและน้ำลายเทียม Hypozalix วัดผลด้วย EORTC QLQ-H&N 35 ที่ 10 วันและ 4 สัปดาห์หลังเริ่มการศึกษา โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัย 60 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับสมุนไพร (*A. digitata* ผสมกับ *M. sylvestris*) 30 คน และกลุ่มควบคุมที่ได้ใช้น้ำลายเทียม 30 คน พบว่าทั้งน้ำลายเทียมและสมุนไพรสามารถช่วยลดอาการปากแห้งได้ และช่วยในด้านการกลืน การพูดและการรับประทานอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ แต่กลุ่มที่ได้รับยาสมุนไพรสามารถช่วยเรื่องอาการปากแห้ง การกลืน การพูด ได้ดีขึ้นกว่ากลุ่มน้ำลายเทียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และคะแนนรวมของคุณภาพชีวิตวัดด้วย EORTC QLQ-H&N 35 ระหว่างทั้งสองกลุ่ม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $P = 0.017$ ) โดยในกลุ่มสมุนไพร มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่า (คุณภาพชีวิตดีขึ้น) กลุ่มน้ำลายเทียม อย่างไรก็ตามพบรายงานผลข้างเคียง เช่น อาการปวดท้อง และ คลื่นไส้ในอาสาสมัครที่ได้รับสมุนไพรบางคน การศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับกลาง เนื่องจากผู้ป่วยทราบว่าได้รับการรักษาแบบใด และเป็นการตอบแบบสอบถามด้วยตัวเอง ซึ่งอาจมีผลต่อการสรุปผลการศึกษา

การศึกษาของ Nuchit และคณะ<sup>(41)</sup> ในปี พ.ศ.2562 เป็นรูปแบบ single-blind parallel เปรียบเทียบระหว่างเจล OMJ และ GC และวัดผลอาการปากแห้ง อาการแสดงของภาวะปากแห้ง ความสามารถในการกลืนและสภาวะโภชนาการ ด้วย VAS, EAT-10, Water swallowing test (WST), PG-SGA และ INMUCAL-Nutrients Version3 ที่ 0, 1 และ 2 เดือน หลังเริ่มการศึกษา โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัย 73 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง OMJ 37 คน มีการออกจากการศึกษาร้อยละ 15 กลุ่มควบคุม GC จำนวน 36 คน ออกจากการศึกษาร้อยละ 15 ผลการทดลองพบว่า OMJ และ GC สามารถลดอาการและอาการแสดงของภาวะปากแห้ง เพิ่มความสามารถในการกลืน และ ทำให้อาสาสมัครมีสภาวะโภชนาการที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม พบว่า OMJ ช่วยลดอาการปากแห้ง อาการแสดงของภาวะปากแห้ง

และปัญหาการกลืน ได้ดีกว่ากลุ่ม GC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของภาวะโภชนาการวัดด้วย PG-SGA และ INMUCAL-Nutrients Version3 ความสามารถในการกลืน รวมถึงพลังงานที่ได้รับและดัชนีมวลกายของอาสาสมัครในทั้งสองกลุ่ม การศึกษานี้มีอคติในการวิจัยอยู่ในระดับต่ำ

การศึกษาของ Marimuthu และคณะ<sup>(67)</sup> ในปี พ.ศ.2563 รูปแบบ double blind parallel เปรียบเทียบระหว่างน้ำลายเทียม oral-7 และ colgate plax วัดผลอาการปากแห้ง อัตราการไหลของน้ำลาย ด้วย SXI ที่เริ่มต้นและ 4 เดือนหลังเริ่มการศึกษา โดยมีกลุ่มทดลองทั้งหมด 98 คน แบ่งเป็นกลุ่ม oral-7 ซึ่งเป็นน้ำลายเทียมที่มีสารออกฤทธิ์ทางภูมิคุ้มกัน จำนวน 49 คน และกลุ่ม colgate plax ซึ่งเป็นสารไม่ออกฤทธิ์ทางภูมิคุ้มกัน 49 คน พบว่า อาการปากแห้ง วัดด้วย SXI ของกลุ่ม oral-7 โดยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ( $P=0.002$ ) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับน้ำลายเทียม oral-7 มีอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ 4 สัปดาห์ ( $P=0.006$ ) การศึกษานี้มีอคติในการวิจัยอยู่ในระดับต่ำ

Lam-ubol และคณะ<sup>(75)</sup> ในปี พ.ศ. 2563 ได้การศึกษาร่วมกับ Nuchit และคณะ ที่ได้กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ โดยทำการเปรียบเทียบระหว่างเจล OMJ และ GC และวัดปริมาณเชื้อแคนดิดา คุณภาพของน้ำลาย ได้แก่ ค่ากรด-ด่าง, buffer capacity ด้วย Seven2Go pH meter S2 และ Ericsson's method ที่ 0, 1 และ 2 เดือน หลังเริ่มการศึกษา พบว่าอัตราการไหลของน้ำลาย ดีขึ้นในทั้งสองกลุ่มที่เวลา 1 และ 2 เดือน เทียบกับเริ่มต้น แต่ GC ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 2 เดือน ( $P=0.015$ ) เทียบกับเริ่มต้น แต่ไม่แตกต่างกันระหว่าง GC และ OMJ สำหรับการเป็นกรด-ด่างของน้ำลายพบว่าที่ 1 เดือนทั้งสองกลุ่มดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับเริ่มต้นแต่ยังคงสภาพเป็นกรดอยู่ โดยสองกลุ่มไม่แตกต่างกันในทุกระยะเวลาที่วัดผล ในขณะที่ buffer capacity ในกลุ่ม OMJ มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ที่ 1 เดือน มากกว่า GC อย่างมีนัยสำคัญ ( $P=0.029$ ) โดยเปลี่ยนจากต่ำเป็นปานกลาง นอกจากนี้พบว่าปริมาณเชื้อแคนดิดา (logCFU) ในทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยที่ 1 และ 2 เดือน และมีจำนวนชนิดของเชื้อราแคนดิดาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้มีอคติอยู่ในระดับต่ำ

### การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิด

มีการศึกษา phase I/II จำนวน 1 การศึกษา โดย Gronhoj และคณะ<sup>(58)</sup> ในปี พ.ศ.2561 เปรียบเทียบระหว่างเซลล์ต้นกำเนิดและยาหลอก วัดผลอาการปากแห้ง อัตราการไหลของน้ำลาย องค์ประกอบของน้ำลาย การเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยาของต่อมน้ำลาย ด้วย VAS,

แบบสอบถามอาการปากแห้ง, Drooling method, coupled plasma spectrometry (ICP), MRI, core needle biopsy และ Tissue staining analysis ที่ ระยะเวลา 1 เดือนก่อน และ 1, 4 เดือนหลังได้ stem cell โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัย 33 คน มีกลุ่มทดลองคือ เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue-derived mesenchymal stem cell: ASC) จำนวน 18 คน ถอนตัวไป 3 คน มีกลุ่มควบคุมคือยาหลอก (น้ำเกลือผสมอัลบูมิน) จำนวน 15 คน โดยฉีดเซลล์ต้นกำเนิดเข้าต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกร พบว่า อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้น วัดผลที่ 1 เดือนก่อนได้รับเซลล์ต้นกำเนิด และ 1 และ 4 เดือนหลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิด หรือยาหลอก พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นวัดด้วย Drooling method ที่ 1 เดือน อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับเริ่มต้น ในกลุ่มที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิด ( $P=0.048$ ) และ เพิ่มขึ้น ที่ 4 เดือน อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับเริ่มต้น ( $P=0.003$ ) แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่แตกต่างจากเริ่มต้น อย่างมีนัยสำคัญ ที่  $P=0.6$  และ  $P=0.8$  ใน 1 และ 4 เดือนตามลำดับ สำหรับอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงตลอดการศึกษา และไม่มีรายงานอาการข้างเคียงจากการได้รับเซลล์ต้นกำเนิด ที่ 4 เดือนแรก นอกจากนี้พบว่าอาการปากแห้งลดลงในกลุ่มที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิด อาการปากแห้งดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในหัวข้อ การกระหายน้ำ ( $P=0.035$ ) และ หัวข้อ ความสามารถในการกลืนอาหาร ( $P=0.008$ ) หลังจาก 4 เดือนที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเทียบกับเริ่มต้น แต่ในกลุ่มยาหลอกไม่พบการเปลี่ยนแปลง คะแนน VAS และแบบสอบถามอาการปากแห้ง นอกจากนี้พบว่าองค์ประกอบของน้ำลายในกลุ่มที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดมีการทำงานของต่อมน้ำลายที่ดีขึ้นเมื่อวัดด้วยสเปกโตรเมตรีที่ 4 เดือน ( $P<0.001$ ) เทียบกับยาหลอก การเปลี่ยนแปลงสัญญาณวิทยาของต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกร วัดด้วย core needle biopsy และ Tissue staining analysis พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดมีการเพิ่มขึ้นของต่อมสร้างน้ำเมือกชนิดใส (serous gland) การลดลงของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) และเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในขนาดของต่อมน้ำลาย และความหนาแน่นระหว่างสองกลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่า การใช้เซลล์ต้นกำเนิดนั้นมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยและสามารถเพิ่มการทำงานของต่อมน้ำลายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อดีในการวิจัยนี้อยู่ในระดับต่ำ

### การศึกษาเกี่ยวกับหมากฝรั่ง

มีการศึกษา phase III จำนวน 1 การศึกษา โดย Kaae และคณะ<sup>(18)</sup> ในปี พ.ศ.2562 รูปแบบ ไม่ blind เปรียบเทียบระหว่าง หมากฝรั่งและการรักษาพื้นฐาน วัดคุณภาพชีวิต อัตราการไหลของน้ำลาย ความหนืดของน้ำลาย ด้วย EORTC-QLQ-H&N35, GRIX questionnaires และ

Inclined Plane Test ที่ระยะเวลา 1 เดือน มีผู้เข้าร่วมงานวิจัย 109 คน มีกลุ่มทดลองคือหมากฝรั่งไร้น้ำตาล จำนวน 68 คน ถอนตัวไป 13 คน เหลือ 55 คน ให้เคี้ยวหมากฝรั่ง 5 ครั้ง วันละ 5 นาที มีกลุ่มควบคุมคือ standard care เช่น ใช้น้ำลายเทียม จำนวน 41 คน ถอนตัวไปเหลือ 36 คน เมื่อวัดอาการปากแห้งที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต โดย EORTC-QLQ-H&N35 และ GRIX questionnaires พบว่า หมากฝรั่ง ลดอาการปากแห้ง ( $P=0.005$ ) อาการปากแห้งเวลากลางวัน ( $P=0.0001$ ) ความหนืดของน้ำลาย ( $P=0.02$ ) และ น้ำลายหนืดช่วงกลางวัน ( $P=0.01$ ) ลงอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้การรับประทานอาหารในสังคมดีขึ้นทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (กลุ่มหมากฝรั่ง  $P=0.003$  กลุ่ม standard care  $P<0.001$ ) อัตราการไหลของน้ำลายหลังกระตุ้นด้วยหมากฝรั่ง เพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่มเมื่อเทียบกับแบบไม่กระตุ้น แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม ความหนืดของน้ำลายหลังกระตุ้นด้วยหมากฝรั่ง วัดผลด้วย Inclined Plane Test (IPT) พบว่าความหนืดลดลงทั้งสองกลุ่มแต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีอคติระดับสูง เนื่องจากการสุ่มประชากรแบบไม่เท่าเทียมกัน คือสุ่มกลุ่มหมากฝรั่งเป็นสองเท่าของกลุ่มควบคุม และ มีการใช้การรักษาอื่นร่วมด้วยในการศึกษา เช่น น้ำลายเทียม นอกจากนี้ผู้ป่วยทราบวิธีการรักษา ซึ่งอาจส่งผลต่อการประเมินผลการรักษา

### การศึกษาเกี่ยวกับโพรไบโอติก

มีการศึกษานำร่องจำนวน 1 การศึกษา โดย Vesty และคณะ<sup>(50)</sup> ในปี พ.ศ.2563 รูปแบบ double blind randomized control trial เปรียบเทียบระหว่างยาอมโพรไบโอติก ที่ประกอบด้วย  $3.5 \times 10^9$  CFU *S. Salivarius* M18 อมหลังแปรงฟันทุกวันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และยาหลอก โดยวัดผลสุขภาพช่องปาก เลือดออกขณะวัดร่องลึกปริทันต์ หินน้ำลาย ร่องลึกปริทันต์ วิเคราะห์เชื้อด้วย CPITN, O'Leary Plaque index, UNOISE และ MALDI-TOF mass spectrometry ที่เริ่มต้นและ 4 สัปดาห์หลังเริ่มการศึกษา โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 17 คน แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติก 8 คน และถอนตัวระหว่างการการศึกษา 1 คน และกลุ่มยาหลอกจำนวน 9 คน ถอนตัวไปจากการศึกษา 3 คน พบว่า สุขภาพช่องปาก โดยการวัดผล CPITN ดูเลือดออกขณะวัดร่องลึกปริทันต์ หินน้ำลายและร่องลึกปริทันต์ พบว่าไม่แตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ( $P>0.05$ ) และการวัดคราบจุลินทรีย์โดย O'Leary Plaque index ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ผลจากการเก็บน้ำลายมาเพาะเชื้อเพื่อวิเคราะห์เชื้อ พบว่า ในกลุ่มโพรไบโอติกมีสเตปโตคอคคัสลดลงทั้งใน Plaque และน้ำลาย แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับเริ่มต้น ( $P>0.05$ ) กลุ่มยาหลอกมีสเตปโตคอคคัสเพิ่มขึ้นทั้งใน Plaque และน้ำลายแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับเริ่มต้น ( $P>0.05$ ) นอกจากนี้พบว่าการใช้ยาอมโพรไบโอติกไม่ได้เพิ่มปริมาณเชื้อที่สัมพันธ์กับ *S.*

*Salivarius* หรือเปลี่ยนแปลงความหลากหลายหรือองค์ประกอบของแบคทีเรียในช่องปาก แต่มีความสัมพันธ์ในทางลบกับจำนวนของ *Compylobacter*, *Fretibacterium*, *Selenomonas* และ *Treponema* ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ก่อโรคปริทันต์ การวัดความหลากหลายใน Plaque และน้ำลายพบว่าใน Plaque กลุ่มโพรไบโอติกมีความหลากหลายของแบคทีเรียลดลงเทียบกับเริ่มต้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มยาหลอกมีความหลากหลายเพิ่มขึ้นเทียบกับเริ่มต้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ความหลากหลายของเชื้อเพิ่มขึ้นในน้ำลายทั้งสองกลุ่มแต่ไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม โดยผลรวมความหลากหลาย ที่เปลี่ยนแปลงไปใน plaque และน้ำลาย ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบ ก่อนและหลังในทั้งสองกลุ่ม ( $P>0.05$ ) ผล Probiotic viability ด้วย MALDI-TOF mass spectrometry พบ *S. salivarius* เฉพาะในกลุ่มโพรไบโอติก งานวิจัยนี้มีอคติในการวิจัยระดับต่ำ

### การศึกษาเกี่ยวกับเลเซอร์ความเข้มต่ำ

มีการศึกษานำร่อง จำนวน 1 การศึกษา โดย Saleh และคณะ<sup>(49)</sup> ในปี พ.ศ.2557 เปรียบเทียบระหว่าง เลเซอร์ความเข้มต่ำ และเลเซอร์หลอก วัดอาการปากแห้ง คุณภาพชีวิต อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้น ด้วย VAS, quality of life related oral health (QLROH) ที่ 3 และ 6 สัปดาห์ มีผู้เข้าร่วมงานวิจัย 23 คน มีกลุ่มทดลองคือเลเซอร์ความเข้มต่ำ จำนวน 12 คน ได้รับเลเซอร์ไดโอด GaAlAs 830 นาโนเมตร 100 มิลลิวัตต์ ในพื้นที่ 0.028 ตารางเซนติเมตร, 3.57 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร 20 วินาที 2.0 จูลต่อตารางเซนติเมตร 2 ครั้งต่อสัปดาห์ นาน 6 สัปดาห์ บริเวณต่อมน้ำลายหลัก ได้แก่ ต่อมน้ำลายหน้ากกหู ต่อมน้ำลายใต้ลิ้น และต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรทั้งสองข้าง รวมทั้งสิ้น 14 จุด วางหัวจ่ายเลเซอร์ตั้งฉากกับผิวหนังเหนือต่อมน้ำลาย กลุ่มควบคุมคือเลเซอร์หลอก จำนวน 11 คน ได้รับเลเซอร์แบบเดียวกันแต่ถูกปิดกั้นแสงเลเซอร์บริเวณปลายหัวจ่ายด้วยพลาสติก เมื่อวัดอาการปากแห้งโดย VAS พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.05$ ) ระหว่างสองกลุ่มที่จุดเริ่มต้นการศึกษา 3 และ 6 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามอาการปากแห้งทั้งสองกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 6 สัปดาห์เมื่อเทียบกับเริ่มต้น ( $P<0.05$ ) เมื่อวัดคุณภาพชีวิตโดย QLROH ผ่าน OHIP-14 พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่เริ่มต้น 3 และ 6 สัปดาห์ แต่ทั้งสองกลุ่มมีคะแนนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ OHIP-14 (คุณภาพชีวิตดีขึ้น) เมื่อเทียบกับเริ่มต้น อัตราการไหลของน้ำลายทั้งสภาวะถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มเมื่อเทียบกับเริ่มต้น 3 และ 6 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามพบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นในกลุ่มควบคุม ที่ 6 สัปดาห์ การศึกษานี้

มีอคติระดับกลาง เนื่องจาก ในกลุ่มได้รับเลเซอร์จริงมีประชากรถูกตัดต่อม้าน้ำลายได้ขากรรไกร 2 คน ในขณะที่กลุ่มควบคุมนั้น ประชากรไม่ถูกตัดต่อม้าน้ำลาย ซึ่งส่งผลให้มีความแตกต่างของอัตรา การไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้นของประชากรสองกลุ่มที่จุดเริ่มต้นการศึกษา

ตาราง 8 สรุปผลการศึกษาที่รายงานในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ



ตาราง 8 สรุปผลการศึกษาที่รายงานในการพบพหุวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

| ชื่อผู้วิจัย                               | รูปแบบการรักษา               | ชนิดการศึกษา          | กลุ่มทดลองก่อนต้นตัว (n) | กลุ่มควบคุมก่อนต้นตัว (n) | การประเมินผล                                | ผลการศึกษา                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CHO และคณะ<br>พ.ศ.2551 <sup>(69)</sup>     | -ฝังเข็มจริง<br>-ฝังเข็มหลอก | Parallel single-blind | 6                        | 6                         | -simple patient-reported questionnaire (XQ) | -อาการปากแห้งไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับฝังเข็มจริงมีอาการปากแห้งที่ลดลงเทียบกับเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ<br>-อัตราการไหลของน้ำลายทั้งสภาวะถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้นไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มฝังเข็มจริงมีการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้นเทียบกับเริ่มต้น |
| Simcock และคณะ<br>พ.ศ.2555 <sup>(24)</sup> | -ฝังเข็ม<br>-ให้ความรู้      | crossover             | 145(70/75)               |                           | -QLQC30<br>-H&N-35<br>-Schirmer strips      | -การฝังเข็มสามารถลดความรุนแรงของภาวะปากแห้งได้ดีกว่า (OR=2.01 P=0.031) ลดความเหนียวของน้ำลายได้ดีกว่า (OR=1.67 P=0.048) ลดการจับน้ำระหว่างรับประทาน                                                                                                                                              |

|                                          |                                         |          |    |    |                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------|----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          |                                         |          |    |    | ทานอาหารลงได้ดีกว่า (OR=2.08 P=0.011)<br>และลดการตื่นกลางคืนเพื่ออึขึ้นน้ำลงได้ดีกว่า (OR=1.71 P=0.013)<br>-อัตราการไหลของน้ำลายไม่แตกต่างกัน<br>อย่างมีนัยสำคัญทั้งอัตราการไหลในสภาวะ<br>ถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้น |
| Wong และคณะ<br>พ.ศ.2558 <sup>(70)</sup>  | -กระตุ้นด้วยไฟฟ้า<br>-ยาพิโลคาร์บิน     | Parallel | 75 | 73 | -XeQoLS<br>-CTCAE<br>version 3<br>-SSFR, USFR<br>-ALTENS ให้ผลลดอาการปากแห้งมากกว่า<br>พิโลคาร์บินและผลข้างเคียงน้อยกว่า อัตรา<br>การไหลของน้ำลายไม่แตกต่างกันระหว่าง<br>สองกลุ่ม                                    |
| Wyatt และคณะ<br>พ.ศ.2559 <sup>(71)</sup> | -กระตุ้นด้วยไฟฟ้า<br>-ยาพิโลคาร์บิน     | Parallel | 75 | 73 | -คุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม<br>แต่ ALTENS ช่วยได้มากกว่าพิโลคาร์บิน                                                                                                                                     |
| Paim และคณะ<br>พ.ศ.2561 <sup>(28)</sup>  | -กระตุ้นด้วยไฟฟ้า<br>-ไม่ได้รับการรักษา | Parallel | 37 | 31 | -คุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการ<br>กระตุ้นด้วยไฟฟ้าตลอด 6 เดือน เมื่อเทียบกับ<br>เริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญและเพิ่มขึ้นอย่างมี<br>นัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการ<br>รักษา                           |

|                                              |                                                                                                                            |                           |          |    |                                          |                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------|----|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              |                                                                                                                            |                           |          |    |                                          | <p>-อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้นของกลุ่มได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ</p> <p>-VAS score คี้น้อยละ 96 โดยเห็นผลชัดเจนที่ session 5 (มากกว่า 0.7 ml/min) แล้วคงที่ตั้งแต่ session 6 ถึง session 8</p> |
| Iovoli และคณะ<br>พ.ศ.2563 <sup>(72)</sup>    | <p>-กระตุ้นด้วยไฟฟ้า 4 sessions ต่อสัปดาห์ นาน 6 สัปดาห์</p> <p>-กระตุ้นด้วยไฟฟ้า 2 sessions ต่อสัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์</p> | Parallel<br>Not blind     | 15       | 15 | <p>-XeQoLS</p> <p>-CTCAE version 4.0</p> | <p>-คุณภาพชีวิตดีขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนใช้ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม</p>                                                                                                                          |
| Johansson และคณะ<br>พ.ศ.2543 <sup>(67)</sup> | <p>-น้ำมันเมล็ดฝ้าย (salinum linseed extract)</p> <p>-น้ำลายเทียม</p> <p>CMC</p>                                           | Crossover<br>Single blind | 20(12/8) |    | Sampling<br>Swab                         | <p>มี Lactobacilli, Mutans streptococci และ Yeasts ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับเริ่มต้น</p>                                                                                                                                     |

|                                             |                                                                 |                              |                                           |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jellemaa และคณะ<br>พ.ศ.2544 <sup>(66)</sup> | -Xialine<br>-ยาหลอก                                             | Crossover<br>Double<br>blind | 30(15/15)                                 | -EORTC QLQ-<br>H&N35                                                                          | ทั้งสองกลุ่มลดอาการปากแห้งได้ชัดเจน<br>ความทนทานของน้ำลายดีขึ้น แต่ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Momm และคณะ<br>พ.ศ.2547 <sup>(65)</sup>     | -เจล AIdiamed<br>-สเปรย์ Carmellose<br>-น้ำมัน<br>-สเปรย์ mucin | crossover                    | 120 (ไม่ระบุจำนวน<br>อาสาสมัครแต่ละกลุ่ม) | -WR-38                                                                                        | -อาการปากแห้งในทุกกลุ่มดีขึ้นเทียบกับเริ่มต้น<br>แต่ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม<br>(gel>oil>mucin>carmellose)<br>-ผู้ป่วยพึงพอใจสเปรย์ carmellose เพราะมีรสชาติดี                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Shahdad และคณะ<br>พ.ศ.2548 <sup>(68)</sup>  | -น้ำลายเทียม<br>โบโอทีน<br>-น้ำลายเทียม<br>โบโอเอ็กซ์ตรา        | Crossover<br>Double<br>blind | 20 (10/10)                                | -VAS<br>-แบบทดสอบ<br>ความคิดเห็น<br>ของผู้ป่วยใน<br>การช่วยลด<br>อาการปากแห้ง<br>ของผลิตภัณฑ์ | -อาการปากแห้งลดลงในทั้งสองกลุ่มอย่างมี<br>นัยสำคัญ โดยกลุ่มโบโอทีนดีขึ้นอย่างมี<br>นัยสำคัญในการลดอาการปากแห้ง การกลืน<br>การรับรสเทียบกับเริ่มต้น ในขณะที่กลุ่มโบโอ<br>เอ็กซ์ตราดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในการลด<br>อาการปากแห้ง การเคี้ยว การกลืน การพูด<br>การรับรส ยกเว้น อาการแสบร้อนในช่องปาก<br>โดยโบโอเอ็กซ์ตราดีกว่าโบโอทีนใน 2 หัวข้อ<br>คือ อาการปากแห้ง การพูด<br>-อาสาสมัครรู้สึกว่โบโอเอ็กซ์ตรามี<br>ประสิทธิภาพและรสชาติดีกว่าโบโอทีนอย่าง |

|                                             |                                       |                              |            |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             |                                       |                              |            |                                                                                                           | มีนัยสำคัญแต่ความพึงพอใจโดยรวมไม่ต่างกัน                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| McMillan และคณะ<br>พ.ศ.2549 <sup>(37)</sup> | -เจด<br>-เจดร่วมกับ<br>อุปกรณ์จ่ายเจด | Crossover<br>Single<br>blind | 22 (11/11) | -XI<br>-GOHAI<br>-VAS<br>-microbial<br>assay<br>-WHO<br>standard oral<br>health<br>assessment<br>proforma | -อาการปากแห้งลดลงในกลุ่มเจดเพียงอย่างเดียวเทียบกับเริ่มต้น แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม<br>-คุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน<br>-อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับเจดเพียงอย่างเดียวเทียบกับเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการไหลทั้งสภาวะถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้นระหว่างสองกลุ่ม<br>-ความพึงพอใจของผู้ป่วยไม่แตกต่างกัน<br>-ระหว่างก่อนและหลังได้รับการรักษาและไม่ได้แตกต่างกันในการเปลี่ยนแปลงระหว่างสองกลุ่ม<br>-Microbial assay มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในจำนวน <i>S.mutans</i> ทั้งสองกลุ่ม |

|                                             |                                                                                  |           |                                          |    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|----|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             |                                                                                  |           |                                          |    |                 | <p>อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม</p> <p>-สุขภาพช่องปาก และ ความสะอาดของช่องปากไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม</p>                                                                                                                              |
| Ameri และคณะ<br>พ.ศ.2558 <sup>(73)</sup>    | -สมุนไพร<br>-น้ำลายเทียม                                                         | Parallel  | 42                                       | 33 | VAS             | <p>สมุนไพรลดอาการปากแห้งได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับอาการปากแห้ง (grade of dry mouth) ไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม แต่พบอาการข้างเคียงในสมุนไพรมากกว่า</p>                                                                                                           |
| Apperley และคณะ<br>พ.ศ.2560 <sup>(64)</sup> | <p>-น้ำลายเทียมจาก<br/>น้ำนมวัว</p> <p>-น้ำเปล่า</p> <p>-น้ำลายเทียม<br/>CMC</p> | crossover | 40 (ไม่ระบุจำนวน<br>อาสาสมัครแต่ละกลุ่ม) |    | -SXI<br>-TOMASS | <p>-อาการปากแห้งในกลุ่มน้ำลายเทียมจากน้ำนมวัวดีขึ้นจากก่อนใช้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ทั้งกลุ่มควบคุมทั้ง สองมีอาการปากแห้งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเทียบเท่ากับก่อนใช้</p> <p>-การบริโภคเคี้ยวและการยอมรับผลิตภัณฑ์ของผู้ป่วยไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ</p> |

|                                               |                                                            |                             |    |    |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|----|----|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Heydarirad และคณะ<br>พ.ศ.2560 <sup>(63)</sup> | -สมุนไพร<br>-น้ำลายเทียม<br>CMC                            | Parallel<br>Open-label      | 30 | 30 | - EORTC<br>QLQ-H&N 35                                                | กลุ่มสมุนไพร มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นและมีคะแนนเกี่ยวกับสภาวะปากแห้งที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามพบรายงานผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยจากการปวด-ท้อง และ คลื่นไส้ในอาสาสมัครที่ได้รับสมุนไพรบางคน |
| Nuchit และคณะ<br>พ.ศ.2562 <sup>(62)</sup>     | -เจล OMJ<br>-เจล GC                                        | Parallel<br>single-blind    | 37 | 36 | -VAS<br>-EAT-10<br>-WST<br>-PG-SGA<br>-INMUCAL-Nutrients<br>Version3 | -เจล OMJ ลดอาการปากแห้งได้ดีกว่าเจล GC อย่างมีนัยสำคัญ<br>-ความสามารถในการกลืนดีขึ้นในทั้งสองกลุ่ม แต่ในกลุ่มเจล OMJ ดีขึ้นมากกว่าเจล GC<br>-การกลืนน้ำ ภาวะโภชนาการและพลังงานที่ได้รับ ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม    |
| Marimuthu และคณะ<br>พ.ศ.2563 <sup>(62)</sup>  | -น้ำยาบ้วนปาก<br>Oral7<br>-น้ำยาบ้วนปาก<br>Colgate<br>plax | Parallel<br>Double<br>blind | 49 | 49 | -SXI<br>-USFR                                                        | กลุ่มได้รับน้ำยาบ้วนปากOral7 มีอาการปากแห้งลดลงและอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก Colgate-plax                                                              |

|                                             |                                          |                             |    |    |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lam-ubol และคณะ<br>พ.ศ.2563 <sup>(74)</sup> | -เจส OMJ<br>-เจส GC                      | Parallel<br>Single<br>blind | 37 | 35 | -ปริมาณแวนดีดา (logCFU)<br>-Seven2Go pH meter S2<br>-Ericsson's method                | -เชื้อแวนดีดาลดลงเล็กน้อยในทั้งสองกลุ่มแต่ไม่มีนัยสำคัญ จำนวนชนิดของแวนดีดาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่ม<br>-อัตราการไหลของน้ำลายดีขึ้นในทั้งสองกลุ่มแต่ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม<br>-การเป็นกรด-เบสของน้ำลายพบว่าทั้งสองกลุ่มดีขึ้นแต่ยังคงสภาพเป็นกรดอยู่ โดยสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทุกระยะเวลาที่วัดผล<br>-buffer capacity ในกลุ่ม OMJ มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญมากกว่า GC จากต่ำเป็นปานกลาง |
| Gronthøj และคณะ<br>พ.ศ.2561 <sup>(75)</sup> | -เซลล์ต้นกำเนิดจากเนอเยอไขมัน<br>-ยาหลอก | Parallel                    | 18 | 15 | -VAS<br>-แบบสอบถาม<br>อาการปากแห้ง<br>-Drooling method<br>-ICP<br>-core needle biopsy | -อาการปากแห้งลดลง การทำงานของต่อมน้ำลายดีขึ้น<br>-อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้นในกลุ่มเซลล์ต้นกำเนิด ในขณะที่อัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะกระตุ้นไม่พบการเปลี่ยนแปลง<br>-เซลล์ต้นกำเนิดมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย                                                                                                                                                                    |

|                                          |                                      |          |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                         |
|------------------------------------------|--------------------------------------|----------|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                          |                                      |          |    |    | -ยาอมไฟรบไปโอดิกไม่ได้เปลี่ยนแปลงความหลากหลายของแบคทีเรียในช่องปาก<br>-ยาอมไฟรบไปโอดิกมีความสัมพันธ์ในทางลบกับจำนวนจุลินทรีย์ก่อโรค                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -MALDI-TOF mass spectrometry            |
| Saleh และคณะ<br>พ.ศ.2557 <sup>(50)</sup> | -เลเซอร์ความเข้มต่ำ<br>-เลเซอร์หกลอก | Parallel | 12 | 11 | -อาการปากแห้งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างสองกลุ่มที่จุดเริ่มต้นการศึกษา 3 และ 6 สัปดาห์<br>-คุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่เริ่มต้น 3 และ 6 สัปดาห์ แต่ทั้งสองกลุ่มมีความพึงพอใจชีวิตที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับเริ่มต้น<br>-อัตราการไหลของน้ำลายทั้งสภาวะถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มเมื่อเทียบกับเริ่มต้น 3 และ 6 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามพบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นในกลุ่มควบคุม ที่ 6 สัปดาห์ | -VAS<br>-OHIP-14<br>-Salivary flow rate |

## บทที่ 5

### สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### อภิปรายผลการวิจัย

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนอย่างชัดเจนถึงวิธีการที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาผู้ป่วยปากแห้งจากการฉายรังสีรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ และหลังจากที่ศึกษาถึงผลกระทบของการรักษาด้วยการใช้ยา จากการศึกษาของ Mercadante และคณะ ในปี พ.ศ. 2560<sup>(6)</sup> ซึ่งได้ทำการศึกษารูปแบบการรักษาทั้งการใช้ยาและไม่ใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษามะเร็ง รวบรวมข้อมูลจาก 20 การศึกษา แบ่งเป็นการศึกษารูปแบบไม่ใช้ยา 14 การศึกษา และรูปแบบใช้ยา 6 การศึกษา มีความมุ่งหมายหลักที่การศึกษาอาการปากแห้ง ด้วยการวัดผลด้วยคะแนน VAS ศึกษาจุดมุ่งหมายรองเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตและอัตราการไหลของน้ำลาย และสรุปผลข้อมูลว่ายาฟิโดคาร์ปีนและยาซิมีดีน สามารถช่วยลดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยได้ดีกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาทางระบบเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึง<sup>(6)</sup> โดยพบงานวิจัยที่เหมือนกับงานวิจัยฉบับนี้รวมอยู่ในการศึกษาทั้งสิ้น 9 การศึกษา แต่พบความแตกต่างในผลการประเมินอคติ 5 การศึกษา เนื่องจากการใช้แบบประเมินอคติคนละฉบับ ซึ่งเมื่อใช้แบบประเมินอคติฉบับใหม่จะลดอคติลงจากสูงเหลือระดับกลาง 4 การศึกษาและจากสูงเหลืออคติระดับต่ำ 1 การศึกษา<sup>(6)</sup>

การศึกษาที่เจาะจงเกี่ยวกับการรักษาโดยไม่ใช้ยาล่าสุดของ Furness ในปี พ.ศ. 2556<sup>(53)</sup> เป็นการศึกษาอาการปากแห้งจากหลายกลุ่มประชากร ได้แก่ Sjogren's syndrome รังสีรักษา และยา โดยมีกลุ่มประชากรเพียง 366 คน จาก 9 การศึกษา<sup>(53)</sup> โดยเป็นการศึกษาเกี่ยวกับการฝังเข็มและการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ได้ผลสรุปว่ายังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอถึงผลของการรักษาทั้งสองอย่างในการจัดการภาวะปากแห้ง นอกจากนี้ในงานวิจัยส่วนใหญ่ยังไม่ได้มีการรวบรวมวิธีการรักษาแบบใหม่ ผู้วิจัยจึงทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยมุ่งเน้นไปที่การรักษาโดยไม่ใช้ยา รวมถึงการบรรเทาอาการรูปแบบใหม่ ที่การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปัจจุบันยังไม่ได้กล่าวถึง โดยได้รวบรวมงานวิจัยทั้งหมด 20 การศึกษา จำนวนประชากร 1120 คน จากหลากหลายภูมิภาคทั่วโลก แบ่งเป็นการศึกษาแบบขนาน 13 ฉบับ และการศึกษาแบบไขว้ 7 ฉบับ การศึกษาที่รวบรวมได้บางการศึกษายังเป็นการศึกษานำร่องแต่เป็นการศึกษาที่อธิบายการรักษาแบบใหม่ อย่างไรก็ตามการศึกษานำร่องนั้นมีข้อจำกัดในเรื่องจำนวนประชากรน้อยและระยะเวลาติดตามผลสั้น นอกจากนี้การศึกษาดังนี้ยังศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ปริมาณ

เชื้อจุลินทรีย์ในช่องปาก คุณภาพของน้ำลาย ผลข้างเคียงและความปลอดภัยของการรักษา ซึ่งยังไม่เป็นที่กล่าวถึงในการศึกษาที่ผ่านมา ทั้งนี้การศึกษานี้ได้ทำการประเมินคุณภาพการศึกษาโดยใช้การประเมินแบบใหม่ของ The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk for bias (RoB2.0 : A Revised tool to assess risk of bias)<sup>(59)</sup> ซึ่งได้รับการปรับปรุงในปีพ.ศ. 2562 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมก่อนหน้านี้ซึ่งใช้แบบประเมินรุ่นเก่าตั้งแต่ปีพ.ศ. 2554

ความสามารถของการฝังเข็มในการลดอาการปากแห้งได้รับการศึกษาในหลายกลุ่มประชากร โดยเชื่อว่าการฝังเข็มสามารถกระตุ้นระบบประสาท จึงสามารถลดอาการปากแห้งได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับการฝังเข็ม พบว่า ให้ผลที่หลากหลายเกี่ยวกับการลดอาการปากแห้ง โดยการศึกษาของ Simcock และคณะ<sup>(24)</sup> พบว่าการฝังเข็มสามารถลดอาการปากแห้งได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน แต่การศึกษาของ Cho และคณะ<sup>(63)</sup> กล่าวว่าการศึกษาจริงสามารถลดอาการปากแห้งได้ไม่แตกต่างจากการฝังเข็มหลอก อาจอธิบายได้ว่าในการศึกษาแรกเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยรังสีแบบสามมิติ และเทียบกับการให้ความรู้ และการศึกษาที่สอง มีอคติในแง่ของความแตกต่างของอาการปากแห้งเริ่มต้นของประชากรแต่ละกลุ่มศึกษา และระยะเวลาที่ผู้เข้าร่วมเข้ากลุ่มฝังเข็มจริงหลังได้รับรังสี มีระยะเวลานานกว่าระยะเวลาของกลุ่มฝังเข็มหลอก รวมถึงจุดในการฝังเข็มที่แตกต่างกันระหว่างสองการศึกษา นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าการศึกษาหลอก อาจสามารถที่จะส่งผลกระทบต่อเส้นประสาทได้เช่นกัน<sup>(76)</sup> จึงอาจส่งผลกระทบต่อผลการศึกษา สำหรับการศึกษารวมของการฝังเข็มในการรักษาภาวะปากแห้งในกลุ่มประชากรอื่นๆ ได้ผลที่ขัดแย้งเช่นกัน กล่าวคือ การศึกษาของ Montoya และคณะ<sup>(77)</sup> ศึกษาอาการปากแห้งในผู้สูงอายุ พบว่าการฝังเข็มสามารถลดอาการปากแห้งได้<sup>(77)</sup> สอดคล้องกับการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมของ Ni และคณะ<sup>(78)</sup> พบว่าการฝังเข็มช่วยลดอาการปากแห้งได้ แต่ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลาย อย่างไรก็ตามคุณภาพงานวิจัยอยู่ระดับต่ำ<sup>(78)</sup> แต่การศึกษาของ Furness และคณะ<sup>(53)</sup> ในผู้ป่วยปากแห้งจาก Sjogren's syndrome รังสีรักษามะเร็ง และยา พบว่า การฝังเข็มไม่สามารถลดอาการปากแห้งได้ ทั้งยังมีผลข้างเคียงทำให้ผิวหนังเขียวช้ำ สามารถเพิ่มอัตราการไหลในภาวะกระตุ้นได้ ส่วนอัตราการไหลในภาวะไม่ถูกกระตุ้นเพิ่มเพียงเล็กน้อย<sup>(53)</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมของ Mercadante และคณะ<sup>(6)</sup> พบว่าการฝังเข็มไม่เพิ่มอัตราการไหลของน้ำลาย และไม่มีข้อมูลมากพอที่จะสนับสนุนว่าสามารถลดอาการปากแห้ง<sup>(6)</sup> และการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมของ Assy และคณะ<sup>(52)</sup> พบว่าไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่เพียงพอว่าการฝังเข็มช่วยลดอาการปากแห้งได้<sup>(52)</sup>

การกระตุ้นด้วยไฟฟ้าได้รับการศึกษาถึงความสามารถของการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในการลดอาการปากแห้งได้ในหลายกลุ่มประชากร เชื่อว่าการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าสามารถกระตุ้นการหลั่งน้ำลายผ่านการหลั่งฮอร์โมนเอ็นโดรฟินในการจับกับตัวรับโอปิออยด์ จึงสามารถลดอาการปากแห้งได้<sup>(53)</sup>

จากการศึกษาเกี่ยวกับการกระตุ้นไฟฟ้าแบบคล้ายการฝังเข็ม พบว่าสามารถลดอาการปากแห้งได้ดีกว่าและมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการใช้ยาพิโลคาร์ปีน<sup>(64-66)</sup> และมีเพียง 1 การศึกษาของ Paim และคณะ<sup>(28)</sup> ที่กล่าวว่ากระตุ้นด้วยไฟฟ้าแบบมาตรฐานที่ต่อมน้ำลายขนาดใหญ่ให้ผลที่ดีขึ้นทั้งคุณภาพชีวิต อัตราการไหลของน้ำลาย และคะแนน VAS ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการกระตุ้นที่แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า รวมถึงประชากรศึกษาของการศึกษานี้มีระยะเวลาการเริ่มวิจัยหลังได้รับรังสีรักษาเสร็จไปโดยเฉลี่ยเพียง 4-5 เดือน จึงอาจเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลของน้ำลายแบบกระตุ้นภายหลังการฉายรังสีซึ่งอาจพบได้ชั่วคราวในช่วง 3-6 เดือน<sup>(15)</sup> สำหรับการศึกษาในกลุ่มประชากรอื่นๆ ได้แก่การศึกษาของ Furness และคณะ ในผู้ป่วยปากแห้งจาก Sjogren's syndrome รังสีรักษามะเร็ง และยา พบว่า การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ไม่ได้เพิ่มอัตราการไหลของน้ำลาย<sup>(53)</sup> แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมของ Rajkumar และคณะ<sup>(79)</sup> ในผู้ป่วยปากแห้งจาก Sjogren's syndrome รังสีรักษามะเร็งและยา และได้รับการรักษาด้วยการกระตุ้นไฟฟ้า พบว่า การกระตุ้นด้วยไฟฟ้าสามารถเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลายได้ดี เพราะไปกระตุ้นปฏิกิริยาการตอบสนองให้มีการหลั่งน้ำลาย แม้เซลล์ต่อมน้ำลายจะตายไปบางส่วนก็ตาม ทั้งยังเป็นการรักษาที่ไม่รุนแรงต่อผู้ป่วย ไม่มีผลข้างเคียง หรือมีผลข้างเคียงน้อย จึงแนะนำว่าเป็นการรักษาปากแห้งที่เหมาะสมที่สุด<sup>(79)</sup> การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมของ Salimi และคณะ<sup>(55)</sup> ในผู้ป่วยปากแห้งจากรังสีรักษามะเร็ง พบว่า การกระตุ้นด้วยไฟฟ้าสามารถเพิ่มการหลั่งน้ำลายได้ดี นอกจากนี้ยังไปกระตุ้นต่อมน้ำลายไม่ให้เกิดเนื้องอก ไม่เพิ่มผลเสียต่อผู้ป่วย และการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าสม่ำเสมอเป็นสิ่งที่เหมาะสมในการรักษาอาการปากแห้ง<sup>(55)</sup> และการศึกษาของ Montoya และคณะ<sup>(77)</sup> ศึกษาอาการปากแห้งในผู้สูงอายุ พบว่าการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าลดอาการปากแห้งได้ การกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้น<sup>(77)</sup>

การศึกษาผลของน้ำลายเทียมจาก 11 การศึกษา พบว่าช่วยลดอาการปากแห้งได้เมื่อเทียบกับเริ่มต้น โดยการศึกษาส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของน้ำลายเทียมแต่ละชนิด ซึ่งอาจเนื่องมาจากเหตุผลทางจริยธรรม ที่ไม่สามารถไม่ให้การรักษาใดๆเลยแก่ผู้ป่วยได้ นอกจากนี้มีสองการศึกษาที่เปรียบเทียบน้ำลายเทียมกับการใช้สมุนไพรแบบรับประทาน พบว่า

แม้สมุนไพรจะลดอาการปากแห้งได้ดีกว่าน้ำลายเทียมโดยวัดด้วยคะแนน VAS<sup>(74)</sup> แต่สมุนไพรมีผลข้างเคียงที่มากกว่าน้ำลายเทียม<sup>(68)</sup> งานวิจัยเกี่ยวกับน้ำลายเทียมที่นำมาวิเคราะห์ในศึกษาชิ้นนี้เป็นการศึกษารูปแบบไขว้ จำนวน 6 จาก 11 การศึกษา ซึ่งเป็นรูปแบบงานวิจัยที่มีความน่าเชื่อถือต่ำกว่ารูปแบบขนาน ทั้งจำนวนกลุ่มประชากรที่ศึกษาน้อยกว่า หรือการมีผลจากระยะเวลาพักระหว่างวิธีการรักษาที่ไม่มากพอ ซึ่งอาจมีผลต่อการประเมินผลได้ อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษาแบบขนานที่มีอคติต่ำจำนวน 3 การศึกษาในช่วงปีพ.ศ. 2562-2563 บ่งชี้ว่าการศึกษาในปัจจุบันมุ่งเน้นไปทางการศึกษาแบบขนานมากขึ้น สำหรับการศึกษารายผลของน้ำลายเทียมในกลุ่มประชากรอื่น มีการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมของ Mercadante และคณะ พบว่า มีหลักฐานสนับสนุนที่ค่อนข้างน้อยกว่าน้ำลายเทียมสามารถลดอาการปากแห้งได้<sup>(6)</sup> ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Montoya และคณะ<sup>(77)</sup> ศึกษาอาการปากแห้งในผู้สูงอายุ พบว่าน้ำลายเทียมสามารถลดอาการปากแห้งได้เมื่อเป็นอาการปากแห้งที่ผันกลับไม่ได้จากการถูกทำลายเซลล์พาเรนไคมา เพราะไม่สามารถใช้ยากระตุ้นน้ำลายได้ เนื่องจากเหตุผลเรื่องผลข้างเคียง นอกจากนี้เหมาะสมใช้ในการรักษาแบบประคับประคองเมื่อต้องใช้ระยะยาว เนื่องจากไม่มีผลเสีย ส่วนเครื่องมือจ่ายเจลในช่องปากมีข้อเสียในเรื่องการรู้สึกไม่สะดวก อึดอัดในช่องปาก หรืออาจทำให้เปลี่ยนแปลงเชื้อในช่องปาก ส่งเสริมการเจริญเติบโตของเชื้อก่อฟันผุ<sup>(77)</sup>

จากการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งเป็นการศึกษา Phase I/II พบว่าให้ผลที่ดีในการลดอาการปากแห้ง แต่ยังคงการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต ถึงแม้ว่าผู้วิจัยจะทดสอบในกลุ่มประชากรที่เป็นผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ แต่ยังมีข้อจำกัดในแง่ของการได้รับเซลล์ต้นกำเนิดอย่างไม่เพียงพอในอาสาสมัครบางคน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้จะช่วยเป็นแนวทางในการจัดการกับอาการปากแห้งได้ดีในอนาคต นอกจากเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้มาจากไขมันแล้ว ในการศึกษาอื่นได้มีการรายงานผลการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก โดยเป็นการศึกษานำร่อง Phase I<sup>(80)</sup> ซึ่งไม่ได้รวมอยู่ในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้ อย่างไรก็ตามยังมีข้อกังวลเกี่ยวกับการพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์มะเร็ง ซึ่งผลการศึกษายังเป็นที่ถกเถียงกันในปัจจุบัน<sup>(81)</sup> ยิ่งไปกว่านั้นมีการทดลองทางคลินิกรายงานผลการรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิด mesenchymal stromal cells (MSCs) ว่าพบภาวะลิ้มเลือดอุดตันและพังผืด ซึ่งพบได้บ่อยในการรักษาด้วย MSCs โดยผลข้างเคียงนี้ขึ้นอยู่กับฟีโนไทป์ของผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ยังมีข้อเสนอแนะให้ใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่มีการพัฒนาเซลล์ไปแล้ว (cell differentiation) เพื่อลดความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งต่อไป<sup>(82)</sup>

การศึกษานำร่องของโพรไบโอติกในรูปแบบเม็ดอม *Streptococcus salivarius* M18 พบว่าโพรไบโอติกไม่ได้มีผลต่อแบคทีเรีย ซึ่งอาจเกิดจากอาสาสมัครนั้นมีอาการปากแห้งหลังจากการได้รับการฉายรังสี จึงไม่สามารถละลายเม็ดอมและรักษาระดับโพรไบโอติกภายในช่องปากไว้ได้ อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์เครือข่ายบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างโพรไบโอติกกับแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ เช่น *Campylobacter*, *Fretibacterium*, *Selenomonas* และ *Treponema* ซึ่งนับว่าเป็นประเด็นที่น่าสนใจเพราะจนถึงปัจจุบัน มีเพียงการศึกษาเดียวเกี่ยวกับการใช้เจล Biotene oral balanced นาน 4 สัปดาห์ ในการลดการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคฟันผุ *S. mutans* และ *Lactobacilli* นอกจากนี้พบว่า OMJ และ GC สามารถลดจำนวนสายพันธุ์เชื้อราแคนดิดาได้อย่างมาก แต่จำนวนรวมของเชื้อราแคนดิดายังคงไม่เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาผลของวิธีการจัดการอาการปากแห้งรูปแบบอื่นต่อแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์

การศึกษาประเภทและรูปแบบอื่นๆ ของโพรไบโอติก เช่น *Lactobacilli* ในรูปแบบยาทางระบบ พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลายและเปลี่ยนแปลงแบคทีเรียและชุมชนเชื้อราได้<sup>(51, 83)</sup> ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลของโพรไบโอติกในแอมมูเหล่านี้จะเป็นประโยชน์ต่อไปในอนาคต

จุดแข็งของการศึกษานี้คือการรวบรวมเฉพาะการศึกษาที่มีรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นรูปแบบการทดลองที่ได้รับการยอมรับสูง ยิ่งไปกว่านั้นมีการใช้เครื่องมือของ Cochrane Collaboration ฉบับปรับปรุงใหม่ พ.ศ.2562 เพื่อประเมินอคติในการทดลองแบบสุ่ม โดยแบบประเมินนี้ได้รับการเปลี่ยนแปลงหลักเกณฑ์ในการประเมินในหลายหัวข้อ และแตกต่างจากแบบประเมินอคติก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ.2554 แบบประเมินอคติฉบับใหม่นี้มีการชี้แจงหลักเกณฑ์การประเมินที่ดีขึ้นและสามารถช่วยในการตัดสินใจในการวิจัยได้ดี นอกจากนี้ การศึกษารังสีนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอหลังการฉายรังสีค่อนข้างเหมือนกันในอาการปากแห้งของกลุ่มประชากร อย่างไรก็ตาม มีข้อจำกัดของตัวกรองในการสืบค้นโดยฐานข้อมูล Embase มีตัวกรองเฉพาะปีที่ตีพิมพ์ ในขณะที่ ฐานข้อมูล Cochrane ไม่สามารถระบุชนิดการศึกษาเป็น Randomized control trial ได้ จึงทำให้ได้จำนวนการศึกษามาก ซึ่งส่วนใหญ่เป็นบทความย่อและ Protocol สำหรับฐานข้อมูล Pubmed มีตัวกรองที่ละเอียดเจาะจงถึงรูปแบบการศึกษาและปีที่ตีพิมพ์ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบไขว้หลายการศึกษา ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่ออคติในการวิจัย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลจากการวัดผลที่แตกต่างกันในแต่ละระยะเวลาการรักษา (Period effect) และผลกระทบจากการรักษาก่อนหน้าที่มีผลต่อการรักษาถัดมา (carry over effect) การไม่สามารถเปรียบเทียบทางสถิติ (Meta-analysis) ระหว่างการศึกษาได้ เนื่องจาก

ความแตกต่างของวิธีการวัดผลและระยะเวลาของการรักษา ยิ่งไปกว่านั้นอาการปากแห้งเป็นอาการที่ขึ้นกับความรู้สึกของผู้ป่วยและส่วนใหญ่อยางานผลการประเมินด้วยตัวผู้ป่วยเอง ดังนั้นจึงทำให้เกิดอคติในการทดลองที่ไม่มียาหลอกหรือการวัดผลแบบสัจนัย

การศึกษาทางคลินิกในอนาคตควรมุ่งเป้าไปที่การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งมีทั้งการวัดแบบสัจนัยและอัตนัย นอกจากนี้ ควรกำหนดเกณฑ์คะแนนอาการปากแห้งที่เป็นมาตรฐานเพื่อที่จะสามารถเปรียบเทียบผลการศึกษาในเชิงสถิติ โดยมีการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมล่าสุดในปี พ.ศ.2564 ได้แนะนำการใช้แบบสอบถาม xerostomia questionnaire (XQ) ในการเป็นแบบทดสอบมาตรฐานในการวัดอาการปากแห้ง<sup>(84)</sup>

### สรุปผลการวิจัย

มีหลักฐานสนับสนุนประสิทธิผลของการใช้น้ำลายเทียม และการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่วางอิเล็กโทรดตำแหน่งต่อน้ำลายหน้าหู ในการลดอาการปากแห้ง เพิ่มอัตราการไหลของน้ำลาย และคุณภาพชีวิตได้ และอาจส่งผลให้มีการลดจำนวนของเชื้อก่อโรคฟันผุและเชื้อราแคนดิดาสำหรับการใช้เซลล์ต้นกำเนิดถึงแม้ว่าผลการศึกษาจะเป็นที่น่าพึงพอใจในการลดอาการปากแห้งและสร้างเซลล์ต่อน้ำลายใหม่ แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป อย่างไรก็ตาม การศึกษาโดยรวมยังมีเป็นจำนวนน้อยและมีความหลากหลายของผลิตภัณฑ์และวิธีการศึกษา จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## บรรณานุกรม

1. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: Definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022;233(9):780-6.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
3. Hospital based cancer registry 2016. Information Technology Division National Cancer Institute; 2018.
4. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A. Seom clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer *Clin Transl Oncol*. 2021;23(5):913-21.
5. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:45-51.
6. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2017;66:64-74.
7. Lorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life*. 2009;2(3):303-7.
8. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162-9.
9. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLOS Pathogens*. 2019;15(11):e1008058.
10. Lin CY, Ju SS, Chia JS, Chang CH, Chang CW. Effects of radiotherapy on salivary gland function in patients with head and neck cancers. *J Dent Sci*. 2015;10(3):253-62.
11. Möller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the

oropharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(2):173-89.

12. Baijal G KR, Agarwal JP. Radiation-induced xerostomia. *Int J Head Neck Surg.* 2012;3(2):82-6.

13. Winter C, Keimel R, Gugatschka M, Kolb D, Leitinger G. Investigation of changes in saliva in radiotherapy-induced head neck cancer patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4).

14. Kakoei S, Haghdooost AA, Rad M, Mohammadalizadeh S, Pourdamghan N. Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch Iran Med.* 2012;15(4):214-8.

15. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, Reyland ME. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(53).

16. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(1):61-9.

17. Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res.* 2015;59(1):6-19.

18. Kaae JK, Stenfeldt L, Hyrup B, Brink C, Eriksen JG. A randomized phase iii trial for alleviating radiation-induced xerostomia with chewing gum. *Radiother Oncol.* 2020;142:72-8.

19. Thomson WM, van der Putten GJ, de Baat C, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, et al. Shortening the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(3):322-7.

20. Marín C, Díaz-de-Valdés L, Conejeros C, Martínez R, Niklander S. Interventions for the treatment of xerostomia: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2021;13(2):e104-e11.

21. Hanchanale S, Adkinson L, Daniel S, Fleming M, Oxberry SG. Systematic literature review: Xerostomia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2015;23(3):881-8.

22. Chengappa RK, Narayanan VS, Khan AM, Rakaraddi MP, Puttaswamy KA.

Utility of two methodologies in the clinical assessment of oral dryness in postmenopausal women. *J Midlife Health*. 2016;7(3):114-8.

23. Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcão DP, Faber J, Zanotta P. Medication in elderly people: Its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology*. 2010;27(2):129-33.

24. Simcock R, Fallowfield L, Monson K, Solis-Trapala I, Parlour L, Langridge C, et al. Arix: A randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(3):776-83.

25. Khalid A ES, Qurban A, Atif S. Xerostomia diagnosis - a narrative review. *J Pak Dent Assoc*. 2021;31(1):49-54.

26. Lin SC, Jen YM, Chang YC, Lin CC. Assessment of xerostomia and its impact on quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy, and validation of the taiwanese version of the xerostomia questionnaire. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(2):141-8.

27. Bilal S, Doss JG, Rogers SN. The use of the fact-h&n (v4) in clinical settings within a developing country: A mixed method study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(8):1590-7.

28. Paim É, Berbert M, Zanella V, Martins V, Macagnan F. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on the salivary flow of patients with hyposalivation induced by radiotherapy in the head and neck region-a randomised clinical trial. *J Oral Rehabil*. 2019;46(12):1142-50.

29. Lee YH, Lai YH, Yueh B, Chu PY, Chen YJ, Chen SC, et al. Validation of the university of washington quality of life chinese version (uwqol-c) for head and neck cancer patients in taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(4):249-56.

30. Singer S, Wollbrück D, Wulke C, Dietz A, Klemm E, Oeken J, et al. Validation of the eortc qlq-c30 and eortc qlq-h&n35 in patients with laryngeal cancer after surgery. *Head Neck*. 2009;31(1):64-76.

31. Gomes E, Aranha AMF, Borges AH, Volpato LER. Head and neck cancer patients' quality of life: Analysis of three instruments. *J Dent (Shiraz)*. 2020;21(1):31-41.

32. Ok SM, Ho D, Lynd T, Ahn YW, Ju HM. Candida infection associated with salivary gland-a narrative review. *J Clin Med*. 2020;10(1).
33. Tarapan S, Matangkasombut O, Trachootham D, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, et al. Oral candida colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients. *Oral Dis*. 2019;25(7):1798-808.
34. de Freitas EM, Nobre SA, Pires MB, Faria RV, Batista AU, Bonan PR. Oral candida species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(4):400-4.
35. Epstein JB, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2018;174:43-57.
36. McMillan AS, Peter Tsang CS, Wong MCM, Kam AYL. Efficacy of a novel lubricating system in the management of radiotherapy-related xerostomia. *Oral Oncology*. 2006;42(8):842-8.
37. Tobias G. Modified gingival index (mgi) classification using dental selfies. *Applied Sciences*. 2020;10.
38. Manikantan K, Khode S, Sayed SI, Roe J, Nutting CM, Rhys-Evans P, et al. Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(8):724-32.
39. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the eating assessment tool (eat-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(12):919-24.
40. Huckabee ML, McIntosh T, Fuller L, Curry M, Thomas P, Walshe M, et al. The test of masticating and swallowing solids (tomass): Reliability, validity and international normative data. *Int J Lang Commun Disord*. 2018;53(1):144-56.
41. Nuchit S, Lam-Ubol A, Paemuang W, Talungchit S, Chokchaitam O, Mungkung OO, et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(6):2817-28.
42. Bozzetti F, Cotogni P. Nutritional issues in head and neck cancer patients. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(2).

43. Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):Cd012744.
44. Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga PK, Kampinga HH, de Haan G, Coppes RP. Keratinocyte growth factor prevents radiation damage to salivary glands by expansion of the stem/progenitor pool. *Stem Cells*. 2008;26(10):2595-601.
45. Taweechaisupapong S, Pesee M, Aromdee C, Laopaiboon M, Khunkitti W. Efficacy of pilocarpine lozenge for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Aust Dent J*. 2006;51(4):333-7.
46. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: Topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):Cd008934.
47. Tanigawa T, Yamashita J, Sato T, Shinohara A, Shibata R, Ueda H, et al. Efficacy and safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia. *Spec Care Dentist*. 2015;35(4):164-9.
48. Louzeiro GC, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Salum FG. Effect of photobiomodulation on salivary flow and composition, xerostomia and quality of life of patients during head and neck radiotherapy in short term follow-up: A randomized controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B*. 2020;209:111933.
49. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol*. 2015;60(2):242-55.
50. Vesty A, Gear K, Boutell S, Taylor MW, Douglas RG, Biswas K. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of oral probiotic streptococcus salivarius m18 on head and neck cancer patients post-radiotherapy: A pilot study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):13201.
51. Sanghvi U, Chhabra T, Sethuraman R. Effect of probiotics on the amount and ph of saliva in edentulous patients: A prospective study. *J Indian Prosthodont Soc*. 2018;18(3):277-81.
52. Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on

xerostomia and hyposalivation. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):57.

53. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: Non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):Cd009603.

54. Sivaramakrishnan G, Sridharan K. Electrical nerve stimulation for xerostomia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Tradit Complement Med.* 2017;7(4):409-13.

55. Salimi F, Saavedra F, Andrews B, FitzGerald J, Winter SC. Trans-cutaneous electrical nerve stimulation to treat dry mouth (xerostomia) following radiotherapy for head and neck cancer. A systematic review. *Ann Med Surg* 2021;63:102146.

56. Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Manioudaki AE, Pouloupoulos AK, Tsalikis L, Assimopoulou AN, et al. A review on xerostomia and its various management strategies: The role of advanced polymeric materials in the treatment approaches. *Polymers (Basel).* 2022;14(5).

57. Assery M. Efficacy of artificial salivary substitutes in treatment of xerostomia: A systematic review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(Suppl 1):S1-S12.

58. Grønhøj C, Jensen DH, Glovinski PV, Jensen SB, Bardow A, Oliveri RS, et al. First-in-man mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia (mesrix): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):108.

59. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. Rob 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.

60. Nair B. Clinical trial designs. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(2):193-201.

61. Higgins J. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3.* 2022.

62. Lim CY, In J. Considerations for crossover design in clinical study. *Korean J Anesthesiol.* 2021;74(4):293-9.

63. Cho JH, Chung WK, Kang W, Choi SM, Cho CK, Son CG. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med.* 2008;14(5):523-6.

64. Wong RK, Deshmukh S, Wyatt G, Sagar S, Singh AK, Sultanem K, et al. Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia: Results of rtog 0537 phase 3 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):220-7.
65. Wyatt G, Pugh SL, Wong RK, Sagar S, Singh AK, Koyfman SA, et al. Xerostomia health-related quality of life: Nrg oncology rtog 0537. *Qual Life Res.* 2016;25(9):2323-33.
66. Iovoli AJ, Ostrowski A, Rivers CI, Hermann GM, Groman A, Miller A, et al. Two- versus four-times weekly acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of radiation-induced xerostomia: A pilot study. *J Altern Complement Med.* 2020;26(4):323-8.
67. Marimuthu D, Han KM, Mohamad MSF, Azman M. Saliva substitute mouthwash in nasopharyngeal cancer survivors with xerostomia: A randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):3105-15.
68. Heydarirad G, Rezaeizadeh H, Chooapani R, Mosavat SH, Ameri A. Efficacy of a traditional persian medicine preparation for radiation-induced xerostomia: A randomized, open-label, active-controlled trial. *J Integr Med.* 2017;15(3):201-8.
69. Apperley O, Medicott N, Rich A, Hanning S, Huckabee M. 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):889-95.
70. Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, Guttenberger R. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2005;181(4):231-6.
71. Jellema AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, van der Reijden W, Leemans R, Smeele L, et al. The efficacy of xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: A pilot-study. *Radiother Oncol.* 2001;59(2):157-60.
72. Johansson G, Andersson G, Attstöm R, Edwardsson S. Oral mucous membrane flora in patients using saliva substitutes. *Gerodontology.* 2000;17(2):87-90.

73. Shahdad S, Bds M, Fds Rcsed FDS, Taylor C, Dh C, Barclay S, et al. A double-blind, crossover study of biotene oralbalance and bioextra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(4):319-26.
74. Ameri A, Heydarirad G, Rezaeizadeh H, Choopani R, Ghobadi A, Gachkar L. Evaluation of efficacy of an herbal compound on dry mouth in patients with head and neck cancers: A randomized clinical trial. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016;21(1):30-3.
75. Lam-Ubol A, Matangkasombut O, Trachootham D, Tarapan S, Sattabanasuk V, Talungchit S, et al. Efficacy of gel-based artificial saliva on candida colonization and saliva properties in xerostomic post-radiotherapy head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2021;25(4):1815-27.
76. Dincer F, Linde K. Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture--a review. *Complement Ther Med*. 2003;11(4):235-42.
77. Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e355-66.
78. Ni X, Tian T, Chen D, Liu L, Li X. Acupuncture for radiation-induced xerostomia in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1534735420980825.
79. Rajkumar K, Ramya R, Raman S. Non pharmacological management for xerostomia- a systematic review. *J Clin Diagn Res*. 2019;13.
80. Blitzer GC, Rogus-Pulia NM, Mattison RJ, Varghese T, Ganz O, Chappell R, et al. Marrow-derived autologous stromal cells for the restoration of salivary hypofunction (marsh): Study protocol for a phase 1 dose-escalation trial of patients with xerostomia after radiation therapy for head and neck cancer: Marsh: Marrow-derived autologous stromal cells for the restoration of salivary hypofunction. *Cytotherapy*. 2022;24(5):534-43.
81. Papaccio F, Paino F, Regad T, Papaccio G, Desiderio V, Tirino V. Concise review: Cancer cells, cancer stem cells, and mesenchymal stem cells: Influence in cancer

development. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2115-25.

82. Baranovskii DS, Klabukov ID, Arguchinskaya NV, Yakimova AO, Kisel AA, Yatsenko EM, et al. Adverse events, side effects and complications in mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Investig.* 2022;9:7.

83. Mundula T, Ricci F, Barbetta B, Baccini M, Amedei A. Effect of probiotics on oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2019;11(10).

84. Assas M, Wiriyakijja P, Fedele S, Porter S, R NR. Evaluating the measurement properties of patient-reported outcome measures in radiotherapy-induced xerostomia. *Oral Dis.* 2021;27(5):1097-105.



ภาคผนวก



## ภาคผนวก

## ภาคผนวก 1 แบบฟอร์ม FACT-H&amp;N

**FACT-H&N (Version 4)**

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

| <b><u>PHYSICAL WELL-BEING</u></b> |                                                                                       | <b>Not<br/>at all</b> | <b>A little<br/>bit</b> | <b>Some-<br/>what</b> | <b>Quite<br/>a bit</b> | <b>Very<br/>much</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| GP1                               | I have a lack of energy .....                                                         | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP2                               | I have nausea .....                                                                   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP3                               | Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family ..... | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP4                               | I have pain .....                                                                     | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP5                               | I am bothered by side effects of treatment .....                                      | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP6                               | I feel ill .....                                                                      | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP7                               | I am forced to spend time in bed .....                                                | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |

| <b><u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u></b> |                                                                                                                                                                                                             | <b>Not<br/>at all</b> | <b>A little<br/>bit</b> | <b>Some-<br/>what</b> | <b>Quite<br/>a bit</b> | <b>Very<br/>much</b> |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| GS1                                    | I feel close to my friends .....                                                                                                                                                                            | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS2                                    | I get emotional support from my family .....                                                                                                                                                                | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS3                                    | I get support from my friends .....                                                                                                                                                                         | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS4                                    | My family has accepted my illness .....                                                                                                                                                                     | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS5                                    | I am satisfied with family communication about my illness .....                                                                                                                                             | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS6                                    | I feel close to my partner (or the person who is my main support) .....                                                                                                                                     | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| Q1                                     | <i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i> |                       |                         |                       |                        |                      |
| GS7                                    | I am satisfied with my sex life .....                                                                                                                                                                       | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |

## FACT-H&N (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the **past 7 days**.

| <b><u>EMOTIONAL WELL-BEING</u></b> |                                                          | <b>Not<br/>at all</b> | <b>A little<br/>bit</b> | <b>Some-<br/>what</b> | <b>Quite<br/>a bit</b> | <b>Very<br/>much</b> |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| GE1                                | I feel sad .....                                         | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE2                                | I am satisfied with how I am coping with my illness..... | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE3                                | I am losing hope in the fight against my illness .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE4                                | I feel nervous.....                                      | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE5                                | I worry about dying.....                                 | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE6                                | I worry that my condition will get worse .....           | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |

| <b><u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u></b> |                                                         | <b>Not<br/>at all</b> | <b>A little<br/>bit</b> | <b>Some-<br/>what</b> | <b>Quite<br/>a bit</b> | <b>Very<br/>much</b> |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| GF1                                 | I am able to work (include work at home) .....          | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF2                                 | My work (include work at home) is fulfilling.....       | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF3                                 | I am able to enjoy life.....                            | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF4                                 | I have accepted my illness.....                         | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF5                                 | I am sleeping well .....                                | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF6                                 | I am enjoying the things I usually do for fun .....     | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF7                                 | I am content with the quality of my life right now..... | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |

### FACT-H&N (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

| <u>ADDITIONAL CONCERNS</u> |                                                    | Not at<br>all | A little<br>bit | Some-<br>what | Quite<br>a bit | Very<br>much |
|----------------------------|----------------------------------------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|--------------|
| H&N1                       | I am able to eat the foods that I like .....       | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N2                       | My mouth is dry .....                              | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N3                       | I have trouble breathing .....                     | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N4                       | My voice has its usual quality and strength .....  | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N5                       | I am able to eat as much food as I want .....      | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N6                       | I am unhappy with how my face and neck look.....   | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N7                       | I can swallow naturally and easily .....           | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N8                       | I smoke cigarettes or other tobacco products ..... | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N9                       | I drink alcohol (e.g. beer, wine, etc.).....       | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N10                      | I am able to communicate with others .....         | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N11                      | I can eat solid foods.....                         | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |
| H&N12                      | I have pain in my mouth, throat or neck .....      | 0             | 1               | 2             | 3              | 4            |

FACT H&N คะแนน 0 คือ ไม่ใช่เลย และ 4 คือใช่ที่สุด ผู้ที่ได้คะแนนสูงแปลว่าคุณภาพชีวิตดี

## ภาคผนวก 2 แบบฟอร์ม UW-QOL

### University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL v4.1)

---

*This questionnaire asks about your health and quality of life **over the past seven days**. Please answer all of the questions by ticking one box for each question.*

---

1. **Pain.** (Tick one box: ☒ )
 

|                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I have no pain.                                                              | (100) |
| There is mild pain not needing medication.                                   | (75)  |
| I have moderate pain - requires regular medication (e.g. paracetamol).       | (50)  |
| I have severe pain controlled only by prescription medicine (e.g. morphine). | (25)  |
| I have severe pain, not controlled by medication.                            | (0)   |
  
2. **Appearance.** (Tick one box: ☒ )
 

|                                                                               |       |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
| There is no change in my appearance.                                          | (100) |
| The change in my appearance is minor.                                         | (75)  |
| My appearance bothers me but I remain active.                                 | (50)  |
| I feel significantly disfigured and limit my activities due to my appearance. | (25)  |
| I cannot be with people due to my appearance.                                 | (0)   |
  
3. **Activity.** (Tick one box: ☒ )
 

|                                                                               |       |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I am as active as I have ever been.                                           | (100) |
| There are times when I can't keep up my old pace, but not often.              | (75)  |
| I am often tired and have slowed down my activities although I still get out. | (50)  |
| I don't go out because I don't have the strength.                             | (25)  |
| I am usually in bed or chair and don't leave home.                            | (0)   |
  
4. **Recreation.** (Tick one box: ☒ )
 

|                                                                                   |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| There are no limitations to recreation at home or away from home.                 | (100) |
| There are a few things I can't do but I still get out and enjoy life.             | (75)  |
| There are many times when I wish I could get out more, but I'm not up to it.      | (50)  |
| There are severe limitations to what I can do, mostly I stay at home and watch TV | (25)  |
| I can't do anything enjoyable.                                                    | (0)   |
  
5. **Swallowing.** (Tick one box: ☒ )
 

|                                                                      |       |
|----------------------------------------------------------------------|-------|
| I can swallow as well as ever.                                       | (100) |
| I cannot swallow certain solid foods.                                | (70)  |
| I can only swallow liquid food.                                      | (30)  |
| I cannot swallow because it "goes down the wrong way" and chokes me. | (0)   |
  
6. **Chewing.** (Tick one box: ☒ )
 

|                                                   |       |
|---------------------------------------------------|-------|
| I can chew as well as ever.                       | (100) |
| I can eat soft solids but cannot chew some foods. | (50)  |
| I cannot even chew soft solids.                   | (0)   |

7. **Speech.** (Tick one box: ☒ )

- My speech is the same as always. (100)  
 I have difficulty saying some words but I can be understood over the phone. (70)  
 Only my family and friends can understand me. (30)  
 I cannot be understood. (0)

8. **Shoulder.** (Tick one box: ☒ )

- I have no problem with my shoulder. (100)  
 My shoulder is stiff but it has not affected my activity or strength. (70)  
 Pain or weakness in my shoulder has caused me to change my work / hobbies. (30)  
 I cannot work or do my hobbies due to problems with my shoulder. (0)

9. **Taste.** (Tick one box: ☒ )

- I can taste food normally. (100)  
 I can taste most foods normally. (70)  
 I can taste some foods. (30)  
 I cannot taste any foods. (0)

10. **Saliva.** (Tick one box: ☒ )

- I have too much saliva (100)  
 My saliva is of normal consistency (100)  
 I have less saliva than normal, but it is enough. (70)  
 I have too little saliva. (30)  
 I have no saliva. (0)

11. **Mood.** (Tick one box: ☒ )

- My mood is excellent and unaffected by my cancer. (100)  
 My mood is generally good and only occasionally affected by my cancer. (75)  
 I am neither in a good mood nor depressed about my cancer. (50)  
 I am somewhat depressed about my cancer. (25)  
 I am extremely depressed about my cancer. (0)

12. **Anxiety.** (Tick one box: ☒ )

- I am not anxious about my cancer. (100)  
 I am a little anxious about my cancer. (70)  
 I am anxious about my cancer. (30)  
 I am very anxious about my cancer. (0)

---

Which issues have been the most important to you during the past 7 days?

Tick ☒ up to 3 boxes.

|            |            |         |
|------------|------------|---------|
| Pain       | Swallowing | Taste   |
| Appearance | Chewing    | Saliva  |
| Activity   | Speech     | Mood    |
| Recreation | Shoulder   | Anxiety |

13. **Intimacy.** (Tick one box: ☒ )

- |                                                                             |       |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------|
| I have no problem with intimacy as a result of my cancer                    | (100) |
| I have problems with intimacy but it does not bother me very much           | (70)  |
| I have problems with my intimacy and this causes me some concern            | (30)  |
| I have major problems with intimacy and this causes me considerable concern | (0)   |

14. **Fear of cancer recurrence.** (Tick one box: ☒ )

- |                                                                                |       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I have no fear of recurrence                                                   | (100) |
| I have a little fear, with occasional thoughts but they don't really bother me | (75)  |
| I am sometimes having fearful thoughts but I can usually manage these          | (50)  |
| I get a lot of fears of recurrence and these can really preoccupy my thoughts  | (25)  |
| I am fearful all the time that my cancer might return and I struggle with this | (0)   |

Which of these issues have been important to you during the past 7 days? Tick ☒ **up to 2 boxes.**

Intimacy ☐

Fear of Recurrence ☐

### GENERAL QUESTIONS

**Compared to the month before you developed cancer**, how would you rate your health-related quality of life? (Tick one box: ☒ )

- |                 |       |
|-----------------|-------|
| Much better     | (100) |
| Somewhat better | (75)  |
| About the same  | (50)  |
| Somewhat worse  | (25)  |
| Much worse      | (0)   |

In general, would you say your **health-related quality of life** during the past 7 days has been: (Tick one box: ☒ )

- |             |       |
|-------------|-------|
| Outstanding | (100) |
| Very good   | (80)  |
| Good        | (60)  |
| Fair        | (40)  |
| Poor        | (20)  |
| Very poor   | (0)   |

Overall quality of life includes not only physical and mental health, but also many other factors, such as family, friends, spirituality, or personal leisure activities that are important to your enjoyment of life. Considering everything in your life that contributes to your personal well-being, rate your **overall quality of life** during the past 7 days. (Tick one box: ☒ )

- |             |       |
|-------------|-------|
| Outstanding | (100) |
| Very good   | (80)  |
| Good        | (60)  |
| Fair        | (40)  |
| Poor        | (20)  |
| Very poor   | (0)   |

Please describe any other issues (medical or nonmedical) that are important to your quality of life and have not been adequately addressed by our questions (you may attach additional sheets if needed).

UW-QOL ช่วงคะแนน 0-100 โดยคะแนนสูงคือมีคุณภาพชีวิตดี

## ภาคผนวก 3 แบบฟอร์ม EORTC QLQ-C30

**EORTC QLQ-C30 (version 3)**

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year):

31

|                                                                                                          | Not at<br>All | A<br>Little | Quite<br>a Bit | Very<br>Much |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|----------------|--------------|
| 1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase? | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?                                                    | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?                              | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?                                                 | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?                         | 1             | 2           | 3              | 4            |

**During the past week:**

|                                                                                | Not at<br>All | A<br>Little | Quite<br>a Bit | Very<br>Much |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|----------------|--------------|
| 6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?       | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities? | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 8. Were you short of breath?                                                   | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 9. Have you had pain?                                                          | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 10. Did you need to rest?                                                      | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 11. Have you had trouble sleeping?                                             | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 12. Have you felt weak?                                                        | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 13. Have you lacked appetite?                                                  | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 14. Have you felt nauseated?                                                   | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 15. Have you vomited?                                                          | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 16. Have you been constipated?                                                 | 1             | 2           | 3              | 4            |

**During the past week:**

| During the past week:                                                                                    | Not at All | A Little | Quite a Bit | Very Much |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|-------------|-----------|
| 17. Have you had diarrhea?                                                                               | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 18. Were you tired?                                                                                      | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 19. Did pain interfere with your daily activities?                                                       | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television? | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 21. Did you feel tense?                                                                                  | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 22. Did you worry?                                                                                       | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 23. Did you feel irritable?                                                                              | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 24. Did you feel depressed?                                                                              | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 25. Have you had difficulty remembering things?                                                          | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?            | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?      | 1          | 2        | 3           | 4         |
| 28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?                  | 1          | 2        | 3           | 4         |

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

|           |   |   |   |   |   |           |
|-----------|---|---|---|---|---|-----------|
| 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7         |
| Very poor |   |   |   |   |   | Excellent |

EORTC QLQ-30 ช่วงคะแนน 0-100 โดยคะแนนสูงคือมีคุณภาพชีวิตดี

## ภาคผนวก 4 แบบฟอร์ม EORTC QLQ-H&amp;N35 (Revised version)

**EORTC QLQ – H&N43**

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

| <b>During the past week:</b>                                                           | <b>Not at<br/>All</b> | <b>A<br/>Little</b> | <b>Quite<br/>a Bit</b> | <b>Very<br/>Much</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|----------------------|
| 31. Have you had pain in your mouth?                                                   | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 32. Have you had pain in your jaw?                                                     | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 33. Have you had soreness in your mouth?                                               | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 34. Have you had pain in your throat?                                                  | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 35. Have you had problems swallowing liquids?                                          | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 36. Have you had problems swallowing pureed food?                                      | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 37. Have you had problems swallowing solid food?                                       | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 38. Have you choked when swallowing?                                                   | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 39. Have you had problems with your teeth?                                             | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 40. Have you had problems because of losing some teeth?                                | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 41. Have you had problems opening your mouth wide?                                     | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 42. Have you had a dry mouth?                                                          | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 43. Have you had sticky saliva?                                                        | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 44. Have you had problems with your sense of smell?                                    | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 45. Have you had problems with your sense of taste?                                    | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 46. Have you had problems with coughing?                                               | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 47. Have you had problems with hoarseness?                                             | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 48. Have you had problems with your appearance?                                        | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 49. Have you felt less physically attractive as a result of your disease or treatment? | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |

EORTC QLQ-H&N43 (updated EORTC QLQ-H&N35) ช่วงคะแนน 0-100 โดยคะแนนสูงคือมี  
คุณภาพชีวิตดี

**During the past week:**

|                                                                   | <b>Not at<br/>All</b> | <b>A<br/>Little</b> | <b>Quite<br/>a Bit</b> | <b>Very<br/>Much</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|----------------------|
| 50. Have you felt dissatisfied with your body?                    | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 51. Have you had problems eating?                                 | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 52. Have you had problems eating in front of your family?         | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 53. Have you had problems eating in front of other people?        | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 54. Have you had problems enjoying your meals?                    | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 55. Have you had problems talking to other people?                | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 56. Have you had problems talking on the telephone?               | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 57. Have you had problems talking in a noisy environment?         | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 58. Have you had problems speaking clearly?                       | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 59. Have you had problems going out in public?                    | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 60. Have you felt less interest in sex?                           | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 61. Have you felt less sexual enjoyment?                          | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 62. Have you had problems raising your arm or moving it sideways? | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 63. Have you had pain in your shoulder?                           | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 64. Have you had swelling in your neck?                           | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 65. Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?                 | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 66. Have you had a rash?                                          | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 67. Has your skin changed colour?                                 | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 68. Have you worried that your weight is too low?                 | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 69. Have you worried about the results of examinations and tests? | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 70. Have you worried about your health in the future?             | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 71. Have you had problems with wounds healing?                    | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 72. Have you had tingling or numbness in your hands or feet?      | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |
| 73. Have you had problems chewing?                                | 1                     | 2                   | 3                      | 4                    |

EORTC QLQ-H&N43 (updated EORTC QLQ-H&N35) ช่วงคะแนน 0-100 โดยคะแนนสูงคือมี  
คุณภาพชีวิตดี

### ภาคผนวก 5 แบบฟอร์ม General Oral Health Assessment Index (GOHAI)

- 1.How often did you limit the kinds or amounts of food you eat because of problems with your teeth or denture ?
- 2.How often did you have trouble biting or chewing any kinds of food, such as a firm meat or apples?
- 3.How often were you able to swallow comfortably?
- 4.How often have your teeth or dentures prevented you from speaking the way you wanted?
- 5.How often were you able to eat anything without feeling discomfort?
- 6.How often did you limit contacts with people because of the condition of your teeth or dentures?
- 7.How often were you pleased or happy with the appearance of your teeth, gums or dentures?
- 8.How often did you use medication to relieve pain or discomfort around your mouth?
- 9.How often were you worried or concerned about the problems with your teeth, gums or dentures?
- 10.How often did you feel nervous or self-conscious because of problems with your teeth, gums or dentures?
- 11.How often did you feel uncomfortable eating in front of people because of problems with your teeth or dentures?
- 12.How often were your teeth or gums sensitive to hot, cold or sweet foods?

ช่วงคะแนน 12-60 โดยคะแนนสูงคือมีสุขภาพช่องปากดี

## ภาคผนวก 6 แบบฟอร์ม Eating Assessment Tool (EAT-10)

## EATING ASSESSMENT TOOL (EAT-10)

Date: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ MR#: \_\_\_\_\_

Height: \_\_\_\_\_ Weight: \_\_\_\_\_

Please briefly describe your swallowing problem.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Please list any swallowing tests you have had, including where, when, and the results.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

To what extent are the following scenarios problematic for you?

| Circle the appropriate response                                          | 0 = No problem 4 = Severe problem |   |   |   |   |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|---|---|---|
| 1. My swallowing problem has caused me to lose weight.                   | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. My swallowing problem interferes with my ability to go out for meals. | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Swallowing liquids takes extra effort.                                | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Swallowing solids takes extra effort.                                 | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Swallowing pills takes extra effort.                                  | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Swallowing is painful.                                                | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. The pleasure of eating is affected by my swallowing.                  | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. When I swallow food sticks in my throat.                              | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. I cough when I eat.                                                   | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Swallowing is stressful.                                             | 0                                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| <b>Total EAT-10:</b>                                                     |                                   |   |   |   |   |

EAT-10 กำหนดคะแนน 0-4 โดย 0 คือไม่มีปัญหา และ 4 คือมีปัญหารุนแรง

ภาคผนวก 7 แบบฟอร์ม Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)



# Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SA)

**History:** Boxes 1 - 4 are designed to be completed by the patient.  
[Boxes 1-4 are referred to as the PG-SA Short Form (SF)]

## 1. Weight (See Worksheet 1)

In summary of my current and recent weight:

I currently weigh about \_\_\_\_\_ kg  
I am about \_\_\_\_\_ cm tall

One month ago I weighed about \_\_\_\_\_ kg  
Six months ago I weighed about \_\_\_\_\_ kg

(During the past two weeks my weight has:

☐ decreased (1)    ☐ not changed (0)    ☐ increased (0)

**Box 1** ☐

## 2. Food Intake:

As compared to my normal intake, I would rate my food intake during the past month as

☐ unchanged (0)  
☐ more than usual (0)  
☐ less than usual (1)

I am now taking

☐ normal food but less than normal amount (1)  
☐ little solid food (2)  
☐ only liquids (3)  
☐ only nutritional supplements (3)  
☐ very little of anything (4)  
☐ only tube feedings or only nutrition by vein (0) **Box 2** ☐

## 3. Symptoms:

I have had the following problems that have kept me from eating enough during the past two weeks (check all that apply)

☐ no problems eating (0)    ☐ vomiting (3)  
☐ no appetite, just did not feel like eating (3)    ☐ nausea (1)  
☐ constipation (1)    ☐ dry mouth (1)  
☐ mouth sores (2)    ☐ smells bother me (1)  
☐ things taste funny or have no taste (1)    ☐ feel full quickly (1)  
☐ problems swallowing (2)    ☐ fatigue (1)  
☐ pain; where? (3)    ☐ other (1)\*

☐ \*\*Examples: depression, money, or dental problems **Box 3** ☐

## 4. Activities and Function:

Over the past month, I would generally rate my activity as:

☐ normal with no limitations (0)  
☐ not my normal self, but able to be up and about with fairly normal activities (1)  
☐ not feeling up to most things, but in bed or chair less than half the day (2)  
☐ able to do little activity and spend most of the day in bed or chair (3)  
☐ pretty much bed ridden, rarely out of bed (3)

**Box 4** ☐

**The remainder of this form is to be completed by your doctor, nurse, dietitian, or therapist. Thank you.**

©FD 2005, 2006, 2015 v3.22.15  
email: [faithottervmdphd@aol.com](mailto:faithottervmdphd@aol.com) or [info@pgt-global.org](mailto:info@pgt-global.org)

## Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SA)

**Worksheet 1 – Scoring Weight Loss**

To determine score, use 1-month weight data available. Use 6-month data only if there is no 1-month weight data. Use points below to score weight change and add one extra point if patient has less weight during the past 2 weeks. Enter total point score in Box 1 of PG-SA form.

| Weight loss in 1 month | Points | Weight loss in 6 months | Points |
|------------------------|--------|-------------------------|--------|
| 10% or greater         | 3      | 20% or greater          | 3      |
| 5-9.9%                 | 2      | 10-19.9%                | 2      |
| 3-4.9%                 | 1      | 6-9.9%                  | 1      |
| 2-2.9%                 | 1      | 2-5.9%                  | 1      |
| 0-1.9%                 | 0      | 0-1.9%                  | 0      |

**Box 1** ☐

**Additive Score of Boxes 1-4 (See Side 1)** ☐

## Worksheet 2 – Disease and its relation to nutritional requirements:

Score is derived by adding 1 point for each of the following conditions:

☐ Cancer    ☐ Presence of decubitus, open wound or fistula  
☐ AIDS    ☐ Presence of trauma  
☐ Pulmonary or cardiac cachexia    ☐ Age greater than 65  
☐ Chronic renal insufficiency  
☐ Other relevant diagnoses (specify) \_\_\_\_\_

Primary disease staging (circle if known or appropriate) I II III IV Other \_\_\_\_\_

**Numerical score from Worksheet 2** ☐

## Worksheet 3 – Metabolic Demand

Score for metabolic stress is determined by a number of variables known to increase protein & caloric needs. **Note:** Score fever intensity & duration, whichever is greater. The score is additive so that a patient who has a fever of 38.8°C (3 points) for less than 1 point) and who is on 10 mg of prednisone chemically (2 points) would have an additive score for this section of 5 points.

| Stress          | none (0)           | low (1)                              | moderate (2)                          | high (3)                             |
|-----------------|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Fever           | no fever           | < 37.2 & < 38.3                      | > 38.3 & < 38.8                       | > 38.8 °C                            |
| Corticosteroids | no corticosteroids | < 72 hours                           | 72 hours                              | > 72 hours                           |
|                 |                    | low dose                             | moderate dose                         | high dose                            |
|                 |                    | (≤ 10 mg prednisone equivalents/day) | (10-30 mg prednisone equivalents/day) | (≥ 30 mg prednisone equivalents/day) |

**Numerical score from Worksheet 3** ☐

## Worksheet 4 – Physical Exam

Exam includes a subjective evaluation of aspects of body composition: fat, muscle, & fluid. Since this is subjective, each aspect of the exam is rated for degree. Muscle deficit/excess points: more than fat deficit/excess. Fat deficit/excess points: more than muscle deficit/excess. Fluid deficit/excess points: more than fat deficit/excess. Definition of categories: 0 = no abnormality, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe. Rating in these categories is not additive but is used to clinically assess the degree of deficit (or presence of excess fluid).

| Muscle Status                                   | fat Status               | fluid Status |
|-------------------------------------------------|--------------------------|--------------|
| simplex (temporoparietal)                       | orbital fat pads         | ankle edema  |
| clavicles (pectoralis & deltoids)               | triceps skin fold        | scars        |
| shoulders (deltoids)                            | fat overlying lower ribs | metes        |
| intestines/muscles                              | 0 1+ 2+ 3+               | 0 1+ 2+ 3+   |
| scapula (latissimus dorsi, trapezius, deltoids) | 0 1+ 2+ 3+               | 0 1+ 2+ 3+   |
| thigh (quadriceps)                              | 0 1+ 2+ 3+               | 0 1+ 2+ 3+   |
| cell (gastrocnemius)                            | 0 1+ 2+ 3+               | 0 1+ 2+ 3+   |
| Globulomuscle status rating                     | 0 1+ 2+ 3+               | 0 1+ 2+ 3+   |

**Numerical score from Worksheet 4** ☐

**Total PG-SA Score (Total numerical score of A+B+C+D)** ☐

**Global PG-SA Category Rating (Stage A, Stage B or Stage C)** ☐

## Worksheet 5 – PG-SA Global Assessment Categories

| Category               | Score                      | Score                      |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Weight                 | No weight loss             | No weight loss             |
| Nutrient intake        | 0-10% less than usual      | 0-10% less than usual      |
| Nutrition Intervention | No intervention            | No intervention            |
| Feeding                | No deficit or fluid excess | No deficit or fluid excess |
| Physical Exam          | No deficit or fluid excess | No deficit or fluid excess |

**Nutritional Tringe Recommendations:** Additive score is used to define specific nutritional interventions including protein & fluid therapy, enteral/parenteral nutrition, and appropriate nutrient intervention (fluid, nutritional supplements, enteral, or parenteral).

**Tringe based on PG-SA point score:**

0-1 No intervention required at this time. Re-assess on routine and regular basis during treatment.

2-3 Patient & family education (30 mg) and lab values as appropriate.

4-5 Indicated by symptom rating (30 mg) and lab values as appropriate.

6-7 Requires intervention by dietitian, in conjunction with nurse or physician as indicated by symptoms (30 mg).

8-9 Indicates a critical need for improved symptom management and/or nutritional intervention system.

**email:** [faithottervmdphd@aol.com](mailto:faithottervmdphd@aol.com) or [info@pgt-global.org](mailto:info@pgt-global.org)

คะแนนอยู่ในช่วง 0 ถึง 1 ไม่ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม คะแนนในช่วง 2 ถึง 3 ต้องมีการให้ความรู้แก่ครอบครัว คะแนนในช่วง 4 ถึง 8 ต้องได้รับคำแนะนำจากนักโภชนาการ และคะแนนมากกว่าเท่ากับ 9 ต้องได้รับการรักษาเร่งด่วน

## ภาคผนวก 8 แบบกรอกข้อมูลของ Cochrane สำหรับการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม

No single form will be appropriate for all reviews. This form should be used as a starting point for to consider the information you need to collect for your review, and design your own form accordingly. Sections can be expanded and added, and irrelevant sections should be removed. Information included should be comprehensive, for use in the text of your review, 'Characteristics of included studies' table, risk of bias assessment, and statistical analysis.

Notes on using a data collection form:

-Record any missing information as unclear or not described, to make it clear that the information was not found in the study report(s), not that you forgot to extract it.

-Include any instructions and decision rules on the data collection form, or in an accompanying document. It is important to practice using the form and give training to any other authors using the form.

-The form fields in the document allow the form to be completed while locked for editing, or can be deleted.

|               |
|---------------|
| <b>Notes:</b> |
|---------------|

### General Information

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| <b>Study ID</b><br>(e.g. author name, year)                     |  |
| <b>Form completed by</b>                                        |  |
| <b>Study author contact details</b>                             |  |
| <b>Publication type</b><br>(e.g. full report, abstract, letter) |  |
| <b>List of included publications</b>                            |  |
| <b>Notes:</b>                                                   |  |

Characteristics of included studies  
Methods

|                                                                           | Descriptions as stated in report/paper | Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other) |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Aim of study</b> (e.g. efficacy, equivalence, pragmatic)               |                                        |                                                     |
| <b>Design</b> (e.g. parallel, crossover, cluster)                         |                                        |                                                     |
| <b>Unit of allocation</b> (by individuals, cluster/ groups or body parts) |                                        |                                                     |
| <b>Start &amp; end dates</b>                                              |                                        |                                                     |
| <b>Total study duration</b>                                               |                                        |                                                     |
| <b>Study funding sources</b> (including role of funders)                  |                                        |                                                     |
| <b>Possible conflicts of interest</b> (for study authors)                 |                                        |                                                     |
| <b>Notes:</b>                                                             |                                        |                                                     |

Participants

|                                                                                                      | <b>Description</b><br>Include comparative information for each intervention or comparison group if available |              | Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Population description</b> (Company/companies; occupation)                                        |                                                                                                              |              |                                                     |
| <b>Setting</b> (including location (city, state, country) and social context)                        |                                                                                                              |              |                                                     |
| <b>Inclusion criteria</b>                                                                            |                                                                                                              |              |                                                     |
| <b>Exclusion criteria</b>                                                                            |                                                                                                              |              |                                                     |
| <b>Method of recruitment of participants</b> (e.g. phone, mail, clinic patients, voluntary)          |                                                                                                              |              |                                                     |
| <b>Total no. randomised</b>                                                                          |                                                                                                              |              |                                                     |
| <b>Clusters</b> (if applicable, no., type, no. people per cluster)                                   |                                                                                                              |              |                                                     |
| <b>No. randomised per group</b> (specify whether no. people or clusters)                             | Group 1 name                                                                                                 | Group 2 name |                                                     |
| <b>No. missing</b> (if overall, e.g. exclusions & withdrawals, whether or not missing from analysis) |                                                                                                              |              |                                                     |
| <b>Reasons missing</b>                                                                               |                                                                                                              |              |                                                     |

|                                                                                                          |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| <b>No. missing</b><br>(if by group, e.g. exclusions & withdrawals, whether or not missing from analysis) |  |  |  |
| <b>Reasons missing</b>                                                                                   |  |  |  |
| <b>No. participants moved from one group to another</b>                                                  |  |  |  |
| <b>Reasons moved</b>                                                                                     |  |  |  |
| <b>Baseline imbalances</b>                                                                               |  |  |  |
| <b>Age</b>                                                                                               |  |  |  |
| <b>Sex (proportion male)</b>                                                                             |  |  |  |
| <b>Race/Ethnicity</b>                                                                                    |  |  |  |
| <b>Other relevant sociodemographics</b>                                                                  |  |  |  |
| <b>Subgroups measured (eg split by age or sex)</b>                                                       |  |  |  |
| <b>Subgroups reported</b>                                                                                |  |  |  |
| <b>Notes:</b>                                                                                            |  |  |  |

Risk of Bias assessment  
See [Chapter 8](#) of the Cochrane Handbook

| Domain                                                              | Risk of bias<br>Low High Unclear                                           | Support for judgement<br>(include direct quotes where available with explanatory comments) | Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other) |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Random sequence generation</b><br>(selection bias)               | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |                                                                                            |                                                     |
| <b>Allocation concealment</b><br>(selection bias)                   | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |                                                                                            |                                                     |
| <b>Blinding of participants and personnel</b><br>(performance bias) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Outcome group: All/                                                                        |                                                     |

|                                                           |                                                                            |                     |  |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|--|
| (if separate judgement by outcome(s) required)            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Outcome group:      |  |
| <b>Blinding of outcome assessment</b><br>(detection bias) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Outcome group: All/ |  |
| (if separate judgement by outcome(s) required)            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Outcome group:      |  |
| <b>Incomplete outcome data</b><br>(attrition bias)        | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Outcome group: All/ |  |
| (if separate judgement by outcome(s) required)            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Outcome group:      |  |
| <b>Selective outcome reporting?</b><br>(reporting bias)   | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |                     |  |
| <b>Other bias</b>                                         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |                     |  |
| <b>Notes:</b>                                             |                                                                            |                     |  |

Intervention groups  
Copy and paste table for each intervention and comparison group  
Intervention Group 1

|                                                                                  | Description as stated in report/paper | Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other) |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Group name</b><br>(from paper or abbreviation)                                |                                       |                                                     |
| <b>Theoretical basis</b> (include key references)                                |                                       |                                                     |
| <b>Description</b> (include sufficient detail for replication, e.g. components)  |                                       |                                                     |
| <b>Duration of treatment period</b>                                              |                                       |                                                     |
| <b>Timing</b> (e.g. frequency, duration of each episode)                         |                                       |                                                     |
| <b>Delivery</b> (e.g. type of pedometer, medium, intensity, fidelity)            |                                       |                                                     |
| <b>Providers</b><br>(e.g. no., profession, training, ethnicity etc. if relevant) |                                       |                                                     |

|                                                                                                        |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <b>Co-interventions</b>                                                                                |  |  |
| <b>Economic information</b><br>(e.g. pedometer cost, changes in other costs as result of intervention) |  |  |
| <b>Resource requirements</b><br>(e.g. staff numbers, equipment)                                        |  |  |
| <b>Integrity of delivery</b>                                                                           |  |  |
| <b>Compliance</b>                                                                                      |  |  |
| <b>Notes:</b>                                                                                          |  |  |

Data and analysis  
Copy and paste the appropriate table for each outcome, as required.

Dichotomous outcome

|                                                                                    | Description as stated in report/paper |                                                                       | Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other) |              |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|
| <b>Outcome definition</b> (with diagnostic criteria if relevant)                   |                                       |                                                                       |                                                     |              |
| <b>Person measuring/reporting</b>                                                  |                                       |                                                                       |                                                     |              |
| <b>Unit of measurement</b> (if relevant)                                           |                                       |                                                                       |                                                     |              |
| <b>Scales: upper and lower limits</b> (indicate whether high or low score is good) |                                       |                                                                       |                                                     |              |
| <b>Is outcome/tool validated?</b>                                                  | <input type="checkbox"/><br>Yes       | <input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |                                                     |              |
| <b>Imputation of missing data</b> (e.g. assumptions made for ITT analysis)         |                                       |                                                                       |                                                     |              |
| <b>Power</b> (e.g. power & sample size calculation, level of power achieved)       |                                       |                                                                       |                                                     |              |
| <b>Results</b>                                                                     | <b>Intervention</b>                   |                                                                       | <b>Comparison</b>                                   |              |
|                                                                                    | No. with event                        | No. measured                                                          | No. with event                                      | No. measured |

|                                                                                                |                                 |                                                                       |  |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| (time point or subgroup, copy rows as needed)                                                  |                                 |                                                                       |  |  |  |
| <b>Time points measured but not reported</b>                                                   |                                 |                                                                       |  |  |  |
| <b>Any other results reported</b><br>(e.g. odds ratio, risk difference, CI or P value)         |                                 |                                                                       |  |  |  |
| <b>Unit of analysis</b> (by individuals, cluster/groups or body parts)                         |                                 |                                                                       |  |  |  |
| <b>Statistical methods used and appropriateness of these</b> (e.g. adjustment for correlation) |                                 |                                                                       |  |  |  |
| <b>Reanalysis required?</b><br>(specify)                                                       | <input type="checkbox"/><br>Yes | <input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |  |  |  |
| <b>Reanalysis possible?</b>                                                                    | <input type="checkbox"/><br>Yes | <input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |  |  |  |
| <b>Reanalysed results</b>                                                                      |                                 |                                                                       |  |  |  |
| <b>Notes:</b>                                                                                  |                                 |                                                                       |  |  |  |

Continuous outcome

|                                                                                    | Description as stated in report/paper                                                                    | Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other) |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Outcome definition</b> (with diagnostic criteria if relevant)                   |                                                                                                          |                                                     |
| <b>Person measuring/reporting</b>                                                  |                                                                                                          |                                                     |
| <b>Unit of measurement</b> (if relevant)                                           |                                                                                                          |                                                     |
| <b>Scales: upper and lower limits</b> (indicate whether high or low score is good) |                                                                                                          |                                                     |
| <b>Is outcome/tool validated?</b>                                                  | <input type="checkbox"/><br>Yes<br><input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |                                                     |
| <b>Minimally important difference</b>                                              |                                                                                                          |                                                     |
| <b>Imputation of missing data</b> (e.g. assumptions made for ITT analysis)         |                                                                                                          |                                                     |
| <b>Power</b> (e.g. power & sample size calculation, level of power achieved)       |                                                                                                          |                                                     |

|                                                                                                   |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|--|
| <b>Post-intervention or change from baseline?</b>                                                 |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |
| <b>Results</b>                                                                                    | <b>Intervention</b> |                                 |                                                                       | <b>Comparison</b> |                                 |                  |  |
|                                                                                                   | Mean                | SD (or other variance, specify) | No. participants                                                      | Mean              | SD (or other variance, specify) | No. participants |  |
| (time point or subgroup, copy rows as needed)                                                     |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |
| <b>Time points measured but not reported</b>                                                      |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |
| <b>Any other results reported</b><br>(e.g. mean difference, CI, P value)                          |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |
| <b>Unit of analysis</b> (by individuals, cluster/groups or body parts)                            |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |
| <b>Statistical methods used and appropriateness of these</b><br>(e.g. adjustment for correlation) |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |
| <b>Reanalysis required?</b><br>(specify)                                                          |                     | <input type="checkbox"/><br>Yes | <input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |                   |                                 |                  |  |
| <b>Reanalysis possible?</b>                                                                       |                     | <input type="checkbox"/><br>Yes | <input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |                   |                                 |                  |  |
| <b>Reanalysed results</b>                                                                         |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |
| <b>Notes:</b>                                                                                     |                     |                                 |                                                                       |                   |                                 |                  |  |

Other outcome type

|                                                                                    |                                                                                                          |                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                                    | <b>Description as stated in report/paper</b>                                                             | <b>Location in text or source</b> (pg & ¶/fig/table/other) |
| <b>Outcome definition</b> (with diagnostic criteria if relevant)                   |                                                                                                          |                                                            |
| <b>Person measuring/reporting</b>                                                  |                                                                                                          |                                                            |
| <b>Unit of measurement</b> (if relevant)                                           |                                                                                                          |                                                            |
| <b>Scales: upper and lower limits</b> (indicate whether high or low score is good) |                                                                                                          |                                                            |
| <b>Is outcome/tool validated?</b>                                                  | <input type="checkbox"/><br>Yes<br><input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |                                                            |

|                                                                                                   |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|--|
| <b>Imputation of missing data</b><br>(e.g. assumptions made for ITT analysis)                     |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
| <b>Power</b> (e.g. power & sample size calculation, level of power achieved)                      |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
| <b>Results</b>                                                                                    | Intervention result             | SE (or other variance)                                                | Control result         | SE (or other variance) |  |
| (time point or subgroup, copy rows as needed)                                                     |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
|                                                                                                   | Overall results                 |                                                                       | SE (or other variance) |                        |  |
| (time point or subgroup, copy rows as needed)                                                     |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
| <b>Time points measured but not reported</b>                                                      |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
| <b>Any other results reported</b><br>(e.g. mean difference, CI, P value)                          |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
| <b>Unit of analysis</b> (by individuals, cluster/groups or body parts)                            |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
| <b>Statistical methods used and appropriateness of these</b><br>(e.g. adjustment for correlation) |                                 |                                                                       |                        |                        |  |
| <b>Reanalysis required?</b><br>(specify)                                                          | <input type="checkbox"/><br>Yes | <input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |                        |                        |  |
| <b>Reanalysis possible?</b>                                                                       | <input type="checkbox"/><br>Yes | <input type="checkbox"/><br>No<br><input type="checkbox"/><br>Unclear |                        |                        |  |
| <b>Reanalysed results</b>                                                                         |                                 |                                                                       |                        |                        |  |

## Other information

|                                                                                            |                                              |                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                                                            | <b>Description as stated in report/paper</b> | <b>Location in text or source (pg &amp; ¶/fig/table/other)</b> |
| <b>Key conclusions of study authors</b>                                                    |                                              |                                                                |
| <b>References to other relevant studies</b>                                                |                                              |                                                                |
| <b>Correspondence required for further study information</b><br>(from whom, what and when) |                                              |                                                                |
| <b>Notes:</b>                                                                              |                                              |                                                                |
|                                                                                            |                                              |                                                                |



ประวัติผู้เขียน

