

ภาวะปากแห้ง (Xerostomia)

กิตติพงษ์ อ่อนเส็ง

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

สุภัทรี สุปงกช

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

- ทราบถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยง และกลไกในการเกิดการเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย (xerostomia)
- ทราบถึงแนวทางในการป้องกันและรักษาเมื่อเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย
- ทราบถึงบทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันและรักษาเมื่อเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย

คำสำคัญ: xerostomia, radiotherapy, cytoprotectant, mucositis, amifostine

บทนำ

ภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย หรือ xerostomia มาจากภาษากรีก 2 คำ “xeros” หมายถึงแห้ง และ “stoma” หมายถึงปาก (mouth)¹ ภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยเป็นความรู้สึกเชิงจิตวิสัย (subjective sensation) ผู้ป่วยจะมีความรู้สึกช่องปากแห้ง มักเกิดจากต่อมน้ำลาย (salivary gland) ทำงานน้อยกว่าปกติ² สาเหตุของการเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยเกิดจากหลายสาเหตุ การฉายรังสีรักษา (radiotherapy) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอเป็นอีกสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย บทความนี้จะเน้นภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการฉายรังสีรักษา ส่วนการเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยจากสาเหตุอื่นในผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคมะเร็งจะไม่ลงรายละเอียดในบทความนี้

ภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยมักเป็นภาวะความผิดปกติที่คงอยู่กับผู้ป่วยได้ยาวนานในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษาถึงขนาดของรังสีรักษาจะอยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic doses) ก็ตาม ผู้ป่วยจะมีปริมาณน้ำลายลดลง เหนียวและหนืดข้น ทำให้เกิดความไม่สบายในช่องปาก มีอาการปวด มีความเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุ (caries) การติดเชื้อในช่องปากเพิ่มมากขึ้น³ ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง

ความชุกและอุบัติการณ์

ความชุกของผู้ป่วยที่เกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยโดยทั่วไปพบได้ร้อยละ 14-46 พบมากในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย³ ในกรณีผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษาความชุกของภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 94-100⁴ ในปัจจุบันมีนวัตกรรมการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาแบบใหม่เช่น การฉายรังสีด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มแบบ 3 มิติ (three-dimensional intensity-modulated radiotherapy) ทำให้การเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยลดลงเมื่อเทียบกับการรักษาผู้ป่วยด้วยการฉายรังสีด้วยเทคนิคมาตรฐาน (conventional technique)⁵ นอกจากนี้การป้องกันการเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยด้วยวิธีทางหัตถการและจากการใช้ยาที่เป็นสารป้องกันการทำลายเซลล์ (cytoprotectants) ก็มีหลักฐานว่าลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยได้เช่นกัน⁶

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง

สาเหตุของภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อย ที่ส่งผลให้ร่างกายมีการสร้างน้ำลายน้อยลง (hyposalivation) เกิดได้จากหลายปัจจัย (ตารางที่ 1) เช่น การใช้ยาบางประเภท (ตารางที่ 2) ภาวะแทรกซ้อนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและโรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อของตนเอง (complication of connective tissue and autoimmune disease) หรือการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอเป็นต้น⁷

ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิดภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อย⁷

การใช้ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors
กลุ่มอาการ Sjögren's Syndrome แบบปฐมภูมิ
กลุ่มอาการ Sjögren's Syndrome แบบทุติยภูมิ
<ul style="list-style-type: none">- โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease)- โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis)- โรคผิวหนังแข็งทั่วตัว (systemic sclerosis)- โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแบบผสม (mixed connective tissue disease)
ภาวะอื่นๆ
<ul style="list-style-type: none">- รังสีรักษา (radiation therapy)- โรคตับแข็งเหตุน้ำดีแบบปฐมภูมิ (primary biliary cirrhosis)- เนื้อเยื่อรอบหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis)- ตับอักเสบเรื้อรังชนิดลุกลาม (chronic active hepatitis)- ติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันเสื่อมในคน (human immunodeficiency virus: hiv)- กลุ่มอาการภูมิคุ้มกันเสื่อม (acquired immune deficiency syndrome: aids)- การปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation)- ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วย (graft versus host disease)- การล้างไต (renal dialysis)- ภาวะความวิตกกังวลหรือภาวะซึมเศร้า (anxiety or depression)- โรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 (diabetes, type 1 or 2)

ตารางที่ 2 ยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อย (drugs associated with xerostomia)^{7,8}

ประเภท	ชื่อสามัญทางยา
Anticholinergic agents	Atropine Belladonna Benztropine Oxybutynin

	Scopolamine Trihexyphenidyl
Antidepressant and antipsychotic agents	
- Selective serotonin-reuptake inhibitors	Citalopram Fluoxetine Paroxetine Sertraline Venlafaxine
- Tricyclic antidepressant	Amitriptyline Desipramine
- Heterocyclic antidepressants	Imipramine Haloperidol Mirtazapine
- Monoamine oxidase inhibitors	Pimozide
- Atypical antidepressants	Phenelzine Bupropion Nefazodone Olanzapine

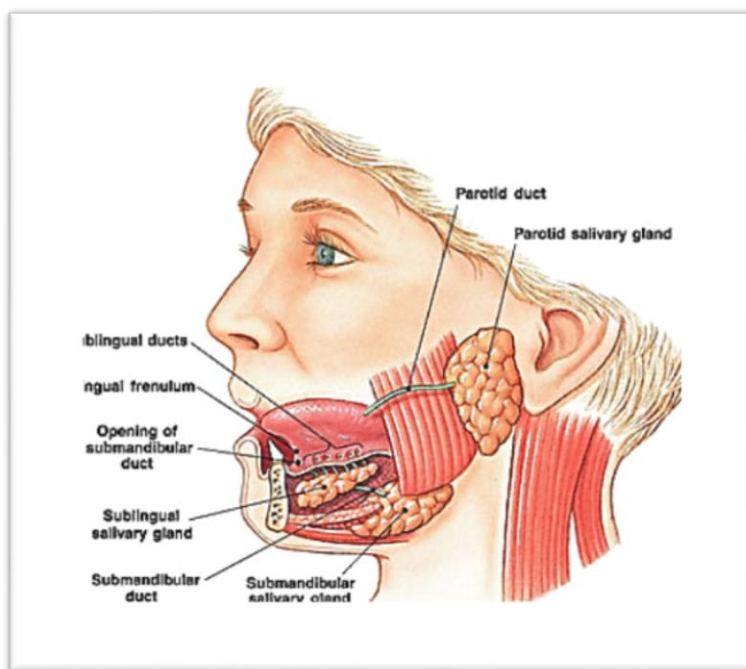
ตารางที่ 2 ยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อย (drugs associated with xerostomia) (ต่อ)

ประเภท	ชื่อสามัญทางยา
Diuretic agents	Chlorothiazide Furosemide Hydrochlorothiazide Triamterene
Antihypertensive agents	Captopril Clonidine Clonidine/chlorthalidone Enalapril Guanfacine Lisinopril Methyldopa
Sedative and anxiolytic agents	Alprazolam Diazepam Flurazepam Temazepam Triazolam
Muscle relaxant agents	Cyclobenzaprine Orphenadrine Tizanidine
Analgesic agents	
- Central nervous system/opioids	Codeine

<ul style="list-style-type: none"> - Nonsteroidal anti-inflammatory agents 	Meperidine Methadone Pentazocine Propoxyphene Tramadol Diflunisal Ibuprofen Naproxen Piroxicam
Antihistamines	Astemizole Brompheniramine Chlorpheniramine Diphenhydramine Loratadine Meclizine
Miscellaneous medications <ul style="list-style-type: none"> - Anorexiant - Antiacne agent (retinoid) - Anticonvulsant - Antidysrhythmic - Anti-incontinence agent - Antiparkinsonian agent - Bronchial dilator - Ophthalmic formulation - Smoking cessation agent 	Diethylpropion Sibutramine Isotretinoin Carbamazepine Disopyramide Tolterodine Carbidopa/levodopa Ipratropium Brimonidine Nicotine

พยาธิวิทยาและกลไกการเกิด

กายวิภาคของมนุษย์ปกติจะมีต่อมน้ำลายใหญ่อยู่ 3 คู่ ได้แก่ ต่อมน้ำลายหน้าหู (parotid glands) ต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกร (submandibular glands) และ ต่อมน้ำลายใต้ลิ้น (sublingual glands) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กายวิภาคศาสตร์ต่อมน้ำลายของมนุษย์ปกติ⁹

ต่อมน้ำลายหน้าหูเป็นต่อมน้ำลายที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในร่างกาย เป็นต่อมน้ำลายที่อยู่บริเวณช่องว่างระหว่างหูชั้นนอก (outer ear canal) กับขากรรไกรล่างส่วนท้ายฟันกราม (mandibular ramus) ไปจนถึงขากรรไกรส่วนหน้า (posterior portion of the mandible) ต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรอยู่บริเวณระหว่างกล้ามเนื้อไดแกสทริก (digastric muscle) และขากรรไกร (mandible) ส่วนต่อมน้ำลายใต้ลิ้น เป็นต่อมน้ำลายขนาดเล็กวางตัวอยู่บริเวณพื้นปากส่วนหน้า (anterior floor of mouth) โดยปกติต่อมน้ำลายหน้าหูไม่สามารถที่จะคลำได้แต่ต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรสามารถที่จะคลำได้¹⁰

สรีรวิทยาของต่อมน้ำลายมีเซลล์หลักอยู่ 2 ชนิดคือ เซลล์ชนิด serous และชนิด mucinous ที่ต่อมน้ำลายหน้าหู เซลล์ส่วนใหญ่จะเป็นชนิด serous ส่วนต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรจะมีเซลล์ทั้งชนิด serous และชนิด mucinous ในภาวะพักที่ไม่มีการกระตุ้นน้ำลายจะถูกหลั่งออกมาจากต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกรอัตราการหลั่งน้ำลายจะอยู่ที่ 0.3 มล./นาที และลดลงร้อยละ 50 เมื่อนอนหลับ แต่เมื่อมีการกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำลาย น้ำลายจะถูกหลั่งมาจากต่อมน้ำลายหน้าหูเป็นส่วนใหญ่โดยอัตราการหลั่งน้ำลายจะเพิ่มได้ถึง 4 เท่าของการหลั่งน้ำลายในภาวะปกติ การหลั่งน้ำลายถูกควบคุมด้วยระบบประสาทส่วนกลางเป็นหลัก (central nervous system pathway) อัตราการหลั่งน้ำลายในภาวะที่ถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย (ตารางที่ 3) อัตราการหลั่งจะขึ้นอยู่กับช่วงเวลาระหว่างวันโดยจะมีอัตราการหลั่งต่ำที่สุดในช่วงนอนหลับ¹⁰

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการหลั่งน้ำลาย¹⁰

ปัจจัย	ผลต่ออัตราการหลั่งน้ำลาย
ภาวะที่ไม่มีมีการกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย	
- ภาวะขาดน้ำ (dehydration)	ลดลง
- ยา	ส่วนใหญ่ลดลง
- ท่าร่างกาย (posture) ทำยืนเปรียบเทียบทำนั่ง	เพิ่มขึ้น
- การสูบบุหรี่	เพิ่มขึ้น/เท่าเดิม/ลดลง

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการหลั่งน้ำลาย¹⁰ (ต่อ)

ปัจจัย	ผลต่ออัตราการหลั่งน้ำลาย
ภาวะที่มีการกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย	
- การเคี้ยว (mastication)	เพิ่มขึ้น
- การอาเจียน (vomiting)	เพิ่มขึ้น
- การรับรส (taste)	เพิ่มขึ้น
- การรู้กลิ่น (olfaction)	เพิ่มขึ้น
- อายุ (aging)	เท่าเดิม

นอกจากปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของน้ำลายแล้วการเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยยังเกิดจากต่อมน้ำลายถูกทำลาย การฉายรังสีรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอเป็นสาเหตุหนึ่งของการทำลายต่อมน้ำลายได้ โดยกลไกการเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยเนื่องจากต่อมน้ำลายถูกทำลายจากรังสีรักษาอย่างไม่เป็นที่แน่ชัด จากรายงานการศึกษาในระดับสัตว์ทดลองพบว่ามีกลไกหลัก 3 กลไกที่อธิบายถึงการทำลายของต่อมน้ำลาย¹⁰ คือ

1. กลไกจากรังสีรักษาไปทำลายต่อมน้ำลายได้โดยตรง โดยรังสีรักษาสร้างอนุมูลอิสระและ pro-inflammatory cytokine ไปทำลายเนื้อเยื่อบริเวณในช่องปากและต่อมน้ำลายซึ่งเป็นกระบวนการเดียวกับการเกิดภาวะเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ (oral mucositis) เนื่องจากการได้รับรังสีรักษา
2. การทำลายเซลล์จากการที่เซลล์มีการปลดปล่อยสารพิษจากเซลล์ของตัวเองไปทำลายเซลล์ข้างเคียง
3. การกระตุ้นของรังสีรักษาให้เกิดกระบวนการ apoptosis ด้วยกลไกภายในเซลล์ (intracellular mechanism) ผ่าน phosphorylated p53 ซึ่งสอดคล้องกับการทำงานของต่อมน้ำลายที่สูญเสียหน้าที่ไป^{10,11}

อาการและอาการแสดง^{8,7,12,13}

ผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยมักมีเยื่อเมือกในช่องปากแห้งและเหนียว น้ำลายเหนียวเป็นสายหรือเป็นฟอง (stringy or foamy) ผิวในช่องปากจะบางลง (thin) ซีด (pale) มีรอยแยก (cracked) ไวต่อการเกิดภาวะเหงือกอักเสบ (gingivitis) และตกเลือด (bleeding) ผู้ป่วยมักมีอาการปากแห้งหรือมีรอยแยก (chapped or fissured) บริเวณมุมปากมักมีรอยแยกเป็นขุย หลังลิ้น (dorsum of tongue) มักแห้งและเป็นร่อง เยื่อช่องปากมีสีซีดและแห้ง

ผู้ป่วยที่มีภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยมักให้ประวัติว่าน้ำลายเหนียว รู้สึกปากแห้ง มักมีปัญหาในการเคี้ยวอาหาร การกลืน การรับรสอาหารรวมถึงการพูด พฤติกรรมการรับประทานอาหารเปลี่ยนไป ไม่สามารถรับประทานอาหารที่มีรสเผ็ดหรือรสเปรี้ยวได้ ริมฝีปากแตก ลิ้นระคายเคือง มีแผลในช่องปาก และมักมีปัญหาเกี่ยวกับโรคปริทันต์ หากผู้ป่วยยังคงมีภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยเป็นระยะเวลานานจะมีความเสี่ยงในการเกิดฟันผุซึ่งเป็นผลมาจาก pH ของน้ำลายลดลง มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของฟันผุ ได้แก่ *Streptococcus mutans* และ *Lactobacillus species*

มีรายงานอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีรักษา จะเริ่มเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยตั้งแต่การฉายรังสีในขนาด 2 Gy ในครั้งที่ 2 หรือ 3 ของการฉายรังสีรักษา ผู้ป่วยมักมีอาการของภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยแบบกึ่งถาวรไปจนถึงแบบถาวรเมื่อขนาดการฉายรังสีรักษามากกว่า 30 Gy⁴

การวินิจฉัยแยกโรค^{1,14-15}

การวินิจฉัยภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยขึ้นอยู่กับประวัติของผู้ป่วยและการประเมินทางคลินิก (ตารางที่ 4 และ 5) โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีควรเริ่มพิจารณาถึงภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยตั้งแต่มิเริ่มเกิดอาการและติดตามไปเรื่อยๆ ในการซักประวัติผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย ควรถามคำถามเพื่อประเมินการรับรู้สภาวะช่องปากของตัวเอง (ตารางที่ 4)

อาการความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยมีความหลากหลายไม่จำเพาะต่ออาการแสดง ดังนั้นเมื่อนำอาการทางคลินิกที่ปรากฏมาพิจารณาร่วมกับประวัติสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยจะเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยได้ ส่วนการวินิจฉัยที่จำเพาะต่อภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยมีหลายวิธี เช่น การวัดอัตราการไหลของน้ำลาย (saliva flow rate) ทั้งในสภาวะถูกกระตุ้นและไม่ถูกกระตุ้นให้หลั่งน้ำลาย การตัดชิ้นเนื้อต่อมน้ำลายเพื่อส่งตรวจ และการวินิจฉัยจากภาพถ่ายต่อมน้ำลาย (salivary gland imaging) การวินิจฉัยเหล่านี้เป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยแต่ยังไม่ใช้ในทางปฏิบัติทั่วไป

ตารางที่ 4 การประเมินประวัติผู้ป่วยสำหรับภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย¹

ประวัติทางการแพทย์	ประวัติการวินิจฉัยทางการแพทย์ในอดีตและปัจจุบัน ประวัติการรักษาในอดีตและปัจจุบัน อาการที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์
ประวัติการใช้ยา	รายการยาที่ผู้ป่วยใช้ ขนาดยาและการเปลี่ยนแปลงขนาดยา เหตุผลของการรักษาด้วยยา ระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยา
ประวัติทางทันตกรรม	ประเภทของการรักษาทางทันตกรรมของผู้ป่วย ขอบเขตการรักษาทางทันตกรรม การดูแลช่องปากของผู้ป่วยที่บ้าน พฤติกรรมการรับประทานอาหาร
ความรู้ถึงสภาวะช่องปากของผู้ป่วย	คุณรู้สึกปากแห้ง เหนียวหรือไม่? (Do you have a sticky, dry feeling in your mouth?) คุณมีปัญหาเกี่ยวกับการเคี้ยว การกลืน การรับรส การพูดหรือไม่? (Do you have trouble chewing, swallowing, tasting, or speaking?) คุณมีปัญหาเกี่ยวกับการใส่ฟันปลอมหรือไม่? (Do you have trouble wearing a denture?) คุณรู้สึกเจ็บปวดหรือแสบไหมในปากหรือไม่? (Do you have a sore or burning feeling in your mouth?) คุณมีกลิ่นลมหายใจที่ไม่ดีหรือไม่? (Do you have bad breath?)

ตารางที่ 5 การสืบค้นทางคลินิกของภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย (clinical findings in xerostomia)¹

ต่อมน้ำลายหลัก (major salivary gland)	สามารถมองเห็นหรือคลำได้ว่าต่อมน้ำลายขยายใหญ่ขึ้น
---------------------------------------	--

	มีอาการปวดเมื่อคลำ มีหนองซึมออกมาจากต่อมน้ำลาย
เยื่อช่องปาก (mucosa)	รู้สึกปากแห้ง ไม่สามารถกระตุ้นให้หลังน้ำลายได้ มีแผลเปื่อย (ulcers) เยื่อช่องปากฝ่อ (atrophy) ลักษณะเยื่อช่องปากแดง (erythema) มีคราบจุลินทรีย์สีขาว (white plaques) ลิ้นมีรอยแยก (fissured tongue)
ริมฝีปาก (lips)	แห้งมีรอยแยก
ชุดฟัน (dentition)	มีอัตราการเกิดฟันผุสูง มีคราบจุลินทรีย์และหินปูนเป็นจำนวนมาก
อื่นๆ	ลมหายใจเหม็น (halitosis)

การวัดอัตราการไหลของน้ำลายเป็นวิธีที่ง่ายและไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่ซับซ้อน ควรทำการวัดในช่วงเช้าเพื่อลดปัญหาจาก circadian rhythm ของร่างกาย วิธีการวินิจฉัยนี้แบ่งเป็น 2 ประเภทคือวัดอัตราการไหลของน้ำลายในสภาวะไม่ถูกกระตุ้นให้มีการหลังน้ำลายและวัดในสภาวะที่ถูกกระตุ้นให้มีการหลังน้ำลาย โดยวิธีวัดในสภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้นให้หลังน้ำลายผู้ป่วยจะต้องไม่ทำอะไรๆ ที่เป็นการกระตุ้นให้มีการหลังน้ำลาย เช่น รับประทานอาหารเช้า ดื่มน้ำ สูบบุหรี่ เคี้ยวหมากฝรั่งหรือทำความสะอาดช่องปากก่อนทำการตรวจสอบ 90 นาที เมื่อเริ่มทำการทดสอบให้ผู้ป่วยนั่งตัวตรง ลืมตา เอียงศีรษะไปข้างหน้าให้ตำแหน่งของปากอยู่ตรงกับกรวยที่ติดกับหลอดทดลองที่ใช้รองน้ำลาย เมื่อเริ่มวัดให้ผู้ป่วยกลืนน้ำลายที่ค้างในปากก่อนแล้วปล่อยน้ำลายไหลจากปากผ่านกรวยที่ใช้รองน้ำลายเป็นเวลา 5 นาที เมื่อครบเวลา 5 นาทีให้ผู้ป่วยบ้วนน้ำลายที่ยังคงเหลือในปากลงในกรวยรองน้ำลายจนหมดในช่องปาก แล้วนำปริมาตรน้ำลายมาคำนวณหากน้อยกว่า 0.2 มล./นาที ถือว่าอัตราการไหลของน้ำลายน้อยผิดปกติ

การวัดปริมาณการไหลของน้ำลายในสภาวะถูกกระตุ้นทำได้โดยให้ผู้ป่วยเคี้ยวหมากฝรั่งให้อัตราการเคี้ยวอยู่ที่ประมาณ 45 ครั้ง/นาที แล้วให้ผู้ป่วยบ้วนน้ำลายลงกรวยที่ติดกับหลอดทดลองเพื่อเก็บน้ำลายทุก 1 นาทีเป็นเวลา 5 นาที แล้วนำปริมาตรน้ำลายมาคำนวณหากน้อยกว่า 0.7 มล./นาที ถือว่าอัตราการไหลของน้ำลายน้อยผิดปกติ

การวินิจฉัยจากภาพถ่ายต่อมน้ำลาย (salivary gland imaging) มักไม่ใช้เพื่อวินิจฉัยภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย ในทางปฏิบัติทั่วไป วิธีการวินิจฉัยด้วยเทคนิค scintigraphy (scintiscanning) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยการทำงานของต่อมน้ำลายโดยหลักการของเทคนิคนี้ ใช้หลักการการดูดกลืนและการปลดปล่อยของ ^{99m}Tc-technetium pertechnetate (Tc-99) ซึ่งสามารถปลดปล่อยรังสีแกมมาได้ ตรวจสอบโดยทำการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จากนั้น Tc-99 จะถูกสะสมที่ต่อมน้ำลายและหลั่งออกมาพร้อมน้ำลายในช่องปาก ในช่วงที่ Tc-99 สะสมที่ต่อมน้ำลายและถูกหลั่งออกมาพร้อมน้ำลาย จะเป็นตัวชี้ทำนายประสิทธิภาพการหลังน้ำลายของต่อมน้ำลาย

การประเมินความรุนแรงของภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย ในปัจจุบันมีหลายสถาบันกำหนดเกณฑ์ระดับความรุนแรงของภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ได้แก่ เกณฑ์ Common Terminology Criteria for Adverse

Events (CTCAE) Version 4.0 (ตารางที่ 6) และ เกณฑ์ Radiotherapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 6 เกณฑ์ประเมินความรุนแรงภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยตามเกณฑ์ของ CTCAE (ดัดแปลงจาก CTCAE Version 4.0)¹⁶

Adverse Event	Grade		
	1	2	3
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min
Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.			

ตารางที่ 7 เกณฑ์ประเมินความรุนแรงภาวะปากแห้งเหตุน้ำลายน้อยตามเกณฑ์ของ RTOG/EORTC (ดัดแปลงจาก Eisbruch A, et al)¹⁴

Acute (within 90 days from the commencement of RT)	
Grade 1	Slightly thickened saliva, additional fluids may be required.
Grade 2:	Thick, sticky saliva. Alteration in diet is required.
Grade 3:	Inadequate oral nutrition related to salivary gland changes.
Grade 4:	acute salivary gland necrosis.
Chronic (Beyond 90 days from the commencement of RT)	
Grade 1:	Slight dryness of the mouth; good response to stimulation
Grade 2:	Moderate dryness of the mouth, poor response to stimulation
Grade 3:	Complete dryness of the mouth; no response to stimulation

Grade 4:	Fibrosis
----------	----------

การป้องกัน

มีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงการป้องกันภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยด้วยวิธีต่างๆ เช่น การฉายรังสีด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity-modulated radiotherapy: IMRT) การถ่ายโอนต่อมน้ำลายใต้ขากรรไกร (submandibular gland transfer) รวมไปถึงการใช้ยา amifostine วิธีการต่างๆ ที่กล่าวมาสามารถลดความรุนแรงของภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยได้โดยขึ้นอยู่กับประเภทการรักษาโรคมะเร็งของผู้ป่วยด้วย¹⁷⁻¹⁸

ยา amifostine จัดเป็นยาที่มีความสามารถในการป้องกันอันตรายของเซลล์ (cytoprotective agent) สามารถป้องกันการทำลายเซลล์ด้วยกลไกการต้านอนุมูลอิสระของยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ด้วยการให้ hydrogen ions แก่อนุมูลอิสระ ยา amifostine เป็น prodrug ก่อนที่ยาจะออกฤทธิ์จะต้องเมแทบอลิซึมผ่านขบวนการ dephosphorylated ผ่าน membrane-bound enzyme alkaline phosphatase จึงจะได้สารเมแทบอลิต์ในรูปแบบ free thiol ซึ่งเป็นตัวที่ออกฤทธิ์ไปจับกับ DNA หรือ RNA เซลล์ปกติ ทำให้ไม่ได้รับอันตรายจากการรับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยังไปจับกับอนุมูลอิสระ ทำให้อนุมูลอิสระไม่สามารถทำอันตรายต่อเซลล์ปกติได้ ขนาดการใช้ยา amifostine ที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่จะรับรังสีรักษาคือ 200 mg/m² บริหารยาทางหลอดเลือดดำ ก่อนฉายรังสีรักษาขนาดย่อยที่เป็นมาตรฐาน (standard fractionated irradiation therapy) ระหว่าง 1.8-2 Gy 15-30 นาที อาการข้างเคียงจากยา amifostine ที่พบบ่อยคืออาการคลื่นไส้ อาเจียน ความดันเลือดต่ำชั่วคราว อาการง่วงซึม จาม¹⁹ มีรายงานการศึกษาแบบ randomized phase III trial ในอาสาสมัครโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษาจำนวน 303 คน อาสาสมัครได้รับขนาดรังสีรวมอยู่ระหว่าง 50-70 Gy และได้รับยา amifostine ขนาด 200 mg/m² ก่อนการฉายรังสีพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา amifostine เกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยชนิดเฉียบพลันและที่เวลา 1 ปีหลังการฉายรังสี ที่ระดับความรุนแรงมากกว่าระดับ 2 ตามเกณฑ์ของ Radiation Therapy Oncology Group Toxicity Scales น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา amifostine²⁰

การรักษา

ถึงแม้ว่ามีแนวทางการป้องกันภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีรักษา แต่ยังมีผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งถึงแม้จะได้รับการป้องกันแล้วก็ยังคงเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย ดังนั้นเภสัชกรควรรู้วิธีการรักษาในกรณีผู้ป่วยเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยระหว่างและหรือหลังการรักษาโรคมะเร็งด้วยรังสีรักษา

การรักษาภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยในปัจจุบันเป็นการกระตุ้นการไหลของน้ำลายโดยการใช้ยา กลุ่ม cholinergic agonists และการรักษาโดยไม่ใช้ยาได้แก่การฝังเข็มเพื่อกระตุ้นการทำงานของต่อมน้ำลาย

ยา กลุ่ม cholinergic agonists ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อการรักษาภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยได้แก่ pilocarpine และ cevimeline¹² ยา pilocarpine จัดเป็นยา muscarinic ที่ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะ แต่ยา cevimeline จำเพาะต่อตัวรับชนิด M1 และ M3 ซึ่งตัวรับชนิด M2 และ M4 พบได้ที่หัวใจและเนื้อเยื่อ

ปอด ด้วยเหตุที่ยา cevimeline จำเพาะต่อตัวรับ M1 และ M3 ทำให้อาการข้างเคียงต่อหัวใจและปอดน้อยลง ขนาดยา cevimeline ที่มีการศึกษาสำหรับการรักษาภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยให้รับประทานขนาด 30-45 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง การรับประทานยาหลังอาหารมีผลให้ time to Cmax นานขึ้น การรับประทานยาตอนท้องว่าง time to Cmax จะเท่ากับ 1.53 ชั่วโมง แต่หากรับประทานยาหลังอาหาร time to Cmax จะเท่ากับ 2.86 ชั่วโมงและมีผลให้ระดับยาสูงสุดลดจ้อยลง 17.3 เมื่อรับประทานพร้อมอาหาร²¹ จากรายงานความปลอดภัยยา cevimeline ของ Chambers MS และคณะ ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีสามารถทนต่อยา cevimeline ขนาด 45 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ที่ใช้ยาต่อเนื่องมากกว่า 52 สัปดาห์ อาการข้างเคียงส่วนใหญ่ที่พบคือเหงื่อออกมาก²² ส่วนยา pilocarpine เริ่มมีการศึกษานำมาใช้รักษาภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยตั้งแต่ปี พ.ศ.2536 ขนาดยาที่มีรายงานการใช้เพื่อรักษาภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย ให้รับประทานตั้งแต่ขนาด 2.5-5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง สามารถเพิ่มได้ถึง 5-10 มิลลิกรัมวันละ 4 ครั้ง¹⁰ ยา pilocarpine มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด (asthma) ม่านตาอักเสบเฉียบพลัน (acute iritis) ต้อหิน (glaucoma) และใช้อย่างระมัดระวังสูงในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) อาการข้างเคียงจากยา pilocarpine เป็นอาการข้างเคียงจากการไปกระตุ้นระบบ parasympathetic ได้แก่ อาการเหงื่อออก ปัสสาวะบ่อย (urinary frequency) การหลั่งน้ำตา (lacrimation) เยื่อจมูกอักเสบ (rhinitis) เป็นต้น^{6,10}

นอกจากการใช้ยาเพื่อกระตุ้นการหลั่งน้ำลายแล้ว การใช้น้ำลายเทียมเพื่อให้ช่องปากไม่แห้งเป็นอีกหนึ่งการรักษาผู้ป่วยภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยเช่นกัน การฝึ้งซึ่มก็เป็นอีกทางเลือกแต่ผลการศึกษาระกัษการกระตุ้นการหลั่งน้ำลายจากการฝึ้งซึ่มยังอยู่ในการศึกษาทดลอง ยังไม่มีผลการศึกษาที่ชัดเจน ดังนั้นการฝึ้งซึ่มจึงเป็นอีกทางเลือกที่อาจมีแนวโน้มในการรักษาภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยได้

บทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วย

เภสัชกรมีบทบาทในการดูแลป้องกันและรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีรักษาเกิดภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยให้น้อยที่สุด อีกทั้งมีส่วนร่วมกัทีมสหสาขาวิชาชีพในการดูแล แนะนำการเลือกใ้ยาหรือผลิตภัณฑ์เพื่อรักษาหรือป้องกันภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยแก่ทีมสหสาขาวิชาชีพ รวมถึงให้ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยเบื้องต้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีรักษา ให้ข้อมูลยาหรือผลิตภัณฑ์ วิธีการใช้ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยาเพื่อใช้ในการป้องกันหรือรักษาภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยแก่ผู้ป่วย แนะนำแนวทางการปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันอาการแทรกซ้อนจากภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยที่อาจเกิดขึ้น ส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือและเพิ่มความตระหนักของผู้ป่วยเพื่อการปฏิบัติตัวได้อย่างถูกต้อง ทั้งนี้จะเป็นการลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของอาการแทรกซ้อนจากภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย ทำให้ลดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาและการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงของผู้ป่วย

บทสรุป

ภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย เป็นความผิดปกติของต่อม น้ำลายที่ไม่สามารถสร้างน้ำลายได้ปกติ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปากแห้ง สาเหตุหลักของภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอเกิดจากการฉายรังสีรักษา

แล้วไปทำลายต่อมน้ำลาย การป้องกันการเกิดภาวะปากแห้งเหตุนี้เล็กน้อย สามารถป้องกันได้ด้วยยา amifostine หรือการใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหรือการทำหัตถการของแพทย์ เพื่อลดการเกิดภาวะปากแห้งเหตุนี้เล็กน้อย แต่เมื่อเกิดภาวะปากแห้งเหตุนี้เล็กน้อยแล้ว การรักษาด้วยยากลุ่ม cholinergic agonists เพื่อกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย การใช้ น้ำลายเทียมหรือการฝังเข็มเพื่อบรรเทาอาการปากแห้งก็เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย แนะนำแนวทางการปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันการเกิดภาวะปากแห้งเหตุนี้เล็กน้อยไปจนถึงอาการแทรกซ้อนจากอาการปากแห้ง จะเป็นการช่วยลดอุบัติการณ์และความรุนแรงภาวะปากแห้งเหตุนี้เล็กน้อยและอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นและยังเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอด้วย

กรณีศึกษาผู้ป่วยภาวะปากแห้งเหตุนี้เล็กน้อย

ผู้ป่วยหญิงคู่ อายุ 49 ปี performance status (ECOG score = 1)

CC: เลือดออกจากก้อนที่ข้างขวา 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

HPI: Known case squamous cell carcinoma ที่เปลือกตาขวา ต่อมา metastasis ไปที่ parotid ด้านขวา ได้ทำ Total parotidectomy แล้ว หลังผ่า 6 เดือน มีก้อนโตขึ้น มีแผลที่ก้อน เลือดซึมเล็กน้อย เริ่มมีชาที่ใบหน้า ลืมตาข้างขวาไม่ขึ้น แพทย์ให้การรักษาที่โรงพยาบาลด้วย concurrent chemoradiation therapy โดยยาเคมีบำบัดเป็นยา cisplatin

PH: ไม่มีโรคประจำตัว

SH: ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่

FH: ไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคมะเร็ง

PE: A Thai female, dry mouth, fully consciousness

V/S: BT 37 °C, BP 110/70 mmHg, PR 80 bpm, RR 20 tpm

HEENT: mass at right neck about 6 cm

Parotid area with necrosis tissue no active bleeding

Heart: Normal s1s2, SEM grade II/VI at apex

Lungs: Normal breath sound, no adventitious sound.

Abdomen: Liver and spleen impalpable, no mass.

Extremity: No deformity, no pitting edema

Laboratory tests:

5/7/56

Hb	8.9	BUN	3.1
Hct	2.8	Cr	0.6
WBC	6800	Na	134
Plt	297000	K	3.4
PMN	66	HCO3	25.7
Lymphocyte	17.2	Cl	96
Monocyte	13.7	Alb	2.8
Eosinophil	2.8		

Basophil	0.3		
MCV	80.9		

Problems list:

1. Parotid cancer
2. xerostomia

สรุปปัญหาผู้ป่วย:

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Parotid cancer ได้รับการรักษาโรคมะเร็งด้วย concurrent chemoradiation therapy โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาคือยา cisplatin 100 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์รวมกับการฉายรังสีขนาด 2 Gy สัปดาห์ละ 5 วัน หลังผู้ป่วยได้รับรังสีรักษา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปากแห้ง น้ำลายเหนียว มีกลิ่นปาก มีเหงือกอักเสบ สามารถรับประทานอาหารปกติพอได้แต่สะดวกที่จะรับประทานอาหารอ่อนมากกว่าเนื่องจากมีปากแห้ง เมื่อพิจารณาจากอาการแสดงของผู้ป่วย ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย เมื่อประเมินความรุนแรงของภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยของผู้ป่วย รายนี้โดยยึดตามเกณฑ์ Radiotherapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC)¹⁴ ผู้ป่วยรายนี้จัดอยู่ในหมวดเฉียบพลัน คือเกิดเหตุการณ์ภายใน 90 วันหลังเริ่มรักษาด้วยรังสีรักษา จัดความรุนแรงอยู่ในระดับ 2

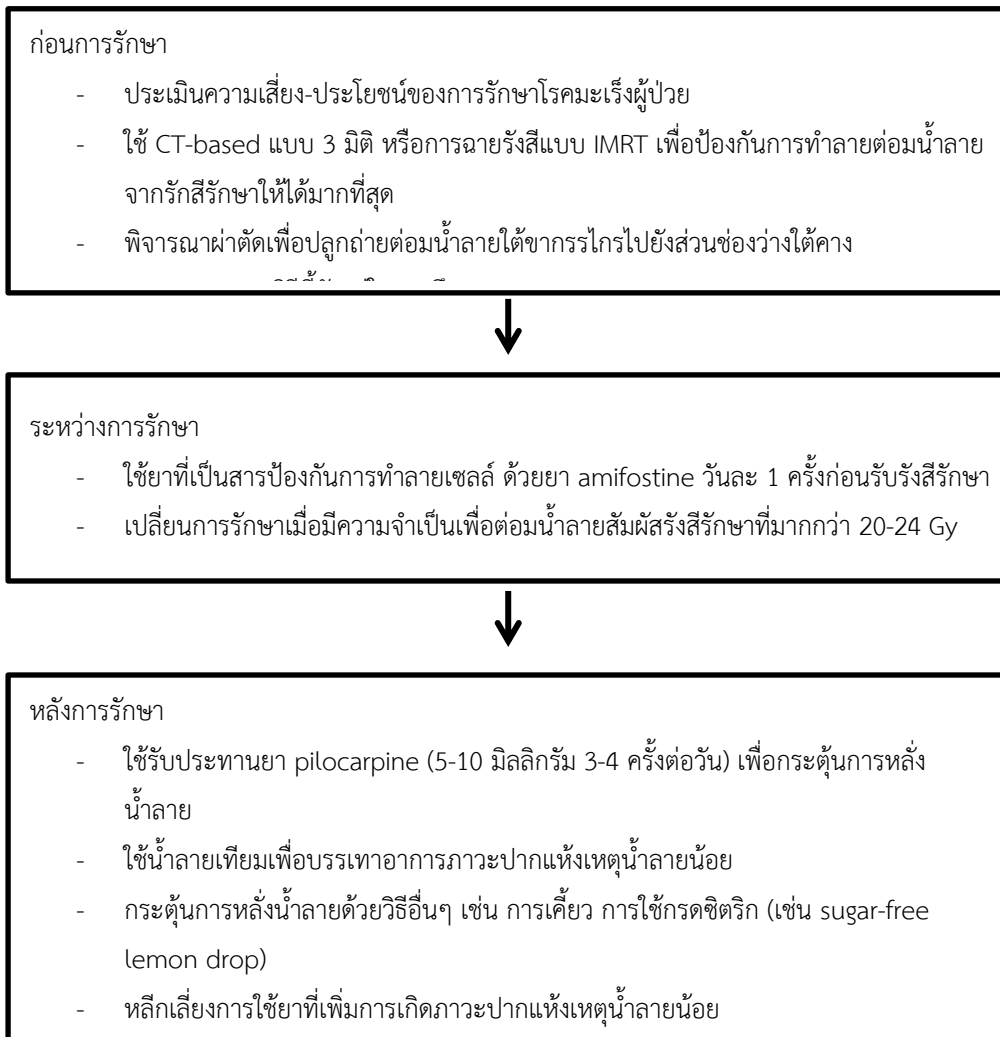
แนวทางการดูแลผู้ป่วยรายนี้ซึ่งมีภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย

เป้าหมายของการรักษา⁷

- ลดอาการภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยที่เกิดขึ้น
- ป้องกันอาการแทรกซ้อนจากภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยที่อาจจะเกิดขึ้น
- เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

การรักษา

แนวทางการรักษาของผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากผู้ป่วยอยู่ในช่วงการรับรังสีรักษา การให้ยา amifostine ก่อนรับรังสีรักษาเป็นวิธีหนึ่งเพื่อป้องกันการทำลายต่อมน้ำลายของผู้ป่วยที่รับการฉายรังสีรักษา แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ติดสถานะสิทธิการรักษาและในโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาไม่มียา amifostine ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงไม่ได้รับยา amifostine เพื่อป้องกันภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อย จากการที่ผู้ป่วยเริ่มมีภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยแล้ว การรักษาเพื่อบรรเทาอาการจึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยรายนี้ การใช้น้ำลายเทียม (artificial saliva) เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปากของผู้ป่วยและการใช้ยากลุ่ม cholinergic agonist เพื่อกระตุ้นการหลั่งน้ำลายเป็นแนวทางการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย ในผู้ป่วยรายนี้เภสัชกรได้แนะนำการให้ยา pilocarpine ขนาด 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 ครั้งหลังอาหารเพื่อใช้ในการกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย พร้อมทั้งให้ความรู้ ข้อมูลการปฏิบัติตัว การดูแลสุขภาพของช่องปาก และข้อมูลอาการข้างเคียงจากการให้ยา pilocarpine ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ เหงื่อออก น้ำตาไหล ปัสสาวะบ่อยแก่ผู้ป่วย และแนะนำให้ผู้ป่วยพบทันตแพทย์ เพื่อตรวจสอบสุขภาพช่องปากเป็นประจำเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากภาวะปากแห้งเหตุ น้ำลายน้อยของผู้ป่วยร่วมด้วย



รูปที่ 2 แผนผังการป้องกันและรักษาภาวะปากแห้งเหตุให้น้ำลายน้อย

1. Kleinegger C. Dental management of xerostomia - opportunity, expertise, obligation. *J Calif Dent Assoc.*2007;35(6):417-24.
2. Sultana N, Sham ME. Xerostomia: An overview. *J Dent Clinics.*2011;3(2):58-61.
3. Villa A, Polimeni A, Strohmenger L, Cicciù D, Gherlone E, Abati S. Dental patients' self-reports of xerostomia and associated risk factors. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(7):811-6.
4. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7(2):175-83.
5. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, Simpson JR, Perez CA, Haughey B, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol.* 2001;61(3):275-80.
6. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer.* 2006;107(11):2525-34.
7. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(1):61-9.
8. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology.* 2003;20(2):64-77.
9. ENT Allergy and Sinus Center. [online]. 2013 [Accessed 4th August 2013]. Available from <http://entallergyandsinus.com/articles/the-throat/salivary-glands/>
10. Berk LB, Shivnani AT, Small W Jr. Pathophysiology and management of radiation-induced xerostomia. *J Support Oncol.* 2005;3(3):191-200.
11. Avila JL, Grundmann O, Burd R, Limesand KH. Radiation-induced salivary gland dysfunction results from p53-dependent apoptosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(2):523-9.
12. Vissink A, Spijkervet FKL, Brennam MT. Xerostomia and Dental Problems in the Head and Neck Radiation Patient. In: Olver IN, editor. *The MASCC textbook of cancer supportive care and survivorship.* New York: Springer;2011:213-21.
13. Garg AK, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *J Am Dent Assoc.* 1997;128(8):1128-33.
14. Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia?. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(3):226-34.
15. Navazesh M. How can oral health care providers determine if patients have dry mouth?. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(5):613-20
16. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0.* NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009
17. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010;18:1061-79.

18. Brosky ME. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol.* 2007;5(5):215-25.
19. Culy CR, Spencer CM. Amifostine: an update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its potential therapeutic application in myelodysplastic syndrome. *Drugs.* 2001;61(5):641-84.
20. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(19):3339-45.
21. Weber J, Keating GM. Cevimeline. *Drugs* 2008; 68(12):1691-8.
22. Chambers MS, Jones CU, Biel MA, Weber RS, Hodge KM, Chen Y, et al. Open-label, long-term safety study of cevimeline in the treatment of postirradiation xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(5):1369-76.