

11-1-2005

Dental treatment protocol for irradiated head and neck cancer patients

T. Boonroung

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Boonroung, T. (2005) "Dental treatment protocol for irradiated head and neck cancer patients," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 49: Iss. 11, Article 4.
Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol49/iss11/4>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

แนวทางการดูแลรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับ รังสีรักษาในบริเวณช่องปากและใบหน้า

ฐิรายุ บุญเรือง*

Boonroung T. Dental treatment protocol for irradiated head and neck cancer patients. Chula Med J 2005 Nov; 49(11): 657 - 70

Head and neck cancer is one of the most common cancers nowadays. The incidence is associated with age and sex. The elderly and the male gender are more vulnerable. In addition, risk factors include, for example, excessive use of alcohol and tobacco, long-term exposure to carcinogens, and poor oral hygiene. Therefore, radiation therapy is an established method to treat various kinds of tumors. This therapy is done by means of calculating the precise dose of radiation to eradicate or to shrink a tumor. However, irradiation will unavoidably damage the surrounding healthy tissue. This article provides consequential side effects of irradiation on healthy tissue and a protocol for prevention and management of the problems. The side effects involve skin inflammation, mucositis, xerostomia, radiation caries, dysgeusia, trismus, and osteoradionecrosis. Hence, to deliver an optimum dental care for irradiated patients whether or not the dental care is given before, during, or after radiation therapy, the dentist must be aware of essential diagnostic information that can be provided by the radiation oncologist. The information will determine the type and scope of dental therapy offered to the patient. In conclusion, treatment guidelines that include assessing the oral cavity, eliminating source of infection, motivating the patients in preventive oral care, providing a better environment for therapeutic procedure and improving the conditions for healing are proposed in this article.

Keywords: Radiation, Therapy, Radiation effects, Dental treatment, Protocol, steoradionecrosis, Radiation caries.

Reprint request: Boonroung T. Department of Dentistry, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 2, 2005.

วัตถุประสงค์:

1. เพื่อให้ทราบถึงแนวทางการวางแผนการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาในบริเวณช่องปากและใบหน้า
2. เพื่อให้ทราบถึงผลกระทบภายในช่องปากที่เกิดจากรังสีรักษาและวิธีการรักษา

ในปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งบริเวณช่องปากและไบหนามีแนวโน้มสูงขึ้น^(1,2) จำนวนผู้ป่วยที่มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับรังสีรักษาบริเวณช่องปากและไบหนามีมากขึ้น ประกอบกับผลการรักษาในปัจจุบันได้ผลดีขึ้น ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากที่ตรวจพบมะเร็งในระยะแรกมีโอกาสนายขาด หรือมีอาการทุเลาลง และทำให้มีชีวิตหลังการรักษาที่ยืนยาวมากขึ้น อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยรังสีรักษาในบริเวณช่องปากและไบหน้าย่อมจะมีผลข้างเคียงต่อเนื่องเยื่อ ฟัน และอวัยวะในช่องปากที่เกี่ยวข้องโดยรอบอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ ซึ่งอาจจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งชั่วคราว หรือถาวรที่อาจเกิดขึ้นและส่งผลกระทบต่อโครงสร้างและการทำงานที่เปลี่ยนไป ซึ่งแน่นอนที่สุดผลกระทบดังกล่าวย่อมจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย ทันตแพทย์ในฐานะเป็นส่วนหนึ่งในทีมที่ให้การรักษาทางทันตกรรมแก่ผู้ป่วย ก็ย่อมจะมีบทบาทในการช่วยลดหรือบรรเทาอาการจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษา การให้คำอธิบายที่จะช่วยลดความวิตกกังวลและให้กำลังใจแก่ผู้ป่วยในปัญหาแทรกซ้อนต่าง ๆ รวมทั้งการฟื้นฟูสภาพในช่องปาก ทั้งก่อนระหว่างและภายหลังที่ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษาจึงถือเป็นสิ่งจำเป็น ดังนั้นแนวทางการวางแผนการดูแลรักษาทันตสุขภาพในผู้ป่วยได้รับรังสีรักษา ทั้งในด้านป้องกันและแก้ไขรักษา จึงถือเป็นหน้าที่ของทันตแพทย์ที่จะทำ ให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีภายหลังการรักษา

การกำหนดแนวทางการวางแผนการรักษาทางทันตกรรม^(2,3)

การกำหนดแนวทางการวางแผนการรักษาทางทันตกรรม ประกอบด้วยขั้นตอนการให้การรักษาก่อนระหว่าง และภายหลังที่ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษาบริเวณช่องปากและไบหน้า ทันตแพทย์จำเป็นต้องตระหนักถึงข้อมูลที่ได้จากการวินิจฉัยโรคของผู้ป่วย รวมถึงแนวทางการวางแผนการรักษาของแพทย์รังสีรักษา ทั้งนี้เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการกำหนดแนวทางและขอบเขตในการรักษาทางด้านทันตกรรม ซึ่งประกอบด้วย

1. ปริมาณรังสีรวมที่ได้รับทั้งหมด ผลข้างเคียงจากการรักษาจะเพิ่มมากขึ้น เมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีเพิ่มขึ้น ค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งบริเวณช่องปากและไบหน้าได้รับจะอยู่ระหว่าง 5,000-7,000cGy ใน 5 - 7 สัปดาห์⁽⁴⁻⁶⁾ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะของโรคและแนวทางการรักษาว่าเป็นการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับวิธีอื่น ได้แก่ การผ่าตัดและการให้เคมีบำบัด

2. บริเวณที่ได้รับรังสี (radiation field) โดยตรงจะเป็นบริเวณที่ได้รับความเสียหายจากรังสีมากที่สุด ทั้งนี้บริเวณที่จัดว่ามีผลกระทบต่อทันตสุขภาพมากที่สุดคือ ต่อมน้ำลายโดยเฉพาะ ต่อมพาโรติคและกระดูขากรรไกรล่าง^(4,5)

3. การฉายรังสีแบบแบ่งเป็นหลายครั้ง (fractionation) การฉายรังสีบริเวณช่องปากและไบหน้าส่วนใหญ่มักเลือกวิธีการแบ่งปริมาณรังสีเป็นแบบหลายครั้งมากกว่าที่จะให้ปริมาณสูงเพียงครั้งเดียว ซึ่งวิธีฉายรังสีแบบแบ่งเป็นหลายครั้งจะควบคุมมะเร็งได้ดีกว่า ไม่ทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อตาย (local necrosis) และทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติน้อยกว่า^(6,7) ซึ่งสามารถอธิบายได้โดยอาศัยหลักการรังสีชีววิทยา (radiobiologic principles) ซึ่งอาศัยเหตุผล 4 ประการ (the four R's) ที่จะทำให้เกิดความสมดุลระหว่างเซลล์มะเร็งและเนื้อเยื่อปกติ ซึ่งประกอบด้วย การซ่อมแซม (repair) การได้รับออกซิเจนซ้ำ (reoxygenation) ในเซลล์ที่ขาดออกซิเจน (hypoxic cells) การเพิ่มจำนวน (repopulation) และการกระจาย (redistribution) ซึ่งโดยทั่วไปเซลล์ที่ไวต่อรังสี (radio-sensitive) มากที่สุดจะอยู่ในช่วง mitotic phase (late G₂ และ M) และเซลล์ที่ดื้อต่อรังสี (radioresistant) มากที่สุดจะอยู่ในช่วง late S-phase

โดยทั่วไปแพทย์รังสีรักษามักใช้วิธีการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งบริเวณช่องปากและไบหน้าด้วยการฉายรังสีแบบแบ่งเป็นหลายครั้งชนิดที่เป็นแบบแผนทั่วไป (conventional fractionation) เป็นการฉายรังสีปริมาณ 180- 200 cGy/ครั้ง, 1ครั้ง/วัน, 5วัน/สัปดาห์ เป็นเวลา 6-7 สัปดาห์ ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้มากที่สุด^(6,7) แต่วิธี

ดังกล่าวก็ไม่สามารถควบคุมมะเร็งได้ทุกชนิดโดยเฉพาะมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ ดังนั้นแพทย์จึงต้องเลือกใช้วิธีการฉายรังสีแบบแบ่งเป็นหลายครั้งในแบบแผนอื่น ๆ เพื่อเป้าหมายในการปรับปรุงดัชนีในการรักษา (therapeutic index) ทั้งนี้ชนิดของการฉายรังสีแบบแบ่งเป็นหลายครั้งชนิดต่าง ๆ จะถูกกำหนดจากปริมาณรังสีต่อครั้ง (dose per fraction) จำนวนการฉายรังสีต่อวัน (number of fractions per day) ระยะเวลาในการรักษา (overall treatment time) และปริมาณรังสีรวมที่ได้รับทั้งหมด (total cumulative radiation dose) ดังแสดงในตารางที่ 1

4. การฉายรังสีจากภายนอกหรือการฝังแร่^(4,7) [external beam radiation therapy versus brachytherapy (implantation)] พบว่าการฉายรังสีจากภายนอก (EBRT)

บริเวณที่ได้รับรังสีปริมาณสูงจะกว้างกว่า บริเวณที่ได้รับผลกระทบจะเป็นไปตามแนวเข้า-ออกของรังสี (entry-exit paths) และเทคนิคที่ใช้ในการฉายรังสี ในขณะที่การรักษาแบบฝังแร่จะทำให้ก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อที่อยู่ติดกับแ่งแร้ได้รับปริมาณรังสีสูง ในขณะที่ปริมาณรังสีของอวัยวะที่อยู่ห่างออกไปได้ปริมาณรังสีไม่สูงนัก (โดยสามารถอธิบายได้จากแนวคิด inverse square effect) การรักษาแบบฝังแร่มักใช้ในการรักษามะเร็งระยะแรกของลิ้น มะเร็งที่บริเวณพื้นของช่องปาก และมะเร็งที่บริเวณฐานของลิ้น

5. คุณสมบัติของรังสีที่ใช้ในการรักษา (radiation types)^(2,7) ชนิดของรังสีที่ต่างกันก็จะมีปฏิกิริยาต่อรังสีและการกระจายของเส้นรังสีที่แตกต่างกันเช่น supervoltage irradiation หรือ megavoltage ถือเป็น high-energy

ตารางที่ 1. ตารางแสดงการฉายรังสีแบบแบ่งเป็นหลายครั้งชนิดต่าง ๆ

ชนิด (type)	หมายกำหนดการ (schedule)
1. Conventional radiotherapy	180-200 cGy/วัน, 5วัน/สัปดาห์ จนถึง 6,600-7,200 cGy ; โดยไม่หยุดการรักษา (no planned interruptions)
2. Accelerated hypofractionated radiotherapy	250-300 cGy/วัน , 5วัน/สัปดาห์ จนถึง 5,000-5,400 cGy ; โดยไม่หยุดการรักษา
3. Nonaccelerated hypofractionated radiotherapy	250-300 cGy/วัน, 3-4วัน/สัปดาห์ จนถึง 5,000 - 7,000 cGy; โดยไม่หยุดการรักษา
4. Split-course radiotherapy	200-300 cGy/วัน , 5 วัน/สัปดาห์ จนถึง 6,000-7,200 cGy ; หยุดพัก1-2 สัปดาห์ในช่วงกึ่งกลางของการรักษา
5. Hyperfractionated radiotherapy	110 -125 cGy 2ครั้ง/วัน , 5 วัน/สัปดาห์ จนถึง 7,000-8,000 cGy ; โดยไม่หยุดการรักษา
6. Accelerated hyperfractionated radiotherapy	140-160 cGy 2 ครั้ง/วัน , 5วัน/สัปดาห์ จนถึง6,600-7,200 cGy ; หยุดพัก 1-2 สัปดาห์ ในช่วงกึ่งกลางของการรักษา
7. Accelerated, concomitant boost radiotherapy	180-200 cGy /วัน , 5วัน/สัปดาห์ จนถึง 3,500-4,000 cGy ; แล้วตามด้วย 150-180 cGy 2 ครั้ง/วัน โดยใช้ "conedown" boost radiotherapy จนถึง 6,600-7,200 cGy ; โดยไม่หยุดการรักษา
8. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy	120-180 cGy 2 ครั้ง/วัน หรือ 3 ครั้ง/วัน , 7 วัน/สัปดาห์ จนถึง 5,000-5,400 cGy ; โดยไม่หยุดการรักษา

radiation จะมีคุณสมบัติในการทะลุทะลวงสูงกว่าทำให้มีการกระจายของเส้นรังสีสม่ำเสมอกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยรังสีชนิดพลังงานต่ำ (orthovoltage radiation) ซึ่งจะมีภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่า และมักใช้รักษาในรอยโรคบริเวณตื้น ๆ (superficial lesions)

6. ความไวของผู้ป่วยต่อรังสีรักษา (patient sensitivity to irradiation) พบว่ามีความแตกต่างของเซลล์และเนื้อเยื่อ⁽⁶⁾ โดยพบว่าเซลล์ที่ไวต่อรังสีมากที่สุดคือ เซลล์ต่อมน้ำเหลือง ตามด้วย เซลล์เม็ดเลือดแดงที่ไม่โตเต็มวัย ระดับปานกลางคือ เซลล์เยื่อบุผิว และระดับต่ำที่สุดคือ เซลล์กล้ามเนื้อ และเซลล์ประสาท ดังนั้นหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษาแพทย์รังสีรักษาจะเป็นผู้ประเมินผลการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่อการรักษา

7. พยากรณโรคของผู้ป่วยยังผู้ป่วยมีพยากรณโรคที่ไม่ดีมากขึ้นเท่าไร ความจำเป็นรีบด่วนในการรักษาทางทันตกรรมก็ต้องเร็วมากขึ้นเท่านั้น

ดังนั้นทันตแพทย์ควรจะทราบข้อมูลของผู้ป่วยจากแพทย์รังสีรักษาเพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยภายหลังการรักษา ทั้งนี้เพื่อประกอบการวางแผนการรักษา ซึ่งจะแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย

ผลกระทบภายในช่องปากที่เกิดจากรังสีรักษาและวิธีการรักษา (Radiation effects on the oral cavity and management)

ผลของรังสีรักษาต่อผิวหนัง (effects on skin)^(8,9)

ผลต่อผิวหนังจะพบการเปลี่ยนแปลงภายในไม่กี่วัน ภายหลังได้รับรังสีรักษาในปริมาณ 3000-4000 cGy หรือเกิดขึ้นภายใน 3 สัปดาห์หลังได้รับรังสีรักษา⁽⁶⁾ ซึ่งจะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย การเปลี่ยนแปลงระยะแรกที่เห็นได้ชัดเจนคือรอยบวมแดง (erythema) ซึ่งรอยบวมแดงเริ่มต้น (original erythema) จะจางลงอย่างรวดเร็ว และอาจเกิดขึ้นได้อีกภายใน 2-4 สัปดาห์ สำหรับรอยบวมแดงชนิดทุติยภูมิ (secondary erythema) จะจางช้า ๆ และมักจะเหลือเป็นรอยผิวสีแทนจาง ๆ หรือรอยไหม้เกรียมแดง แต่ถ้าผู้ป่วยยังได้รับรังสีรักษารุนแรงมากขึ้น

ก็จะพบว่ารอยบวมแดงชนิดทุติยภูมิ จะเริ่มมีอาการบวมร่วมกับการมีการทำลายของเซลล์เยื่อบุผิว⁽⁶⁾ ซึ่งจะทำให้ผิวหนังหลุดลอก การเกิดเยื่อบุผิวขึ้นมาใหม่ (re-epithelization) จะเกิดขึ้นใน 10-14 วัน ผลต่อผิวหนังดังกล่าวถือเป็นผลระยะแรกที่เกิดขึ้น ในขณะที่ผลที่จะตามมาภายหลังก็คือการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดและสิ่งที่อยู่ภายในเซลล์นอกจากนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของต่อมเหงื่อ (sebaceous gland) ซึ่งจะเห็นได้จากการที่มีผิวหนังแห้ง ขนหลุดร่วง และผิวหนังตกสะเก็ด⁽⁶⁾ ในที่สุดชั้นเยื่อบุผิวก็จะเริ่มมีการหดหรือห่อเหี่ยวของเส้นเลือดชั้นพื้นผิวเป็นลักษณะ telangiectatic⁽⁶⁾ ซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนที่ตามมาภายหลัง (late complication) และอาจจะเกิดอยู่ประมาณหลายเดือนถึงเป็นปี บางรายก็พบการทำลายในส่วนเส้นเลือดที่เป็นลักษณะ endophlebitis และ phlebosclerosis แต่เมื่อหยุดให้รังสีแล้วอาการทั้งหมดจะดีขึ้นเอง นอกจากนี้ Olsen และคณะ⁽¹⁰⁾ แนะนำให้ทำความสะอาดผิวหนังด้วยน้ำร่วมกับผลิตภัณฑ์ดูแลเฉพาะผิว เช่นสบู่อ่อนปราศจากน้ำหอม, oatmeal-based colloidal soap และหลีกเลี่ยงครีมที่มีน้ำมัน แสงแดดและการใส่เสื้อผ้าที่ทำให้ระคายเคือง

ผลของรังสีรักษาต่อเยื่อบุผิวในช่องปาก (effects on mucosa)^(1,8,9,11)

ภายหลังจากการให้รังสี 1-2 สัปดาห์ด้วยปริมาณรังสี 1,000 cGy หรือ 2,000 cGy^(1,5,6,12) ซึ่งเป็นแบบแบ่งการฉายหลายครั้ง ก็จะเริ่มพบการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนในบริเวณเยื่อบุผิวในช่องปาก โดยเริ่มพบรอยบวมแดงบวม ซึ่งเกิดจากการอักเสบของเยื่อบุผิวในช่องปาก ซึ่งเป็นผลจากการลดลงของการสร้างเซลล์ในชั้นเยื่อบุผิวชั้นฐาน (basal layer) แต่ถ้าผู้ป่วยยังได้รับรังสีรักษาต่อไป ก็พบว่าเยื่อบุผิวในช่องปากบางส่วนจะลอกเป็นแผล ซึ่งเป็นผลจากภาวะเลือดคั่งในเนื้อเยื่อ (tissue hyperemia) อาการดังกล่าวจะหายได้เองหลังจากหยุดให้รังสีรักษา 2-3 สัปดาห์^(6,12,13) และพบว่า 90-95 % ของผู้ป่วยหายสนิทภายใน 4 สัปดาห์หลังรักษา^(6,12)

เยื่อเมือในช่องปากจัดเป็นเนื้อเยื่อที่มีการตอบสนองต่อรังสีรักษาก่อนส่วนอื่น เนื่องจากเยื่อเมือในช่องปากจัดเป็นเนื้อเยื่อที่มีการเพิ่มจำนวน (repopulation) และเพิ่มการเติบโต (regrowth) อย่างรวดเร็ว สามารถหายได้เองโดยไม่มีผลเป็น แม้ว่าจะมีการผื่นของเยื่อเมือในช่องปากก็ตาม ความรุนแรงของการอักเสบในเยื่อเมือในช่องปากขึ้นกับบริเวณที่ได้รับรังสี ปริมาณ และขนาดของรังสี⁽¹²⁾ และจะแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มากจะพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อเมือในช่องปากรุนแรงกว่า ในบางรายที่มีการบูรณะฟันด้วยวัสดุที่เป็นโลหะมีขนาดใหญ่ และอยู่ในบริเวณที่ได้รับรังสีรักษาโดยตรง อาจพบว่าเป็นผลมากกว่าบริเวณอื่น ซึ่งอาจเป็นผลจากการกระจายรังสีย้อนกลับจากวัสดุอุดที่เป็นโลหะไปบริเวณดังกล่าว แต่รอยโรคข้างต้นก็อาจพบที่เกิดจากการระคายเคืองจากการใช้งานปกติได้เช่นกัน ตามที่ Simon และ Robert⁽¹⁴⁾ รายงานว่าบริเวณเยื่อเมือในช่องปากที่ได้รับผลกระทบมากได้แก่ บริเวณเยื่อเมือในช่องปากด้านแก้ม ด้านหน้า และด้านหลัง เพดานอ่อน ขอบด้านข้างของลิ้น ช่องทางเดินอาหาร (pharynx) ในขณะที่เกิดการอักเสบของเยื่อเมือในช่องปาก ผู้ป่วยจะมีการเจ็บปวด รับประทานอาหารลำบาก อ่อนเพลีย มีความไวต่ออาหารที่มีรสจัด กลิ่นและพูดลำบาก⁽¹²⁾

ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบของเยื่อเมือในช่องปาก การรักษามักจะบรรเทาอาการเจ็บปวดและระมัดระวังไม่ให้เยื่อเมือได้รับอันตราย โดยจะแนะนำให้ผู้ป่วยอมบ้วนปากด้วยน้ำเกลือหรือน้ำที่มีไบคาร์บอเนต^(3,6,11,15) ในรายที่ปวดรุนแรงจะแนะนำให้ใช้ยาชาเฉพาะที่ก่อนรับประทาน อาหาร เช่น xylocaine viscous 2 % , dyclone 0.5 %⁽¹⁶⁾, kaopectate และ benadryl^(4,5) อีกทั้งผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงอาหารที่มีกรดหรือรสจัดตลอดจนแอลกอฮอล์และบุหรี่^(5,6,17) แนะนำให้ถอดฟันปลอม และมันฟันหรือวัสดุอุดให้เรียบ บางรายแนะนำให้อมน้ำแข็งก้อนเล็ก ๆ เพื่อบรรเทาอาการ ปัจจุบันมีการแนะนำให้ใช้ low-energy helium-neon laser⁽¹⁸⁾ ในการบรรเทาอาการอักเสบของเยื่อเมือในช่องปาก นอกจากนี้การรักษาจะต้องระมัดระวังการเกิด

การติดเชื้อซ้ำซ้อน (secondary infection)^(5,6) ได้แก่ candidiasis, herpes simplex หรือ bacterial infection ถ้ามีการเกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อน การรักษาคือการใช้ยาต้านจุลชีพ (antibacterial agents), ยาต้านเชื้อรา (antifungal agents) หรือยาด้านไวรัส (antiviral agents) ตามสาเหตุ^(3,11)

ผลของรังสีรักษาต่อต่อมน้ำลาย (effects on salivary glands)^(2,3,8)

ผู้ป่วยจะเกิดภาวะน้ำลายแห้งตลอดเวลา (xerostomia) ซึ่งเป็นผลจากการฉายรังสีที่ทำให้เกิดการอักเสบ และการเปลี่ยนแปลงเนื้อเยื่อของต่อมน้ำลาย เซลล์สร้างน้ำลาย และเซลล์ท่อน้ำลาย^(3,9) และเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย (fibrosis) แทนที่ต่อมน้ำลาย^(6,12) ทำให้ผู้ป่วยมีน้ำลายลดน้อยลงมากทั้งปริมาณและคุณภาพ โดยต่อมน้ำลายแพโรติคที่ถูกผลกระทบจากรังสีถือเป็นปัจจัยหลักที่เป็นตัวกำหนดความรุนแรงของการเกิดภาวะน้ำลายแห้ง^(6,12) ผู้ป่วยมักจะเริ่มพบการเปลี่ยนแปลง 3-4 วันหลังฉายรังสี หรือได้รับการฉายรังสีในปริมาณ 200cGy, 2-3 ครั้งหรือภายใน 1 สัปดาห์ (~1,000 cGy)^(12,17) โดยเซลล์ของต่อมน้ำลายชนิดใส (serous acinar cell) จะได้รับผลกระทบมากกว่าเซลล์ต่อมน้ำลายชนิดเมือก (mucous acinar cell)⁽⁵⁾ จึงเป็นผลให้น้ำลายลดลง เหนียวขึ้น และมีความเป็นกรดสูงขึ้น^(2,3,5,6,17) ก็จะส่งผลให้ความสามารถในการทำความสะอาด และเป็นสารบัฟเฟอร์ลดลง มีการสูญเสียโปรตีนในน้ำลาย และไบคาร์บอเนต ทำให้น้ำลายมีความเป็นกรดมากขึ้น (pH จากเดิมเท่ากับ 7.0 จะลดลงเหลือ 5.0 - 5.55)^(5,12) ภาวะน้ำลายแห้งจะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงสิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก (microflora) ภายในช่องปาก⁽¹²⁾ มีการพบแบคทีเรียที่ทำให้เกิดฟันผุมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยต้องเผชิญกับปัญหาต่าง ๆ มากมาย คือ ปากเป็นแผลง่าย สูญเสียการรับรสอาหาร ความสามารถในการทานอาหารลดลง กลืนลำบาก ความสามารถในการต้านทานการเกิดการเกาะกลุ่มของจุลชีพ (bacterial colonization) ของฟันลดลง^(5,6) การป้องกันเกิดการติดเชื้อของแคนดิดา (candidiasis) ลดลง และที่สำคัญ

ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดฟันผุหลากหลายชนิดที่เป็นผลจากการได้รับรังสี (radiation caries)^(6,12) ซึ่งเกิดจากการลดลงของอิมมูโนโกลบูลินในน้ำลายทำให้มีจุลชีพที่ทำให้เกิดฟันผุ (cariogenic oral microflora) สูงขึ้น⁽⁶⁾ ซึ่งนับว่าเป็นผลกระทบที่สำคัญและจะเป็นปัญหามากขึ้นถ้าลักษณะของช่องปากไม่ดีขึ้นตั้งแต่เดิม ภาวะน้ำลายแห้งโดยเฉพาะในเซลล์สร้างน้ำลายส่วนใหญ่จะดีขึ้นภายหลังหยุดฉายแสง 12-18 เดือน^(3,6) แต่มักไม่กลับคืนเป็นปกติอย่างสมบูรณ์ โดยเฉพาะเมื่อได้รับรังสีถึง 4,000-6,000 cGy^(5,6,12)

การรักษาภาวะน้ำลายแห้ง ส่วนมากทำได้เพียงบรรเทาอาการ และพึงพาการชดเชยจากภายนอก และวิธีที่ง่ายที่สุดและผู้ป่วยชอบมากกว่าวิธีอื่นคือ การจิบน้ำบ่อย ๆ^(2,4,8) หรืออมน้ำแข็งตลอดวัน โดยเฉพาะตอนกลางวันและตอนทานอาหาร นอกจากนี้ยังมีการใช้น้ำลายเทียม^(3,4,17) ส่วนใหญ่ประกอบด้วย sodium carboxymethylcellulose, sorbitol และ sodium fluoride ซึ่งจะช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นและเพิ่มคุณสมบัติความสามารถในการเป็นสารบัฟเฟอร์ ซึ่งผลของน้ำลายเทียมจะอยู่ได้ประมาณ 10 -15 นาที และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่จำกัดอาหารโซเดียม โดย Hatton และคณะ⁽¹⁹⁾ พบว่า mucin-based salivary substitute จะใช้หล่อลื่นได้ดีกว่า carboxymethylcellulose-based salivary substitute (FDA-approved) การใช้อย่างกระตุ้นน้ำลาย^(3,5,6,17) เช่น มะนาว ฝรั่งชนิดปราศจากน้ำตาล การใช้ Biotene oral product ร่วมกับ oral lubricant oral balance Pilocarpine HCl^(2-6,17) ซึ่งเป็น parasympathetic agent อาจได้ผลดีบ้างถ้ายังมีต่อมน้ำลายที่ทำหน้าที่ได้ดีเหลืออยู่ กรณี Pilocarpine HCl ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง มีปัญหาโรคหัวใจและหลอดเลือดและมีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้⁽⁵⁾ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Rode และคณะ⁽²⁰⁾ พบว่าการใช้ biperidin ซึ่งเป็น parasympathetic agent ระหว่างรังสีรักษาแล้วตามด้วยการใช้ Pilocarpine HCl เป็นเวลา 6 สัปดาห์หลังได้รับรังสีรักษา พบว่าได้ผลดีในการป้องกันการทำงานของต่อมน้ำลายเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ผลของรังสีรักษาต่อฟัน (effects on teeth)

ผลกระทบต่อฟันที่สำคัญ คือการเกิดภาวะฟันผุชนิดหลากหลายที่เป็นผลจากการได้รับรังสี (radiation caries)^(3,5,6,12) ซึ่งจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและเป็นทั่วไปหมด มักพบส่วนผุบริเวณคอฟัน (cervical) หรือบริเวณรอยต่อระหว่างชั้นเคลือบรากฟันกับชั้นเคลือบผิวฟัน (cemento-enamel junction) ยอดปุ่มฟัน (cusp) และปลายฟันหน้า (incisal) ฟันผุที่เกิดขึ้นบริเวณคอฟันถ้ายังไม่ได้รับการบูรณะมักจะทำให้ส่วนตัวฟัน (crown) หักเหลือแต่ราก ซึ่งการเกิดภาวะฟันผุชนิดหลากหลายที่เป็นผลจากการได้รับรังสี ก็เป็นผลมาจากภาวะน้ำลายแห้ง ที่ทำให้น้ำลายลดลง pH มีความเป็นกรดสูงขึ้น ในน้ำลายมีอิมมูโนโพรตีน และอิเล็คโตรไลต์ลดลงส่งผลให้ในน้ำลายมีการเปลี่ยนแปลงเชื้อภายในช่องปากที่มีความเป็นกรดและทำให้เกิดฟันผุสูงขึ้น เช่น พบ Streptococcus mutans, Lactobacillus, Actinomyces viscosus มากขึ้น^(2,3,5,12) อาการทางคลินิกเริ่มพบหลังได้รับรังสี 3 เดือน อย่างไรก็ตามแม้ว่าโอกาสเกิดภาวะฟันผุชนิดหลากหลายที่เป็นผลจากการได้รับรังสี จะไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ แต่ป้องกันได้

ดังนั้นทันตแพทย์จึงถือเป็นผู้มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะฟันผุชนิดหลากหลายที่เป็นผลจากการได้รับรังสี ซึ่งมีข้อปฏิบัติดังนี้

1. ผู้ป่วยควรได้รับการสร้างทัศนคติที่ดีในการดูแลทันตสุขภาพ ร่วมกับการตรวจและรักษาสุขภาพฟันและช่องปากอย่างสม่ำเสมอ^(8,9,17) โดยควรได้รับการตรวจเป็นครั้งคราวทุก 2-3 สัปดาห์ระหว่างได้รับรังสี และเมื่อเสร็จสิ้นการรักษาควรนัดตรวจเป็นครั้งคราวทุก 1-2 เดือนในช่วงแรก และทุก 3 เดือนในช่วง 1-2 ปีแรก และถ้าผู้ป่วยรักษาทันตสุขภาพได้ดีอาจลดเหลือปีละ 2 ครั้งในภายหลัง แต่ทั้งนี้ก็จะแตกต่างกันตามปัญหาของผู้ป่วยในแต่ละราย⁽⁶⁾

2. อาหารที่แนะนำให้รับประทานควรเป็นพวกคาร์โบไฮเดรตต่ำ อาหารที่ไม่ทำให้เกิดฟันผุหรือมีน้ำตาลต่ำ⁽⁴⁻⁶⁾ หรือน้ำตาลชนิดอื่น เช่น sorbitol, xylitol,

aspartame หรือ saccharine และควรหลีกเลี่ยงอาหารที่มีผลทำให้เกิดการระคายเคืองในช่องปากบริเวณที่แห้ง เช่น อาหารที่มีรสจัด อาหารที่มีแอลกอฮอล์ เป็นต้น⁽⁶⁾

3. แนะนำให้ใช้ฟลูออไรด์เฉพาะที่ (topical fluoride) ร่วมกับถาดอมฟลูออไรด์เฉพาะบุคคล (flexible customized dental tray) โดยใช้ 1% sodium fluoride หรือ 0.4% stannous fluoride^(3-6,11,17) หยดลงในถาดประมาณ 6-8 หยดเป็นเวลาประมาณ 6-8 นาที หลังเวลาแปรงฟันก่อนนอนทุกวัน เมื่อให้ฟลูออไรด์ตามเวลาที่กำหนดให้บ้วนฟลูออไรด์ส่วนเกิน จากนั้นห้ามบ้วนน้ำ และห้ามรับประทานอาหารและน้ำหลัง 30 นาที บางรายแนะนำให้ใช้ 1 % chlorhexidine digluconate solution^(4,5,11,17) ใส่ไปในถาดร่วมด้วยเพื่อลดปริมาณคราบแบคทีเรีย โดยเฉพาะปริมาณ Streptococcus mutan ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีปัญหาลำคออักเสบหรือเจ็บในปาก ไม่สามารถใส่ถาดอมฟลูออไรด์ แนะนำให้ใช้แปรงฟองน้ำหรือก้านสำลีในการนำฟลูออไรด์เพื่อให้สัมผัสฟัน⁽⁵⁾

4. แนะนำให้ใช้น้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสม 0.5 % sodium fluoride^(1,2,17) และ 2 % chlorhexidine solution⁽⁴⁾ บ้วนปากในช่วงหลังอาหารเช้า 1 นาที หลีกเลี่ยงการใช้ยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมเป็นแอลกอฮอล์ เนื่องจากจะทำให้ปากแห้งและเกิดการระคายเคืองได้

5. แนะนำให้ใช้แปรงสีฟันขนอ่อน^(2,4,6) (super-soft toothbrush) ร่วมกับยาสีฟันผสมฟลูออไรด์ วันละ 2-4 ครั้งหลังรับประทานอาหารหรือทุก 4 ชั่วโมง ส่วนในรายที่เกิดรุนแรงแนะนำให้ใช้ผ้าก๊อชปราศจากเชื้อช่วยทำความสะอาด⁽¹¹⁾

6. เมื่อเสร็จสิ้นการให้รังสีรักษาแล้วผู้ป่วยสามารถลดปริมาณการใช้ฟลูออไรด์เฉพาะที่เหลือประมาณ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ได้⁽⁵⁾

ผลของรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงในความรู้สึกรับรส (effects on taste alteration)

การเปลี่ยนแปลงและสูญเสียรสชาติของอาหาร (dysgeusia) จะพบหลังจากได้รับรังสีรักษา 2 สัปดาห์

ซึ่งจะได้ปริมาณรังสี ~ 2,000 cGy⁽³⁾ ซึ่งเป็นผลโดยตรงของรังสีต่อต่อมรับรส และน้ำลายในช่องปาก บางรายจะกลับคืนเป็นปกติ 20-60 วันหลังจากได้รับรังสี^(2,3,12) ถ้า น้ำลายไหลเพียงพอ และอาจต้องใช้เวลาเพิ่ม 60 -120 วันที่จะทำให้หายโดยสมบูรณ์^(6,12) แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับรังสีมากกว่า 6,000 cGy. ก็จะทำให้สูญเสียการรับรสถาวรได้

การสูญเสียการรับรสและเปรี้ยว⁽³⁾ จะมีผลกระทบจากรังสีรักษาในช่วงแรกมากกว่าในขณะที่การสูญเสียการรับรสเค็มและหวาน จะเกิดขึ้นเมื่อได้รับรังสีต่อเนื่อง⁽⁶⁾ การรับประทานอาหารเสริมที่มีธาตุสังกะสี (Zinc) เป็นส่วนประกอบจะช่วยบรรเทาอาการดังกล่าวได้^(2,3)

ผลของรังสีรักษาต่อข้อต่อขากรรไกรและกล้ามเนื้อ (effects on TMJ and muscles)

ผู้ป่วยมักจะมีอาการอ้าปากได้จำกัด (trismus) ซึ่งมักจะเกิดภายหลังเสร็จสิ้นการฉายรังสีแล้วประมาณ 3-6 เดือน^(2,6) ทำให้เป็นอุปสรรคในการทำควมสะอาดในช่องปาก การรับประทานอาหารและการพูด การแก้ไขมักใช้การออกกำลัง⁽⁸⁾ ให้ผู้ป่วยบริหารการอ้าปากให้คงที่อย่างต่อเนื่อง ด้วยการใช้อุปกรณ์ที่ต่างปาก เช่น ยางกัดฟัน (mouth prop), ไม้กดลิ้น (tongue blade), Therabite system⁽⁶⁾ ควรต้องทำเป็นประจำครั้งละ 10-15 นาที⁽²¹⁾ วันละอย่างต่ำ 3 - 4 ครั้ง แล้วค่อย ๆ ลดจำนวนครั้งได้เมื่ออ้าปากได้มากขึ้นและคงที่

ผลของรังสีรักษาต่อกระดูก (effects on alveolar bone)

ภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี [Osteoradionecrosis (ORN)] ถือเป็นผลของรังสีรักษาต่อกระดูกที่รุนแรง จะเกิดขึ้นช้า ๆ และไม่สามารถหายได้เองภายใน 3-6 เดือน⁽⁶⁾ ซึ่งถือเป็นภาวะกระดูกอักเสบ (osteomyelitis) ที่เกิดขึ้นในกระดูกที่ได้รับรังสี ซึ่งเป็นผลจากการได้รับความชอกช้ำในกระดูกที่สูญเสียการมีชีวิต (devitalised bone) ร่วมกับการมีการติดเชื้อจากจุลชีพ (microbiologic sepsis)⁽¹²⁾ มักพบว่าส่วนใหญ่เกิดขึ้นใน

ชากรรไกรล่างมากกว่าชากรรไกรบน เนื่องจากมีเลือดไปเลี้ยงน้อยกว่า⁽¹⁶⁾ และพบในเพศชายมากกว่าหญิง เมื่อเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ผู้ป่วยจะมีอาการปวด กระตุกหัก แผลภายนอกทะลุถึงกระดูก กระดูกภายในมีพื้นผิวขรุขระหยาบ ระบายเนื้อเยื่อ⁽⁶⁾ แผลมีกลิ่นเหม็น บางครั้งอาจมีหนอง โดย Marx^(12,22) ได้ให้คำนิยาม ORN ว่าเป็นการเกิดภาวะขาดเลือดไปเลี้ยง (metabolic and tissue homeostasis deficiency) ซึ่งเกิดจากการที่เซลล์ถูกทำลายจากรังสี โดยสามารถลำดับการเกิดได้ดังนี้คือ การได้รับรังสี การลดลงของออกซิเจน เส้นเลือด เซลล์ของเนื้อเยื่อ (hypoxic-hypovascular-hypocellular tissue) การเกิดการทำลายเนื้อเยื่อ (tissue breakdown)^(6,12,22,23) และแผลไม่หายในที่สุด โดยสาเหตุของการเกิดในระยะแรก⁽¹⁶⁾ เกิดขึ้นภายใน 2 ปีหลังได้รับรังสีรักษา มักจะได้รับขนาดและปริมาณรังสีที่สูง⁽¹²⁾ หรือมีการผ่าตัดร่วมด้วย หรือได้รับความชอกช้ำจากการได้รับรังสี ส่วนสาเหตุการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ระยะหลัง⁽¹⁶⁾ ซึ่งจะเกิดหลังรังสีรักษาเป็นเวลาหลายปี มักเกี่ยวข้องกับ การได้รับความชอกช้ำ⁽¹²⁾ ภายในเนื้อเยื่อที่มีการลดลงของออกซิเจน เส้นเลือด เซลล์ของเนื้อเยื่อ (hypoxic-hypovascular-hypocellular)^(3,6,12,17) กลไกการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) จะทำให้กระดูกที่ถูกได้รับรังสีปริมาณมากมีการเปลี่ยนแปลงได้ 3 ลักษณะคือ⁽⁸⁾

1. เส้นเลือดเล็ก ๆ ในบริเวณนั้นและเนื้อเยื่อใกล้เคียง^(2,8,12,17) เกิดอันตรายมีการอุดตันและฝ่อลีบไป
2. การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย (fibrosis) ในชั้นเยื่อหุ้มกระดูก^(8,12,16) เยื่อบุช่องปากและเนื้อเยื่อโดยรอบไขกระดูกถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อเส้นใย (fibrous tissue) ทำให้มีเส้นเลือดที่มาเลี้ยงกระดูกน้อย
3. ผลของรังสีได้ทำอันตรายต่อเซลล์กระดูกบางส่วน^(8,12,16) ทำให้จำนวน osteocyte, osteoblast และ fibroblast เหลืออยู่น้อย

จากปัจจัยทั้ง 3 ประการทำให้เมื่อมีบาดแผลใด ๆ ที่เกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อในตำแหน่งนั้น จะทำให้เนื้อเยื่อขาด

ความสามารถการสร้างเซลล์ทดแทน⁽³⁾ (cellular turnover) และการสังเคราะห์ คอลลาเจนระหว่างการหายของแผล ทำให้ไม่สามารถซ่อมแซมเนื้อเยื่อให้มีการหายของแผลเกิดขึ้น และยังทำให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อส่งผลกระทบต่อทำให้เกิดแผลเรื้อรังไม่หาย^(1,3,8,9,16)

ปัจจัยหลักที่มีผลต่อการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ประกอบด้วย

1. ตำแหน่งของเนื้องอก ระยะของเนื้องอก และการกระจายตัวของเนื้องอก^(1,11,16,17) ในบริเวณกระดูกรอบ ๆ จะพบในชากรรไกรล่าง^(9,16) ที่ได้รับรังสีมากกว่าชากรรไกรบน ทั้งนี้เนื่องจากบริเวณชากรรไกรล่าง จะมีความหนาแน่นของกระดูกมากกว่า⁽¹⁶⁾ ทำให้สามารถที่จะดูดซับรังสีได้มากกว่า อีกทั้งยังมีเส้นเลือดไปเลี้ยงน้อยกว่า โดยมักจะพบบริเวณส่วนตัวของชากรรไกรล่าง (body of mandible) ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ เนื้องอกที่ลุกลาม (advanced tumor) การผ่าตัดบางส่วนของชากรรไกรล่าง (segmental resection of the mandible) และการถอนฟันก่อนและหลังการได้รับรังสีรักษา (pre-post radiation tooth extraction)

2. ปัจจัยด้านรังสีรักษา^(3,9,17) ได้พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดและปริมาณของรังสีกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN)⁽²⁴⁾ โดยภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับรังสี 6,000 - 6,500 cGy^(3,6) และปัจจัยความสัมพันธ์ของบริเวณที่ได้รับรังสีโดยตรงกับชนิดของรังสีภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบฝังแร่ (brachytherapy) มากกว่าการฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiation therapy)⁽¹⁶⁾ Sadler และคณะ⁽¹⁶⁾ กล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) กับความเข้มของรังสีรักษา โดยในกรณีที่มีการรักษาร่วมระหว่างการผ่าตัดก่อนได้รับรังสีรักษา และเคมีบำบัด พบว่าจะเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ได้เร็วกว่าการรักษาแบบการ

ผ่าตัดก่อนได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเคมีบำบัดจะทำลายระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์ ทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันอ่อนแอลง นอกจากนี้ภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ radical neck dissection ร่วมกับการได้รับรังสี และผู้ป่วยที่ได้รับความชอกช้ำหลังได้รับรังสี⁽³⁾

3. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับฟัน ได้แก่ สภาพปริทันต์ที่ทำให้มีการทำลายเนื้อเยื่อแบบเรื้อรัง (chronic tissue breakdown)^(6,17) จะมีผลทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) มากขึ้น ในขณะที่ฟันผุทะลุโพรงประสาทจะทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) น้อยกว่ามาก การตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) การเกลารากฟัน (subgingival scaling) การถอนฟัน สุขภาพในช่องปากที่ไม่ดี ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN)^(4,6,16,17,25,26) Thorn และคณะ⁽²⁷⁾ พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) กับผู้ป่วยที่สูบบุหรี่และดื่มเหล้า นอกจากนี้การละลายการกำจัดกระดูกที่แหลมคม และขาดความระมัดระวังในการใส่ฟันปลอม อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการระคายเคืองได้เช่นกัน

จากปัจจัยหลักที่มีผลต่อการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ข้างต้น ทันตแพทย์จำเป็นต้องนำมาพิจารณาเพื่อประกอบการวางแผนการรักษาทันตสุขภาพ ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) และวางแผนการรักษาเมื่อเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ขึ้นโดยแบ่งเป็น 2 ส่วนดังนี้

1. การวางแผนการรักษาทันตสุขภาพเพื่อป้องกัน (prevention) การเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN)⁽³⁾

ทันตแพทย์มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ในกระดูกขากรรไกร โดยมีหลักปฏิบัติดังนี้

1.1 ข้อกำหนดแรกเป็นข้อมูลจากแพทย์รังสี

ในการวางแผนการดูแลทันตสุขภาพ ทันตแพทย์จำเป็นต้องได้รับข้อมูลจากแพทย์รังสีรักษาในเรื่องต่าง ๆ เช่น ขนาดและปริมาณรังสี บริเวณที่ฉายรังสีอาการข้างเคียงในช่องปากที่คิดว่าจะเกิดขึ้น พยากรณ์โรค และช่วงเวลาในการได้รับรังสีรักษา⁽⁴⁾ นอกจากนี้ในส่วนของผู้ป่วยทันตแพทย์ควรตระหนักถึงประวัติการรักษาทางทันตกรรมในอดีตและสุขภาพในช่องปาก รวมทั้งภาพถ่ายรังสีในช่องปากทั้งหมด เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นของสภาพฟันและปริทันต์ก่อนรักษา^(4,6) จากข้อมูลข้างต้นทำให้สามารถแบ่งช่วงเวลาในการดูแลทันตสุขภาพเป็น 2 ระยะคือ

1.1.1 ระยะก่อนที่ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษา แนวทางการวางแผนการรักษา ดังนี้

ก.) ทันตแพทย์ควรมีทัศนคติในการดูแลทันตสุขภาพในลักษณะแบบรุกราน (aggressive)^(3,4,17) มากกว่าการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้รับรังสีรักษา เพื่อป้องกันความจำเป็นในการได้รับการรักษาทางศัลยกรรมในช่องปากหลังได้รับรังสี เพราะเนื่องจากอุบัติเหตุการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN)^(16,25,26) จะพบในกรณีถอนฟันหลังได้รับรังสีมากกว่าถอนฟันก่อนได้รับรังสี ดังนั้นฟันที่มีพยากรณ์โรคไม่ดีควรแนะนำให้ถอนออกก่อนได้รับรังสีรักษาเช่น ^(1,3,4,6,17,28)

- ฟันคุด แต่ถ้าฟันคุดชนิดมีกระดูกปกคลุมทั้งหมด (bony impacted teeth) และไม่มียอโรคไม่แนะนำให้ถอนออกเพราะอาจเกิดความไม่สมบูรณ์ (defect) หลังผ่าตัดฟันคุดและต้องรอแผลหายนานมากเกินไป
- ฟันที่ไม่มีคู่สบ
- ฟันที่เป็นโรคปริทันต์ในระดับปานกลางถึงรุนแรง เช่น ฟันหลังมีการละลายกระดูกง่ามรากฟัน (furcation involvement)
- ฟันที่มีรอยผุขนาดใหญ่ใกล้ทะลุโพรงประสาทหรือฟันที่บูรณะฟันยาก
- ฟันที่มีรอยโรคปลายราก
- ฟันที่ได้รับรังสีโดยตรง พบว่าฟันที่ได้รับรังสีโดยตรงในบริเวณขากรรไกรบน⁽²⁹⁾ อาจไม่ต้องให้การรักษา

ลักษณะรุกรานเท่ากับซากกรรไกรล่าง พบว่าถ้าได้รับรังสีมากกว่า 6,000 cGy ควรพิจารณาถอนฟันแบบรุกรานกรณีที่ต้องถอนฟันก่อนฉายรังสี ทันตแพทย์ควรมีข้อปฏิบัติดังนี้

1. การถอนฟันควรทำร่วมกับการตัดกระดูก (alveolectomy) และเย็บแผลแบบปิด^(1,3) (primary closure) แต่ไม่ควรเย็บแผลแน่นเกินไปเพื่อป้องกันอาการกดดัน (pressure) ไปยังเยื่อเมือในช่องปาก

2. Marx และคณะ⁽³⁰⁾ แนะนำให้ถอนฟันก่อนที่ได้รับรังสีรักษาประมาณ 21 วัน เพื่อให้แผลหายสนิท

3. ระหว่างที่รอแผลหาย ผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ซึ่งอาจนำไปสู่การไม่หายของแผล

ข.) สำหรับฟันที่มีพยากรณ์โรคดีแนะนำให้ดูแลด้วยวิธีอนุรักษ์ (conservative approach) แนะนำให้ใช้วัสดุอุดฟันชนิด glass-ionomer^(17,31) ที่สามารถปล่อยฟลูออไรด์ได้

ค.) แนะนำให้ตัดกระดูกที่ยื่นเกิน (exostosis, torus) ไว้ก่อนโดยเฉพาะในบริเวณที่ได้รับรังสีโดยตรง เพื่อป้องกันการระคายเคืองภายหลังจากการใส่ฟัน

ง.) ผู้ป่วยควรได้รับการปลุกฝังทัศนคติที่ดีในการดูแลทันตสุขภาพ^(3,17) เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดูแลทันตสุขภาพของตนเองอย่างดีและเข้มงวด

จ.) เตรียมสภาพจิตใจของผู้ป่วย เพื่อลดความกลัวและส่งเสริมให้มีแรงจูงใจในการรักษา

ฉ.) ระยะเวลาในการเรียกผู้ป่วยกลับมาตรวจซ้ำควรเป็นระยะสั้น ๆ^(3,6,17,31) (short recall appointment) ระหว่างและหลังได้รับรังสีรักษา

ช.) ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการใส่ฟันปลอมอย่างน้อย 6 เดือนหลังให้รังสีรักษา⁽⁵⁾ แต่ถ้าพบรอยกดเจ็บจากฟันปลอมควรรีบแก้ไข

1.1.2 ระยะเวลาระหว่างและหลังที่ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษา ทันตแพทย์ควรมีทัศนคติในการดูแลทันตสุขภาพลักษณะอนุรักษ์ (conservative)⁽³⁾ ได้แก่ การบูรณะฟันถ้าเป็นไปได้ การรักษาคดองรากฟัน หลีกเลี่ยงการถอนฟัน แต่ถ้ามีความจำเป็นต้องถอนฟันก็ควรจะทำในระยะเวลาที่หลังจากการถูกฉายรังสีไม่มากนัก เพราะพบว่า

อุบัติการณ์เกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) จะพบสูงขึ้นเมื่อระยะเวลาหลังได้รับรังสีนานขึ้น แต่ถ้ามีความจำเป็นต้องถอนแนะนำให้ปฏิบัติดังนี้

ก.) ให้ตัดแต่งกระดูก เย็บแผลแบบปิดและไม่แน่น และต้องให้ยาปฏิชีวนะเสมอ

ข.) แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง [Hyperbaric oxygen (HBO)] ร่วมด้วย เนื่องจากเป็นวิธีที่ป้องกันการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ที่ได้ผล

ค.) ส่งเสริมและกระตุ้นให้ผู้ป่วยดูแลทันตสุขภาพอย่างดี แนะนำชนิดของอาหาร ให้การรักษาทางกายภาพ (physical therapy) และฟื้นฟูสภาพจิตใจของผู้ป่วย

1.2 ข้อกำหนดส่วนที่ 2 เป็นข้อมูลที่ได้จากตัวผู้ป่วยเอง⁽³⁾ จะมีส่วนร่วมในการวางแผนการรักษา ได้แก่

1.2.1 ระดับการเกิดฟันผุ และโรคปริทันต์ของผู้ป่วยก่อนได้รับรังสีรักษา

1.2.2 ทันตสุขภาพในอดีตของผู้ป่วย

1.2.3 ความต้องการของผู้ป่วยในการรับการรักษาทางทันตกรรมในอดีตก่อนฉายรังสี

1.2.4 แรงจูงใจและความรอบรู้ในการดูแลทันตสุขภาพของผู้ป่วย

1.2.5 ความต้องการของผู้ป่วยในเรื่องทันตสุขภาพทั้งการใช้งานและความต้องการความสวยงาม

1.2.6 สถานะทางเศรษฐกิจของผู้ป่วย

2. การวางแผนการรักษากรณีที่เกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ขึ้น^(3,17) (treatment) ประกอบด้วย 2 เทคนิคดังนี้

1. การรักษาที่ไม่มีการผ่าตัดร่วมด้วย (nonsurgical therapy)⁽³⁾ ได้แก่ การล้างแผล ชะล้าง (debridement) กำจัดเนื้อเยื่อที่เน่าตาย การให้ยาแก้ปวดร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ 2-3 สัปดาห์⁽⁶⁾ และการได้รับการรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO)^(4,6,16,32) ซึ่งถือเป็นการรักษาที่กระตุ้นให้เกิดการหายของแผลได้เนื่องจากเนื้อเยื่อได้รับออกซิเจนเพิ่มขึ้น ส่งเสริมให้มีการสร้างเส้นใย (fibroblast mitosis) การสร้างเส้นเลือดใหม่ (blood

vessel budding neurovascularization) การสังเคราะห์คอลลาเจนและสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ การกระตุ้นให้มีการสร้างกระดูก (osteogenesis) และขบวนการสร้างกระดูก (osteoblastic activity), ขบวนการทำลายเชื้อโรคของเม็ดเลือดขาว (leukocyte phagocytosis) และทำให้ผลของยาปฏิชีวนะดีขึ้นด้วยการมีคุณสมบัติทั้งทำลายเชื้อและยับยั้งเชื้อ การรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) ผู้ป่วยจะต้องเข้าไปอยู่ใน decompression chamber ที่ 2.4 atmosphere เป็นเวลา 90-120 นาที/วัน^(4,6,33) โดยปกติผู้ป่วยที่ได้รับการถอนฟันหลังได้รับรังสีควรได้รับการรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) 20-30 dives⁽¹⁷⁾ ก่อนถอนฟัน และตามด้วย 10-20 dives หลังถอนฟัน การใช้การรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) ร่วมด้วยนับว่าเป็นวิธีการรักษาที่ดี แต่เนื่องจากข้อจำกัดของการใช้การรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) ที่มีจำนวนน้อยและค่าใช้จ่ายสูง^(3,17) ทำให้เป็นอุปสรรคในการใช้การรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) อย่างแพร่หลาย พบว่าหลังจากการรักษาที่ไม่มีการผ่าตัดร่วมด้วย (Nonsurgical therapy) อาการของภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) จะลดลงภายใน 1-2 สัปดาห์ และพบว่า 50-75% ของผู้ป่วยแผลหายสนิทภายใน 1 ปี ซึ่ง Marx^(17,22) ได้กล่าวว่าการรักษาภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ด้วยการใช้ร่วมกันระหว่างการผ่าตัดและล้างแผลถือเป็นวิธีการรักษาที่ดีที่สุด นอกจากนี้บางรายงานยังพบว่ากรณีภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ส่วนใหญ่สามารถรักษาให้หายได้โดยไม่ต้องใช้การรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO)^(4,29)

อย่างไรก็ตาม การใช้การรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) ให้ปลอดภัยจะต้องปฏิบัติตามมาตรฐานที่กำหนด เพราะก็มีรายงานภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจพบ^(6,23) ได้แก่ pulmonary oxygen toxicity, arterial gas embolism, pneumothorax, central nervous system toxicity (including seizure), acute exacerbation of congestive heart failure

2. การผ่าตัดกระดูกขากรรไกร (alveolar resection) มักทำร่วมกับการรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) (ประมาณ 50 dives) ซึ่งจะทำต่อเมื่อมีอาการปวดที่ไม่หาย มีการติดเชื้อรุนแรงซ้ำ และพบว่ามีการหักเนื่องจากมีพยาธิสภาพ ซึ่งวิธีนี้ใช้การผ่าตัดร่วมด้วยเพื่อที่จะเอาเนื้อเยื่อที่สูญเสียการมีชีวิต (devitalization tissue) ออก เนื่องจากการรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) ไม่สามารถฟื้นการมีชีวิตใหม่ (revitalized) ของกระดูกตายได้^(4,6,16,22)

จะเห็นได้ว่าการเกิดภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ที่ขากรรไกรถือเป็นปัญหาที่รุนแรง ถ้าเกิดหลังได้รับรังสี การวางแผนการรักษาทางทันตกรรมก่อนได้รับรังสี รวมถึงการควบคุมสภาพในช่องปากภายหลังได้รับรังสีถือเป็นสิ่งสำคัญ การดูแลผู้ป่วยเป็นกรณีพิเศษควรเริ่มจากเทคนิคการถอนฟัน สุขภาพในช่องปาก การให้ฟลูออไรด์ป้องกันฟันผุ การรอให้แผลถอนฟันหายเพียงพอก่อนได้รับรังสี หรือถ้าต้องมีการถอนฟันหลังได้รับรังสีแนะนำให้ใช้การรักษาด้วยภาวะออกซิเจนความดันสูง (HBO) ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ

การพิจารณาใส่ฟันปลอมให้แก่ผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษา⁽⁸⁾

เนื่องจากผู้ป่วยที่เตรียมสภาพในช่องปากก่อนได้รับรังสีรักษา มักจะต้องได้รับการรักษาด้วยการถอนฟันเป็นจำนวนมาก การพิจารณาใส่ฟันปลอมจึงเป็นเรื่องจำเป็นแต่ควรรอไว้อย่างน้อย 12-18 เดือน⁽⁶⁾ หลังเสร็จสิ้นการรักษา เพื่อให้เนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่มีผลกระทบต่อฟัน แต่อย่างไรก็ตามปัญหาสำคัญของผู้ป่วยเหล่านี้ที่มีผลต่อการใส่ฟันคือ น้ำลายน้อยทำให้ฟันปลอมยึดกับเหงือกได้ไม่ดี เกิดความระคายเคืองได้ง่าย การพิจารณาใส่ฟันปลอมจึงต้องเพิ่มความระมัดระวังเป็นพิเศษเพื่อไม่ให้เหงือกเป็นแผลได้ง่าย โดยเฉพาะถ้ามีปุ่มกระดูกข้างใต้ โดยเฉพาะบริเวณขากรรไกรล่างที่มีโอกาสเป็นภาวะเนื้อเยื่อกระดูกตายหลังจากถูกรังสี (ORN) ได้สูง ดังนั้นบางกรณีอาจต้องใช้ฐานฟันปลอมเป็นวัสดุอ่อนนุ่ม (soft liner) ร่วมด้วย หรือถ้า

เป็นไปได้การพิจารณาใส่รากฟันเทียมรองรับฟันปลอม (implant-supported prosthesis)⁽⁶⁾ จะช่วยลดโอกาสที่จะทำให้เนื้อเยื่ออ่อนได้รับอันตราย

สรุป

การดูแลและวางแผนการรักษาทันตสุขภาพในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณช่องปากและใบหน้า ถือเป็นสิ่งจำเป็นและควรเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยก่อนได้รับรังสีรักษาตลอดจนระหว่างและหลังได้รับรังสีรักษา เนื่องจากผลของรังสีรักษาจะมีผลทำให้เนื้อเยื่อ ฟัน และอวัยวะในช่องปากที่เกี่ยวข้องโดยรอบมีการเปลี่ยนแปลงอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ การสร้างทัศนคติที่ดีในการดูแลทันตสุขภาพแก่ผู้ป่วยอย่างเคร่งครัด การสร้างแรงจูงใจและบอกให้ผู้ป่วยทราบถึงผลกระทบหลังรักษาเสียก่อนย่อมจะทำให้ผู้ป่วยลดความหวาดกลัวและวิตกกังวลเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นทันตแพทย์ถือเป็นส่วนหนึ่งในทีมให้การรักษาที่จะมีส่วนช่วยในการป้องกัน และบรรเทาอาการของผลกระทบที่เกิดขึ้นหลังการรักษารวมทั้งทำการบูรณะและฟื้นฟูสุขภาพในช่องปากและใบหน้า ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีภายหลังการรักษา

อ้างอิง

1. Sonis ST, Fazio RC, Leslie Fang. Evaluation and management of the patient with neoplastic disease. In: Sonis ST, Fazio RC, Fang L, eds. Principles and Practice of Oral Medicine. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 399-454
2. Wilking EM. The patient with cancer. In: Wilkins EM, ed. Clinical Practice of the Dental Hygienist. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 865-81
3. Rose LF, Kaye D. Neoplastic diseases. In: Rose LF, Kaye D, eds. Internal Medicine for Dentistry. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1990 393-9
4. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. Aust Dent J 2001 Sep;46(3):174-82
5. 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 Aug;128(8): 1128-33
6. Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. Quintessence Int 2003 Oct;34(9):693-717
7. Rosenthal DI, Machtay M. Radiation therapy for head and neck cancer. In: Fonseca RJ. Oral and Maxillofacial Surgery, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;5:20-51
8. สุภา โรจนวุฒนนท์. การดูแลรักษาอวัยวะช่องปากในผู้ป่วยรับรังสีและเคมีบำบัด. ว.ศัลยศาสตร์ช่องปาก และแม็กซิลโลเฟเชียล 2533 ก.ค.- ธ.ค.; 4(2):67-74
9. Levy SH. Physical and Chemical injuries of the oral cavity. In: Shafer WG, Hine MK, Levy BM, eds. A Textbook of Oral Pathology. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1974: 480-541
10. Olsen DL, Raub W Jr, Bradley C, Johnson M, Macias JL, Love V, Markoe A. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. Oncol Nurs Forum 2001 Apr;28(3):543-7
11. Gomes MF, Kohlemann KR, Plens G, Silva MM, Pontes EM, da Rocha JC. Oral manifestations during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a case report. Quintessence Int 2005 Apr;36(4):307-13

12. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Aust Dent J* 2001 Jun;46:(2):88-94
13. Million RR, Cassisi NJ. The effect of radiation on normal tissue of the head and neck. In: Million RR, Cassisi NJ, eds. *Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott, 1984: 173-204
14. Simon AR, Roberts MW. Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients. *ASDC J Dent Child* 1991 Sep-Oct;58(5):384-9
15. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000 Jan;8(1):68-71
16. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003 Jun;32(3):289-95
17. Jones J, Wagner S. Management of radiotherapy and chemotherapy. In: Peterson LJ, ed. *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Vol.2. Philadelphia: Lippincott, 1992:809-39
18. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, Dejoux J, Tardieu C, Benezery K, Nguyen TD, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999 Jul; 7(4):244-52
19. Hatton MN, Levine MJ, Margarone JE, Aguirre A. Lubrication and viscosity features of human saliva and commercially available saliva substitutes. *J Oral Maxillofac Surg* 1987 Jun; 45(6):496-9
20. Rode M, Smid L, Budihna M, Gassperssic D, Rode M, Soba E. The influence of pilocarpine and biperiden on pH value and calcium, phosphate, and bicarbonate concentrations in saliva during and after radiotherapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001 Nov;92(5): 509-14
21. Edward E. Management of radiotherapy and chemotherapy patient. In: Peterson LJ, ed. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. 8th ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1988;425-36
22. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983 Jun;41(6):351-7
23. Chavez JA, Adkinson CD. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg* 2001 May; 59(5):518-24
24. Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 Jun;55(6):540-6
25. Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C, Berberich W. Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* 1996 Sep;69(825): 847-51

26. Murray CG, Daly TE, Zimmerman SO. The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980 Feb;49(2):99-104
27. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000 Oct;58(10):1088-95
28. Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1998 Feb;129(2):201-5
29. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 Mar;55(3):275-81
30. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987 Oct;64(4):379-90
31. Pankhurst CL, Dunne SM, Rogers JO. Restorative dentistry in the patient with dry mouth: Part 2. Problems and solutions. *Dent Update* 1996 Apr;23(3):110-4
32. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J* 1999 Dec;44(4):243-7
33. Morton ME, Simpson W. The management of osteoradionecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1986 Oct;24(5):332-41