

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง

ธราทิพย์ รามคำ พย.บ.*
ฉิชาภัทร พุฒิกามิน ปร.ด.**

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่รักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง กลุ่มประชากรคือ ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง เข้ารักษาที่หอผู้ป่วย 5ก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 กลุ่มตัวอย่าง 120 ราย คัดเลือกโดยการสุ่มอย่างมีระบบ เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและแบบบันทึกปัจจัย วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงบรรยายและ logistic regression

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างอายุ 18–82 ปี อายุเฉลี่ย 53.8 ปี (S.D. = 14.72) เป็นเพศหญิง ร้อยละ 81.7 ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 65 ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ชนิด total thyroidectomy ร้อยละ 86.7 ผลพยาธิวิทยาชนิด papillary thyroid carcinoma (PTC) ร้อยละ 80.8 ขนาดของแร่ 150 มิลลิลูรี ร้อยละ 91.7 กลืนแร่ครั้งแรก ร้อยละ 65.2 และปริมาณแร่สะสมเฉลี่ย 229.92 มิลลิลูรี (S.D. = 13.17) ความชุกภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลัน ร้อยละ 28.33 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ (OR = 2.91, 95%CI = 1.07– 8.73, p = 0.018) ครั้งที่มากกลืนแร่ไอโอดีน 131 (OR = 3.43, 95%CI = 1.14–12.40, p = 0.012) และปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสม 30–150 มิลลิลูรี (OR = 3.98, 95%CI = 1.32–14.31, p = 0.004)

พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่รักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ควรให้ความสำคัญกับผู้ป่วยที่มารับแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงครั้งแรก มีปริมาณแร่สะสม 30–150 มิลลิลูรี และมีอายุน้อยกว่า 60 ปี เพื่อป้องกันการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ

คำสำคัญ: ต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลัน มะเร็งต่อมไทรอยด์ แร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง

* นักศึกษาหลักสูตรพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต (สาขาวิชาการพยาบาลผู้ใหญ่) มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Factors Associated with Acute Sialadenitis in Thyroid Cancer Patients Received High-Dose Radioactive Iodine

Tarathip Ramkham B.N.S.*

Nichapatr Phutthikhamin Ph.D**

Abstract

This retrospective study aimed to explore the factors associated with acute sialadenitis in thyroid cancer patients who received high-dose radioactive iodine (RAI-131). The study population was the patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) treated with high-dose RAI-131 who admitted to radiotherapy at ward 5A, Srinagarind hospital during 1st January – 31st December, 2019. The 120 samples were recruited by systematic random sampling. The research instruments consisted of personal and health data record form and the record form for factors associated with acute sialadenitis in thyroid cancer patients treated with high-dose RAI-131. Data were analyzed using descriptive statistics and logistic regression.

The study findings showed that the samples consisted of 120 cases, aged 18–82 years, (mean = 53.8, S.D. = 14.72), most of them were female (81.7%). They had no underlying disease (65%), had total thyroidectomy (86.7%), cell pathology was papillary thyroid carcinoma (PTC) (80.8%). The RAI-131 administered dose was 150 millicuries (91.7%) and the average cumulative dose was 229.92 millicuries (S.D. = 13.17). Most of them had first RAI-131 receiving (65.2%). The prevalence of acute sialadenitis was 28.33%. The factors associated with acute sialadenitis in the thyroid cancer patients received high-dose RAI-131 were age (OR = 2.91, 95%CI =1.07–8.73, $p = 0.018$), number of RAI-131 treatment (OR = 3.43, 95%CI = 1.14 – 12.40, $p = 0.012$) and the 30–150 millicuries cumulative dose of RAI-131 (OR = 3.98; 95%CI = 1.32 to 14.31, $p = 0.004$).

The results recommend that nurses who care thyroid cancer patients receiving high-dose RAI-131 should pay attention to the patients with first RAI-131 receiving, 30–150 millicuries cumulative dose of RAI-131 and aged less than 60 years to prevent acute sialadenitis.

Keywords: Acute sialadenitis, Thyroid cancer, High-dose radioactive iodine, RAI-131

* Student, Master of Nursing Science (Adult Nursing) program, Khon Kaen University

** Assistant Professor, Department of Adult Nursing, Faculty of Nursing, Khon Kaen University

บทนำ

มะเร็งต่อมไทรอยด์เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของหลายประเทศทั่วโลก จากรายงานขององค์กรวิจัยโรคมะเร็งนานาชาติ ปี 2020 พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ 1.9 รายต่อประชากร 100,000 คน จากสถิติของประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์เป็นอันดับ 13 ของมะเร็งทั้งหมด¹ มะเร็งต่อมไทรอยด์ แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ differentiated thyroid carcinoma (DTC), anaplastic thyroid carcinoma (ATC) และ medullary thyroid carcinoma (MTC) จากสถิติพบมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 88.78 – 95^{2,3} ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC มีพยากรณ์ของโรคที่ดีและมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด ATC และ MTC ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 (radioactive iodine-131 (RAI-131))^{2,3} แร่ไอโอดีน 131 ที่นำมาใช้ในการรักษามี 2 ขนาด คือ ขนาดต่ำ (30 มิลลิวรี) และขนาดสูง (มากกว่า 30 มิลลิวรี) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อรับการดูแลแบบผู้ป่วยใน ในขณะที่กลุ่มรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดต่ำ สามารถรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้^{4,5}

กลไกของแร่ไอโอดีน 131 เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหารอย่างรวดเร็วและเข้าสู่กระแสเลือดเพื่อทำลายเนื้อเยื่อเซลล์มะเร็ง ผ่านทางกลไกโซเดียมไอโอไดด์ซิมพอร์ตเตอร์ (sodium iodide symporter) ส่งผลให้สารพันธุกรรม (deoxyribonucleic acid, DNA) ของเซลล์มะเร็งเกิดความเสียหายและถูกทำลายในที่สุด แม้ว่าแร่ไอโอดีน 131 จะมีประโยชน์อย่างมากในการรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ยังพบแร่ไอโอดีน 131 สะสมในอวัยวะที่มีกลไกการดูดซึมผ่านช่องทาง sodium iodide symporter ได้แก่ ต่อมไทรอยด์ น้ำตา ท่อน้ำนม ต่อมไขมัน เยื่อบุกระเพาะอาหาร ลำไส้ รังไข่ และคอร์รอยด์เพลิกซ์⁵ การแผ่รังสีของแร่ไอโอดีน

131 จึงส่งผลให้อวัยวะดังกล่าวเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ทั้งนี้ พบว่าต่อมน้ำลายเป็นอวัยวะที่มีความสามารถในการสะสมแร่ไอโอดีน 131 ได้มากกว่าอวัยวะอื่น โดยพบปริมาณของแร่ไอโอดีน 131 ในน้ำลายสูงกว่าในระดับเลือดอยู่สูงถึง 20–100 เท่า อาการที่พบได้บ่อยคือ ภาวะต่อมน้ำลายอักเสบซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนแบบเฉียบพลัน และภาวะปากแห้ง ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนแบบเรื้อรัง⁶ และในผู้ป่วยที่ได้รับแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงมีอัตราการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบสูงถึงร้อยละ 60.7⁷ ผู้ป่วยมักมีอาการปวดหรือบวมบริเวณต่อมน้ำลายบริเวณหน้าใบหู⁸ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 10.25–60.7^{7,8} อาการปวดหรือบวมบริเวณต่อมน้ำลายนี้เกิดจากการที่มีแร่ไอโอดีน 131 สะสมในต่อมน้ำลายปริมาณมาก ส่งผลให้เซลล์และท่อของต่อมน้ำลายถูกทำลายจากการได้รับการแผ่รังสีเกิดภาวะท่อตันน้ำลายตีบทำให้น้ำลายไม่สามารถไหลได้ตามปกติ เกิดการอุดตันของน้ำลาย จึงส่งผลให้เกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบได้⁶

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 มีหลายปัจจัย ที่ผ่านงานวิจัยพบเพียงการศึกษาในต่างประเทศ แต่ยังไม่พบการศึกษาในประเทศไทย โดยพบว่าปัจจัยเหล่านั้น ได้แก่ อายุ⁹ เพศ¹⁰ ประวัติการมีต่อมน้ำลายอักเสบ⁹ โรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน⁹ การได้รับยาที่ส่งผลให้การหลั่งน้ำลายลดลง¹¹ การได้รับยาฮอร์โมนประเภท recombinant human TSH^{10,12} ขนาดของแร่ไอโอดีน 131¹³ จำนวนครั้งที่กลืนแร่ไอโอดีน 131¹³ และการจับของแร่ไอโอดีน 131 ที่ต่อมน้ำลาย¹² อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมายังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่าปัจจัยใดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลัน โดยเฉพาะปัจจัยในเรื่องอายุ เพศ ขนาดของแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง รวมถึงจำนวนครั้งที่กลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง⁹ พบว่าอายุมากกว่า 45 ปี มีโอกาสเกิดมากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 45 ปี⁹ แต่การศึกษาของ Lee และคณะ¹³ พบว่า

อายุไม่สัมพันธ์กัน การศึกษาของ Hollingsworth และคณะ⁹ พบว่า เพศหญิงมีโอกาสเกิดต่อมน้ำลายอักเสบมากกว่าเพศชาย 3.13 เท่า (95% CI= 1.09–9.09; p = 0.04) และการศึกษาของ Kita และคณะ¹⁰ พบว่า เพศหญิงมีโอกาสเกิดต่อมน้ำลายอักเสบมากกว่าเพศชาย 3.95 เท่า (95% CI = 1.476–10.57; p = 0.0062) แต่การศึกษาของ Upadhyaya และคณะ¹⁴ และ Lee และคณะ¹³ พบว่า เพศไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ การศึกษาขนาดของแร่ไอโอดีน 131 Lee และคณะพบว่า¹² ผู้ป่วยที่กลืนแร่ขนาด 150 มิลลิคูรี 62 ราย ใจากผู้ป่วยทั้งหมด 164 ราย เกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบถึง 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.57 ของผู้ป่วยที่มีเกิดต่อมน้ำลายอักเสบทั้งหมด (p < 0.001) อีกทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่มากลืนแร่ไอโอดีน 131 เป็นครั้งแรก 157 ราย คิดเป็นร้อยละ 95.7 นั้น พบการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบในกลุ่มนี้สูงถึงร้อยละ 44.58 แต่การศึกษาของ Kita และคณะ¹⁰ กลับพบว่า ขนาดของแร่ไอโอดีน 131 และการจับของแร่ที่ต่อมน้ำลายไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะต่อมน้ำลายอักเสบ

นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้ทำการศึกษานำร่องจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโดยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดต่ำ 30 มิลลิคูรี จำนวน 30 ราย ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมน้ำลายอักเสบ แต่ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มารับการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงและนอนรักษาอยู่ในโรงพยาบาล จำนวน 30 ราย พบผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันทั้งหมด 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 33 ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่กลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืน

แร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง

วิธีการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง (high dose radioactive iodine RAI-131) โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่มารับการรักษา ณ หอผู้ป่วยรังสีรักษา 5ก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น กรณีในการคัดเลือกคือ ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป และเข้ารับการรักษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ซึ่งมีจำนวนประชากรทั้งหมด 215 ราย กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตรการคำนวณสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล logistic regression กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ 0.8 จากการทบทวนงานวิจัยที่คล้ายคลึงกันของ Kita และคณะ¹⁰ ทำการศึกษาพหุปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนหลังได้รับแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง นำค่า Odd ratio (OR) มาหาสัดส่วนการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 71 ราย พบว่า ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ให้การรักษาทั้งหมด 92 ครั้ง โดยกลุ่มตัวอย่างบางรายได้รับการรักษา 2 ครั้ง พบอุบัติการณ์การเกิดต่อมน้ำลายอักเสบร้อยละ 50 (46/92) และพบว่าปัจจัยด้านเพศคือ เพศหญิงมีโอกาสเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบได้มากกว่าเพศชาย 3.95 เท่า (OR = 3.95, 95%CI 1.17–1.59, p = 0.001) จาก 92 event มีเพศหญิง 57 ราย เกิดต่อมน้ำลายอักเสบ 36 ราย ไม่เกิด 21 เพศชาย 35 ราย เกิดต่อมน้ำลายอักเสบ 10 ราย ไม่เกิด 25 ราย ทำการคำนวณโดยใช้สูตรการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง¹⁶ ดังนี้

$$n_1 = \frac{P(1-P)(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{[B(1-B)(p_0 - p_1)^2]}$$

เมื่อ P คือ $(1-B)P_0 + BP_1$ สัดส่วนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ

p_0 คือ สัดส่วนคนที่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจและไม่สัมผัสปัจจัย

p_1 คือ สัดส่วนเหตุการณ์ที่สนใจและสัมผัสปัจจัย

B คือ สัดส่วนคนที่สัมผัสปัจจัยในกลุ่มที่ศึกษา

$Z_{1-\alpha/2}$ คือ α เท่ากับ 0.05 หรือระดับความเชื่อมั่น 95 % ค่า Z ในตาราง คือ 1.96

$Z_{1-\beta}$ คือ ค่าอำนาจการทดสอบ กำหนดค่า β ร้อยละ 20 จึงได้ค่าอำนาจการสอบร้อยละ 80

ได้ $n_1 = 55$ จากนั้นจึงนำค่า n_1 ที่ได้มาคำนวณหาขนาดของกลุ่มตัวอย่างโดยแทนค่าในสูตรคำนวณ multiple logistic regression¹⁶

$$np = \frac{n_1}{(1 - p_{1.23...p})}$$

เมื่อ $p_{1.23...p}$ คือ ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ โดยกำหนดให้ $p^2 = 0.7$

แทนค่าในสูตร $np = 108$

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด = 108 ราย

การศึกษานี้ผู้วิจัยคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อสำหรับการสูญหายของข้อมูลหรือข้อมูลไม่สมบูรณ์จึงเพิ่มขนาดตัวอย่างร้อยละ 10 ของกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้จากการใช้สูตรดังนี้ ดังนี้¹⁷

$$n_{adj} = n/(1-R)$$

โดยกำหนดให้

n = ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากสูตร

คำนวณขนาดตัวอย่าง

n_{adj} = ขนาดตัวอย่างที่ปรับแล้ว

R = สัดส่วนการตกสำรวจ หรือสัดส่วนการสูญหายจากการติดตาม

แทนค่าในสูตร ดังนี้ $n_{adj} = 108/(1-0.10)$

$$= 120$$

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 120 ราย

คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างโดยการสุ่มตัวอย่างแบบมีระบบ (systematic random sampling) เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพและแบบบันทึกปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงโดยภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันได้จากการวินิจฉัยของแพทย์ ซึ่งแพทย์ประเมินการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบหลังจากได้รับแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงทุกวัน เวลา 9.00 น. จนกว่าจะอนุญาตให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูลด้วยตนเองทั้งหมดวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติ simple logistic regression และ multiple logistic regression

ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม

การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE631 551

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพของกลุ่มตัวอย่าง พบว่า กลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 18–82 ปี อายุเฉลี่ย 53.8 ปี (S.D. = 14.72) เพศหญิง ร้อยละ 81.7 ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 65 ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ชนิด total thyroidectomy ร้อยละ 86.7 ผลพยาธิวิทยาเป็นชนิด papillary thyroid carcinoma ร้อยละ 80.8 ขนาดของแร่รังสีไอโอดีนขนาดสูงที่ได้รับในการรักษา 150 มิลลิวรี ร้อยละ 91.7 มากลิ้นแร่ไอโอดีน 131 เป็นครั้งแรกร้อยละ 69.2 ปริมาณแร่รังสีไอโอดีน 131 สะสมเฉลี่ย 229.92 มิลลิวรี (S.D. = 13.17) ความชุกการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันร้อยละ 28.33 รายละเอียดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพของกลุ่มตัวอย่าง (n = 120)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
อายุ mean \pm SD = 53.8 \pm 14.72, median (min, max) = 55 (18, 82)		
18-40	20	16.7
41-60	56	46.7
มากกว่า 60	44	36.6
เพศ		
ชาย	22	18.3
หญิง	98	81.7
โรคประจำตัว		
ไม่มี	78	65
มี	42	35
ชนิดการผ่าตัดต่อมไทรอยด์		
Total thyroidectomy	104	86.7
Completion thyroidectomy	16	13.3
ผลพยาธิวิทยา		
Papillary thyroid carcinoma	97	80.8
Follicular thyroid carcinoma	20	16.7
Hurthle cell thyroid carcinoma	3	2.5
การได้รับ recombinant human TSH (Thyrogen)		
ไม่ได้รับ	116	96.67
ได้รับ	4	3.33
ขนาดของแร่ไอโอดีน 131 ที่ได้รับครั้งนี้ mean \pm S.D. =153.33 \pm 1.29, min, max = 100, 200		
100 มิลลิวูรี	1	0.8
150 มิลลิวูรี	110	91.7
200 มิลลิวูรี	9	7.5
ครั้งที่มากลิ้นแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง		
ครั้งที่ 1	83	69.2
ครั้งที่ 2	19	15.8
ครั้งที่ 3	14	11.7
ครั้งที่ 4	3	2.5
ครั้งที่ 5	1	0.8

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลสุขภาพของกลุ่มตัวอย่าง (n = 120) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
ปริมาณแร่รังสีไอโอดีน 131 สะสม (มิลลิลิตร) mean \pm SD = 229.92 \pm 13.17, min, max = 100, 860		
ภาวะต่อมไทรอยด์อักเสบ		
ไม่เกิด	86	71.67
เกิด	34	28.33

หมายเหตุ วัดปริมาณรังสีสะสมโดยให้ผู้ป่วยยืนห่างจากเครื่องวัด 1 เมตร เครื่องวัดอยู่สูงระดับช่วงอก วัดหลังการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง ในวันที่ 1 และ 2 หรือจนกว่าจะออกจากโรงพยาบาล

2. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดต่อมไทรอยด์อักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง การวิเคราะห์ตัวแปรเดียวโดยใช้สถิติ simple logistic regression พบว่า ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับภาวะต่อมไทรอยด์อักเสบเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ โดยผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี มีโอกาสเกิดต่อมไทรอยด์อักเสบมากกว่าผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไป (OR = 2.91, 95%CI = 1.07–8.73, p = 0.018) ครั้งที่กลืนแร่ไอโอดีน 131 โดยผู้ป่วยที่ได้รับรังสีขนาดสูงครั้งแรกมีโอกาสเกิดต่อมไทรอยด์อักเสบมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีขนาดสูงครั้งต่อไป 3.43 เท่า (OR = 3.43, 95%CI = 1.14–12.40, p = 0.012) และปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสม โดยผู้ป่วยที่มีปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสมไม่เกิน 150 มิลลิลิตร มีโอกาสเกิดต่อมไทรอยด์อักเสบมากกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสม

ตั้งแต่ 180 มิลลิลิตร 3.98 เท่า (OR = 3.98, 95%CI = 1.32–14.31, p = 0.004) ส่วนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศ (OR = 2.93, 95%CI = 0.76–16.47, p = 0.073) ยาที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ (OR = 1.22, 95%CI = 0.48–3.25, p = 0.648) และขนาดแร่ไอโอดีน 131 ครั้งปัจจุบันที่ได้รับ (OR = 3.28, 95%CI = 0.40–150.08, p = 0.127) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 2 ส่วนการวิเคราะห์ตัวแปรพหุคูณโดยใช้สถิติ multiple logistic regression โดยนำตัวแปรที่ได้จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยวที่มีค่า p < 0.2 มาวิเคราะห์ ได้แก่ เพศ อายุ ครั้งที่กลืนแร่ ขนาดของแร่ไอโอดีน 131 ที่กลืน และปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสม ผลการวิเคราะห์พบว่า ไม่มีตัวแปรใดที่สามารถทำนายการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์อักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงโดยใช้สถิติ simple logistic regression (n = 120)

ปัจจัย	เกิด	ไม่เกิด	OR	95%CI	p-value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)			
เพศ					
หญิง	31 (91.2)	67 (77.9)	2.93	0.76–16.47	0.073
ชาย	3 (8.8)	19 (22.1)	1		
อายุ					
18–60 ปี	27 (79.4)	49 (57)	2.91	1.07–8.73	0.018*
> 60 ปี	7 (20.6)	37 (43)	1		
ยาที่มีผลต่อการหลั่งน้ำลาย					
ไม่มี	24 (70.6)	57 (66.3)	1.22	0.48–3.25	0.648
มี	10 (29.4)	29 (33.7)	1		
ครั้งที่กลืนแร่					
1 ครั้ง	29 (85.3)	54 (62.8)	3.43	1.14–12.40	0.012*
> 1 ครั้ง	5 (14.7)	32 (37.2)	1		
ขนาดแร่ไอโอดีน 131 ที่กลืน (มิลลิลิตร)					
100	1 (2.9)	0 (0)	–	–	
150	32 (94.2)	78 (90.7)	3.28	0.40–150.08	0.127
200	1 (2.9)	8 (9.3)	1		
ปริมาณแร่สะสม					
30–150	29 (85.3)	51 (59.3)	3.98	1.32–14.31	0.004*
≥ 180	5 (14.7)	35 (40.7)	1		

* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ 0

วิจารณ์และสรุปผล

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ได้แก่ อายุ (OR = 2.91, 95%CI = 1.07–8.73, $p = 0.018$) ครั้งที่มากกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง (OR = 3.43, 95% CI =

1.14–12.40, $p = 0.012$) และปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสม 30–150 มิลลิลิตร (OR = 3.98, 95%CI = 1.32–14.31, $p = 0.004$) ส่วนปัจจัยด้านเพศ ยาที่มีผลต่อการหลั่งน้ำลาย และขนาดแร่ไอโอดีน 131 ที่กลืนในครั้งปัจจุบันที่ได้รับไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ

การศึกษาพบว่าขนาดของแร่ไอโอดีน 131 ที่กลืน

ในการรักษาครั้งปัจจุบันไม่สัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง (OR = 3.28, 95% CI = 0.40–150.08, $p = 0.127$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kita และคณะ¹⁰ ที่พบว่าขนาดของแร่ไอโอดีน 131 ที่ได้รับไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ แต่พบว่าจำนวนครั้งของการได้รับแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงมีความสัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Grewal และคณะ¹⁵ Lee และคณะ¹² และ Lee และคณะ¹³ และสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาของภทิตรา บัวพูล และคณะ⁷ ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงส่วนใหญ่คือร้อยละ 54.3 ได้รับแร่รังสีครั้งแรก และเกิดอาการต่อมน้ำลายอักเสบสูงถึงร้อยละ 60.7 แต่การศึกษาดังกล่าวไม่ได้ทดสอบความสัมพันธ์ของจำนวนครั้งของการได้รับแร่รังสีกับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ จากการศึกษาพบว่า ปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสมมีความสัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วย RAI-131 ขนาดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 3.98, 95% CI = 1.32–14.31, $p = 0.004$) สามารถอธิบายได้ในลักษณะเดียวกับการได้รับแร่ไอโอดีน 131 ครั้งแรก เนื่องจากปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสมและจำนวนครั้งที่ได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกัน ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Grewal และคณะ¹⁵ และ Lee และคณะ^{12,13} และสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาของภทิตรา บัวพูล และคณะ⁷ ที่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงส่วนใหญ่คือ ร้อยละ 76.4 ได้รับแร่ไอโอดีน 131 ขนาด 150 มิลลิคูรี และเกิดอาการต่อมน้ำลายอักเสบสูงถึงร้อยละ 60.7 อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่ได้ทดสอบความสัมพันธ์ของขนาดของแร่กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ

อายุมีความสัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 2.91, 95% CI = 1.07–8.73, $p = 0.018$) ซึ่งผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงที่มีอายุมากกว่า 45 ปี เกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันมากกว่าผู้ที่อายุน้อยกว่า 45 ปี⁹ จากข้อมูลที่เก็บรวบรวมพบว่า จากกลุ่มตัวอย่างที่เกิดต่อมน้ำลายอักเสบอักเสบเฉียบพลันทั้งหมด 34 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับแร่ไอโอดีน 131 ครั้งแรกและขนาดไม่เกิน 150 มิลลิคูรี จำนวน 29 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 85.29 ซึ่งในกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 18–60 ปีจำนวน 23 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 79.31 จึงสามารถอธิบายได้ว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีอายุระหว่าง 18–60 ปี เกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันได้มากกว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า 60 ปี เนื่องจากส่วนใหญ่ได้รับรังสีครั้งแรกและมีขนาดรังสีสะสมไม่เกิน 150 มิลลิคูรี คำอธิบายเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างครั้งที่ได้รับรังสี ขนาดแร่ไอโอดีน 131 สะสม และการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลัน ดังที่ได้อธิบายไปแล้วข้างต้น

ผลการศึกษานี้พบว่ายังมีอีก 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศและยาที่มีผลต่อการหลั่งน้ำลาย โดยพบว่า เพศหญิงมีโอกาสเกิดต่อมน้ำลายมากกว่าเพศชาย 2.93 เท่า ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Upadhyaya และคณะ¹⁴ และ Lee และคณะ¹³ ที่พบว่า เพศไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จึงมีโอกาสสูงที่จะเกิดต่อมน้ำลายอักเสบมากกว่าเพศชาย ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเพศหญิงมากถึงร้อยละ 81.7 ซึ่งมากกว่าเพศชาย 4 เท่า ยาที่มีผลต่อการหลั่งน้ำลายมีความสัมพันธ์กับการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบเฉียบพลัน

ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยบางส่วนได้รับยากลุ่ม opioids และยารักษาโรคความดันโลหิตสูง ได้แก่ Amlodipine, Enalapril, Hydralazine, Manidipine, HCTZ, Losartan, Metoprolol ซึ่งเป็นยาที่มีผลข้างเคียงทำให้การหลั่งน้ำลายลดลง แต่ผลข้างเคียงไม่รุนแรงเท่ากับยากลุ่ม antidepressant, anti-psychotics, anticholinergics, antihypertensives, antihistamines และ sedatives

ข้อเสนอแนะ

ผู้วิจัยใคร่ขอให้ข้อเสนอแนะสำหรับการนำผลการวิจัยไปใช้ ดังต่อไปนี้

1. พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง ควรให้ความสำคัญในกลุ่มที่มารับการรักษาด้วยแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงเป็นครั้งแรก ผู้ที่มีปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสม 30–150 มิลลิลิตร และในผู้ที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เพื่อป้องกันการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบโดยเฉพาะในช่วงก่อนเริ่มรังสีรักษา ได้แก่ การนัดต่อมน้ำลาย มีการศึกษา Son และคณะ¹⁸ ที่ประเมินประสิทธิผลการนัดต่อมน้ำลายบริเวณหน้าไบหูดต่อการป้องกันการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการนัดต่อมน้ำลายมีการทำลายของต่อม

น้ำลายน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$)

2. ควรมีการพัฒนาแนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแลผู้ป่วยที่มารับแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มาครั้งแรก ผู้ที่มีปริมาณแร่ไอโอดีน 131 สะสม 30–150 มิลลิลิตร และผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เพื่อป้องกันการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบ

3. การวิจัยครั้งต่อไปควรศึกษาในลักษณะเดียวกันแต่ควรศึกษาปัจจัยเพิ่มเติม คือปัจจัยด้านพฤติกรรม ได้แก่ การดื่มเหล้า การสูบบุหรี่ การเคี้ยวหมาก และปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมเพิ่มเติม ได้แก่ อาชีพที่เกี่ยวข้องหรือสัมผัสกับแร่รังสี

4. การวิจัยครั้งต่อไปควรพัฒนาโปรแกรมการป้องกันการเกิดต่อมน้ำลายอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด DTC ที่ได้รับการรักษาด้วยการกลืนแร่ไอโอดีน 131 ขนาดสูงครั้งแรก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้สนับสนุนทุนการศึกษาจากกองทุนพัฒนาวิชาชีพ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หอผู้ป่วยรังสีรักษา 5ก แผนกการพยาบาลบำบัดพิเศษ งานบริการพยาบาล และหน่วยเวชระเบียน โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่มีส่วนร่วมในความสำเร็จของงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 18]. Available from: http://www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133.
3. Cancer Unit, Srinagarind Hospital. Hospital-based tumor registry Srinagarind Hospital, Khon Kaen University: statistical report 2011–2015. Khon Kaen: Cancer Unit,

- Srinagarind Hospital; 2016.
4. สมจินต์ จินดาวิจักษณ์, วิษณุ ปานจันทร์, อาคม ชัยวีระวัฒน์. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์. กรุงเทพฯ: โฉมิตการพิมพ์; 2558.
 5. ภาวนา ภูสุวรรณ. การรักษาโรคด้วยสารเภสัชรังสี. กรุงเทพฯ: พี.เอ. ลีฟวิ่ง; 2553.
 6. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid J* 2003;13(3): 265–71.
 7. ภัทรา บัวพล, ศิริอร สินธุ, เกศรินทร์ อุทธิยะประสิทธิ์, ภาวนา ภูสุวรรณ. ประสบการณ์อาการ กลยุทธ์การจัดการอาการ และสถานการณ์ทำหน้าที่ในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ชนิดแวลคูลิเฟอเรนติเอเตดที่ได้รับสารกัมมันตรังสีไอโอดีน-131ขนาดสูง. *ว. สภาการพยาบาล* 2558;30(1):123–38.
 8. Lu L, Shan F, Li W, Lu H. Short-term side effects after radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer 2016. *BioMed Research International* 2016;2016: 4376720.
 9. Hollingsworth B, Senter L, Zhang X, Brock GN, Jarjour W, Nagy R, et al. Risk factors of 131I-induced salivary gland damage in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4085–93.
 10. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K, et al. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med* 2004;18(4):345–9.
 11. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2020;79(9): 1652–8.
 12. Lee SM, Lee JW, Kim SY, Han SW, Bae WK. Prediction of risk for symptomatic sialadenitis by post-therapeutic dual 131I scintigraphy in patients with differentiated thyroid cancer. *nn Nucl Med* 2013;27(8):700–9.
 13. Lee HN, An JY, Lee KM, Kim EJ, Choi WS, Kim DY. Salivary gland dysfunction after radioactive iodine (I-131) therapy in patients following total thyroidectomy: emphasis on radioactive iodine therapy dose. *Clin Imaging* 2015;39(3):396–400.
 14. Upadhyaya A, Zhou P, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, et al. Radioprotective effect of vitamin E on salivary glands after radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2017;38(11):891–903
 15. Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, Pentlow KS, Gonen M, Qualey R, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med* 2009;50(10):1605–10.
 16. Hsieh F, Bloch D, & Larsen M. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Statist Med* 1998;17:1623–1634
 17. อรุณ จิรวัดน์กุล. สถิติในงานวิจัยเลือกใช้อย่างไรให้เหมาะสม. พิมพ์ครั้งที่2. กรุงเทพฯ: วิจัยพัฒนา;

2558.

18. Son SH, Lee CH, Jung JH, Kim DH, Hong CM, Jeong JH, et al. The Preventive Effect of Parotid Gland Massage on Salivary Gland Dysfunction during High-Dose Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Clinical nuclear medicine* 2019;44(8):625-33.