

การใช้ยาเพนทอกซิฟิลลินและโทโคเฟอรอลก่อนถอนฟันเพื่อป้องกันภาวะการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ : รายงานผู้ป่วย

Using Pentoxifylline and Tocopherol Before Tooth Extraction to Prevent Osteonecrosis of Jaws in Patients Undergone Head and Neck Irradiation: Case Report

ปาไลดา ชำนาญหมอ, ท.บ.

Palida Chamnanmoh, D.D.S.

Abstract

The objective of this case reports are to inform about the prevention guidelines of osteoradionecrosis after radiotherapy, including interventions in the oral cavity. Previously, prevention was primarily focused on high-pressure oxygen therapy after tooth extraction following radiation treatment. However, the theory proposed by Dalanian and colleagues in 2004 has gained prominence due to its alignment with various scientific studies. These studies cover topics such as the generation of free radicals from radiation, alterations in fibroblast cells in the extracellular matrix, and the occurrence of atherosclerosis in radiated areas, all of which are associated with osteoradionecrosis of the jaws. The case reports present patients who received pentoxifylline and tocopherol for prophylaxis against osteoradionecrosis of the jaws following multiple extractions based on this theory. Dental interventions

involving bone and soft tissue manipulation are the primary causes of osteoradionecrosis, as indicated by many reviews. Osteoradionecrosis is a severe event associated with head and neck radiotherapy that can lead to mortality. The use of pentoxifylline and tocopherol is one prophylactic method with a lower incidence of osteoradionecrosis compared to many other new treatments. Although controversial due to low-quality reports, it remains a popular treatment due to its ease of use and cost-effectiveness. This report addresses various aspects associated with osteoradionecrosis of jaws.

Keywords: Osteoradionecrosis of jaw ORN, head and neck radiotherapy

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ต้องการนำเสนอแนวทางการป้องกันการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังรังสีรักษาถอนฟันรวมถึงศัลยกรรมในช่องปาก เนื่องจากการถอนฟันหลังรับรังสีรักษา พบได้ว่าเป็นสาเหตุหลักของการเกิดกระดูกขากรรไกรตายในบริเวณที่ถอนฟัน แทนการป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายด้วยการใช้ออกซิเจนความดันบรรยากาศสูงเพียงอย่างเดียว ได้มีการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการจัดการเพื่อป้องกันการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟันในผู้ป่วยที่เคยรับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอและเพื่อรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการเพื่อป้องกันภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟันโดยการให้ยา แนวทางการจัดการนี้อ้างอิงจากแนวทางของ

วันที่รับ (received) 27 กันยายน 2566

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 10 มกราคม 2567

วันที่ตอบรับ (accepted) 15 มกราคม 2567

Published online ahead of print 21 มีนาคม 2567

กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
Dental Division, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: ปาไลดา ชำนาญหมอ

กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: jeanpalida@gmail.com

doi:

Dalanian และคณะ ในปี 2015 ที่ได้ถูกนำเสนอ ซึ่งมีความสอดคล้องของผลการศึกษาด้านวิทยาศาสตร์หลายประการ ทั้งการเกิดอนุมูลอิสระ การเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ในเนื้อเยื่อในบริเวณที่ได้รับรังสีรักษา และการเกิด การอุดตันของเส้นเลือดในบริเวณที่ได้รับรังสีรักษาที่สัมพันธ์กับการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย รายงานผู้ป่วยแสดงผลของการใช้ยาเพนทอกซิฟิลลิน และโทโคเฟอร์รอลเพื่อป้องกันการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังการถอนฟันตามทฤษฎีนี้ แม้ในปัจจุบันการรายงานผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีอยู่อย่างจำกัด ทำให้ไม่สามารถหาข้อสรุปได้อย่างชัดเจน แม้ในการศึกษาโดยอภิมาน (Meta analysis) ว่าการป้องกันด้วยการใช้ยาดังกล่าวสามารถป้องกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่การใช้ ออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูงก็เป็นวิธีการที่ไม่สามารถหาข้อสรุปได้อย่างชัดเจนเช่นกัน จากที่ผู้นิพนธ์ได้รายงานผู้ป่วยทั้งสองรายที่ได้รับยาดังกล่าวพบว่า สามารถป้องกันภาวะการเกิดกระดูกขากรรไกรตายได้แม้ถอนฟันหลังได้รับรังสีรักษาด้วยวิธีแบบเดิม โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยหลังฉายรังสี 112 เดือน และมีเหตุการณ์ถอนฟันในขากรรไกรล่าง

คำสำคัญ: กระดูกขากรรไกรตายภายหลังได้รับรังสีรักษา, รังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ

บทนำ

ในปัจจุบันพบว่า อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอกำลังเพิ่มขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ และการติดเชื้อ Human Papilloma Virus ซึ่งสัมพันธ์กับมะเร็งคอหอยหลังช่องปาก (Oropharynx cancer) อย่างมีนัยสำคัญ¹ โดยคาดว่าอุบัติการณ์มะเร็งช่องปากและคอหอยอยู่ที่ 0.12% พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเป็นสองเท่า และพบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 9 ในเพศชาย อุบัติการณ์มะเร็งทอนซิลและคอหอยหลังช่องปากสูงขึ้น 1.7% ต่อปี มะเร็งช่องปากสูงขึ้น 3.9% ต่อปี^{2,3} จากข้อมูลของยูทศาสตร์และแผนงานกระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2560 พบว่ามะเร็งช่องปากทำให้ผู้ป่วยไทยเสียชีวิต มากกว่า 3,000 ต่อปี ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์มีการรายงานผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ในปี พ.ศ. 2562-2564 เฉลี่ย 147 ราย โดยมะเร็งในช่องปาก (Oral cavity) เป็นมะเร็งชนิดที่พบมากที่สุดในมะเร็งศีรษะและลำคอ วิธีการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน ยังคงเป็นการผ่าตัด การให้เคมีบำบัดรวมกับการให้รังสีรักษา² การได้รับรังสีรักษา (Radiation therapy) เป็นหนึ่งในวิธีการรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ซึ่งเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพสูง ผู้ป่วยประมาณ 50% จะได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว⁴ มากกว่า 80% ของผู้ป่วยได้รับการรังสีรักษาควบคู่กับการให้เคมีบำบัด และหรือ การผ่าตัด^{2,5} ปัจจุบันโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์สามารถ

ทำการรักษาด้วยการผ่าตัด การให้เคมีบำบัดและการให้รังสีรักษา ข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 จนถึงปัจจุบัน มีอุบัติการณ์ผู้ป่วยกระดูกขากรรไกรตายหลังรับรังสีรักษาหลังการถอนฟันเพียง 1 ราย จากผู้ป่วยจำนวนประมาณ 40 ราย ที่ผ่านวิธีการเตรียมผู้ป่วยก่อนเข้ารับการถอนฟันหลังฉายรังสี ทันตแพทย์ยังคงให้ผู้ป่วยเลือกการรักษาโดยใช้ ออกซิเจนแรงดันบรรยากาศสูง หรือการได้รับยาเพนทอกซิฟิลลินและโทโคเฟอร์รอลก่อนถอนฟัน และมีการแจ้งความเสี่ยงของการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟันในแต่ละวิธีให้ผู้ป่วยทราบก่อน

หลักการรักษามะเร็งด้วยวิธีให้รังสีรักษา

การให้รังสีรักษาหวังผลให้เซลล์มะเร็งมีการตายแบบ Apoptosis มีการตายของเซลล์ที่เกิดจากการทำให้เซลล์เข้าสู่ Mitotic phase อย่างไม่เหมาะสม (Mitotic catastrophe) การทำให้เซลล์อยู่ในระยะพักในระดับที่แบ่งตัวไม่ได้ (Senescence) และกระบวนการกลืนกินเซลล์ตัวเองจากเพราะความเสียหายของออร์แกเนล (Autophagy)⁵ รังสีรักษาจะไปทำการเปลี่ยนแปลงสภาพสิ่งแวดล้อมในมะเร็งโดยเกิดการอักเสบและทำลายเส้นเลือดของก้อนมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามพบว่ารังสีรักษาได้ทำลายเซลล์ปกติรอบข้างเซลล์มะเร็งไปด้วย โดยความเสียหายที่เกิดขึ้นกับเซลล์ปกติจะขึ้นกับความไวต่อรังสีของเซลล์นั้น ตำแหน่งของเซลล์ในอวัยวะรวมถึง ปริมาณรังสีสะสมและเทคนิคการฉายรังสี ปัจจุบันด้วยเทคนิคของ เครื่องฉายรังสีรุ่นใหม่ คือเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) ที่สามารถปรับลำรังสีให้มีความแม่นยำ ปริมาณรังสีเหมาะสมต่อก้อนมะเร็งในระดับที่แม่นยำให้เข้ากับรูปสามมิติของมะเร็ง ปริมาณรังสีจะสูงในตำแหน่งมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติที่ลำรังสีผ่านจะได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า ทำให้ผลกระทบต่อเนื้อเยื่อปกติไม่มากนัก^{2,5} ซึ่งทางโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ได้นำเทคนิคการฉายรังสีรักษาแบบปรับความเข้มมาใช้กับผู้ป่วย ตั้งแต่ ปี พ.ศ.2563 จนถึงปัจจุบัน

ผลกระทบจากการได้รับรังสีระยะสั้น (Acute phase)

1. การเกิดเนื้อเยื่ออักเสบ (Mucositis) เกิดขึ้นหลังได้รับรังสี 1,000-2,000 เซนติเกรย์ เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ และสามารถหายได้หลังหยุดรับรังสี 2-3 สัปดาห์
2. การเปลี่ยนแปลงต่อมน้ำลาย เซลล์ต่อมน้ำลายชนิดในรีบผลกระทบมากกว่าต่อมน้ำลายชนิดเหนียวเมือก หลังหยุดฉายแสง 1-1 ½ ปี จะมีการฟื้นฟูบ้าง แต่การได้รับรังสี 4000-6000 เซนติเกรย์ จะไม่สามารถกลับคืนเป็นปกติ⁶⁻⁸
3. การรับรสที่เปลี่ยนไป: การรับรสจะดีขึ้นใน 3 เดือนหลังฉายแสงครบ

ผลกระทบจากการได้รับรังสีแบบเรื้อรัง (Chronic phase) จะส่งผลต่อคุณภาพชีวิต

1. การติดเชื้อในช่องปากและลำคอ มีความเป็นไปได้ที่เกิดการติดเชื้อในช่องปากและลำคอ
2. ภาวะน้ำลายน้อย (Hyposalivation) ทำให้น้ำลายน้อยลง, ซึ่งเกิดจากการทำลายต่อมน้ำลาย
3. การเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของน้ำลาย เปลี่ยนแปลงเป็นกรดมากขึ้น⁷
4. การบำบัดเพอร์ลดลง: ความสามารถในการบำบัดเพอร์ลดลง⁷
5. ฟันผุ (Radiation Caries) การพบการผุบริเวณคอฟัน, รอยต่อรากฟันกับผิวเคลือบฟัน และปลายฟัน
6. อ้าปากจำกัด มีความเป็นไปได้ที่การเปิดปากจำกัด
7. การเกิดกระดูกขากรรไกรตายจากรังสีรักษา (Osteoradionecrosis of Jaws, ORN)

การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากรังสีรักษา (Osteoradionecrosis of jaws ,ORN)

นิยามภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากรังสีรักษา คือ ภาวะที่เกิดกระดูกขากรรไกรตายโดยไม่มีเนื้อเยื่อปกคลุม โดยเกิดขึ้นภายหลังการได้รับรังสีรักษาและแผลไม่หายในระยะเวลา มากกว่า 3 เดือน⁹ อุบัติการณ์การเกิดกระดูกขากรรไกรตาย ภายหลังการรับรังสีรักษามีรายงานตั้งแต่ 0.89%⁹ จนถึง 40% ค่าเฉลี่ย 12%⁹⁻¹⁰ เกิดได้บ่อยในเพศชายที่อายุ 50 ปีขึ้นไป (ค่าเฉลี่ยอายุ 57.9 ปี) สัมพันธ์กับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ที่ได้รับรังสีรักษาที่มีประวัติการดื่ม แอลกอฮอล์ 63.4% และ ผู้สูบบุหรี่ 78.6%⁹

สาเหตุของการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังรับรังสีรักษา

ในปี 1983 Marx ได้นำเสนอถึงสาเหตุการเกิดโรค ระยะของการเกิดโรคและวิธีการรักษา โดยเชื่อว่ารังสีรักษา ไปทำให้เกิดเยื่อหลอดเลือดแดงอักเสบ (Endarteritis) จนเกิดภาวะออกซิเจนต่ำ (Hypoxia) ทำให้หลอดเลือดมาเลี้ยงน้อย (Hypovascular) และมีจำนวนเซลล์ลดลง (Hypocellular)^{4,5} จนทำให้เกิดภาวะกระดูกตายหลังรับรังสีในบริเวณที่ลำรังสีผ่านตำแหน่งที่เกิด มักพบว่าได้รับปริมาณรังสีสะสมมากกว่า 6,000 เซนติเกรย์¹¹ ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการปวดกระดูกตำแหน่งที่ไม่มีเนื้อเยื่อปกคลุมมีหนอง มีตุ่มหนองในช่องปากหรือที่ผิวหนังบริเวณหน้าและลำคอ โดยต้องไม่พบว่ามีกระดูกมะเร็งซ้ำในตำแหน่งนั้น^{5,12,13} ภาวะกระดูกขากรรไกรตายสามารถเกิดขึ้นได้เอง (Spontaneous Osteoradionecrosis) หรือเกิดภายหลังการติดเชื้อจากโรคปริทันต์ มีการอักเสบติดเชื้อปลายรากฟัน รวมทั้งเกิดหลังศัลยกรรมช่องปาก ถอนฟัน การแต่งกระดูก และการผ่าตัดพิสูจน์ชิ้นเนื้อ (Biopsy) นอกจากนี้สามารถ

เกิดภายหลังการบาดเจ็บที่เนื้อเยื่ออ่อนจากการกดทับของ ฟันปลอม¹³ ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากรังสีรักษาเกิดขึ้นได้บ่อยในขากรรไกรล่าง เนื่องจากมีเส้นเลือดมาเลี้ยงน้อยทำให้เกิดการตายของแผลที่ยากกว่าขากรรไกรบน หลักฐานทางวิทยาศาสตร์พบว่า การเกิดอุบัติการณ์นี้เกิดได้ในผู้ป่วยที่มี Transforming growth factor β 1 gene (TGF- β 1 gene) จากทฤษฎีดังกล่าวจึงมีการนำเสนอให้ใช้การรักษาด้วยออกซิเจนแรงดันสูง (Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT) ว่าเป็นวิธีที่สามารถป้องกันและรักษาการเกิดกระดูกตายได้จาก การใช้ ออกซิเจนแรงดันสูงจะไปเพิ่มระดับของออกซิเจนและเพิ่ม การซึมซับของออกซิเจนในเนื้อเยื่อ เพิ่มการสร้างเส้นเลือด (Angiogenesis) การสร้างเนื้อเยื่อพังผืด (Fibroplasia) และคอลลาเจน เพื่อเพิ่มการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อได้⁵ กระนั้นเองก็มีการศึกษาที่กล่าวว่าการใช้ออกซิเจนแรงดันสูง ไม่สามารถป้องกันการเกิดกระดูกตายภายหลังหัตถการศัลยกรรมช่องปาก ได้ด้วย¹⁰ รวมถึงด้วยข้อจำกัดของการเข้าถึงเครื่องใช้ออกซิเจนแรงดันสูงที่มีเพียงไม่กี่ที่ในประเทศไทย ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึง การรักษายาก โดยในการรักษาแต่ละครั้งใช้เวลาการอบออกซิเจน นานถึง 20 ครั้ง ก่อนถอนฟันและ 10 ครั้ง หลังถอนฟัน ครั้งละ 90 นาที 5-6 ครั้ง ต่อสัปดาห์และค่าใช้จ่ายสูง¹¹

พยาธิวิทยาของการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังรับรังสีรักษา

Dalanian และคณะในปี 2004¹⁴ กล่าวว่า การเกิดกระดูกตาย หลังรังสีรักษา เกิดจาก Radiation Induced Fibroatrophic Process แบ่งขั้นตอนการเกิดเป็น 3 ขั้นตอนตามพยาธิวิทยาคือ ขั้นที่หนึ่ง Pre-Fibrotic Phase ที่พบได้ว่าหลังการรับรังสี ตำแหน่งที่โดนจะมีการหลั่งของสารที่ส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ (Chemokines) มีเซลล์อักเสบมารวมตัวกัน จนมีอาการบวมแดง มีการอุดตันของหลอดเลือดและเกิดการตายของเนื้อเยื่อ ขั้นตอนที่สอง คือ การเกิด Constitutive Organize Phase เป็นช่วงที่ Fibroblast เปลี่ยนเป็น Myofibroblast จำนวนมาก และมี Extracellular Matrix (ECM) ออกมามาก ในขณะที่ Fibroblast ลดจำนวนลงและมีการ Apoptosis มากขึ้น การที่ เซลล์ลดจำนวนลง แต่มีการสร้างคอลลาเจนมากขึ้น ทำให้เกิด ภาวะ Fibrosis¹ ขั้นตอนที่สาม ปลาย เรียกว่า Late Fibroatrophic Phase ขั้นตอนนี้จะเกิดขึ้นหลายสิบปี เป็นขั้นตอนที่มีการตาย ของเซลล์ มีความเสียหายของเนื้อเยื่อเป็นบริเวณกว้าง เส้นเลือด มาเลี้ยงได้น้อย เซลล์มีชีวิตเหลือน้อยภายใน ECM ที่มีปริมาณ มากและเกิดการเปลี่ยนแปลงอื่นๆตามมา เช่น Atherosclerosis, Kidney, Liver, Lung fibrosis เมื่ออธิบายผ่านกลไกการเกิด อนุมูลอิสระหลังรับรังสีรักษาพบว่า รังสีไปทำให้เซลล์เยื่อ ผนังหลอดเลือดเสียหาย มีการปล่อย Cytokines, Growth

factor ที่มีผลต่อ Fibrotic Process มีการปล่อยอนุมูลอิสระออกมาจากเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดจนมีความผิดปกติของ fibroblast¹⁵ โดยพบว่า TGF- β 1 มีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของ Fibroblast ให้เข้าสู่ระยะ Post-Mitotic Fibrocyte และเพิ่มความไวต่อรังสีจนเกิด Lung Fibrosis⁵

การป้องกันและการรักษาภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังรับรังสีรักษา

Dalanian และหลายการศึกษา^{11,12,14} ได้นำเสนอถึงการป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายภายหลังการถอนฟันในคนไข้ที่ได้รับการรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอด้วยการกำจัดปัจจัยสนับสนุนต่างๆ เช่น การป้องกันการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อบริเวณที่รับรังสี เช่น ไม่ควรผ่าตัด ถอนฟัน การไม่ดื่มแอลกอฮอล์ การควบคุมเบาหวานและความดันสูงได้ ไม่ทำเคมีบำบัดด้วยยา Bleomycin ควบคุมการติดเชื้อและการอักเสบโดยการให้ยา Corticosteroids หรือ NSAIDs ได้ในระยะ Pre-fibrotic และ Constitutive Organized Phase แม้ในขณะนี้ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัด แต่จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองหรือการศึกษาในท้องทดลอง พบว่าสามารถช่วยปกป้องเนื้อเยื่อปกติรอบๆได้⁵ โดยพบว่า การถอนฟันหลังได้รับรังสีรักษาเป็นปัจจัยที่พบได้ทั่วไปที่มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายได้¹⁴ ซึ่งมีการรายงานอุบัติการณ์ที่ความแตกต่างกันมากในแต่ละการศึกษา ในส่วนของหัตถการ ศัลยกรรมมีคำแนะนำให้ถอนฟันไม่เยอะมากในแต่ละครั้ง การผ่าตัดควรทำด้วยความนิ่มนวลไม่รบกวน Periosteum มาก ทำ Primary Closure ใช้ยาชาที่มีปริมาณ Adrenaline ไม่สูงและไม่มากเกินไป¹³ ในส่วนของการป้องกันและการรักษามีการนำเสนอหลายวิธี เช่น การใช้การยาปฏิชีวนะ เป็นวิธีพื้นฐานที่ง่ายและใช้กันอย่างแพร่หลาย¹³ การให้ออกซิเจนแรงดันสูง (Hyperbaric oxygen therapy) การให้ยาเพนทอกซิฟิลลิน และโทโคเฟอรอล (PENTO protocol)

การรักษาด้วย PENTO protocol

Lyon และคณะปี 2008 ได้นำเสนอ Pentoxifylline และ Tocopherol (PENTO protocol) โดยเชื่อว่าสามารถต้านอนุมูลอิสระที่เกิดจากกลไกของ Fibroatrophic Process สามารถเพิ่มการไหลเวียนของเลือด และเป็น Anti-fibrotic agent ที่มีศักยภาพสูง¹⁵

Pentoxifylline เป็นยาอนุพันธ์ของ Methylxanthine มีสูตรทางเคมีคือ 1-(5-oxohexyl)-3,7-Dimethylxanthine ซึ่งมีคุณสมบัติที่ต้านต่อ TNF-alpha, IL-1,IL-6 ที่เป็น Pro-Inflammatory cytokines สามารถเพิ่มการขยายหลอดเลือด (Vasodilatation) เพิ่มความยืดหยุ่นของเม็ด

เลือดแดง (Erythrocyte flexibility) ลดความหนืดของเลือด (Blood viscosity) ยับยั้งการสร้าง Fibroblast และเพิ่ม Collagenase Activity¹¹ จากคุณสมบัติดังกล่าวจึงเชื่อว่า จะเพิ่มปริมาณออกซิเจนและเซลล์ในเส้นเลือดในบริเวณที่ถูก รังสีรักษาได้ ลดการเกิด Keloid, Radiation Fibrosis โดยวิธีการรับประทาน 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง¹⁶ โดยมีคำแนะนำให้ใช้ต่อเนื่องอย่างน้อย 8 สัปดาห์จึงจะเห็นผล¹⁷ แม้ว่ายานี้มีผลข้างเคียงน้อยแต่ก็มีข้อควรระวังโดยไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกในสมองหรือตา ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร และไม่ควรใช้ร่วมกับยา วาร์ฟาริน(Warfarin) เนื่องจาก ไปเพิ่ม Prothrombin Time อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถพบได้คือ ปวดหัว คลื่นไส้และอาเจียน^{11,18,19}

Tocopherol หรือวิตามิน อี เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สกัดได้จากพืช มี 4 ชนิดคือ แอลฟา เบตา แกมมา และเดลตา โดยชนิดแอลฟาเป็นชนิดมีฤทธิ์ทำลายอนุมูลอิสระสูง สามารถชะลอความเสื่อมของอวัยวะอื่นได้ มีสมบัติละลายในไขมัน สามารถต้านต่อ TNF- β และ แสดง Procollagenase gene¹⁰ คำแนะนำในการทานวิตามิน อีที่ได้ผลในการคุ้มครองกระดูกคือ ทาน 1,200 ยูนิต ต่อวัน²⁰

ปัจจุบันมีการนำ PENTO Protocol มาใช้มากขึ้นเนื่องจากปลอดภัย ค่าใช้จ่ายต่ำ และให้ผลการรักษาที่ดี มีรายงานผลข้างเคียงเพียงความแปรปรวนของระบบอาหาร รู้สึกไม่สบายท้อง (Gastrointestinal tract disturbance) และปวดศีรษะ²¹ ดังนั้น PENTO Protocol จึงถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันและรักษาภาวะกระดูกขากรรไกรตายภายหลังการศัลยกรรมในผู้ป่วยที่ผ่านการรังสีรักษาในบริเวณศีรษะและลำคอ² ในส่วนของการนำไปใช้เพื่อป้องกัน การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังศัลยกรรมในผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอได้แนะนำให้ใช้ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารร่วมกับ Tocopherol 1,000 ยูนิต ต่อวันหรือ 800 มิลลิกรัม ในบางประเทศที่ไม่มีขนาด 500 ยูนิตจำหน่าย โดยทาน 1 สัปดาห์ก่อนศัลยกรรมและทานต่ออีก 8 สัปดาห์หลังศัลยกรรม¹²

การศึกษาโดยอภิมานของ Paiva G L A และคณะ ในปี 2023¹¹ เลือกศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาแล้วต้องศัลยกรรมในช่องปาก ที่ได้รับ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ Tocopherol 800-1,000 ยูนิตต่อวัน มีระยะเวลาการได้รับยาก่อนถอนฟัน 12 สัปดาห์และได้ยาต่อหลังถอนอีก 14 สัปดาห์ ศึกษาทั้งในผู้ป่วยที่ External Beam Radiation และ Intensity Modulated Radiation (IMRT) ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัด ได้รับยาฆ่าเชื้อ Amoxycillin หรือ Clindamycin หรือ Metronidazole ทั้งก่อนและหลังถอนฟัน มากกว่า 50% ของผู้ป่วยได้รับการศัลยกรรมในตำแหน่งเสี่ยงสูง ผล

การศึกษาพบว่า มีเพียง 3.1% ของผู้ป่วยทั้งหมด เป็นกระดูกขากรรไกรตายหลังศัลยกรรม แต่ด้วยผลการศึกษานี้พบว่า ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนเนื่องจาก การศึกษาที่ถูกนำมาวิเคราะห์ที่มีปริมาณน้อย มีความหลากหลายของวิธีการให้ยา เทคนิคการได้รับรังสี และระยะเวลาถอนฟันหลังวันได้รับรังสี มีความแตกต่างกันสูง¹¹

ในส่วนของการรักษาในผู้ป่วยที่เป็น Refractory Mandibular Osteoradionecrosis คือ หลังจากพบว่าผู้ป่วยเป็นกระดูกขากรรไกรตายในขากรรไกรล่าง ก็ผ่าตัดเพื่อ Debridement แล้วให้ออกซิเจนแรงดันสูงต่อไม่สามารถทำให้แผลหายได้ ต่อมาก็รักษาด้วยการให้ PENTOCLO คือการให้ Pentoxifylline 800 มิลลิกรัม Tocopherol 1,000 ยูนิต Clodronate 1,600 มิลลิกรัม ต่อวัน ติดกัน 5 วัน แล้วต่อด้วย Prednisolone 20 มิลลิกรัม Ciprofloxacin 1,000 มิลลิกรัม 2 วันต่อสัปดาห์ร่วมกับทำ Sequestrectomy พบว่าผู้ป่วยหายจากกระดูกตายได้ในระยะเวลาเฉลี่ย 16 เดือน²² แต่ก็พบรายงานการใช้เพียง PENTO ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี มีอาการข้างเคียงน้อย และมีรายงานการประสบความสำเร็จสูงในรายที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นเนื้อเยื่อตายหลังรับรังสีรักษา¹³

รายงานผู้ป่วย

รายที่ 1 ผู้ป่วยชายไทยอายุ 37 ปี ปฏิเสธการมีโรคประจำตัวและปฏิเสธการแพ้ยา ได้มาติดต่อที่แผนก ทันตกรรมโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ด้วยอาการสำคัญ คือการปวดฟันกรามล่างซ้าย ระบุตำแหน่ง 36 มีอาการปวดฟันมาประมาณ 1 เดือน ประวัติทางทันตกรรม ก่อนได้รับรังสีรักษาเคยได้รับการอุดหินน้ำลาย การอุดฟัน และ ถอนฟันมาแล้วหลายซี่จากฟันผุ หลังถอนไม่มีประวัติแผลถอนฟันเลือดออกไม่หยุดหรือ แผลถอนฟันไม่หาย และไม่ได้เข้ารับการเตรียมช่องปากก่อนรังสีรักษา ประวัติทางการแพทย์ ปี 2559 เคยได้รับวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดสควมัสเซลล์คาซิโนมาในตำแหน่ง ทอนซิล ด้วยระยะของมะเร็ง T1N2M0 ที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ได้รับการส่งต่อไปรับรังสีรักษาที่ศูนย์มะเร็งลพบุรี ด้วยเทคนิคการฉายรังสีชนิด VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) ด้วยขนาดรังสี 7,000 เซนติเกรย์ จำนวน 33 ครั้ง ได้รับรังสีรักษาครบ เมื่อวันที่ 21 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ไม่มีเคมีบำบัดร่วมด้วย มีประวัติสูบบุหรี่มาตั้งแต่วัยรุ่นแต่เลิกมานานแล้ว ไม่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์

การตรวจภายนอกช่องปาก

ไม่มีบวม แดง หรือมีตุ่มหนองเปิดในบริเวณศีรษะและลำคอ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ภาพถ่ายนอกช่องปาก (Extraoral Photograph)

การตรวจในช่องปาก

ตำแหน่งฟันซี่ 36 ซึ่งเป็นอาการสำคัญที่มาพบทันตแพทย์ เป็นฟันผุทะลุโพรงประสาทฟันในตำแหน่งกลาง โยกระดับ 1 ไม่มีฟันคู่สบ ไม่มีตุ่มหนองไม่มีบวมแดงบริเวณข้างเคียง พบตำแหน่งฟันซี่ 37 และ 46 เป็นฟันผุทะลุโพรงประสาทฟัน สูญเสียเนื้อฟันในระดับที่บูรณะไม่ได้ ไม่มีคู่สบ ไม่โยก ไม่มีตุ่มหนอง ไม่พบการบวมในบริเวณข้างเคียง ตำแหน่งฟันซี่ 45 โยกระดับ 2 หินปูนสะสมได้เหงือกมาก ไม่มีคู่สบ ตำแหน่งฟันซี่ 11และ21 เป็นรากฟันค้ำ สูญเสียเนื้อฟัน ในระดับที่บูรณะไม่ได้ มีสันเหงือกกว้างในตำแหน่ง 12, 14-18, 24-28, 38, 47-48 มีหินปูนสะสมทั่วไปในระดับปานกลาง (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ภาพถ่ายในช่องปาก (Intraoral Photograph)

การตรวจภายนอกช่องปาก

จากภาพถ่ายรังสีพานอรามิคแสดงเงาดำรอบรากฟันซี่ 37 ขนาด 1X1 ตารางเซนติเมตร และฟันผุลึกในตำแหน่ง 36 และ 46 ซี่ 45 มีการสูญเสียกระดูกในแนวตั้งมากในตำแหน่งใกล้กลาง ซี่ 11 และ 21 เคยได้รับการรักษาคอนกรากฟันไว้แต่ตัวฟันสึกมากไม่มีวัสดุบูรณะ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ภาพรังสีพานอรามิคก่อนเตรียมช่องปาก

การวินิจฉัย

36, 37, 46 Pulp necrosis with asymptomatic apical periodontitis

45 Chronic periodontitis

11,21 Previously treated with asymptomatic apical periodontitis and unrestorable teeth

แนวทางการรักษา

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้คือ การถอนฟัน ทันตแพทย์แจ้งผู้ป่วยให้ทราบถึงอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย ภายหลังการถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา และให้ทางเลือก ในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการถอนฟันที่สามารถทำได้ ได้แก่ การใช้ ออกซิเจนแรงดันสูงและการใช้ PENTO Protocol โดยแจ้ง ข้อดี ข้อเสีย และรายละเอียดกับผู้ป่วยเพื่อเป็นแนวทางในการ ตัดสินใจ ผู้ป่วยรายนี้เลือก PENTO Protocol เนื่องจาก มี ปัญหาด้านค่าใช้จ่ายในการเดินทางไปรับการออกซิเจนแรง ดันสูง ทันตแพทย์จึงทำการนัดวันถอนฟันและเตรียมช่องปาก

การเตรียมผู้ป่วยโดยใช้ PENTO Protocol ทำได้โดย ผู้ป่วยจะได้รับยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลา ภายหลังอาหาร เป็นเวลา 7 วันและ Ibuprofen 400 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด 3 เวลาหลังอาหารทันทีจนกว่าจะไม่มีอาการปวด ตั้งแต่วันที่มาตรวจให้ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลา ภายหลังอาหาร และ Tocopherol 400 ยูนิต 1 เม็ด 2 เวลา ภายหลังอาหาร เช้าและเย็น เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนถอนฟัน แล้วจึงนัดผู้ป่วยมาถอนฟัน หลังถอนฟันให้ยา Pentoxifylline และ Tocopherol ต่ออีก 2 เดือนหลังถอนฟัน ผู้ป่วยจะได้ยา บ้วนปากเพื่อลดปริมาณเชื้อในช่องปากเป็น Chlorhexidine 0.02% บ้วนปากวันละ 3 ครั้งหลังอาหาร 14 วัน หลังถอนฟัน และได้ยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลาหลัง อาหาร 14 วันหลังการถอนฟัน จากการซักประวัติ ไม่พบว่า ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาหรือพบว่า ผู้ป่วยมีอาการแพ้ ยา แบ่งการรักษาเป็น 3 ครั้ง ดังนี้

ครั้งที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการถอนฟันซี่ 36 และ 37 ภายใต้อาชาเฉพาะ ที่ 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 จำนวน 2 หลอด ด้วยวิธีการฉีดยาชา Inferior Alveolar Nerve Block ด้าน ซ้าย หลังถอนทำการล้างแผลด้วย น้ำเกลือ (0.9% NSS) จาก นั้นเย็บแผลถอนฟันด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight

ครั้งที่ 2 นัดห่างจากครั้งแรกสองสัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการถอน ฟันซี่ 45 และ 46 ภายใต้อาชาเฉพาะที่ 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 2 หลอด ด้วยวิธีการฉีดยาชา Inferior alveolar nerve block ด้านขวา หลังถอนทำการล้างแผล ด้วย น้ำเกลือ (0.9% NSS) และเย็บแผลถอนฟัน ด้วย silk 4-0 ด้วยวิธี Figure of eight พร้อมตัดไหมในตำแหน่ง 36 และ 37

ครั้งที่ 3 นัดห่างจากครั้งที่สองสองสัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการถอนฟัน ซี่ 11 และ 21 ภายใต้อาชา 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 2 หลอด ด้วยวิธีการฉีดยาชา Local Infiltrate

หลังถอนทำการล้างแผลด้วย น้ำเกลือ (0.9% NSS) และเย็บแผล ถอนฟัน ด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight พร้อมตัดไหม ในตำแหน่ง 45 และ 46

ติดตามการหายของแผลในแต่ละครั้ง มีอาการปวดแผล เล็กน้อยเพียง 1 วันหลังรักษาไม่พบว่ามีกรวมแดงของแผล ไม่มีหนอง มี Granulation Tissue มาปกคลุมแผล ในระดับ ปกติ นัดมาติดตามอาการ 3 เดือน และ 5 เดือน หลังการรักษา พบว่า แผลหายดี มีเนื้อเยื่อปกคลุมปกติ ไม่มีตุ่มหนอง บวม แดง (รูปที่ 4 และ 5)



รูปที่ 4 ภาพรังสีพานอรามิก, 5 เดือนหลังถอน แสดงในตำแหน่ง 36-37 ,11-21 พบว่ามีการหายของกระดูกง่าฟันอยู่ แต่ตำแหน่ง 45 47 แผลกระดูกง่าฟันยังไม่หายดี



รูปที่ 5 แสดงภาพถ่ายผู้ป่วยและภาพถ่ายในช่องปาก 12เดือน หลังถอนฟัน พบว่า ตำแหน่ง 37 47 ยังคงพบว่า สันเหงือกปิด ไม่สนิท ไม่บวมแดง กัดไม่มีหนอง ภาพรังสีพานอรามิก แสดง ตำแหน่ง 45 47 เป็น radiopaque mix with radiolucency กระดูกง่าฟันไม่หายดี

รายงานผู้ป่วย

รายที่ 2 ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 43 ปี มาติดต่อที่แผนก ทันตกรรมโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

ครั้งที่ 1 มาด้วยอาการสำคัญปวดฟันระยะซี่ 46 ปวดมามากกว่า 1 เดือน มารับการตรวจในเดือนเมษายน พ.ศ. 2560 ประวัติ ทันตกรรม ก่อนได้รับรังสีรักษาเคยได้รับการอุดหินน้ำลาย การอุดฟัน และถอนฟันมาแล้วหลายซี่จากฟันผุ หลังถอนไม่มี ประวัติแผลถอนฟันเลือดออกไม่หยุดหรือแผลถอนฟันไม่หาย และไม่ได้เข้ารับการเตรียมช่องปากก่อนรังสีรักษา ประวัติทาง การแพทย์ ปี พ.ศ. 2552 (ขณะนั้นผู้ป่วย อายุ 28 ปี) เคยได้รับ วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดสควมัสเซลล์คาร์ซิโนมาในตำแหน่ง ทอนซิล ด้วยระยะของมะเร็ง T4N1M0 ที่โรงพยาบาลสวรรค์ ประชารักษ์ และได้รับการส่งต่อไปรับรังสีรักษาที่ศูนย์มะเร็งลพบุรี ด้วยเทคนิคการฉายรังสีชนิด Conventional ด้วยขนาดรังสี

7,000 เซนติเมตร จำนวน 33 ครั้ง ได้รับรังสีรักษาครบวันที่ 10 สิงหาคม พ.ศ. 2552 มีเคมีบำบัดร่วมด้วย ไม่แพ้ยา มีประวัติสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์

การตรวจภายนอกช่องปาก (เดือน เมษายน 2560)

ไม่พบว่ามีอาการบวมแดงหรือมีตุ่มหนองภายนอกช่องปาก

การตรวจภายในช่องปาก

ตามอาการสำคัญพบว่า ตำแหน่งซี่ 46 มีฟันผุทะลุโพรงประสาทฟันในด้านก้นคุด ฟันไมโยก มีบวมแดง ที่บริเวณ Vestibule เล็กน้อย คลำเจ็บ ตำแหน่งซี่ 47 โยกระดับ 2 มีหินปูนสะสมมากรอบซี่ ไม่บวมแดง ไม่มีตุ่มหนอง และจากการตรวจเพิ่มเติม ตำแหน่งซี่ 23 เป็นฟันผุทะลุโพรงประสาทฟันในด้านใกล้กลางไมโยก บวมแดงเล็กน้อยในตำแหน่งเหงือก ยึด คลำเจ็บ ไม่พบว่ามีตุ่มหนองในบริเวณใกล้เคียง มีฟันผุ ทะลุโพรงประสาทฟัน ในตำแหน่งซี่ 16, 17, 26, 22 ไม่บวม ไม่แดง มีฟันสึกใกล้ทะลุโพรงประสาทฟันในซี่ 12, 11 และ 21

การตรวจจากภาพถ่ายรังสี

จากภาพถ่ายรังสีฟันออรามิกแสดงซี่ 46 มีวัสดุอุดฟันขนาดใหญ่ทะลุโพรงประสาทฟัน ปลายรากฟันมีเงาดำรอบราก Mesial ซี่ 47 มีการสูญเสียกระดูกในแนวตั้ง มีเงาดำรอบราก Mesial และ Distal มีฟันผุลึกทะลุโพรงประสาทฟันซี่ 16 และ ฟันผุเหลือแต่รากฟันซี่ 26 (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 ภาพรังสีฟันออรามิก ก่อนถอนฟันในเดือนเมษายน พ.ศ. 2560

การวินิจฉัย

- 46 symptomatic irreversible pulpitis with asymptomatic apical periodontitis
- 47 chronic periodontitis
- 16 asymptomatic irreversible pulpitis with asymptomatic apical periodontitis
- 12 11 21 dental caries
- 22 asymptomatic irreversible pulpitis
- 26 pulp necrosis

แนวทางการรักษา

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้คือ การถอนฟัน ทันตแพทย์แจ้งผู้ป่วยให้ทราบถึงอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย

ภายหลังการถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา และให้ทางเลือกในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการถอนฟันที่สามารถทำได้ ได้แก่การใช้ ออกซิเจนแรงดันสูงและการใช้ PENTO Protocol โดยแจ้งข้อดี ข้อเสีย โดยละเอียดกับผู้ป่วยเพื่อเป็นแนวทางในการตัดสินใจแก่ผู้ป่วย ผู้ป่วยรายนี้เลือก PENTO Protocol เนื่องจาก มีปัญหาด้านค่าใช้จ่ายในการเดินทางไปใช้ออกซิเจนแรงดันสูง ทันตแพทย์จึงทำการนัดวันถอนฟันและเตรียมช่องปาก

ผู้ป่วยขอถอนฟันในตำแหน่ง 46 และ 47 เท่านั้น เนื่องจากกังวลเรื่อง ความเจ็บปวด เรื่องการหายของแผล,ค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาคลองราก จึงนัดวันถอนฟันโดยมีการเตรียมผู้ป่วย ได้รับยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม ทาน 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร Paracetamol 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด ทานซ้ำได้ทุก 6 ชั่วโมงเมื่อมีอาการปวด เป็นเวลา 7 วัน ให้ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด สามเวลาหลังอาหาร และ Tocopherol 400 ยูนิต 1 เม็ด 2 เวลา หลังอาหาร เข้าเย็น ให้อาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ก่อนถอนฟัน (ผู้ป่วยสะดวกเดินทางมาโรงพยาบาล ในช่วงเวลาดังกล่าว) แล้วจึงนัดผู้ป่วยมาถอนฟันในเดือน มิถุนายน ปี พ.ศ. 2560 ผู้ป่วยได้รับการถอนฟัน ภายใต้อาชา 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 ด้วยวิธี Local infiltrate ล้างด้วยน้ำเกลือ 0.9% NSS เย็บด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight การถอนฟันห่างจากวันที่ทำการรับรังสีรักษาครั้งสุดท้ายเป็นเวลา 94 เดือน หลังถอนฟันให้ยา Amoxycillin และ Paracetamol ต่ออีก 10 วันหลังถอนฟัน ผู้ป่วยจะได้น้ำยาบ้วนปากเพื่อลดปริมาณเชื้อในช่องปากเป็น Chlorhexidine 0.02% บ้วนปากสามเวลา หลังอาหาร 14 วัน หลังถอนฟัน และได้ยา Pentoxifylline และ Natural Vitamin E 2 เดือน หลังการถอนด้วยขนาดยาเท่าเดิมจากการซักประวัติ ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงจากการใช้ยา หรือพบว่า ผู้ป่วยมีอาการแพ้ยา เมื่อทำการนัดติดตามอาการ หลังถอนฟันที่ 10 วันหลังการถอนฟัน ผู้ป่วยไม่มารับการรักษา และไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยได้

ครั้งที่ 2 ผู้ป่วยมาติดต่อที่แผนกทันตกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ ประชาธิปไตยอีกครั้งหนึ่งในเดือน พฤศจิกายน ปี 2564 ด้วยอาการสำคัญ คือ การปวดฟัน ระบุซี่ 22 มานาน 1 สัปดาห์

การตรวจภายนอกช่องปาก

ไม่พบว่ามีอาการบวม แดง หรือมีตุ่มหนองภายนอกช่องปาก

การตรวจภายในช่องปาก

จากอาการสำคัญ พบว่าซี่ 22 เป็นฟันผุทะลุโพรงประสาทฟัน สูญเสียเนื้อฟันมากไม่สามารถบูรณะได้ จากการตรวจเพิ่มเติม พบฟันผุเหลือแต่รากฟันในตำแหน่ง 16, 17, 14, 26, 27, 35, 41 ไม่มีการบวม ไมโยก ไม่มีตุ่มหนอง มีฟันผุทะลุโพรงประสาทฟัน

ในตำแหน่ง 31,32 ในตำแหน่งซี่ 46 และ 47 ที่ถอนในครั้งที่ผ่านมาเป็นสันเหงือกกว้างไม่พบว่ามีตุ่มหนองเปิดออก (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 ภาพถ่ายในช่องปาก ในเดือน มกราคม 2567

การตรวจจากภาพถ่ายรังสี

แสดงภาพรังสีพานอรามิกแสดงภาพรังสีหลังถอนฟันในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2566 เป็นระยะเวลา 4 ปีหลังจากถอนฟันครั้งแรก พบว่าตำแหน่ง 46 และ 47 เป็นลักษณะ Radiolucent mix with radiopaque area with corticated bone คล้ายกับลักษณะของแผลถอนฟันที่กำลังหาย ฟันซี่ 22, 14, 16, 17, 26, 27, 35 และ 41 ผุเหลือแต่รากฟัน (รูปที่ 8)



รูปที่ 8 ภาพรังสีพานอรามิก แสดงภาพรังสีหลังถอนฟัน ในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2565

วินิจฉัย

- 16, 17, 14, 26, 27, 35, 41 Pulp necrosis with asymptomatic apical periodontitis
- 22,31,32 Irreversible pulpitis with symptomatic apical periodontitis
- 46 47 Area delayed healing extraction socket

การวางแผนการรักษา

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้คือ การถอนฟัน ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาคลองรากฟัน ปฏิเสธการใช้ออกซิเจนแรงดันสูงขอเลือกการทานยาก่อนและหลังถอนฟันเหมือนครั้งที่ผ่านมา จึงเตรียมผู้ป่วยโดยการให้ยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลา หลังอาหาร Paracetamol 500 มิลลิกรัม 1 เม็ดและทานข้าวได้ ทุก 6 ชั่วโมง เมื่อมีอาการปวด ให้ยา Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร และ Tocopherol 400

ยูนิต 2 เวลาหลังอาหาร เข้าและเย็น เป็นระยะเวลา 1 เดือน ก่อนถอนฟัน โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 2 ครั้ง ครั้งที่หนึ่ง ผู้ป่วยได้รับการถอนฟันเป็นจำนวน 7 ซี่ ได้แก่ซี่ 14, 15, 16, 17, 22, 26, 27 ภายใต้ยาชา 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 จำนวน 5 หลอด ล้างแผลด้วยน้ำเกลือ 0.9% NSS เย็บด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight นัดครั้งที่ 2 ในอีก 7 วันต่อมา เพื่อทำการตัดไหมในตำแหน่งขากรรไกรบนทั้งหมด และถอนฟันในตำแหน่ง 31, 32, 35 ภายใต้ยาชา 2% Lidocaine with adrenaline 1:100,000 1 หลอด ด้วยวิธี Inferior Alveolar Nerve Block ล้างแผลด้วยน้ำเกลือ 0.9% NSS เย็บด้วย silk 4-0 โดยวิธี Figure of eight การถอนครั้งนี้ นับว่าเป็นเวลา 148 เดือน หลังรับรังสีรักษา ให้ยา Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร และ Paracetamol 500 มิลลิกรัม 10 วันหลังถอน ให้ยา Pentoxifylline และ Tocopherol ขนาดเท่ากับก่อนถอนฟัน อีกสองเดือน เมื่อนัดติดตามอาการ 7 วัน เพื่อมาตัดไหม แผลหายดี

เมื่อนัดติดตามอาการ 3 เดือน ผู้ป่วยแจ้งว่า ไม่มีการบวมแดง ไม่มีตุ่มหนอง แผลหายดี แต่ไม่สะดวกมารับการตรวจหรือถ่ายภาพรังสีติดตามอาการ เนื่องจากย้ายไปต่างจังหวัด ในอีก 6 เดือนต่อมา ขอนัดติดตามอาการ พบว่าไม่สามารถติดต่อได้ทั้งจากโทรศัพท์และจดหมาย

วิจารณ์

จากการศึกษาอย่างเป็นระบบ (Systematic review) พบว่ามี การรายงาน ว่าค่าเฉลี่ยของการเกิดอุบัติเหตุการกระตุกขากรรไกรตายภายหลังการถอนฟันสามารถพบได้ประมาณ 7% แต่หากมีการให้ออกซิเจนแรงดันสูงก่อนถอนฟัน พบว่ามีอุบัติการณ์เหลือเพียง 4% นอกจากนี้หากมีการให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วยก่อนถอนฟัน พบอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 6% ในคนไข้ที่ได้รับ รังสีมากกว่า 6000 เซนติเกรย์¹³ และจากการศึกษาอย่างเป็นระบบ พบว่า การให้ยา Pentoxifylline กับ Tocopherol ก่อนการถอนฟันในคนไข้ที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ มีอุบัติการณ์การเกิดกระดูกขากรรไกรตายประมาณ 3.1%¹¹ จากการติดตามผลในรายงานผู้ป่วยฉบับนี้ ไม่พบการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟันในผู้ป่วยทั้งสองราย

หลายการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตาย มีหลายๆปัจจัยเช่น

1. ปัจจัยจากฟัน หากต้องถอนฟันในขากรรไกรล่างจะเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตาย มากกว่าขากรรไกรบน^{23,24} ซึ่งในการศึกษานี้ ด้วยวินิจฉัย Symptomatic/Asymptomatic Apical Periodontitis และ Chronic Periodontitis ซึ่งเป็นโรคที่มีการทำลายอวัยวะปริทันต์มาก ดังการศึกษาว่า ฟันที่มีการทำลาย

อวัยวะปริทันต์มากเร็วจริง จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายมากกว่าโรคอื่น⁴ และเป็นโรคที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นสาเหตุแห่งการถูกถอนมากที่สุด²⁵ และการถูกถอนฟันที่ละลายซี่ นับว่ามีความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มที่ถอนที่ละลายซี่²⁴ ซึ่งในการศึกษานี้เป็นการถอนที่ละลายซี่ เนื่องจากปัจจัยด้านค่าใช้จ่ายในการมาพบแพทย์ และความสะดวกของผู้ป่วย แต่ก็ไม่พบว่ามีอาการกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟัน

2. ปัจจัยจากมะเร็ง ตำแหน่งของมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษาพบว่าคนไข้ที่เป็นมะเร็งคอหอยหลังช่องปาก ได้รับรังสีมากกว่าการเป็นมะเร็งช่องปากเนื่องจากขากรรไกรได้รับรังสีมากกว่า²⁶ ทั้งนี้ ตำแหน่งที่ทันตแพทย์ให้ความสำคัญมาก คือในตำแหน่งที่อยู่ในขากรรไกรล่าง หรือใกล้เคียง เช่นมะเร็งช่องปาก เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่มีโอกาสเกิดอาการแทรกซ้อนมาก อย่างมีนัยสำคัญเนื่องจาก ปริมาณรังสีสะสมที่มากกว่าขากรรไกรบน มีความหนาแน่นของกระดูกมากกว่า²⁷ จากบางรายงานพบได้มากในผู้ป่วยมะเร็งทอนซิลว่าหากมีการถอนฟันในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสสูงที่จะเป็นกระดูกขากรรไกรตาย⁹ จากการศึกษาพบว่า 60% เป็นตำแหน่งที่มีความเสี่ยงสูงคือมะเร็งคอหอยหลังช่องปากและมะเร็งทอนซิล

3. ปัจจัยจากความเสียหายของผู้ป่วย การมีสภาวะปริทันต์ในช่องปากที่ไม่ดี หรือการติ่มแอลกอฮอล์ เป็นปัจจัยที่ทำให้คนไข้เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกขากรรไกรตายมากกว่า กลุ่มอื่น²⁸ หรือการที่เป็นมะเร็งที่ลุกลามเข้าไปในขากรรไกรล่างที่ได้รับการผ่าตัดขากรรไกรเป็นปัจจัยที่เอื้อต่อการเกิดกระดูกขากรรไกรตายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการลุกลาม²⁵ ดังในรายงานนี้ผู้ป่วยทั้งสองสูบบุหรี่

4. ปัจจัยระยะเวลาจากวันสุดท้ายที่ได้รับรังสีรักษาจนถึงวันที่ได้รับการถอนฟัน พบว่าหากมีระยะเวลาที่ยาวนานกว่าจะมีความเสี่ยงสูง ดังการศึกษาที่พบว่า ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาของกลุ่มที่เกิดกระดูกขากรรไกรตายมีระยะเวลาจากวันสุดท้ายที่ฉายแสงถึงวันถอนฟันประมาณ 55 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่ไม่เกิดกระดูกขากรรไกรตายมีระยะเวลาประมาณ 39 เดือน¹⁵ ซึ่งหลายๆการศึกษาจะกล่าวถึงการเกิดกระดูกขากรรไกรตายได้ตลอดและความเสี่ยงมากขึ้นตามเวลาที่มากขึ้น จากการศึกษาพบว่า แม้ระยะเวลาหลังจากวันสุดท้ายหลังฉายรังสีจนถึงวันถอนของทั้งสองรายมีระยะเวลาเฉลี่ย 112 เดือน พบได้ว่าการหายของแผลในบางตำแหน่งหายดี แต่ในตำแหน่งจากกรรไกรล่างแสดงลักษณะการหายของแผลที่ช้าแต่ยังไม่พบการเกิดกระดูกงอกเข้าฟันตาย (จากคนไข้รายที่หนึ่งมีระยะเวลาหลังฉายรังสี 76 เดือน และในคนไข้รายที่สอง ในการถอนครั้งแรกที่มีการหายของแผลดี ในการถอนครั้งแรกมีระยะเวลาหลังฉาย 94 เดือน ส่วนในการถอนครั้งที่สอง ระยะเวลาหลังฉาย 148 เดือน เมื่อติดตามอาการทางโทรศัพท์ ผู้ป่วยแจ้งว่าไม่มีอาการ) มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีภาวะขากรรไกรตายหลังฉายแสงพบได้ใน

2-22 เดือน หลังฉายแสง ค่าเฉลี่ย 13 เดือน²⁹

5. ปัจจัยจากขนาดของยาและวิธีการให้ยา จากการศึกษา Lombardi N และคณะใน ปี 2022¹² ผู้ป่วยที่ได้รับ Tocopherol 800 ยูนิต ต่อวันร่วมกับ Pentoxifylline 400 มิลลิกรัม 2 เวลา หลังอาหาร พบว่า อัตราการเกิดกระดูกตาย สูงกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Petal และคณะ ที่มีการใช้ Tocopherol ในขนาดที่สูงกว่าคือ 1000 ยูนิต³⁰ วิธีการให้ยา พบว่าของ Lombardi และคณะในปี 2022 ให้คนไข้ทานยา 1 สัปดาห์ ก่อนศัลยกรรมแล้วต่ออีก 2 เดือน หลังศัลยกรรม ในขณะที่ ในการศึกษานี้ให้ยา 4 สัปดาห์ ก่อนถอนฟัน แล้วไม่ให้อีก ก็ไม่พบการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย โดยมีการติดตามการรักษาเฉลี่ย 19 เดือน ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Aggreval และคณะ²⁵ Petal และคณะ³⁰

ในการศึกษานี้ให้ยาปฏิชีวนะ Amoxycillin 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร เป็นเวลา 1สัปดาห์ หลังได้รับการตรวจและ ได้รับอีกครั้งในวันที่ศัลยกรรมและให้ต่ออีก 2 สัปดาห์ ซึ่งต่างจากวิธีการให้ยา จากการศึกษาของ Lombardi N และคณะ ปี 2008 ที่มีการให้ยา ก่อนหัตถการเฉลี่ย 12 สัปดาห์และหลังหัตถการเฉลี่ย 14 สัปดาห์

6. ปัจจัยขนาดของรังสีรักษาและเครื่องรังสีรักษา พบว่าคนไข้ที่ได้รับ ปริมาณรังสีสะสม (Cumulative dose) ที่ให้ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอจะได้รับอยู่ประมาณ 5,000-7,000 เซนติเกรย์ ใน 5-7 สัปดาห์ จะมีภาวะเนื้อเยื่อกระดูกขากรรไกรตายมากกว่า กลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีสะสมน้อย³² จากการศึกษาของ Paiva GLA และคณะในปี 2023 พบว่า หากคนไข้ได้รับปริมาณรังสี ต่ำกว่า 6000 เซนติเกรย์ คนไข้จะมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตาย¹¹ ทั้งนี้ ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกขากรรไกรตายจึงขึ้นกับทั้งตำแหน่ง ระยะโรคและแนวทางการรักษา และปริมาณรังสี ที่มีผลต่อการทำลายต่อเส้นเลือดและเนื้อเยื่อบริเวณที่โดนรังสีมากกว่า กลุ่มคนไข้ที่ได้รับรังสีขนาดสูง เป็นบางตำแหน่ง (Max dose point) มีการศึกษา ที่พบว่า การเกิดกระดูกตายเกิดในช่วงเวลาไหนก็ได้หลังได้รับรังสีรักษา คนไข้ที่ได้รับรังสีด้วยเทคนิค VMRT, IMRT ที่มีการปรับรังสีให้สูงในตำแหน่งมะเร็งแต่มีปริมาณรังสีสะสมต่ำในขากรรไกรล่าง มีการเกิดอุบัติการณ์กระดูกตายหลังถอนต่ำกว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับรังสีรักษาแบบ Conventional ที่ให้ปริมาณรังสีสะสมสูงในเนื้อเยื่อใกล้เคียง (ปริมาณรังสี 180-200เซนติเกรย์ ต่อครั้ง วันละครั้ง ติดกัน 5-7 สัปดาห์⁶ แสดงถึง เทคนิคการฉายมีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดกระดูกตาย¹⁸ การแบ่งปริมาณรังสีเป็นแบบหลายครั้งก็จะควบคุมมะเร็งได้ดีกว่า ไม่ทำให้เกิดภาวะเนื้อเยื่อตายและเกิดผลต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงน้อยกว่า² ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยหลักการให้รังสี ที่สามารถให้เกิดการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อที่ได้รับออกซิเจนซ้ำ การเพิ่มจำนวนของเซลล์และ การกระจาย

ของเซลล์ ในระยะต่างๆ ในการศึกษาในรายแรก ได้ใช้เทคนิค VMAT ที่มีการควบคุมรังสีให้โดนเนื้อเยื่อข้างเคียงต่ำ แต่ในรายที่สอง แม้จะได้รับการฉายรังสีแบบ Conventional ก็ไม่พบการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอน

7. ปัจจัยวิธีการถอนฟัน พบว่าคนไข้ที่ได้รับการถอนฟัน เตรียมช่องปากก่อนรับรังสีรักษา มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตายต่ำกว่า คนไข้กลุ่มที่ได้รับการถอนฟันหลังรับรังสี³¹ การถอนฟันก่อนรับรังสีไม่ได้สร้างความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตายที่มากขึ้นรวมถึง การถอนฟันหลังรับรังสีเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกตายมากในช่วง 4-5 ปี แรกหลังรับรังสี³³ และวิธีการถอนฟัน ควรทำด้วยความนุ่มนวล มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อปริทันต์น้อยๆก็จะป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายได้ตามรายงานการศึกษาที่ผ่านมาและการศึกษานี้

8. ผลข้างเคียงจากยา เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Marx และคณะ ในปี พ.ศ. 1985 ที่ใช้การใช้ออกซิเจนแรงดันสูง (HBO) เพื่อการป้องกันการเกิดกระดูกตายพบว่า 5.4% เกิด กระดูกตายหลังถอนฟัน และกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว 29% มีการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟัน³⁴

ในกรณีที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายในคนไข้ที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอแล้ว มีรายงานถึงความประสบความสำเร็จในการใช้ HBOT เพื่อป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายหลังถอนฟัน แต่รายงานการรักษาภาวะกระดูกขากรรไกรตาย ยังไม่มีหลักฐานทางคลินิกมากพอจะบอกได้ว่าการใช้ออกซิเจนแรงดันสูง ช่วยชะลอหรือแก้ไข Fibroatrophic Process ได้¹ เมื่อพบว่ามีกระดูกขากรรไกรตายภายหลังศัลยกรรม การรักษาในเบื้องต้นจะเริ่มจากการรักษาโดยการอนุรักษ์ (Conservative treatment) ด้วยการให้ดแอลกอฮอล์บูหรี่ ดูแลอนามัยช่องปากให้ดีและควบคุมการติดเชื้อโดยการใส่ยาฆ่าเชื้อ บางรายให้ทำ Sequestrectomy หรือให้ออกซิเจนแรงดันสูงร่วมด้วย ส่วนการรักษาด้วยการให้ออกซิเจนแรงดันสูงเพียงอย่างเดียว ก็สามารถทำให้หายได้ 60%¹⁰ มีการศึกษาที่แนะนำให้ผู้ป่วยที่เป็นระยะที่ 2 ที่พบว่ามีกระดูกขากรรไกรตายและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย HBO ให้ทำ Sequestrectomy หรือ Marginal Mandibular Resection⁹

สรุป

การใช้ Pentoxifylline และ Tocopherol เป็นยาที่สามารถนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอก่อนการถอนฟันได้อย่าง ปลอดภัย ใช้งานง่าย หาได้ง่ายและเข้าถึงง่าย แต่เนื่องจากการศึกษาในปัจจุบันยังมีรายงานผู้ป่วยน้อย จึงควรรอศึกษาเพิ่มเติมในการศึกษาอื่นที่มีขนาดประชากรศึกษามากกว่านี้และมีการติดตามการรักษาในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Urquhart O, DeLong HR, Ziegler KM, Pilcher L, Pahlke S, Tampi MP, et al. Effect of preradiation dental intervention on incidence of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2022;153(10):931-42.e32.
2. Paiva GLA, de Campos WG, Rocha AC, Júnior CAL, Migliorati CA, Dos Santos Silva AR. Can the prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol before dental extractions prevent osteoradionecrosis? A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023; 136(1):33-41.
3. Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, Yom SK, Randazzo JR, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Front Oral Health.* 2022;3 :980786.
4. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):119-31.
5. Roman BR, Aragones A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2021;124(6):920-2.
6. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46(11):795-801.
7. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018;30(4):381-95.
8. Olivares-Urbano MA, Griñán-Lisón C, Marchal JA, Núñez MI. CSC Radioresistance: A Therapeutic Challenge to Improve Radiotherapy Effectiveness in Cancer. *Cells.* 2020;9(7).
9. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:79-92.
10. Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Int.* 2003;34(9):693-717.
11. Luitje ME, Israel AK, Cummings MA, Giampoli EJ, Allen

- PD, Newlands SD, et al. Long-Term Maintenance of Acinar Cells in Human Submandibular Glands After Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(4):1028-39.
12. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Aust Dent J.* 2001;46(2):88-94.
13. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, Blanas N, Enepekides DJ, Higgins KM. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42(1):46.
14. Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol.* 2015; 116(1):45-50.
15. Lombardi N, Varoni E, Villa G, Salis A, Lodi G. Pentoxifylline and tocopherol for prevention of osteoradionecrosis in patients who underwent oral surgery: A clinical audit. *Spec Care Dentist.* 2023;43(2):136-43.
16. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229-43.
17. Lyons AJ, West CM, Risk JM, Slevin NJ, Chan C, Crichton S, et al. Osteoradionecrosis in head-and-neck cancer has a distinct genotype-dependent cause. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(4) :1479-84.
18. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):653-60.
19. Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res.* 2014;18:13.
20. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987; 34(1):50-97.
21. Balazic E, Axler E, Konisky H, Khanna U, Kobets K. Pentoxifylline in dermatology. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(2):410-7.
22. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(4 Suppl):1050s-5s.
23. Schroter GT, Stopiglia RMM, Carvalho GL, Morimoto S, Mota ME, Alves FA, et al. Osteoradionecrosis treatment in head and neck cancer patients: An overview of systematic reviews. *Spec Care Dentist.* 2023.
24. Arqueros-Lemus M, Mariño-Recabarren D, Niklander S, Martínez-Flores R, Moraga V. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2023;28(3):e293-e300.
25. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1206-18.
26. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J.* 2018;68(1):22-30.
27. Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, Vyas S, et al. Prophylactic Use of Pentoxifylline and Tocopherol in Patients Undergoing Dental Extractions Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Niger J Surg.* 2017;23(2):130-3.
28. Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(5):726-32.
29. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2000;8(1) :68-71.
30. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* 2017;64:44-51.
31. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J,

- McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54 (5):547-50.
32. 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.
33. Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study. *Head Neck.* 2017;39(7):1313-21.
34. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111(1):49-54.