

ภาวะน้ำลายแห้งและภาวะปากแห้ง (hyposalivation and xerostomia)

วรรณรัตน์ ระหว่างบ้าน

บทนำ

ภาวะน้ำลายแห้ง (hyposalivation) คือ ภาวะที่ต่อมน้ำลายมีการผลิตน้ำลายน้อยลง ก่อให้เกิดผลกระทบตามมา เช่น รู้สึกช่องปากแห้ง ฟันผุ เกิดแผลหรือมีการติดเชื้อในช่องปาก เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยบางกลุ่มโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงบริเวณศีรษะและคอ และผู้ป่วยโรคทางภูมิคุ้มกัน การทราบถึงสาเหตุของภาวะน้ำลายแห้ง รวมถึงแนวทางการรักษา ช่วยให้แพทย์สามารถให้การดูแลผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น เพราะภาวะนี้ก่อให้เกิดผลกระทบอย่างมากต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ภาวะน้ำลายแห้ง (hyposalivation) หมายถึง มีการลดของปริมาณน้ำลาย คนปกติจะมีการผลิตน้ำลายกรณีที่ไม่ได้รับการกระตุ้นประมาณ 800-1500 มล. ต่อวัน หรือ 0.3-0.4 มล. ต่อนาที ถ้าปริมาณน้ำลายลดลงน้อยกว่า 0.1 มล. ต่อนาที ถือว่ามีความผิดปกติ⁽¹⁾ และถ้ามีการลดของปริมาณน้ำลายมากกว่าร้อยละ 50 จะเริ่มรู้สึกมีอาการช่องปากแห้ง⁽²⁾

ภาวะปากแห้ง (xerostomia) หมายถึง การมีความรู้สึกที่ช่องปากแห้ง ซึ่งผู้ป่วยอาจจะมีภาวะน้ำลายแห้ง (hyposalivation) ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ จะเห็นว่า ภาวะปากแห้งเป็นอาการและความรู้สึก (subjective feeling) แต่ภาวะน้ำลายแห้ง (hyposalivation) เป็นภาวะที่มีผลการตรวจเป็นหลักฐานชัดเจน (objective finding)

น้ำลายผลิตมาจากต่อมน้ำลาย ซึ่งแบ่งเป็น 2 ประเภท ดังนี้

1. ต่อมน้ำลายขนาดใหญ่ (major salivary gland) อาทิเช่น parotid gland, submandibular gland และ sublingual gland โดยจะมีอยู่อย่างละ 1 คู่
2. ต่อมน้ำลายขนาดเล็ก (minor salivary gland) ซึ่งมีจำนวนมาก อยู่บริเวณเยื่อบุในช่องปากและคอหอย

น้ำลายที่ผลิตออกมาจะมีสองชนิด คือ น้ำลายชนิดใส (serous saliva) และชนิดเมือก (mucinous saliva) โดย parotid gland จะผลิตน้ำลายชนิดใส submandibular gland ผลิตน้ำลายทั้งสองชนิด ส่วน lingual gland และต่อมน้ำลายขนาดเล็กจะผลิตน้ำลายชนิดเมือกเป็นหลัก

ปัจจุบันเราพบส่วนประกอบมากมายในน้ำลาย ส่วนประกอบเหล่านี้ทำให้น้ำลายมีคุณสมบัติเฉพาะ ยากที่จะเลียนแบบ ขอจำแนกส่วนประกอบที่สำคัญรวมถึงหน้าที่ของส่วนประกอบดังนี้

1. สารเมือกในน้ำลาย (salivary mucin) มีหน้าที่หล่อลื่น (lubrication) เยื่อในช่องปาก และฟัน ป้องกันการเสียดสีทางกายภาพและสารเคมี ทำให้ลดการเกิดบาดแผลในช่องปาก ลดโอกาสเกิดฟันผุ นอกจากนี้สารเมื่อยังหล่อลื่นอาหารที่รับประทาน ทำให้กลืนได้ง่าย⁽³⁾

2. แร่ธาตุในน้ำลาย (salivary mineral) ในน้ำลายมีแร่ธาตุหลายชนิด เช่น โซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม ไฮโดรเจน ไบคาร์บอเนต ซิงค์ ฟลูออไรด์ เป็นต้น หน้าที่หลักของแร่ธาตุเหล่านี้ คือสร้างความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของสารน้ำในเซลล์ต่อมน้ำลายและในท่อน้ำลาย ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของน้ำลายออกมา แร่ธาตุในน้ำลายยังมีหน้าที่ในการปรับสมดุลของกรดต่างในช่องปาก ให้มีระดับ pH ประมาณ 6-7 เพื่อป้องกันการสูญเสียแร่ธาตุของฟัน ป้องกันการเจริญเติบโตที่มากเกินไปของแบคทีเรียและเชื้อรา นอกจากนี้แร่ธาตุบางชนิดในน้ำลาย เช่น แคลเซียม ฟลูออไรด์ และฟอสเฟต ยังทำให้เกิดกระบวนการคืนแร่ธาตุให้ฟันอีกด้วย

3. ระบบภูมิคุ้มกันในน้ำลาย (immune system) ในน้ำลายจะมี immunoglobulin A, histatins, lactoperoxidase, lactoferrin และ secretory leukocyte protease inhibitors ทำหน้าที่ในการป้องกันการยึดเกาะของเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อ รวมถึงควบคุมไม่ให้เชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา มีการเจริญที่มากเกินไป

ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นหากผู้ป่วยมีภาวะน้ำลายแห้ง

1. มีอาการปากแห้ง คอแห้ง (xerostomia)
2. เกิดบาดแผลในช่องปากได้ง่าย
3. มีการติดเชื้อในช่องปากได้ง่าย เช่น เชื้อราในช่องปาก เยื่อช่องปากอักเสบ
4. ปัญหาเกี่ยวกับเหงือกและฟัน เช่น ฟันผุ เหงือกอักเสบติดเชื้อ มีกลิ่นปาก
5. ปัญหาด้านการกลืน ทำให้กลืนอาหารได้ยากขึ้น ในบางกรณีอาจต้องเปลี่ยนชนิดอาหารที่รับประทาน
6. การรับรสอาหารอาจมีการเปลี่ยนแปลง

สาเหตุของการเกิดภาวะน้ำลายแห้ง (cause of hyposalivation)⁽⁴⁾

สาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะน้ำลายแห้งในปัจจุบัน ที่พบได้บ่อยมี 3 สาเหตุ คือ การ
ใช้ยา ผลจากรังสีรักษาบริเวณศีรษะและคอ และโรค Sjogren syndrome

1. ภาวะน้ำลายแห้งจากการใช้ยา (drug-induced hyposalivation) (ตารางที่ 1⁽⁴⁾)

ภาวะน้ำลายแห้งมักพบในผู้สูงอายุ ซึ่งสาเหตุที่สำคัญไม่ใช่ผลจากความเสื่อมของ
ต่อมน้ำลาย (degenerative cause) แต่มีสาเหตุมาจากการใช้ยาเป็นหลัก ยากว่า 400 ชนิดมีผล
ต่อการทำงานของต่อมน้ำลาย และ ร้อยละ 80 ของยาที่มีการสั่งจ่ายบ่อยมีผลดังกล่าว⁽⁵⁾

อัตราการเกิดภาวะน้ำลายแห้งรวมถึงความรุนแรง มีความสัมพันธ์กับปริมาณชนิดของ
ยาที่ผู้ป่วยใช้ โดยฤทธิ์ anticholinergic ของยามีผลสำคัญในการเกิดภาวะน้ำลายแห้ง ฤทธิ์ดัง
กล่าวจะไปยับยั้งการหลั่งสาร acetylcholine ที่ muscarinic 3 receptors ทำให้การหลั่งน้ำลาย
ลดลง

ตารางที่ 1. ยาที่มีผลลดการหลั่งน้ำลาย⁽⁴⁾

Table 1 Xerogenic medications		
Classification	Category	Medication
Sedative agents	Benzodiazepams	Alprazolam, Diazepam, Lorazepam, Oxazepam, Triazolam
Antihistamines	First generation	Carbinoxamine, Clemastine Dexchlorpheniramine, Dimenhydranate Diphenhydramine, Hydroxyzine Meclizine, Promethazine
	Second generation	Cetirizine, Desloratadine Fexofenadine, Levocetirizine, Loratadine
Anti-Parkinsonian	Various	Amantadine, Benztropine Bromocriptine, Carbidopa Entcapone, Levodopa, Pramipexole, Rasagiline, Ropinirole, Selegiline, Trihexyphenidyl
Antihypertensives	α -agonists	Clonidine, Guanabenz, Guanfacine, Methldopa
	β -blockers	Acebutolol, Atenolol, Bebigolol, Betaxolol, Bisoprolol, Carvedilol, Esmolol, Labetalol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Stalol, Timolol
	Diuretics	Bumetanide, Furosemide, Torsemide
	Calcium channel blockers	Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Isradipine, Nifedipine, Nimodipine, Verapamil
	ACE inhibitors	Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril
Antidepressants	Selective serotonin reuptake inhibitors	Fluoxetine, Escitalopram, Fluvoxamine, Sertraline, Paroxetine, Citalopram
	Atypical antidepressants	Bupropion, Duloxetine, Venlafaxine, Mirtazapine, Trazodone
	Tricyclic antidepressants	Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Doxepin, Imipramine, Nortriptyline, Protriptyline, Trimipramine

2. ภาวะน้ำลายแห้งจากรังสีรักษาบริเวณศีรษะและคอ (radiation-induced hyposalivation) รังสีรักษาถูกนำมาใช้ในการรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและคออย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ผลข้างเคียงระยะยาวที่พบได้บ่อยคือการเกิดภาวะน้ำลายแห้ง เพราะถ้าต่อมน้ำลายอยู่ในขอบเขต การฉายรังสี จะทำให้ต่อมน้ำลายถูกทำลาย ทั้งในส่วนของ acinar cell และ stem cell ผลดังกล่าว มักคงอยู่ถาวร และภายหลังการฉายรังสีต่อมน้ำลายจะฝ่อลง ถูกแทนที่ด้วยพังผืด⁽⁶⁾ ไม่สามารถหลั่งน้ำลายได้ตามปกติ โดยทั่วไปการฉายแสงที่ปริมาณมากกว่า 60 เกรย์ (Gy) มักทำให้เกิดผลดังกล่าว ปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (IMRT) ซึ่งสามารถลดปริมาณรังสีที่ต่อมน้ำลายได้ ทำให้ลดภาวะน้ำลายแห้งได้มากขึ้น

3. Sjogren syndrome

Sjogren syndrome เป็นโรคของกลุ่มภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) โดยภูมิของผู้ป่วยจะเข้าไปยับยั้งและทำลายต่อมน้ำลาย โรคนี้มักเจอในวัย 40-50 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 9 เท่า การตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่ามี plasma cell, B cell, T cell และ Macrophage เข้าไปแทรกในต่อมน้ำลาย โดย plasma cell จะผลิตอโตแอนติบอดี anti-Lo, anti-Ra เข้าไปจับ muscarinic 3 receptors (M3R) ทำให้การทำงานของต่อมน้ำลายลดลง

แนวทางการรักษาภาวะน้ำลายแห้ง

การรักษาที่ไม่ใช้ยา

1. ดูแลสุขภาพช่องปากให้สะอาด หมั่นตรวจสอบบาดแผลในช่องปาก เหงือก ฟันของตนเอง รวมทั้งการพบทันตแพทย์อย่างสม่ำเสมอ
2. ลดการใช้ยาที่ไม่จำเป็นที่มีผลต่อการการทำงานของต่อมน้ำลาย เช่นยาแก้แพ้ ยานอนหลับ เป็นต้น
3. ถ้าผู้ป่วยมีปัญหาด้านการกลืน ควรปรึกษาแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญด้านการกลืนเพื่อปรับลักษณะอาหาร หรือฝึกกลืนด้วยวิธีที่เหมาะสม
4. งดการสูบบุหรี่ รวมทั้งการรับประทานอาหาร เครื่องดื่มที่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อในช่องปาก เช่น แอลกอฮอล์ อาหารรสจัด เป็นต้น

การรักษาโดยการใช้ยา

การใช้ยารักษาภาวะน้ำลายแห้ง ผลการรักษาขึ้นอยู่กับสาเหตุและความรุนแรง การรักษา มีวัตถุประสงค์เพื่อลดอาการที่เป็นความรู้สึก (subjective feeling) หรือเพิ่มปริมาณน้ำลาย (objective finding) ปัจจุบันมียาที่ใช้อย่างแพร่หลาย ดังนี้

1. ซิลลิทอล (xylitol) เป็นคาร์โบไฮเดรตที่ไม่ก่อให้เกิดการหมัก (non fermentable carbohydrate) ทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของสารน้ำในเยื่อและช่องปาก ทำให้มีสารน้ำในช่องปากมากขึ้น เกิดการเคลือบของเยื่อและฟัน เพิ่ม pH ในช่องปาก มีผลช่วยลดโอกาสเกิดฟันผุ มีขายในหลายรูปแบบ เช่น หมากฝรั่ง ยาบ้วนปาก และยาสีฟัน
2. น้ำลายเทียม (salivary substitute) หน้าที่หลักของน้ำลายเทียม คือช่วยหล่อเลี้ยงเยื่อช่องปาก ฟัน และอาหาร ป้องกันการบาดเจ็บของช่องปาก ลดการดึงกลับแร่ธาตุของฟัน และช่วยให้การกลืนสะดวกขึ้น น้ำลายเทียมมีหลายสูตร หลายส่วนประกอบ แต่ที่นิยมนำมาใช้ในปัจจุบัน มักมีส่วนประกอบของ carboxymethyl cellulose, mucin, hydroxyethyl cellulose, water-glycerin, glycerate polymer เป็นต้น

3. สารกระตุ้นน้ำลายแบบใช้ช่องปาก (peripheral sialogogues) สารที่มักใช้ในการกระตุ้นคือ วิตามินซีและน้ำมะนาว (ascorbic acid, malic acid) วิธีนี้จะไม่ได้ผลถ้าการทำงานของต่อมน้ำลายเสียไปทั้งหมด ข้อเสียของการใช้สารกระตุ้นน้ำลายจากกรด คือทำให้ความเป็นกรดในช่องปากมากขึ้น ซึ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำลายแห้งอยู่เดิม จะทำให้เกิดการติ่งกลับของแร่ธาตุจากฟันมากขึ้น

4. การกระตุ้นทางกายภาพ (mechanical stimulation) วิธีที่นิยมคือการเคี้ยวหมากฝรั่ง เมื่อมีการเคี้ยวจะทำให้เกิดการยืดของเนื้อเยื่อที่หุ้มรอบ parotid gland ทำให้ parotid gland โदनกด ส่งผลให้อัตราการไหลของน้ำลายที่ parotid glands เพิ่มมากขึ้น

5. การใช้ยาเพื่อกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย ยาที่มีการยอมรับในปัจจุบันมีสองชนิดคือ pilocarpine และ cevimeline ยาทั้งสองชนิดนี้จะช่วยลดอาการปากแห้ง และเพิ่มการหลั่งน้ำลาย การรักษาจะให้ผลดีถ้าผู้ป่วยยังเหลือการทำงานของต่อมน้ำลายอยู่ ยา pilocarpine เป็น non selective muscarinic receptors agonist จะออกฤทธิ์ที่ muscarinic receptors ทั่วร่างกาย ส่วน cevimeline พบว่ามีความจำเพาะต่อ muscarinic 3 receptor agonist (M3R) มากกว่า ส่งผลให้มีผลข้างเคียงคืออาการของ cholinergic effect น้อยกว่า เช่น เหงื่อออก คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น^(7, 8) ข้อเสียของการใช้ยา 2 ชนิดนี้คือต้องใช้ยาต่อเนื่อง ถ้าหยุดใช้อาการจะกลับมาเช่นเดิม รวมทั้งค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง

ภาวะน้ำลายแห้งยังเป็นปัญหาที่สำคัญในปัจจุบัน เนื่องจากมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วย สาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะนี้ไม่สามารถรักษาให้หายได้ แนวทางการรักษาปัจจุบันมักเป็นการรักษาแบบประคับประคอง รวมถึงการป้องกันโอกาสเกิดภาวะดังกล่าวเช่น การพัฒนาเทคนิคการฉายแสงแบบใหม่ การระวังผลข้างเคียงที่ตามมาก็เป็นสิ่งสำคัญที่ไม่ควรมองข้าม เช่น สุขภาพช่องปากและฟัน หรือภาวะทุพโภชนาการจากปัญหาด้านการรับประทานอาหาร นอกจากนี้ยังมีสิ่งที่จะต้องติดตามต่อไป สำหรับการรักษาด้วยเทคโนโลยีใหม่ ที่อยู่ในขั้นตอนของการศึกษา เช่น การรักษาระดับยีนส์ การรักษาระดับสเต็มเซลล์ เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Madsen V, Lind A, Rasmussen M, Coulthard K. Determination of tobramycin in saliva is not suitable for therapeutic drug monitoring of patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2004;3:249-51.
2. de Almeida PDV, Gregio A, Machado M, De Lima A, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J contemp dent pract* 2008;9:72-80.

3. Tabak LA. Structure and function of human salivary mucins. *Crit Rev Oral Biol Med* 1990;1:229-34.
4. Turner MD. Hyposalivation and xerostomia. *Dent Clin North Am* 2016;60:435-43.
5. Thomson W. Dry mouth and older people. *Australian dental journal* 2015;60:54-63.
6. Savage N, Kruger B, Adkins K. The effects of fractionated megavoltage X-irradiation on the rat submandibular gland: an assessment by electron microscopy. *Australian dental journal* 1985;30:188-93.
7. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Archives of internal medicine* 1999;159:174-81.
8. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *New England Journal of Medicine* 1993;329:390-5.