

การศึกษาประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจระเข้ในผู้ป่วยภาวะเชื้อราช่องปากอักเสบขณะ
ฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเปรียบเทียบกับยาหลอก:
การศึกษาแบบสุ่มและปกปิด

นางสาว พุฒิพรรณ ท้วทวิหงส์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**THE EFFICACY OF ORAL ALOE VERA JUICE FOR RADIATION INDUCED
MUCOSITIS IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS:
A DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY**

Miss Putipun Puataweepong

**A thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development**

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University


Thesis Title THE EFFICACY OF ORAL ALOE VERA JUICE FOR
RADIATION INDUCED MUCOSITIS IN HEAD AND NECK
CANCER PATIENTS : A DOUBLE-BLIND PLACEBO-
CONTROLLED STUDY

By Miss Putipun Puataweepong

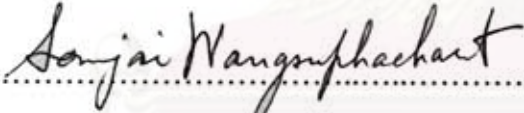
Field of Study Health Development


Advisor Professor Tanin Intragumtornchai


Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment
of the Requirements for the Master's Degree

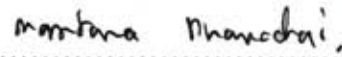

.....Dean of the Faculty of Medicine
(Associate Professor Adisorn Patradul, M.D.)

THESIS COMMITTEE


.....Chairperson
(Associate Professor Somjai Wangsuphachart, M.D.,M.Sc)


.....Advisor
(Professor Tanin Intragumtornchai, M.D.)


.....Examiner
(Assistant Professor Chulaluck Komoltri, Dr. P.H.)


.....External Examiner
(Associate Professor Mantana Dhanachai, M.D.,M.Sc)

พุดิพรรณ พัททวิพงศ์: การศึกษาประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจระเข้ในผู้ป่วยภาวะ
 เชื้อราช่องปากอักเสบขณะฉายรังสี เพื่อรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเปรียบเทียบกับยาหลอก :
 การศึกษาแบบสุ่มและปกปิด (THE EFFICACY OF ORAL ALOE VERA JUICE FOR
 RADIATION INDUCED MUCOSITIS IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS: A
 DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ.นพ.
 ธานินทร์ อินทรกำธรชัย, 56 หน้า

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจระเข้ในการบรรเทาภาวะเชื้อราช่องปาก
 อักเสบขณะฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ

รูปแบบการวิจัย: การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ และปกปิด

สถานที่ทำการวิจัย: แผนกรังสีรักษา และมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลรามารินทร์

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ที่มารับการรักษาโดยการฉายรังสีที่หน่วยรังสี
 รักษา โรงพยาบาลรามารินทร์และเข้าเกณฑ์การคัดกรองจำนวน 61 ราย ได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มการศึกษา 2
 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับน้ำว่านหางจระเข้ จำนวน 30 ราย และกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก จำนวน 31 ราย และ
 ประเมินภาวะช่องปากอักเสบโดยใช้เกณฑ์การประเมินตามระบบ RTOG

ผลการศึกษา ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน ยกเว้น เพศชายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับน้ำ
 ว่านหางจระเข้มากกว่า ($p = 0.03$) และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมาก่อนอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมากกว่า
 ($p = 0.04$) จากการวิเคราะห์พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับน้ำว่านหางจระเข้ มีอัตราการเกิดการอักเสบในช่อง
 ปากขั้นรุนแรง ต่ำกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 53 และ ร้อยละ 87, $p =$
 0.004) แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างในเรื่องของเวลาการเกิดการอักเสบ และไม่พบว่ามีผล
 ข้างเคียงจากการศึกษาครั้งนี้

สรุป น้ำว่านหางจระเข้มีประสิทธิภาพที่ดีในการบรรเทาความรุนแรงของการเกิดการอักเสบใน
 ช่องปากจากรังสีโดยไม่มีผลข้างเคียง เนื่องจากว่านหางจระเข้สามารถหาได้ง่ายในประเทศไทยและมีราคา
 ถูกเมื่อเทียบกับยาคืออื่น ดังนั้นน้ำว่านหางจระเข้ น่าจะได้รับการพิจารณาให้เป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยที่มี
 ภาวะเชื้อราช่องปากอักเสบจากรังสี

สาขาวิชา ...การพัฒนาสุขภาพ... ลายมือชื่อนิติศ..... พุดิพรรณ พัททวิพงศ์

ปีการศึกษา ...2551..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

5075057630 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: HEAD AND NECK CANCER/ RADIATION INDUCED MUCOSITIS/ ALOE VERA

PUTIPUN PUATAWEEPONG: THE EFFICACY OF ORAL ALOE VERA JUICE FOR RADIATION INDUCED MUCOSITIS IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS: A DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY. THESIS PRINCIPAL ADVISOR: PROF. TANIN INTRAGUMTORNCHAI, M.D., M.Sc., 56 pp.

Objective: To evaluate the efficacy of oral aloe vera juice in the alleviation of radiation induced mucositis in head and neck cancer patients.

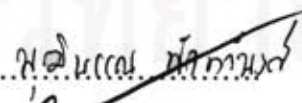
Study design: Double-blind randomized, placebo-controlled study

Setting : Radiotherapy and Oncology unit, Ramathibodi Hospital.

Research Methodology: 61 eligible head and neck cancer patients who received conventional radiation therapy were randomized to received oral aloe vera juice(N=30) or placebo (N=31). Mucosal reaction was assessed during the course of radiation using RTOG grading system.

Results: Patient baseline characteristics were identical in both arm except gender, which was more male patient in the aloe vera group (p=0.03) and previous surgery, which was higher in the placebo group (p=0.04). The incidence of the severe mucositis was statistically significant lower in the aloe vera group compared with the placebo (53% vs 87% , p =0.004). However, there was no statistically significant difference in the onset of severe mucositis. No adverse effects related to the drug were reported in this study.

Conclusions: Oral aloe vera juice had some benefits in alleviating the severity of radiation-induced mucositis without any side effects. Because it is easy accessible in Thailand with a relatively low cost, the aloe vera juice should be considered as a good alternative agent for the radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancers.

Field of Study: ..Health Development .. Student's Signature..... 

Academic Year:...2008..... Advisor's Signature..... 

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to acknowledge all of staffs in health development program, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for giving me the useful knowledge during my two years of education. As well, I would like to express my deep gratitude to my thesis principal advisor, Professor Tanin Intragumtornchai for his valuable suggestion.

I am grateful to The Thailand Research Fund for the research grant to support this study. I greatly appreciate Professor Nuntavan Bunyaphatsara, the chief of aloe vera research group, Faculty of pharmacy, Mahidol University for providing aloe vera juice and placebo. I wish to thank Assistant Professor Dr. Chulaluck Komoltri for her helpful suggestion in the statistic analysis.

I also acknowledge all of my colleagues at radiotherapy and oncology unit, Ramathibodi hospital for enabling me to learn thoroughly during my two years of education and also supporting and participating in this protocol.

Finally, I would like to thank our patients who are the constant source of my motivation and served as the inspiration for doing this study.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
Rationale and background.....	1
CHAPTER II LITERATURE REVIEW.....	3
CHAPTER III RESEARCH METHODOLOGY.....	6
3.1 Research question.....	6
3.1.1 Primary research question.....	6
3.2.2 Secondary research question.....	6
3.2 Research objective.....	6
3.2.1 Primary research objective.....	6
3.2.2 Secondary research objective.....	6
3.3 Hypothesis.....	6
3.3.1 Research hypothesis.....	6
3.3.2 Statistic hypothesis.....	7
3.4 Conceptual framework.....	7
3.5 Keywords.....	8
3.6 Operational definition.....	8
3.7 Research design.....	9
3.8 Research methodology.....	9
3.8.1 Population and sample.....	9
3.8.2 Inclusion criteria.....	9

3.8.3 Exclusion criteria.....	10
3.8.4 Sample size calculation.....	10
3.8.5 Randomization and allocation concealment.....	11
3.8.6 Intervention.....	11
3.8.7 Outcome measurement.....	15
3.9 Data collection.....	16
3.10 Data analysis.....	16
3.11 Ethical consideration.....	17
3.12 Expected benefit and application.....	17
3.13 Disclosure.....	18
CHAPTER IV RESULTS.....	19
4.1 The CONSORT flow chart.....	19
4.2 Characteristics of patients and baseline data.....	20
4.3 Primary outcome analysis.....	24
4.3 Secondary outcome analysis.....	29
CHAPTER V DISCUSSION CONCLUSION AND RECOMMENDATION.....	31
Discussion.....	31
Conclusion.....	33
Recommendation.....	34
REFERENCES.....	35
APPENDICES.....	42
Appendix A.....	43
Appendix B.....	44
Appendix C.....	45
Appendix D.....	49
Appendix E.....	51
Appendix F.....	55
VITAE.....	56

LIST OF TABLES

	Page
Table 1	Summary of patient assessment14
Table 2	Summary of content record form.....16
Table 3	Baseline patient characteristic by treatment group.....21
Table 4	Baseline tumor characteristics by treatment group.....22
Table 5	Baseline treatment characteristics by treatment group.....23
Table 6	The inter-observer variation between 2 observers.....24
Table 7	Comparison of patient with severe and non severe mucositis26
Table 8	Multiple logistic regression of predictive factors associated with the incidence of severe mucositis.....27
Table 9	Results of the Cox model for onset of severe mucositis.....28



 ศูนย์วิทยุทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1	Sample size calculation using “nQuery Advisor”Version 6.01.....10
Figure 2	Flow chart of randomization method.....11
Figure 3	Flow chart of CONSORT.....19
Figure 4	The incidence of severe mucositis.....24
Figure 5	Distribution of RTOG mucositis grading.....25
Figure 6	The onset of severe mucositis.....28
Figure 7	Patients with medication requirement for mucositis treatment.....30



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER I

INTRODUCTION

Rationale and Background

In recent years, radiotherapy is an important modality as primary and adjuvant treatment for head and neck cancer. An annual incidence of head and neck cancers is 12.7 per 100,000 in general population, and they are ones of the leading cancers in Thailand [1]. Radiation portals always involve a large part of oral mucosa that often complicated by radiation-induced mucositis which is a common and dose-limiting toxicity of RT among patients with head-neck cancers.

Radiation induced mucositis was reported to be the most troubling side-effect of cancer therapy by 38%-60% of patients treated with head and neck irradiation and 42%-90% of the patients treated with high-dose chemotherapy [2-3] . It is defined as an injury of the oral mucosa in cancer patients, induced by irradiation of patients who have head and neck cancer, which associated with an increase in the number of systemic infections, days in hospital, and overall costs, and these aspects have a negative impact on health-related quality of life [4-7]. So this complication can trigger a detrimental chain of events: pain, poor oral intake, weight loss, treatment interruptions, and, ultimately, diminished cure rates [8-11].

In a conventional radiotherapy scheme of fractionation (2Gy/fraction, 5 fractions/week), a first mucosal reaction in the form of mucosal hyperkeratinization can be observed, as a white discoloration, after a cumulative radiation dose of 10–20 Gy. This stage is often overlooked or cannot be objectively diagnosed. Therefore, a deepening erythema is clinically considered to be the first sign and is usually visible after 20 Gy cumulative dosage. Thereafter, ulcerations can occur which are often covered with a pseudomembranous layer. This more severe stage of mucositis will

develop after about 30 Gy, usually after 3 wks of radiotherapy [12-13]. After completion of the radiotherapy, the mucositis will decline after 2 to 6 wks.

A number of agents with different activation mechanisms have been used in the prevention and treatment of oral mucositis induced by anticancer therapies [14]. These include antibiotics, disinfectants (chlorhexidine, hydrogen peroxide, selective decontamination, multiagent topical mouth rinses), anti inflammatory agents (benzylamine, chamomila, glucocorticosteroids), cytokines (granulocyte-colony-stimulating factor, granulocyte macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF], interleukin-II, transforming growth factor- β keratinocyte growth factor), mouth-coating agents (sucralfate), vitamins (vitamin A and E), prostaglandins (PGE-1, PGE-2), anticholinergic agents (propantheline), antioxidants (azelastine, β -carotene), antiviral agents (acyclovir), immunomodulatory agents (immunoglobulin, indomethacin, pentoxifylline), amino acids (glutamine), angiogenesis inhibitors (thalidomide), cytoprotectors (amifostine), hormones (melatonin), and other modalities (cryotherapy, soft laser). Unfortunately, at present, no widely accepted prophylaxis or effective treatment is available for mucositis.

Since aloe vera can be found easily and has a low cost in Thailand, it has been widely used for a long time to treat many conditions. For example, topical aloe vera gel is frequently used to prevent sun burn or radiation-related dermatitis and oral aloe vera is used to soothe mucositis or esophagitis. Our patients who have head and neck cancers also use oral aloe vera as an alternative treatment for mucositis during radiation treatment and often reported to us that they have got some benefits from it.

CHAPTER II

LITERATURE REVIEW

The search strategy used to locate the literature in this study was performed through MEDLINE database and additionally through the reference lists of the articles and institutional databases. The medical subject heading terms used for strategy were (Aloe vera OR aloe gel OR prevention) AND (radiation induced mucositis OR mucositis) AND (Head and neck cancer) 212 studies were found but only 1 study was randomized –controlled trial in aloe vera solution using in radiation induced mucositis.

Aloe vera is an extract derived from the tropical cactus genus. For centuries, it has been used medicinally for the treatment of various ailments. The plant has many common names and is often referred to as aloe vera, burn plant, first-aid plant, or medicine plant. The aloe plant is 99 percent water and the remaining solid material contains multiple pharmacologically active compounds that have evident healing and anti-inflammatory effects. One of these substances is a carboxy peptidase enzyme that is inactivate of bradykinin and produces an anti-inflammatory effect. During the inflammatory process, bradykinin produces pain associated with vasodilation and, therefore, its hydrolysis reduces these two components and produces an analgesic effect [15-16]. Another active substance is magnesium lactate which can be inhibited histidine decarboxylase and prevented the formation of histamine [16]. Histamine is released in many allergic reactions and causes intense itching and pain. The prevention of its formation may explain the antipruritic effect of aloe vera. Also present is glucomannans which is a long chain polysaccharide, when taking orally, some of these bind to receptor sites that line the gut and form a barrier. Unlike other sugars which are broken down prior to absorption, the polysaccharides are absorbed complete and appear in the blood stream unchanged. Here, they act as immuno-modulators that can

be enhancing the immune response [17-19]. Aloe plant also consist of anthraquinones and their derivatives, in large amounts these compounds exert a powerful laxative effect, but when smaller they appear to aid absorption from the gut, are potent antimicrobial agents and possess powerful analgesic effects [20-21]. Topically, they can absorb ultraviolet light, inhibit tyronase activity and reduce the formation of melanin and any tendency to hyper-pigmentation [22-23]. In addition, salicylic acid in aloe plant, which can be converted into a salicylate and thereby inhibit prostaglandin synthesis resulting to have anti-inflammatory and antibacterial effect and when using topically, it has a kerolytic effect which helps to debride a wound of necrotic tissue. Another substance is saponin, which is soapy substance having antiseptic properties [24]. Aloe vera also provides 20 of the 22 necessary amino acids required by the human body and seven of the eight essential amino acids which the body cannot synthesis. The primary sites of action for aloe vera are epithelial tissue and the immune system. From the evidence also suggests that the healing effects of aloe vera can be produced by such a small quantity of solid material because of the synergistic action between all the component ingredients, giving a result which is greater than the sum of the individual action.

Clinical studies have reported the beneficial effects of aloe gel for wound healing [25-26], mucous membrane protection [27, 28] and treatment of oral ulcers [27-30]. Several animal studies and clinical trials have assessed the effectiveness of aloe gel in the treatment of skin burns [31-32], skin exposure to UV and Gamma radiation [33-38], frostbite and psoriasis [39-41], anti-inflammatory effect [43-44], immune-stimulating effect [45-49], antiviral and antitumor activity [50-53].

Aside from occasional allergic skin reactions in a small number of people, aloe gel used topically has side effects. Several patients who applied aloe gel topically following dermabrasion reported burning sensations and development of dermatitis on the face. Because of possible contamination by anthraquinones, oral aloe gel may

cause symptoms of abdominal cramps and diarrhea. There have also been several reports of aloe gel lowering plasma glucose levels[54-55]. It was postulated in one study that this hypoglycemic effect was mediated through the stimulation and release of insulin from the beta-cells of the pancreas [55]. Therefore, caution should be exercised when using oral aloe gel in patients with diabetes

Although topical aloe vera is commonly used during the RT course for non-head and neck cancers to treat radiation induced dermatitis, prophylactic use has never been proved to decrease radiation-related skin toxicity. Three large phase III randomized studies have failed to show any beneficial effect of topical aloe for breast cancer patients in reducing radiation dermatitis compared with water-based gel, moisturizer cream, or no treatment [56-58]. For oral aloe vera in radiation induced mucositis, only 1 phase II randomized controlled study was conducted by Le et al [59]. They enrolled 58 head and neck cancer patients to receive oral aloe vera compared with placebo. From this report, the patients in the aloe arm had a lower maximal mucositis severity grade and greater mean quality of life scores than patients in the placebo arm, but the difference was not statistically significant. The main limitation of this study were its small sample size.

Based on the aforementioned studies, aloe vera promising preclinical activity, low cost, and popularity as an alternative medication but the role of aloe vera in radiation induced mucositis is not entirely clear. Therefore, this double-blind, randomized trial was initiated to determine whether oral aloe vera can reduce the incidence, severity and duration of radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients at Ramathibodi hospital. If it is shown to improve the healing of mucositis, patients might be willing more to follow the full course of radiation and then may finally increase the cure rate of cancer therapy.

CHAPTER III

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 Research questions

3.1.1 Primary research question

1. Can the oral aloe vera juice delay the onset and reduce the incidence of severe RT-induced mucositis in patients with head and neck cancer compared with placebo ?

3.1.2 Secondary research questions

1. Are there any difference in the number of treatment day lost between 2 groups?
2. Does oral aloe vera have adverse events compare with placebo?

3.2 Objectives

3.2.1 Primary Objective

To compare the efficacy of oral aloe vera juice with placebo in RT induced mucositis in head and neck cancer

3.2.2. Secondary objective

To evaluate adverse events of oral aloe vera

3.3 Hypotheses

3.3.1 Research hypotheses

Head and neck cancer patients who received oral aloe vera have difference in the onset of severe mucositis compared with those who received placebo.

3.3.2 Statistical hypotheses

The primary outcome was the onset of severe mucositis, which is analyzed by survival analysis method.

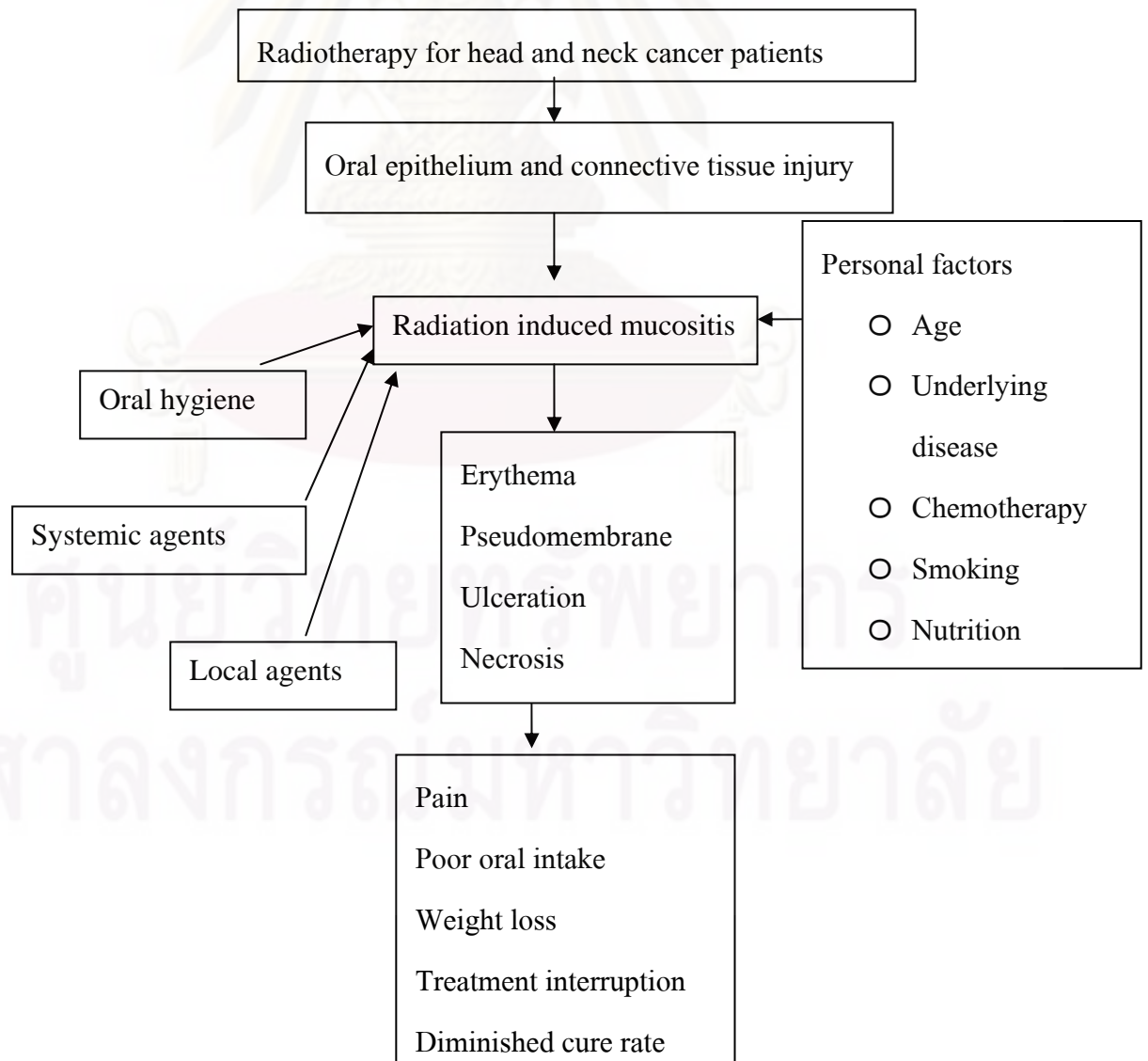
Null hypothesis $H_0 : \lambda_1 = \lambda_2$

Alternative hypothesis $H_1 : \lambda_1 \neq \lambda_2$

where λ_1 = The hazard rate of severe mucositis occur at any time in aloe vera group

λ_2 = The hazard rate of severe mucositis occur at any time in placebo group

3.4 Conceptual framework



3.5 Keywords:

Radiation-induced mucositis, aloe vera, head and neck cancer

3.6 Operation definitions

3.6.1.1. Radiation-induced mucositis is defined as acute toxicity period (i.e., 90 days from the start of RT) of the oral mucosa in cancer patients, induced by irradiation of patients who have head and neck cancer.

3.6.1.2. The grade of RT- induced mucositis is followed according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Grade 0 = no change over baseline

Grade 1 = injection, might experience mild pain not required analgesic

Grade 2 = patchy mucositis that produces an inflammatory serosanguinous discharge, might experience moderate pain requiring analgesic

Grade 3 = confluent fibrinous mucositis; might include severe pain requiring narcotic

Grade 4 = ulceration, hemorrhage, necrosis

3. The severe mucositis are the RTOG mucositis grade 2, 3 and 4

4. The time to severe mucositis development is defined as the time from first day of radiation until the day that the observer records the most severe mucositis grade. Patients will be considered as censored cases in survival analysis if they don't develop mucositis on the date of RT complete.

5. The number of treatment day lost are the total numbers of treatment days break due to mucositis.

6. Adverse events (AE) are defined as any unfavorable or unintended signs, symptoms or disease temporally associated with the use of treatment, whether or not considered related to treatment

3.7 Research design

Randomized (1:1) double-blinded placebo controlled trial

3.8 Research Methodology

3.8.1 Population and sample

Target population: head and neck cancer patients who received radiation

Sample population: head and neck cancer patients who received radiation treatment and meet eligible criteria at Radiotherapy and Oncology unit of Ramathibodi hospital.

3.8.2 Inclusion criteria

1. Histological confirmed diagnosis of head and neck carcinoma, including neck metastases from an unknown primary as long as treatment includes \geq 50% of oral pharynx, oral cavity, or both.
2. Planned irradiation to total dose 50-70 Gy with standard fractionation
3. Karnofsky performance status \geq 70 (Appendix A)
4. Sign a study-specific informed consent prior to randomization

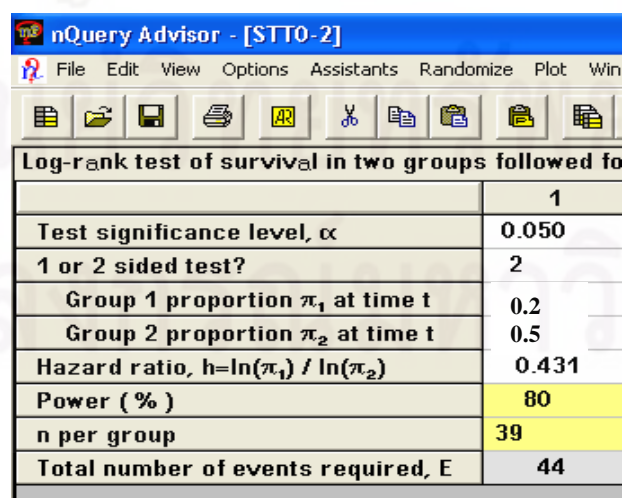
3.8.3 Exclusion criteria

1. T1 or T 2 glottic tumors
2. Prior irradiation of the head and neck
3. History of allergy to aloe vera
4. Underlying DM
5. HIV positive

3.8.4 Sample size estimation

The nQuery Advisor program software version 6.01 was used to calculate sample size for using log rank test to compare 2 survival curves. (Figure 1)

Based on RTOG previous study, the incidence of grade 2 RT induced mucositis is 50% and the difference of mucositis by 30% would translate into clinically meaningful difference. Using 2-sided type I error of 0.05 and 80% power, a sample of 39 subjects per group would be adequate to detect the difference in severe mucositis of 30%.



Log-rank test of survival in two groups followed for 1	
Test significance level, α	0.050
1 or 2 sided test?	2
Group 1 proportion π_1 at time t	0.2
Group 2 proportion π_2 at time t	0.5
Hazard ratio, $h = \ln(\pi_1) / \ln(\pi_2)$	0.431
Power (%)	80
n per group	39
Total number of events required, E	44

Figure 1. Sample size calculation using “nQuery Advisor” version 6.01

3.8.5 Randomization and allocation concealment

Patients was randomized in a 1:1 ratio of two treatment groups (control and oral aloe vera group) using stratified mixed block randomization. Stratification was done on the basis of concurrent chemotherapy because concurrent chemotherapy was known to worsen the degree of radiation-induced mucositis. (Figure 2). Each treatment code were concealed in opaque envelop.

The allocation was concealed and blinded to physician, patients and personnel involved in the study.

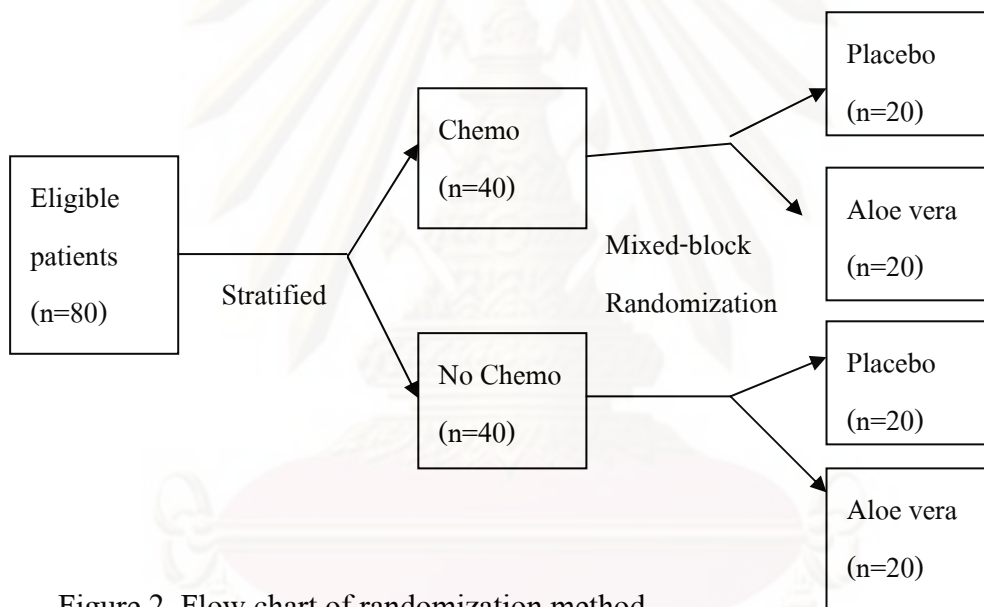


Figure 2. Flow chart of randomization method

3.8.6 Intervention

1. Pretreatment evaluation

- Complete history and physical examination include baseline body weight
- CT scan of oral cavity/oropharynx with standard slice increments
- Baseline objective mucosal assessment
- Subjective assessment of oral/oropharynx mucosal pain
- Baseline CBC and blood chemistry panel

2. Radiation therapy

Field: Treatment portals must include $\geq 50\%$ pharynx, oral cavity, or both.

Technique: The conventional opposed photon technique, 3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) were allowed depend on the individual treating physician.

Dose: Planned irradiation to total dose 50-70 Gy at 1.8-2 Gy/day, for 6-7 weeks

Equipment: Cobalt-60, 6 or 10 MV x-rays or any combination of these megavoltage beams was acceptable.

3. Drug therapy (double-blinded)

The study group was aloe vera juice and the control group was placebo

Aloe vera juice consisted of 80 % aloe juice, 0.2% preservative, 0.001 % lemon lime flavor, and sweetening with sorbitol. The placebo solution was taste-matched, with identical astringency, consistency, and ingredients, except that the aloe vera juice was replaced with water.

In both arms, study physicians instructed patients to take a 15 mL swish and swallow 3 times daily, beginning on the first day and continuing throughout the RT course and stop at 4 weeks after complete of radiation.

Aloe vera juice and placebo was provided by Professor Nuntavan Bunyapraphatsara, the chief of aloe vera research group, Faculty of pharmacy, Mahidol University.

Each patients was received the bottle of 450 mL (with identical packages and no label of either aloe vera or control solution). All packages were stored at cool temperature. Following this regimen, the 450 mL solution was consumed for 10 days

Conditioning therapy and supportive care were administered according to standard institutional practice such as alleviate oral discomfort by rinsing daily with water, normal saline and viscous lidocaine, analgesic drug and antibiotics were allowed under supervision and retaining feeding tubes if patients had too much trouble eating.

The patients were instructed not to take any additional medication that may interfere the outcome.

The amount of the solution used each week was recorded by the patients using the weekly-diary form (Appendix F). The diary forms were reviewed by the physician once a week during RT and at 1 month after complete of RT. A complete protocol treatment course was 3 months. Any subjects missing more than 3 consecutive days of study drug per week was considered as a non compliance.

If the adverse effects occurs and posing physical risk, the subjects would be removed from the study and be followed up by the physicians, until the symptoms resolved.

4. Outcome assessment

The patients were evaluated baseline mucosa within 10 days prior to radiation. The mucosal assessment was done according to objective grading of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) mucositis grading system(Appendix B). The examination of RTOG mucositis grading were assessed two

times per week during radiation and at 2 and 4 week post radiation. The examination was scored by 2 blinded radiation oncologists. The score from radiation oncologist 1 (observer 1) was used as primary outcome. The inter-observer reliability between 2 clinicians was analyzed using kappa statistic.

The other variables including of body weight, duration of treatment, treatment day break, Karnofky performance status, use of antibiotic, antifungal and analgesic medication and adverse event was record once a week during radiation and at 2 and 4 week post radiation. Table 1 summarized of patient assessment

Table 1. Summary of patient assessment

Assessment	Pre Rx	During radiation	At follow-up
Complete history, P&E	X		2 and 4 week post RT
KPS and weight	X	Weekly	2 and 4 week post RT
CT head and neck	X		
Oral evaluation	X		
Mucosal Assessment	X	2 times/week	2 and 4 week post RT
CBC	X	Weekly	
Amount medicament form and empty bottle		Week	2 and 4 week post RT
Use of antibiotic, antifungal and Narcotics drug		Weekly	2 and 4 week post RT
Toxicity Evaluation		Weekly	2 and 4 week post RT

3.8.7 Outcome measurement

Demographic variable

- Gender (male/female)
- Age (year)
- Previous history of smoking, alcohol consuming, surgery
- Chemotherapy
- Body weight before radiation (Kg)
- Karnofky Performance Status
- Primary tumor site
- Histology
- Staging
- Radiation dose (cGy)
- Total treatment time (days)

Outcomes variables

1. Primary outcome variable
 - a. The time to severe mucositis development
 - b. The incidence of severe mucositis
2. Secondary outcome variables
 - a. The number of patients and duration of radiation break due to mucositis.
 - b. Adverse events
 - c. % weight loss
 - d. Analgesic, antibiotic and antifungal drug requirement

3.9 Data collection

The case record form (Appendix E) comprised the following information

Table 2. Summary of content record form

No.	Record sheets	Recorder
1	Patient consent form	Researcher
2	Patient demographic data and characteristics	Researcher
3	Case record form with RTOG mucositis grading	Researcher
4	Amount of medication used	Patient

3.10 Data analysis

The efficacy analysis was based on the intention-to-treat population (i.e., patients with at least one medication intake after randomization)

Demographic data of the patients was presented using descriptive statistics and compared between two groups using the independent-t test for continuous data and Chi-square test for categorical data.

The incidence of severe mucositis in both groups were summarized as numbers and percentage and compared using Fisher's exact test.

Logistic regression analysis was performed to evaluate predictive factors associated with the occurrence of severe mucositis.

The duration of severe mucositis was analysed using Kaplan-Meier approach. The log-rank test was used to compare two survival curves from aloe vera group and placebo group. Multivariate analysis was performed by using Cox proportional hazard model. The other outcome such as % weight loss, number and duration of radiation break due to mucositis, the medication use for mucositis treatment were presented as number (percent) or mean(SD) and

compared between two treatment groups using chi-square test or 2 sample t-test.

3.11 Ethical considerations

The research proposal was submitted to Ramathibodi Hospital and King Chulalongkorn Memorial Hospital Ethical Committee and was approved before starting the study.

The information about the details of the intervention, potential adverse effects and treatment of the adverse effects were explained to the patients before signing the consent form (Appendix C)

The subjects had the right to withdraw from the protocol at any time without interfering with their medical care.

In general there is no conclusive practice guideline regarding treatment for the radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. Practically, the choices of radiation induced mucositis treatment is conditional, supportive and symptomatic management. Therefore it is not unethical that the control group receives placebo. For the treatment group, evidences from the literatures suggest its safety. If the adverse effects occur, the subjects would be removed from the study and followed up by the physicians until the symptoms were resolved.

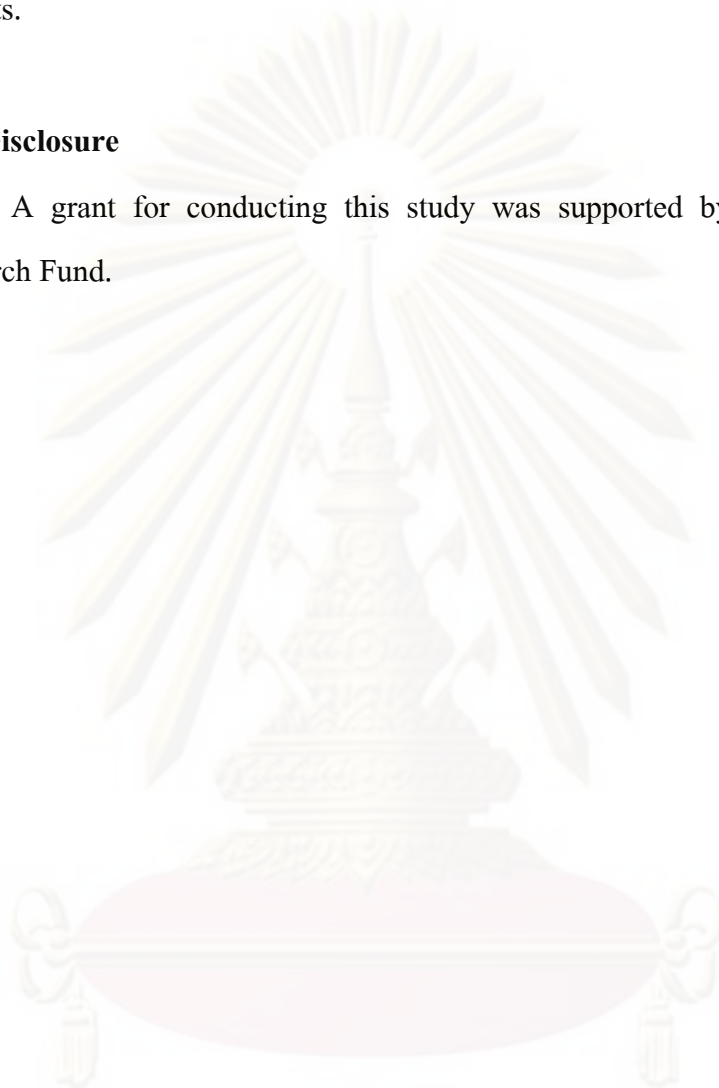
3.12 Expected benefit and application

In Thailand, Many irradiation patients are suffering from RT-induced mucositis but there is no available, low cost commercial medication in the market. Some medications in previous literatures did improve mucositis but this product is usually expensive, not practical for using in real life, have some side effect etc. Since aloe vera can be found easily and a relative low cost in Thailand but there is no clinical study enough to support its benefit. The

results from this study may provide the information for the clinicians to choose aloe vera for radiation induced mucositis. Furthermore, if aloe vera can alleviate radiation induced mucositis, this would be a direct benefit for the patients.

3.13 Disclosure

A grant for conducting this study was supported by The Thailand Research Fund.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER IV

RESULTS

4.1 The CONSORT flow chart

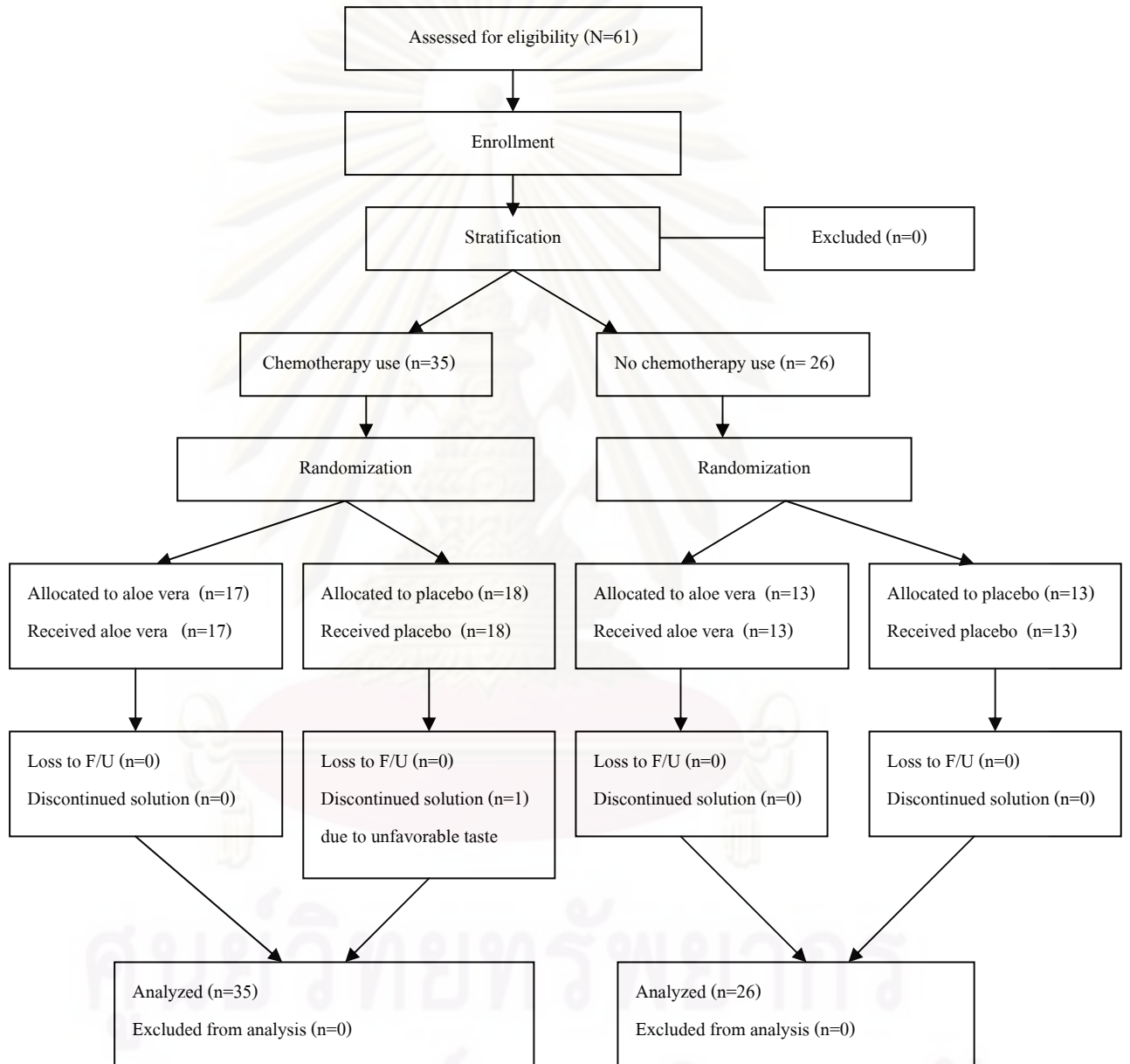


Figure 3. Flow chart of CONSORT

4.2 Characteristics of Patients and Baseline Data

Between July 2008 to January 2009, 61 patients head and neck cancer patients who underwent radiation therapy and satisfied the eligible criteria were randomized to receive either aloe vera juice (n=30) or placebo (n=31). The patients, tumor and treatment characteristics data were showed in table 3, 4 and 5. Of the 61 patients, 77% were men and 23% were women. The median age was 57(31-91) year. Sixty seven percents of the patients had history of previous smoking while 59 % had history of alcohol consuming. An average body weight before radiation was 53 (38-82) kg. The tumor sites were at oral cavity 25%, oropharynx 23%, nasopharynx 21%, larynx 13% , hypopharynx 12%, nasal cavity 5% and unknown primary site 2%. The most common malignancy was squamous cell carcinoma (92%). Forty seven percent of the patients were in stage 4A, 38% were in stage 3, 13% were in stage 2 and 2% were in stage 1. Twenty six percent of the patient received previous surgery and 57% received chemotherapy concurrently. The median radiation dose was 7000(5940-7200) cGy within 52(37-82) treatment days.

Most of the patient baseline characteristics did not differ significantly between the two groups, except that there were more male patients in the aloe vera group compare to the placebo (90% and 65 %; $p=0.03$) and more previous surgery in the placebo group compare to aloe vera group (38% and 13 % ; $p=0.04$)

Table 3. Baseline patient characteristic by treatment group

Characteristics	Number (%) or Median (min-max)		<i>p</i> -value
	Aloe vera (n=30)	Placebo (n=31)	
Age (yr)	60(38-91)	54(31-84)	0.18
Gender			
Male	27(90)	20(65)	0.03
Female	3(10)	11(35)	
Previous smoking	24(80)	17(55)	0.056
Duration of smoking (y)	30(4-70)	28(6-51)	0.47
Alcohol use	20(74)	16(57)	0.26
Duration of use (y)	27(4-40)	25(4-45)	0.5
BW before RT(kg)	51(38-74)	55(39-82)	0.3
KPS	90(70-100)	90(70-100)	0.35

Table 4. Baseline tumor characteristics by treatment group

Characteristics	Number (%) or Median (min-max)		p-value
	Aloe vera (n=30)	Placebo (n=31)	
Primary tumor site			
Nasopharynx	7(23)	6(19)	0.11
Oropharynx	8(27)	6(19)	
Hypopharynx	5(17)	2(7)	
Oral cavity	3(10)	12(39)	
Larynx	6(20)	2(7)	
Nasal cavity/paranasal	1(3)	2(7)	
Unknown primary	0	1(3)	
Histology			
Squamous cell CA	28(94)	28(91)	0.56
Adeno CA	0	1(3)	
Adenoid cystic CA	0	1(3)	
Undifferentiated CA	1(3)	0	
Other	1(3)	1(3)	
T staging			
T1	3(10)	5(16)	0.83
T2	8(28)	8(26)	
T3	6(21)	6(19)	
T4	12(41)	11(36)	
Unknown	0	1(3)	

Table 4. Baseline tumor characteristics by treatment group

Characteristics	Number (%) or Median (min-max)		<i>p</i> -value
	Aloe vera (n=30)	Placebo (n=31)	
N staging			
N0	8(28)	13(42)	0.22
N1	7(24)	2(7)	
N2	9(31)	12(39)	
N3	5(17)	4(13)	
Stage grouping			
I	0	1(3)	0.32
II	6(21)	2(7)	
III	11(38)	12(39)	
IVA	12(41)	16(51)	

Table 5. Baseline treatment characteristics by treatment group

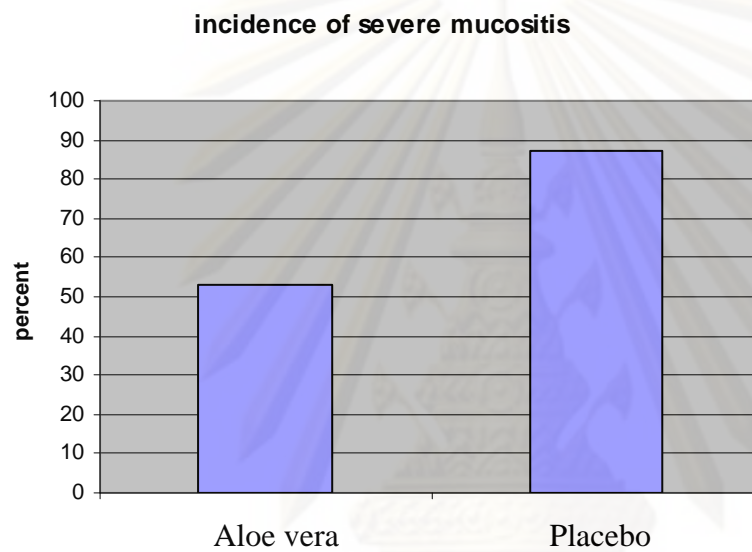
Characteristics	Number (%) or Median (min-max)		<i>p</i> -value
	Aloe vera (n=30)	Placebo (n=31)	
Previous surgery	4(13)	12(38)	0.04
Chemotherapy			
No	13(43)	13(42)	0.35
Yes	17(57)	18(58)	
RT dose (cGy)	7000(5940-7200)	7000(5900-7200)	0.8
Total treatment time(days)	52(37-67)	51(38-82)	0.7

4.3 Analysis of the primary outcomes

4.3.1 The incidence of severe mucositis

The incidence of severe mucositis in patients in the aloe vera group was significantly lower than the patients in the placebo group (53% vs 87%; $p=0.004$) (Figure 4).

Figure 4. The incidence of severe mucositis between treatment groups



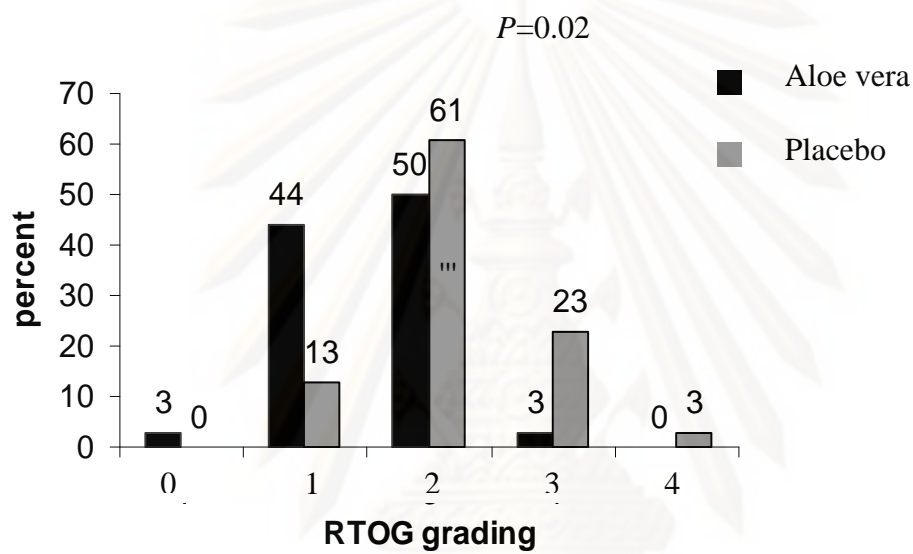
The inter-observer variation in RTOG mucositis grading between 2 clinicians was analyzed using simple kappa (table 6). The kappa of 0.88 (95% CI:0.71,1.00) revealed very good agreement between 2 observers.

Table 6. The inter-observer variation between 2 observers

		Observer 2		Total
		Not severe	Severe	
Observer 1	Not severe	16	1	18
	Severe	2	42	43

The distribution of RTOG grading between 2 groups was shown in figure 5. One patient in the placebo group had developed grade 4 mucositis, which was the most severe mucositis finding in this study.

Figure 5. Distribution of RTOG mucositis grading between treatment groups



4.3.2 Variables correlated to incidence of severe mucositis

The variable significantly correlated with severe mucositis was the treatment group (p value =0.004) (table 7)

Table 7 Comparison of patients with severe mucositis and no severe mucositis

Clinical variables	Mucositis : number (%)		Crude OR (95% CI)	<i>p</i> -value
	Not severe	Severe		
	18(29%)	43 (71%)		
Treatment group				
Placebo	4(13)	27(87)	5.90 (1.66,21.07)	0.004
Aloe vera	14(47)	16(53)	1	
Gender				
Male	17(36)	30(64)	1	
Female	1(7)	13(93)	7.37 (0.88,61.32)	0.047
Previous surgery				
No	16(36)	29(64)	1	
Yes	2(13)	14(87)	3.86(0.78,19.17)	0.07
Previous smoking				
No	4(20)	16(80)	1	
Yes	14(34)	27(66)	0.48(0.13,17.20)	0.25

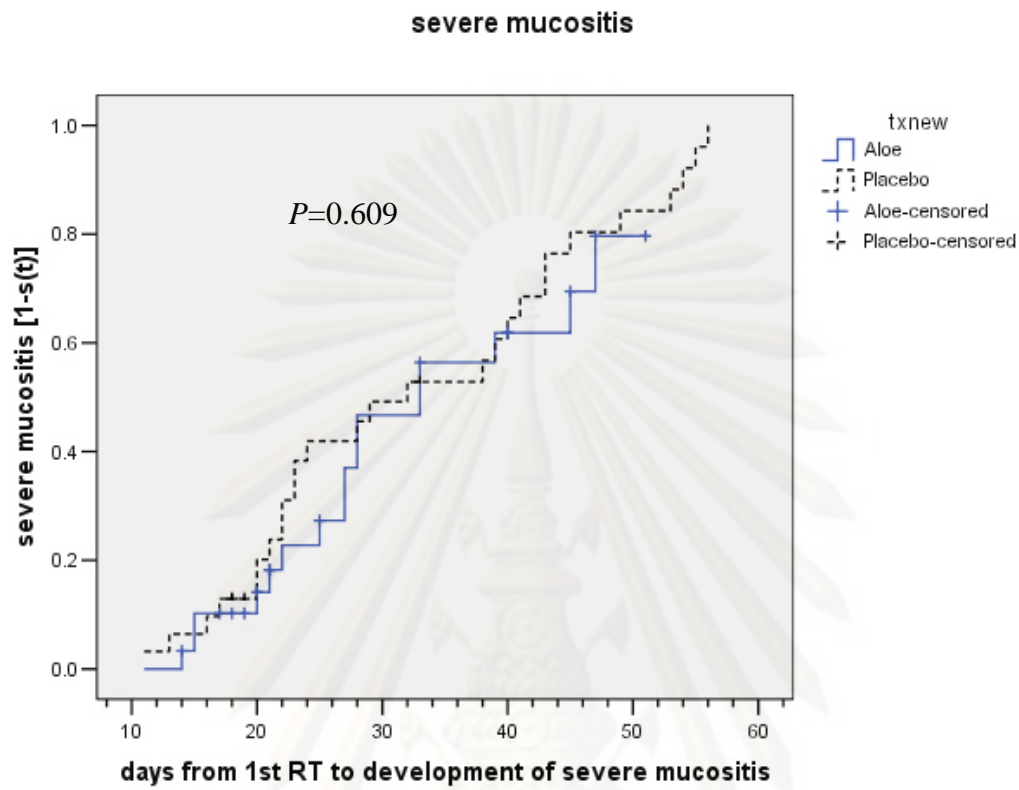
After adjusting the factors that might be associated with the incidence of severe mucositis including treatment group, sex, previous surgery and previous smoking (Table 8). Aloe vera was only significant predictor correlated with lower incidence of severe mucositis with odds ratio of 4.68 (95% CI, 1.23-17.87; $p=0.024$)

Table 8. Multiple logistic regression of predictive factors associated with the development of severe mucositis

	b	SE(b)	p-value	Adjusted odds Ratio	95% CI
Treatment group : placebo	1.542	0.683	0.006	5.91	1.66,21.07
Sex : female	2.059	1.373	0.141	4.23	0.46,39.06
Surgery: yes	0.769	0.888	0.399	2.12	0.37,12.45
Smoke : yes	0.744	0.935	0.75	1.79	0.16,3.25

4.3.3 The onset of severe mucositis

There was no statistically significant difference in the onset of severe mucositis between two treatment group. The Kaplan-Meier curve was shown in figure 6. The median onset of severe mucositis for patients taking aloe vera was 32 days (95% CI, 15-49) and 33 days (95%CI,26-39) for patients in the placebo group ($P=0.609$). The results of multivariate analysis using the cox proportional model to analyze the effects of several factors simultaneously (i.e., gender, previous surgery and previous smoking) confirmed the lack of difference in these outcome between placebo and aloe vera group (table 9)

Figure 6: The onset of severe mucositis by treatment group.**Table 9. Results of the Cox model (univariate and multivariate analysis) for onset of severe mucositis**

	Univariate		Multivariate	
	HR(95% CI)	<i>p</i> -value	HR(95% CI)	<i>p</i> -value
Treatment group : placebo	1.18(0.62,2.24)	0.616	1.20(0.60,2.44)	0.605
Sex : female	1.28(0.65,2.50)	0.480	2.55(0.78,8.39)	0.123
Surgery: yes	1.04(0.54,2.01)	0.914	1.23(0.59,2.54)	0.582
Smoke : yes	1.19(0.61,2.33)	0.618	2.75(0.80,9.54)	0.110

4.4 Analysis of the secondary outcomes

4.4.1 The number of patient and duration of treatment day lost due to mucositis

Only 1 (3%) patient in the aloe vera group experienced of radiation interruption caused by radiation mucositis while 4 (13%) patients in the placebo group got these experience but the difference was not statistically significant ($p=0.35$). The average duration of treatment days lost was 7 days on the aloe vera group and 12 ± 6.7 days on the placebo group. The difference also shown no statistically significant ($p=0.53$)

4.4.2 Change of body weight.

The percentage of weight loss of the patients on the two treatment group was calculated by

$$\% \text{ weight loss} = \frac{\text{weight of last day of RT} - \text{weight of first day of RT}}{\text{weight of first day of RT}} \times 100\%$$

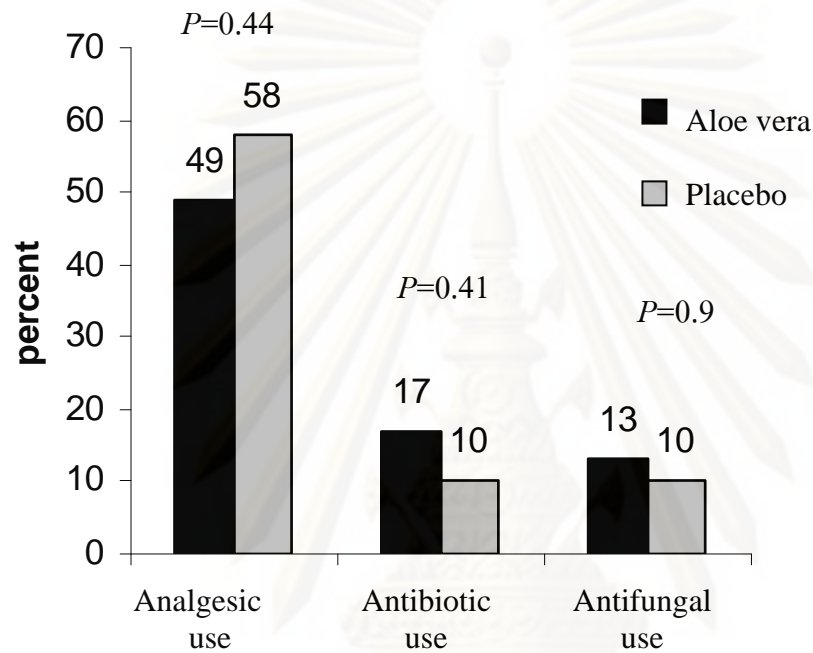
The patients in the placebo group lose more weight than the patient in the aloe vera group but the difference was not significant. The average percentage of weight loss in the placebo group was -6.9 ± 6.7 kg and the aloe vera group was -5.5 ± 6.2 kg ($p=0.26$)

4.4.3. Medication requirement for mucositis treatment

The patients in the two groups had the similar outcomes of medication requirement related to mucositis including use of analgesic drug for relief pain and use of antibiotic and antifungal for oral infections. Most of the patients experienced pain during radiation and need analgesic drug for relief their pain. Fifteen (49%) patients in the aloe vera group required analgesic drug compared with 18 (58%) in the placebo

group ($p=0.44$). However the rate of antibiotic and antifungal for oral infection in this study was quite low in both group (Figure 6)

Figure 7. Percentage of patients with medication requirement for mucositis



4.4.4 Adverse effects and compliance

No adverse effect reported in this study. None of the patient withdrew from the study.

For the compliance of the treatment, one patient in the placebo group discontinued the solution due to unfavorable taste. However, this patient had completed radiation and their data was also analyzed by intention to treat basis.

CHAPTER V

DISCUSSION CONCLUSION AND RECOMMENDATION

Radiation-induced mucositis is a common and a dose-limiting toxicity of RT among patients with head-neck cancers. A number of agents with different activation mechanisms have been used in the prevention and treatment of this condition. Unfortunately, at present, there is no widely accepted prophylaxis or effective treatment available for this type of mucositis despite of a long time scientists' interest.

Because of aloe vera was found easily in Thailand, relative low cost, and popularity as an alternative medication among patients, we sought to determine whether oral aloe vera juice had an efficacy for alleviating radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients in this double-blind randomized placebo-controlled study.

Our findings particularly on the incidence of the severe mucositis demonstrated that the patients who received aloe vera developed lower grade of mucositis with statistically significance difference and also confirmed by logistic regression analysis, that was a significant association between the aloe vera treatment and the lower mucositis grading. However, the additional analysis taking into account of the time to severe mucositis development, aloe vera did not delay the time to severe mucositis development when compared with the placebo. Why aloe vera juice could only reduce the incidence of severe mucositis but could not delay the time to severe mucositis development, our possibility for this discordant outcome might be due to the aloe vera effect is not strong enough for mucositis prevention, it's effect is for only alleviating and slowing down the progression of mucositis. For the other secondary endpoints, the use of oral aloe vera did not significantly reduce weight loss, incidence and duration of radiation break due to mucositis, or the use of analgesic, antibiotic, and antifungal compared to the placebo.

To our knowledge, this is the second study to report the use of oral aloe vera for reduction of radiation induced mucositis. In the first study by Le et al [59], their results showed that oral aloe vera was not a beneficial adjunct to head and neck radiotherapy compared with the placebo. With respect to the time to the development of mucositis, percentages of weight loss, the incidence of radiation break due to mucositis, and the use of medication to relief symptoms, our findings are in agreement with that of Le et al. However, our finding reports the incidence of the severe mucositis grade was lower and there was a statistically significant benefit in the aloe vera use. These findings might be explained by a difference in preparation of our solution which was done by the aloe vera research group, Faculty of pharmacy, Mahidol University. In this study, we used a fresh aloe vera gel under well-controlled situation by technique of enzyme deactivation, thus, our solution could preserve more of essential active compounds such as glycoprotein which is a powerful substance to promote healing and anti-inflammatory effects. In addition, the study of Danhof et al [60] also confirmed this possibility that fresh aloe gel would promote the dermal wound healing better than the existing commercial products.

No any side-effect was founded for aloe vera use. One patient in the placebo group discontinued the solution due to unfavorable taste. We quite concerned in these problem because if the taste of solution is unattractive, the patients might be less willing to use the solution. So we did taste the solution and found that the taste of the solutions is good without difficulty to drink.

The limitations of our study were (1) its relatively small number of patients, (2) a baseline characteristic imbalance, (3) the possibility of insensitive outcome measurement, and (4) the difficulty to control the patients' compliance. In this study, we did not reach the targeted sample size of 80 patients due to a slow recruitment, so these may produce an underpowered study to detect the significant difference of the onset of severe mucositis between aloe vera and placebo group. Nevertheless, this report of 60 patients could still detect some benefits of using aloe vera solution in term

of the lower incidence of severe mucositis. So we decided to terminate our study earlier because we concerned that it might be unethical if we still continue to give a placebo to the patients instead of an efficacy-proven aloe vera. The second limitation was that a baseline characteristic imbalance found in our study, a disproportional higher number of male patients in the aloe vera group and the more patients who have previous surgery in the placebo group, could make the results inaccurate. Although we concerned about the bias from the patients' heterogeneity and we tried to minimize this by using a stratified randomization method on the basis of chemotherapy use, we still could not avoid some inadvertent bias. Regarding to the limitation of outcome measurement, although, we tried to prevent the bias by masking the clinicians, the patients, and our colleagues and used RTOG mucositis grading system which is a validated objective and commonly used method of evaluation, we still could not solve some aspects particularly on the timing for outcome evaluation. In survival analysis, it is an ideal that the patients should be evaluated everyday to record the exact time of outcome development which is more accurate. However, we found that it may be not practical to the situation in our hospital and therefore, we decided to evaluate the patients only 2 times a week. Finally, like several researches, we found that we could not totally monitor the patients' compliance, even though, we reminded all patients to strictly follow with the protocol.

Conclusion

Our study showed that oral aloe vera juice had some benefits in alleviating the severity of radiation-induced mucositis without any side effects. Because it is easy accessible in Thailand with a relatively low cost, the aloe vera juice should be considered as a good alternative agent for the radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancers.

Recommendation

Further study can be conducted to evaluate the efficacy of aloe vera for the duration or extent of mucositis post radiation so that we might see more beneficial effects of aloe vera on the treatment of radiation-induced mucositis. For future researches, we suggest that the study of aloe vera should be focused on long-term outcome, quality of life, and cost-effectiveness analysis.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

REFERENCES

- [1] Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplug H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. Head and neck cancers. Cancer in Thailand. 4(2000): 21-27.
- [2] Ohrn KE, Sjoden PO, Wahlin YB, Elf M. Oral health and quality of life among patients with head and neck cancer or hematological malignancies. Support Care cancer 9(2001):528-538.
- [3] Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 19 (2001): 2201–2205.
- [4] Biron P, Sebban C, Gourmet R, et al. Research controversies in management of oral mucositis. Support Care Cancer 8(2000): 68–71.
- [5] Douglas EP. Research advances in oral mucositis. Current Opin Oncol 1(1999): 261–266.
- [6] Demorasi F, Bez C, Carrassi A. Prevention and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis. Minerva Stomatol 51(2002): 173–186.
- [7] Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST .The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. Cancer 82(1998) : 2275–2281.

- [8] Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. Oral Oncol 35(1999): 273–277.
- [9] Herrstedt J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. Int J Antimicrob Agents 16(2000): 161–163.
- [10] Biron P, Sebban C, Gourmet R. Research controversies in management of oral mucositis. Support Care Cancer 8(2000): 68–71.
- [11] Douglas EP. Research advances in oral mucositis. Current Opin Oncol 1(1999): 261-266.
- [12] Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. J Oral Pathol Med 18(1989):167–171.
- [13] Sonis ST. The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer 4(2004):277–284.
- [14] Demorasi F, Bez C, Carrassi A. Prevention and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis. Minerva Stomatol 51(2002): 173–18.
- [15] Obata M. Mechanisms of anti-inflammatory and anti thermal burn action of Carboxypeptidase from *aloe aborescens miller*. *Natalensis berger* in rats and mice. Physiotherapy research 7(1993): 530-533.
- [16] Shelton MS. Aloe Vera, its chemical and therapeutic properties. International journal of dermatology 30(1991): 679-683.

- [17] Green P. Aloe Vera extracts in equine clinical practice. Veterinary Times 26(1996): 9.
- [18] Kahlon JB, et al. Inhibition of Aids Virus replication by Ace Mannan in vitro. Molecular Biotherapy 3(1991): 127-135.
- [19] Sheets MA, et al. Studies of the effect of ace Mannan on retrovirus infections, clinical stabilisation of feline leukemia virus infected cats. Molecular Biotherapy 3(1991): 41-45.
- [20] Lorenzetti LJ, et al. Bacteriostatic property of Aloe Vera. Journal of the Pharmaceutical Society 53(1964): 1287-1290.
- [21] Sims P Ruth M, Zimmerman ER. Effect of Aloe Vera on Herpes simplex and herpes virus. Aloe Vera of American Archives 1(1971): 239-240.
- [22] Mckeown E. Anthraquinones and anthracenic derivatives absorb UV light. Cosmetics and toiletries 102(1987): 64-65.
- [23] Strickland FM. Prevention of Ultraviolet radiation and induced suppression of contact and delyed hypersensitivity by Aloe Barbadensis gel extract. Journal of investigative dermatology 9(1993):197-204.
- [24] Hirat T, Suga T. The efficiency of aloe plants, chemical constituents and biological activities. Cosmetics and toiletries 98(1983): 105-108.
- [25] Hunter D and Frumkin A. Adverse reactions to Vit E and aloe vera preparations after dermabrasion and chemical peel. Cutis 47(1991):193-196.
- [26] Rodriguez-Bigas M, Cruz N. Comparative evaluation of aloe vera in the management of wounds in guinea pigs. Plast Reconstr Surg 81(1988):386-389.

- [27] Barrantes E, Guinea M. Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and aloe gel. Life Sci 72(2003): 843–850.
- [28] Maze G, Terpolilli RN and M. Lee. Aloe vera extract prevents aspirin-induced acute gastric mucosal injury in rats. Med Sci Res 25(1997): 765–766.
- [29] Rees TD. Oral ulcers remedy gets FDA clearance. J Am Dental Assoc 125(1994): 1308–1310.
- [30] Plemons JM, Rees TD, Binnie WH, *et al.* Evaluation of acemannan in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Wounds 6(1994): 40–45.
- [31] Rodriguez-Bigas M, Cruz N. Comparative evaluation of aloe vera in the management of burn wounds in guinea pigs. Plast Reconstr Surg 81(1988):386-389.
- [32] Visuthikosol V, Chowchuen B, *et al.* Effect of aloe vera gel to healing of burn wound a clinical and historic study. J Med Assoc Thai 78(1995):403-409.
- [33] Roberts D, and Travis E. Acemannan-containing wound dressing gel reduces radiation-induced skin reactions in C3H mice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32(1995):1047-1052.
- [34] Sato Y, Ohta S, *et al.* Studies on chemical protectors against radiation XXXI. Protective effects of *Aloe arborescens* on skin injury induced by x-irradiation. Yakugaku Zasshi 110(1990):876-884.
- [35] Lee C, Mo Y, *et al.* Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of accessory cell function of Langerhans cells by aloe vera gel components. Immunopharmacology 37(1997):153-162.

- [36] Lee C, Han S, et al. Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact hypersensitivity by Aloe vera gel components. Int J Immunopharmacol 21(1999):303-310.
- [37] Byeon S, Pelley R. Aloe barbadensis extracts reduce the production of interleukin-10 after exposure to ultraviolet radiation. J Invest Dermatol 110(1988):811-817.
- [38] Strickland F, Pelley R. Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact and delayed hypersensitivity by Aloe barbadensis gel extract. J Invest Dermatol 102(1994):197-204.
- [39] Heggors J, Robson M. Experimental and clinical observations on frostbite. Ann Emerg Med 16(1987):1056-1062.
- [40] Miller M and Koltai P. Treatment of experimental frostbite with pentoxifylline and aloe vera cream. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 121(1995):678-680.
- [41] Syed T, Ahmad S. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. Trop Med Int Health 1(1996):505-509.
- [42] Vazquez B, Avila G. Anti-inflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. J Ethnopharmacol 55(1996):69-75.
- [43] Davis R, and Rosenthal K. Processed aloe vera administered topically inhibits inflammation. J Am Podiatr Med Assoc 79(1989):395-397.
- [44] Davis R, Stewart G, et al. Aloe vera and the inflamed synovial pouch model. J Am Podiatr Med Assoc 82(1992):140-148.

- [45] Brossat J, Ledeaute J. Immunostimulating properties of an extract isolated from Aloe vahombe. 2. Protection in mice by fraction F1 against infections by *Listeria monocytogenes*, *Yersinia pestis*, *Candida albicans* and *Plasmodium berghei*. Arch Inst Pasteur Madagascar 48(1981):11-34.
- [46] Womble D. Enhancement of allo-responsiveness of human lymphocytes by acemannan (Carrisyn). Int J Immunopharmacol 10(1988):967-974.
- [47] Peng S, Norman J. Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator, acemannon. Mol Biother 3(1991):79-87.
- [48] Karaca K, Sharma J. Nitric oxide production by chicken macrophages activated by acemannan, a complex carbohydrate extracted from Aloe vera. Int J Immunopharmacol 17(1995):183-188.
- [49] Hart L, Nibbering P. Effects of low molecular constituents from aloe vera gel on oxidative metabolism and cytotoxic and bactericidal activities of human neutrophils. Int J Immunopharmacol 12(1990):427-434.
- [50] Sydiskis R, Owen D. Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. Antimicrob Agents Chemother 35(1991):2463-2466.
- [51] Kim H, Lee B. Inhibition of benzo[a]pyrene-DNA adduct formation by aloe barbadensis Miller. Carcinogenesis 18(1997):771-776.
- [52] Kim H, Kacew S. In vitro chemopreventive effects of plant polysaccharides (Aloe barbadensis Miller, *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum*, and *Coriolus vesicolor*). Carcinogenesis 20(1999):1637-1640.
- [53] Ishii Y, Tanizawa H. Studies of aloe. V. Mechanism of cathartic effect 17(1994):651-653.

- [54] Ghannam N, Kingston M. The antidiabetic activity of aloes: preliminary clinical and experimental observations. Horm Res 24(1986): 288-294.
- [55] Ajabnoor M. Effect of aloes on blood glucose levels in normal and alloxan diabetic mice. J Ethnopharmacol 1990: 28.
- [56] Heggie S, Bryant GP, Tripcony L. A phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. Cancer Nursing 25(2002):442–451.
- [57] Williams MS, Burk M, Loprinzi CL. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36(1996): 345–349.
- [58] Fisher J, Scott C, Stevens R. Randomized phase III study comparing best supportive care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(2000): 1307–1310.
- [59] Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, Koong A, Goffinet D, Le QT. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and neck neoplasms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(2004):171-176.
- [60] Danhof IE, McAnalley BH. Stabilized aloe vera: effects on human skin cells. Drug Cosmetic Industry 133(1983):53-54.



APPENDICES

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX A**Karnofsky performance scale (KPS)**

100	Normal; no complaints; no evidence of disease
90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease
80	Normal activity with effort; some sign or symptoms of disease
70	Cares for self; unable to carry on normal activity or do active work
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most personal need
50	Requires considerable assistance and frequent medical care
40	Disable; requires special care and assistance
30	Severely disabled; hospitalization is indicated, although death not imminent
20	Very sick; hospitalization necessary; active support treatment is necessary
10	Moribund; fatal processes progressing rapidly
0	Dead

APPENDIX B

Radiation Therapy Oncology Group mucositis grading system

Grade	Description
0	no change over baseline
1	injection, might experience mild pain not required analgesic
2	patchy mucositis that produces an inflammatory serosanguinous discharge, might experience moderate pain requiring analgesic
3	confluent fibrinous mucositis; might include severe pain requiring narcotic
4	ulceration, hemorrhage, necrosis



Grade 2 oral mucositis



Grade 3 oral mucositis



Grade 4 oral mucositis

APPENDIX C



ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient information)
งานวิจัยเพื่อการศึกษาประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจระเข้
ในผู้ป่วยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบขณะฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ
เปรียบเทียบกับยาหลอก : การศึกษาแบบสุ่มและปกปิด

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจระเข้ในผู้ป่วยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบขณะฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ เปรียบเทียบกับยาหลอก : การศึกษาแบบสุ่มและปกปิด

วันที่ชี้แจง.....

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย แพทย์หญิงพุดิพรรณ พัวทวีพงศ์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

ผู้ให้ทุนวิจัย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (ส.ก.ว)

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่าเหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัย หรือผู้ช่วยวิจัย ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือ แพทย์ที่ท่านรู้จักให้ช่วยตัดสินใจว่าควรเข้าร่วมการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วม หรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้จะไม่มีผลกระทบต่อการได้รับการบริการ การรักษาพยาบาล หรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ คำว่า ท่าน ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

โครงการนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เนื่องจากภาวะการอักเสบของช่องปากในขณะฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเป็นภาวะที่พบบ่อยซึ่งก่อให้เกิดอาการเจ็บปวด มีแผลในช่องปาก ทานอาหารลำบาก ปัจจุบันการรักษาภาวะการอักเสบนี้ไม่มีการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงให้หายขาดได้ เป็นเพียงการรักษาตามอาการเท่านั้น ซึ่งการใช้ยาที่มีอยู่ในปัจจุบันบางครั้งยังไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร เนื่องจากมักมีราคาแพงและมีผลข้างเคียงจากการใช้ คณะผู้วิจัยจึงได้คิดค้นนำน้ำว่านหางจระเข้ ซึ่งเป็นสารสมุนไพรจากธรรมชาติเพื่อให้เกิดการอักเสบมีประสิทธิภาพมากขึ้น

จากการสืบค้นวิทยานิพนธ์ต้นฉบับที่ผ่านมาพบว่าว่านหางจระเข้มีผลในการสมานแผลรักษาอาการอักเสบ และเพิ่มภูมิคุ้มกัน โดยมียผลข้างเคียงน้อยมาก เช่น การแพ้ว่านหางจระเข้ วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจระเข้ในการบรรเทาภาวะการอักเสบของช่องปากจากรังสี ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษา
2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของน้ำว่านหางจระเข้

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัตินี้ที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. อายุมากกว่า 18 ปี และได้รับการวินิจฉัยด้วยผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งบริเวณศีรษะช่องปากและลำคอ
2. ได้รับการรักษา ด้วย รังสีรักษา ปริมาณรวมของรังสี 50-70 เกรย์ (Gy)
3. มีสภาพร่างกายแข็งแรง โดยประเมินจาก Karnofsky performance status มากกว่า หรือเท่ากับ 60
4. เป็นผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าการวิจัย โดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ และเซ็นต์เอกสารยินยอมก่อนเริ่มงานวิจัย

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ได้ หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. เป็นมะเร็งของกล่องเสียง ขั้นที่ 1 และ 2
2. เคยได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอก่อน
3. มีประวัติแพ้ว่านหางจระเข้
4. เป็นโรคเบาหวาน
5. เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV positive)

จะมีการทำโครงการนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการทั้งสิ้นเท่าไร

แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลรามธิบดี โดยมีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย 80 คน

ระยะเวลาที่ท่านต้องเข้าร่วมโครงการวิจัย และจำนวนครั้งที่นัด

ระยะเวลาที่ท่านต้องเข้าร่วมโครงการทั้งสิ้นประมาณ 4 สัปดาห์ และ มาพบแพทย์ผู้วิจัย ตามนัด อีก 2 ครั้ง ที่ 2 และ 4 สัปดาห์ หลังการรักษา

หากท่านตกลงเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติ อย่างเป็นบ้าง

เมื่อท่านได้ลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ท่านจะถูกจัดเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี สุ่มที่มีโอกาส เท่ากันในการเข้าร่วมแต่ละกลุ่ม กลุ่มที่ 1 จะได้รับน้ำหวานทางกระเพาะ กลุ่มที่ 2 จะ ได้รับยาหลอก

ขั้นตอนการปฏิบัติ

1. อาสาสมัครจะได้รับยาหลอกหรือน้ำหวานทางกระเพาะ ในภาชนะที่บรรจุเป็นขวดพลาสติก ขนาด 450 ซีซี ใช้ทานวันละ 15 ซีซี วันละ 3 เวลาหลังอาหาร ติดต่อกันทุกวันขณะฉายรังสี และ เมื่อ ฉายรังสีครบให้ใช้ต่ออีก 1 เดือน

2. ยา 1 ขวด ใช้ได้ 10 วันโดยอาสาสมัครจะได้รับการดื่มน้ำที่ปริมาณการให้ยา โดยให้ กรอกรายละเอียดของปริมาณยาที่ใช้ในแต่ละอาทิตย์ ๆ ละ 1 ครั้ง

3. ระหว่างฉายรังสี อาสาสมัครจะได้รับการตรวจเพื่อประเมินสภาวะในช่องปาก อาทิตย์ ละ 2 ครั้ง และเมื่อครบ 1 อาทิตย์ ท่านต้องนำการดื่มน้ำที่การให้ยามาพบแพทย์เพื่อตรวจสอบ ปริมาณน้ำยาที่ใช้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

การวิจัยประสิทธิภาพของน้ำหวานทางกระเพาะนี้จะทำให้ทราบข้อมูลในเรื่องประสิทธิภาพ ของน้ำหวานทางกระเพาะในการบรรเทาอาการอักเสบจากรังสีโดยจะนำไปสู่การพัฒนาข้อมูลการใช้ สมุนไพรด้วยหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ และสถิติ เพื่อสนับสนุนการใช้แพทย์แผนไทย นอกจากนี้ ข้อมูลที่ได้จะนำไปสู่การพัฒนาการรักษาช่องปากอักเสบจากรังสี เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และทำให้การรักษาแข็งแรงได้ผลดีนำไปสู่การรักษาที่หายขาดได้

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ (ถ้ามี)

ท่าน ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมจากค่าใช้จ่ายตามปกติของการมาตรวจหลังการรักษา ค่าตอบแทนที่ท่านจะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับค่าตอบแทนใดๆ นอกจากค่าเดินทางมาร่วมในโครงการวิจัย ตามนัด 500 บาท

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยครั้งนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

ระหว่างการใช้ยาหากผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงหรือไม่ประสงค์จะใช้ยาต่อ สามารถหยุดการ ใช้ยานั้นได้ทันทีโดยสามารถแจ้งให้แพทย์ทราบได้ตลอดเวลาโดยติดต่อที่ แพทย์หญิง พุทธิพรธรม พัทวีพงษ์ 02- 2011140 ในเวลาราชการ หรือ (089)1406299 ตลอด 24 ชั่วโมง

หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจจะแจ้งเรื่องได้ที่

หน่วยจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี สำนักงานวิจัย
คณะอาคารวิจัยและสวัสดิการ ชั้น 3 โทรศัพท์ 02-2011544

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ผู้วิจัยจะนำเสนอข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย เพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่มีการเปิดเผยชื่อ นามสกุล ที่อยู่ของผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย

ท่านจะปฏิเสธหรือถอนตัวจากการศึกษาหลังจากลงนามเข้าร่วมการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านสามารถจะถอนตัวออกจากโครงการได้ตลอดเวลา โดยไม่มีผลเสียใดๆ เกิดขึ้น
หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม
นั้นทันที

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX D

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจระเข้ในผู้ป่วยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ
ขณะฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ เปรียบเทียบกับยาหลอก : การศึกษาแบบสุ่ม
และปกปิด

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึง
วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้
รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่าง ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจน
ข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกการ
เข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบัน และในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะ
ในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง
กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็น ด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆจากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลตามที่
ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้
เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว มีความ
เข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงนาม.....ผู้ดำเนินโครงการวิจัย
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงนาม.....พยาน
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงนาม.....พยาน
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนาม หรือประทับลายนิ้วมือขวาของข้าพเจ้าในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงนาม.....ผู้ดำเนินโครงการวิจัย
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงนาม.....พยาน
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงนาม.....พยาน
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX E



แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย (1)

Content record form (1)

“The efficacy of oral aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: A double-blind placebo-controlled study ”

ชื่อนามสกุล.....HN.....

อายุ.....ปี อาชีพ.....สถานภาพ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์โทรศัพท์มือถือ.....

โรคประจำตัว.....

ยาที่ใช้ประจำ.....

การแพ้ยา ไม่ แพ้

สูบบุหรี่หรือไม่ ไม่ สูบ หรือเคยสูบมาเดือน.....ปี
 ปริมาณ มวน ต่อ วัน สัปดาห์ เดือน ปี
 เลิกสูบมาเดือน.....ปี

ดื่มสุราหรือไม่ ไม่ ดื่ม หรือเคยดื่มมาเดือน.....ปี
 ปริมาณต่อ วัน สัปดาห์ เดือน ปี
 เลิกดื่มมาเดือน.....ปี

เคี้ยวหมากหรือไม่ ไม่ เคี้ยว หรือเคยเคี้ยวมาเดือน.....ปี

Patient characteristics	
1)Karnofky performance status	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2) Previous surgery	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> yesmonth.....year
3)Additional chemotherapy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> neoadjuvant amountcycles <input type="checkbox"/> concurrent amountcycles
4) body weight before RT	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg
5) oral nutrient supplements	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
6) NG feeding tube	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
7) Baseline mucosal assessment	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal define.....
Tumor characteristic	
Tumor site	Histology
<input type="radio"/> Oropharynx <input type="radio"/> Hypopharynx <input type="radio"/> Oral cavity <input type="radio"/> Larynx <input type="radio"/> Nose/paranasal <input type="radio"/> Salivary glands <input type="radio"/> Nasopharynx <input type="radio"/> Unknown primary <input type="radio"/> Others.....	<input type="radio"/> Squamous cell CA <input type="radio"/> Adenocarcinoma <input type="radio"/> Lymphoma <input type="radio"/> Others.....
	Staging T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Radiation characteristics	
1) Date of start RT Day month year
2) Date of complete RT Day Month year

3) Radiation machine	<input type="radio"/> Cobalt <input type="radio"/> Linac 6X <input type="radio"/> Linac 10X <input type="radio"/> Electron
4) RT technique	1. 2-lateral opposing field 2. 3 field technique 3. 2 field with lower neck 4. 3 field with lower neck 5. other.....
5) Total radiation dosecGy
6) Total treatment timedays
5) RT break due to mucositis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes total.....days

Content record form (2)

“The efficacy of oral aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: A double-blind placebo-controlled study ”

Index	Timing					Comment
Date						
Week						
RT dose(cGy)						
KPS						
Body weight(Kg)						
Mucositis grade						
Adverse event						
IV fluid						
NG tube						
Require analgesic						
Require antibiotic						
Require antifungal						

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX F

การบันทึกปริมาณการใช้น้ำวนทางกระเพาะ

(Amount used medicament form for patient)

<p>ชื่อผู้ป่วย.....</p> <p>HN <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>วันที่เริ่มใช้น้ำวน <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p>																	<p>สิ้นสุดสัปดาห์ที่</p> <p>ปริมาณน้ำวนที่เหลือ (CC.)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 2 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 3 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 4 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 5 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 6 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 7 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 8 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 9 (วันที่.....เดือน.....ปี.....) 10 (วันที่.....เดือน.....ปี.....)

VITAE

Name: Miss Putipun Puataweepong

Date of Birth: November 13, 1974

Place of Birth: Bangkok, Thailand

Address (office) Radiotherapy and Oncology unit,
Ramathibodi hospital, Mahidol University

Position: Attending physician

Education:

1998	M.D. Ramathibodi Medical school, Mahidol university
2001-2004	Resident in Radiation oncology, Ramathibodi hospital
2004	Diplomate, Thai Board of Radiation oncology, Department of Radiology, Ramathibodi hospital, Mahidol University
2006	Certificate in Radiosurgery and Cyberknife Stanford University, California, USA

ศูนย์วิทยุรักษากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย