



การสำรวจลักษณะผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยา
เคมีบำบัดในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์



กิตติยา พงษ์สุพต

วิทยานิพนธ์เสนอบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร
เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาทันตแพทยศาสตร์
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยนเรศวร

การสำรวจลักษณะผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยา
เคมีบำบัดในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์



วิทยานิพนธ์เสนอบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร
เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาทันตแพทยศาสตร์
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยนเรศวร

วิทยานิพนธ์ เรื่อง "การสำรวจลักษณะผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลัง
ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์"

ของ กิตติยา พงษ์สุพต

ได้รับการพิจารณาให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาทันตแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

(ทพญ. ดร.มัทนา เกษตรระทัต)

..... ประธานที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทพญ. ดร.จุฑารัตน์ ฉิมเรือง)

..... กรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทพ. ดร.ชายแดน อินต๊ะปา)

..... กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายใน

(รองศาสตราจารย์ ทพญ. ดร.รัชดาภรณ์ เค้ามงคลกิจ)

อนุมัติ

.....
(ศาสตราจารย์ ดร.ไพศาล มณีสว่าง)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อเรื่อง	การสำรวจลักษณะผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์
ผู้วิจัย	กิตติยา พงษ์สุพต
ประธานที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทพญ. ดร. จุฬารัตน์ ฉิมเรือง
กรรมการที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทพ. ดร.ชายแดน อินตะปา
ประเภทสารนิพนธ์	วิทยานิพนธ์ วท.ม. สาขาวิชาทันตแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2562
คำสำคัญ	ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ, ยาเคมีบำบัด, ผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยมะเร็ง

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดและหาความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านผู้ป่วยและด้านการรักษากับระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ การศึกษาดำเนินการในผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุจำนวน 100 คนที่ได้รับการตรวจด้วยทันตแพทย์ 1 คน และติดตามการรับยาเคมีบำบัด 3 รอบ รวบรวมข้อมูลด้วยแบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล แบบประเมินภาวะโภชนาการ (MNA) และแบบประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก (WHO1979) วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา การทดสอบไคสแควร์ และสถิติครัสคาล-วัลลิส ผลการศึกษา พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 76 พบมากที่สุดคือความรุนแรงระดับ 1 (ร้อยละ 57) และเกิดที่บริเวณกระพุ้งแก้ม (ร้อยละ 52) ลักษณะผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ได้แก่ผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปเป็นมะเร็งทางเดินอาหาร มีคะแนนMNA 8-11 มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย และได้รับยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของ 5-FU ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีปัจจัยเสี่ยงแตกต่างกันมีระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบไม่แตกต่างกันที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

Title	EXPLORING THE CHARACTERISTICS OF ADULT AND ELDERLY PATIENTS HAVING ORAL MUCOSITIS POST CHEMOTHERAPY AT UTTARADIT HOSPITAL.
Author	KITIYA PHONGSUPHOT
Advisor	Assistant Professor Jutharat Chimruang, Ph.D.
Co-Advisor	Assistant Professor Chaidan Intapa, Ph.D.
Academic Paper	Thesis M.S. in Master of Sciences in Dentistry (Geriatric Dentistry) - Type A 2, Naresuan University, 2019
Keywords	Oral mucositis, Chemotherapy, Elderly, Cancer patient

ABSTRACT

This study aims to investigate the characteristics of adult and elderly cancer patients who having oral mucositis post chemotherapy and to identify the relationships between risk factors with severity of oral mucositis in Uttaradit Hospital. The study was conducted with 100 adult and elderly cancer patients who were examined by a dentist and followed within three cycles of chemotherapy. The data were collected by using the personal demographic record, the Mini Nutritional Assessment (MNA), and the mucositis examination scale of World Health Organization (WHO 1979). The collected data were analyzed with descriptive statistics, Chi-square test and Kruskal-Wallis test. The result was found the incidence rate of oral mucositis in 76%. The most cases of lesion were found to be at grade 1 severity (57%) and buccal mucosa area (52%). The patients with oral mucositis were those who were 60 years of age and older having history of gastrointestinal cancers, being MNA score 8-11, having cardiovascular disease, and receiving chemotherapy that contained 5-FU base regimen. Cancer patients with difference risk factors showed not statistically significant difference of oral mucositis severity.

ประกาศขอบคุณการ

งานวิจัยนี้สำเร็จลงด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ทันตแพทย์หญิง ดร. จุฑารัตน์ นิมเรือง และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ ดร. ชายแดน อินตะปา อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ให้คำแนะนำและคำปรึกษาตลอดจนการตรวจและชี้แนะข้อบกพร่องต่างๆของการศึกษาด้วยความเอาใจใส่ตลอดระยะเวลาที่ดำเนินการวิจัยจนกระทั่งเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวรผู้ให้ทุนสนับสนุนการทำงานวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณอาจารย์ทันตแพทย์หญิง ดร.มัทนา เกษตระทัต และ รองศาสตราจารย์ทันตแพทย์หญิง ดร.รัชดาภรณ์ เค้ามงคลกิจ ที่กรุณามาเป็นกรรมการสอบโครงร่างงานวิจัยและให้คำแนะนำต่างๆเพื่อให้งานวิจัยประสบผลสำเร็จและมีคุณค่ามากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ นพ.อารักษ์ ผดุงวิทยากร และ พญ.อนันตพร ภูประเสริฐ สำหรับคำแนะนำและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลงานวิจัยในศูนย์เคมีบำบัดโรงพยาบาลอุดรดิตถ์

ขอขอบพระคุณทีมพยาบาลและผู้ช่วยเหลือคนไข้ประจำศูนย์เคมีบำบัดโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ที่เอื้ออำนวยความสะดวกและคอยช่วยเหลือติดตามข้อมูลผู้ป่วยตลอดการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณทันตแพทย์และผู้ช่วยทันตแพทย์ ทันตภิบาลประจำฝ่ายทันตกรรมโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ทุกท่านที่คอยช่วยเหลือ สนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณอาจารย์ภาคทันตกรรมชุมชนทุกท่าน ที่คอยเป็นแรงใจ ให้ความหวังโยกับผู้วิจัยตลอดมา

คุณค่าที่จะได้จากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบและอุทิศให้กับผู้มีพระคุณทุกท่านและหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ต่อทีมแพทย์ พยาบาลในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งในศูนย์เคมีบำบัดของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ต่อไป

กิตติยา พงษ์สุพต

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
ประกาศคุุณุปการ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาของปัญหา.....	1
จุดมุ่งหมายของการศึกษา.....	3
ความสำคัญของการวิจัย.....	4
ขอบเขตของงานวิจัย.....	4
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	4
สมมุติฐานของการวิจัย.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
ความหมายและแนวคิดเกี่ยวกับผู้สูงอายุ.....	6
การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและทางช่องปากของผู้สูงอายุ.....	7
โรคกระเร็งในผู้สูงอายุ.....	10
ยาเคมีบำบัด.....	11
ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ.....	15

ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการยาเคมีบำบัดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	23
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	32
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	32
เครื่องมือและการพัฒนาเครื่องมือ.....	34
การพิทักษ์สิทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง	37
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	38
การวิเคราะห์ข้อมูล	40
แผนภูมิสรุปวิธีดำเนินการวิจัย	41
แผนการดำเนินงาน.....	42
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	43
บทที่ 5 บทสรุป.....	57
สรุปผลการวิจัย.....	57
อภิปรายผล	58
ข้อจำกัดในงานวิจัย.....	64
ข้อเสนอแนะ	65
บรรณานุกรม.....	67
ภาคผนวก.....	78
ภาคผนวก ก. หนังสือรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร.....	79
ภาคผนวก ข. รายนามผู้เชี่ยวชาญสำหรับการปรับมาตรฐานระหว่างผู้วัด ในการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ	80
ภาคผนวก ค. หนังสือแสดงความยินยอมสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	81

ภาคผนวก ง. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....84

ภาคผนวก จ. มาตรฐานการป้องกันและการจัดการภาวะเยื่อหูช่องปากอักเสบ
 โรงพยาบาลอุตรดิตถ์.....88

ประวัติผู้วิจัย95



สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 แสดงกลุ่มยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ	29
ตาราง 2 แสดงสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ	30
ตาราง 3 แสดงจำนวนและร้อยละข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามข้อมูลส่วนบุคคล	44
ตาราง 4 แสดงลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุที่เกิดและไม่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ หลังได้รับยาเคมีบำบัด (N=100)	47
ตาราง 5 แสดงระดับความรุนแรง ตำแหน่ง และระยะเวลาที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุหลังได้รับยาเคมีบำบัด (N=100)	49
ตาราง 6 แสดงอุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุจำแนกตามรอบการรับยาเคมีบำบัด (N=100)	52
ตาราง 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุจำแนกตามระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ศึกษา (N=100)	53

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพ 1 กรอบแนวคิดของการวิจัย.....	34
ภาพ 2 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ระดับที่ 1 (Grade 1).....	36
ภาพ 3 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ระดับที่ 2 และระดับที่ 3 (Grade 2 and 3).....	36
ภาพ 4 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ระดับที่ 4 (Grade 4).....	36
ภาพ 5 แผนภูมิสรุปวิธีดำเนินการวิจัย	41
ภาพ 6 แผนการดำเนินงาน.....	42
ภาพ 7 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณริมฝีปาก	49
ภาพ 8 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณกระพุ้งแก้ม	50
ภาพ 9 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณลิ้น	50
ภาพ 10 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณเพดานอ่อน.....	50

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาของปัญหา

ปัจจุบันโลกของเรามีประชากรทั้งหมด 7,433 ล้านคน เป็นผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี 929 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 12.5 (มูลนิธิสถาบันวิจัยและพัฒนาผู้สูงอายุไทย, 2560) และในประชากรผู้สูงอายุ พบว่าเป็นโรคมะเร็งมากกว่าร้อยละ 50 โดยมีอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งสูงที่สุดคือกลุ่มอายุมากกว่า 75 ปี, 70-74 ปี และ 65-69 ปีตามลำดับ (Soto-Perez-de-Celis et al., 2017) โรคมะเร็งที่พบในประชากรทั่วโลกได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งกระเพาะอาหารและ มะเร็งต่อมลูกหมาก (Bray et al., 2018) สำหรับผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไป มะเร็งที่พบมากที่สุดในเพศชายคือ มะเร็งต่อมลูกหมากและเพศหญิงคือ มะเร็งเต้านม รองลงมาคือ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ มะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งตับ (Pilleron et al., 2019) สำหรับประเทศไทย จากรายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาลปี พ.ศ. 2560 มะเร็งที่พบมากที่สุดในผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไปในเพศชายได้แก่ มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งลำไส้ มะเร็งปอดและมะเร็งต่อมลูกหมาก ในเพศหญิงได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ มะเร็งตับและมะเร็งปอด (สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2561) เช่นเดียวกับข้อมูลเวชระเบียนโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ตั้งแต่ปี พ.ศ.2558-2560 พบว่ามีผู้สูงอายุที่เข้ารับการรักษารโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นทุกปี โดยมะเร็งที่พบมากที่สุด ได้แก่ มะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด (รายงานประจำปีโรงพยาบาลอุดรดิตถ์, 2561)

ยาเคมีบำบัดถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งตั้งแต่ปี ค.ศ. 1940 จนถึงปัจจุบัน นอกจากจะมีคุณสมบัติในการทำลายเซลล์มะเร็งแล้วยังทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อเซลล์ปกติได้เช่นกัน (วันดี โตสุขศรี, 2561) ซึ่งผลกระทบต่อร่างกายจะทำให้เกิด ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะโลหิตจาง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องผูกและผลกระทบที่สำคัญในช่องปากคือภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ซึ่งเป็นการอักเสบของเยื่อผิวภายในช่องปากได้แก่ เพดานอ่อน (soft palate) พื้นช่องปาก (floor of mouth) ลิ้น (tongue) กระพุ้งแก้ม (buccal mucosa) และริมฝีปาก (lips) เกิดอาการบวม แดงและเป็นแผล (Parkhill, 2013; Sonis, 2004) เป็นภาวะแทรกซ้อนในช่องปากที่พบได้มากที่สุดจากยาเคมีบำบัด (Narin Voravud et al., 2003; Niamhun, 2017) ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่เกิดขึ้นบริเวณเยื่อผิวช่องปากมักพบได้หลายบริเวณ ส่งผลกระทบในด้านต่างๆดังนี้ ด้านคุณภาพชีวิต เช่น เกิดความเจ็บปวด มีปัญหาในเรื่องของการกิน การกลืน การพูดและการนอนหลับ อีกทั้งอาจทำให้เกิดภาวะเครียดและทำให้มีอารมณ์รุนแรงมากขึ้น มีความทุกข์ทรมานจากแผลในช่องปากและยังส่งผลกระทบต่อด้าน

โภชนาการจากปัญหาการรับประทานอาหารลำบาก เพื่ออาหาร ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งรับประทานอาหาร และน้ำไม่เพียงพอต่อร่างกาย เกิดภาวะขาดสารอาหาร น้ำหนักลดและร่างกายอ่อนแอ นอกจากนี้ยังส่งผลต่อการรักษาโรคมะเร็ง เพราะผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำและเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบทำให้เกิดการติดเชื้อ เป็นผลให้แพทย์พิจารณาเลื่อนการรักษาหรือมีการปรับลดขนาดของยาเคมีบำบัด ทำให้การรักษาโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพลดลงและหากเกิดรุนแรงมากจนไม่สามารถรับประทานอาหารได้ อาจทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้นและมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้น ผู้สูงอายุโรคมะเร็งเป็นกลุ่มที่มีร่างกายอ่อนแอ มักมีโรคประจำตัว มีภาวะทุพโภชนาการ เมื่อได้รับยาเคมีบำบัดอาจเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่รุนแรงทำให้เกิดความทุกข์ทรมานมากกว่าวัยอื่นและมีคุณภาพชีวิตที่แย่ง (Bellm, Epstein, Rose-Ped, Martin, & Fuchs, 2000; H. M. Chen, 2008; El Osta et al., 2018; J.B. Epstein & Klasser, 2006; Lichtman, 2003; Parkhill, 2013; Raber-Durlacher, Elad, & Barasch, 2010; Scully, Sonis, & Diz, 2006) ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบสามารถพบได้หลังรับยาเคมีบำบัด 4-5 วันจนถึง 14 วันและพบได้ถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด (Dodd, 2004; J.B. Epstein et al., 2012) มีกระบวนการเกิด 5 ขั้นตอน โดยขั้นเริ่มต้น (Initiation) เกิดการทำลายทั้ง ดีเอ็นเอ (DNA) และนอน-อาร์เอ็นเอ (non-RNA) โดยตรงหรือทำลายทางอ้อมโดยผ่านทางอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) ในขั้นที่ 2 ระยะที่กำหนดและถ่ายทอดยีน (Upregulation and message generation) มีการกระตุ้นทรานสคริปชันแฟคเตอร์ (transcription factor) นิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบี (nuclear factor-kappa B) ทำให้มีการสร้างโปรตีนต่างๆมากมาย เช่น สารอักเสบ (proinflammatory cytokines) สำหรับขั้นที่ 3 ระยะการขยายผลการอักเสบมากขึ้น (Amplification and signal) มีการสะสมของสารโปรตีนจากพวกสารอักเสบ (proinflammatory cytokines) มากขึ้น เกิดการทำลายเยื่อช่องปากโดยตรง ในขั้นที่ 4 ระยะของการเกิดแผลมากที่สุด (Ulceration) มีการสูญเสียความแข็งแรงของพื้นผิวเยื่อช่องปาก เกิดแผล อาจเกิดการสะสมของเชื้อแบคทีเรียและเกิดการเจ็บปวดและในขั้นที่ 5 ระยะของการหายของแผล (Healing) ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมักจะถูกซ่อมแซมและหายได้เองเมื่อหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสี (Sonis, 2004; Villa & Sonis, 2015)

ในการศึกษาของต่างประเทศพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดได้แก่ ปัจจัยด้านการรักษา เช่น ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัด (chemotherapy regimen) จำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัด (number of cycle) ขนาดยาเคมีบำบัด (dose) การรักษาร่วมกันของยาเคมีบำบัดและการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation) และปัจจัยด้านผู้ป่วย เช่น เพศ (gender) อายุ (age) จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด (Absolute Neutrophil Count, ANC) ชนิดมะเร็ง (type of cancer) ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, BMI) พันธุกรรม (genetic) และโรคเบาหวาน (diabetes) (Barasch & Peterson, 2003;

Parkhill, 2013; Pico, Avila-Garavito, & Naccache, 1998) และมีการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่เป็นตัวทำนายความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดในผู้สูงอายุโรคมะเร็ง ได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ชนิดของยาเคมีบำบัด (type of regimen) โรคร่วม (severe comorbid condition) การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิด (polychemotherapy) ระดับฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) และระดับอัลบูมิน (Albumin) ดังนั้นปัจจัยเหล่านี้ อาจจะมีโอกาสทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้สูงอายุโรคมะเร็ง (Ito et al., 2019; van Abbema et al., 2018) ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยโรคมะเร็ง อีกทั้งการศึกษาในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุโรคมะเร็งยังมีจำกัด

เนื่องจากโรงพยาบาลอุตรดิตถ์เป็นโรงพยาบาลศูนย์ ที่มีศูนย์เคมีบำบัดรองรับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เข้ามารับการรักษาประจำภาคเหนือตอนล่าง จากสถิติโรคมะเร็งของโรงพยาบาลมีผู้มาเข้ารับรักษามากขึ้นทุกปี โดยจะให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ส่วนผู้ป่วยกลุ่มฉายรังสีจะถูกส่งไปยังศูนย์มะเร็งอื่น จากการทบทวนการปฏิบัติงานที่ผ่านมาพบว่า การดูแลหรือให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วยมะเร็งยังไม่มีระบบที่ชัดเจน การประเมินและการติดตามอาการข้างเคียงหลังรับยาเคมีบำบัดยังไม่ต่อเนื่อง คือหลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดเรียบร้อยแล้วจะถูกส่งตัวกลับบ้านและกลับมาโรงพยาบาลอีกครั้งเมื่อมารับยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป ดังนั้นหากผู้ป่วยเกิดอาการเจ็บในช่องปากจะไม่มีรายงานบันทึกหรือการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ จากรายงานทางเวชระเบียนที่ผ่านมาพบผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลด้วยอาการเจ็บในช่องปาก ไม่สามารถรับประทานอาหารได้และจำเป็นต้องเข้านอนโรงพยาบาล หรือบางรายแพทย์พิจารณาเลื่อนการรักษา เนื่องจากอาการเจ็บในช่องปากรุนแรงและทำให้ร่างกายอ่อนแออย่างมาก นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการสอบถามผู้ป่วยมะเร็ง พบรายงานอาการเจ็บหรือแสบในช่องปากเมื่อรับประทานอาหาร ซึ่งมักจะเกิดในช่วงหลังรับยาเคมีบำบัดไปแล้ว จึงทำให้เกิดข้อสันนิษฐานว่าอาจเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและไม่ได้มีการบันทึกในโรงพยาบาล เพราะผู้ป่วยไม่ได้รายงานในช่วงเวลาที่แสดงอาการ

ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานและสถิติของผู้ป่วยให้กับบุคลากรทางการแพทย์สามารถนำไปใช้วางแผนการดูแลผู้ป่วยมะเร็งต่อไป

จุดมุ่งหมายของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุตรดิตถ์
2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ เพศ (gender) อายุ (age) โภชนาการ (nutrition) ชนิดของโรคมะเร็ง (type of cancer) จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด

(Absolute Neutrophil Count, ANC) โรคประจำตัว (comorbid) และปัจจัยเสี่ยงด้านการรักษา ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด (chemotherapy regimen) จำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัด (number of cycle) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัด โรงพยาบาลอุตรดิตถ์

ความสำคัญของการวิจัย

1. เพื่อให้ได้สถิติผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังจากรับยาเคมีบำบัดและใช้ประโยชน์ในการเฝ้าระวังและป้องกันในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์
2. เพื่อทราบถึงปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วยและด้านการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังจากรับยาเคมีบำบัดและสามารถนำมาจัดการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม
3. เพื่อให้ได้ข้อมูลที่จะนำไปเป็นส่วนหนึ่งซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาระบบงานของศูนย์เคมีบำบัดในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ต่อไป

ขอบเขตของงานวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาวิจัยเชิงสำรวจแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) ในผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุรายใหม่ ที่ได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1-3 ณ ศูนย์เคมีบำบัดในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ ตั้งแต่ 4 กรกฎาคม 2562 เป็นต้นไป โดยได้รับการตรวจช่องปากผู้ป่วยที่คลินิกทันตกรรมและหรือหอผู้ป่วยใน เพื่อสำรวจการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในช่วงวันที่ 5-14 หลังรอบของการได้รับยาเคมีบำบัด

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. ผู้ป่วยมะเร็ง หมายถึง ผู้ที่มีอายุ 35 ปีขึ้นไป ทั้งเพศชายและหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญว่าเป็นผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่
2. ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของเยื่อผิวในช่องปากเมื่อได้รับยาเคมีบำบัด โดยมีอาการบวมแดง มีแผลในช่องปาก ทำให้มีความเจ็บปวด แสบร้อน การรับรสและการรับประทานอาหารเปลี่ยนแปลง ได้แก่ ริมฝีปาก (lips) เพดานอ่อน (soft palate) พื้นช่องปาก (floor of mouth) ลิ้น (tongue) และกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa) ตามเกณฑ์ประเมินระดับความเป็นพิษในช่องปากขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, 1979) (World Health Organization's Oral Toxicity Scale) ปี ค.ศ. 1979 (World Health Organization's Oral Toxicity Scale, 1979) จากผลสังเคราะห์งานวิจัยในผู้ป่วยมะเร็ง เช่น (Maria, Eliopoulos, & Muanza, 2017) อ้างถึง (S. C. Chen et al., 2015; Cidon, 2017; Köstler, Hejna, Wenzel, &

Zielinski, 2001; Libik, Gileva, Danilov, Grigorev, & Pozdnyakova, 2017; Spielberger et al., 2004) เป็นต้น กล่าวถึงเกณฑ์ทางคลินิกและภาวะเยื่อช่องปากอักเสบแบ่งเป็น 5 ระดับ ได้แก่

- 0 หมายถึง เยื่อช่องปากปกติ (No oral mucositis)
- 1 หมายถึง มีอาการเจ็บในช่องปาก มีหรือไม่มีรอยแดง (Soreness \pm erythema)
- 2 หมายถึง เยื่อช่องปากมีรอยแดง มีแผลและสามารถกลืนอาหารปกติได้ (erythema, Ulcer; patient can swallow solid food)
- 3 หมายถึง เยื่อช่องปากมีแผลและมีรอยแดงขนาดใหญ่และไม่สามารถกลืนอาหารปกติได้ (Ulcer with extensive erythema; patient cannot swallow food)
- 4 หมายถึง แผลเยื่อช่องปากขยายขนาดใหญ่และไม่สามารถรับประทานอาหารทุกชนิด (Mucositis to the extent that alimentation is not possible)

สมมุติฐานของการวิจัย

1. ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ
2. ผู้ป่วยมะเร็งที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เพศ (gender) อายุ (age) โภชนาการ (nutrition) ชนิดของโรคมะเร็ง (type of cancer) จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด (ANC) โรคประจำตัว (comorbid) และปัจจัยเสี่ยงด้านการรักษา ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด (chemotherapy regimen) จำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัด (number of cycle) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัด

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ความหมายและแนวคิดเกี่ยวกับผู้สูงอายุ

ในปี ค.ศ. 1982 องค์การสหประชาชาติได้ให้ความหมายของ “ผู้สูงอายุ” คือบุคคลที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปทั้งชายและหญิงและกำหนดให้เป็นปีณรงคเพื่อส่งเสริมสุขภาพของผู้สูงอายุ โดยมีคำขวัญว่า Add Life to Years เพื่อให้ประเทศต่างๆร่วมกันส่งเสริมสุขภาพผู้สูงอายุ ในส่วนของประเทศไทยได้กำหนดคำขวัญของปีนั้นว่า “ให้ความรัก พิทักษ์อนามัย ผู้สูงวัยอายุยืน”

ความสูงอายุนั้นเป็นกระบวนการที่เริ่มตั้งแต่เกิด ที่กำหนดโดยจำนวนปี (chronological age) มักใช้กำหนดการเกษียณอายุหรือหยุดจากการทำงาน ในประเทศไทยได้กำหนดไว้ที่อายุ 60 ปี แต่ในบางประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกาได้กำหนดไว้ที่ 65 ปี จะมีการแบ่งช่วงอายุออกเป็น 3 ช่วง ได้แก่ วัยสูงอายุตอนต้น (young-old) อายุ 60-69 ปี, วัยสูงอายุตอนกลาง (medium-old) อายุ 70-79 ปี และวัยสูงอายุตอนปลาย (old-old) อายุ 80 ปีขึ้นไป (Wilaiwan Thongcharoen, Nareerat. Jitmontree, & Somjin Petchpansri, 2015)

นอกจากนี้ WHO Oral Health Surveys ได้นิยาม ผู้ที่มีอายุ 35-44 ปีเป็นกลุ่มอายุมาตรฐานสำหรับเฝ้าระวังภาวะสุขภาพช่องปากในผู้ใหญ่และกลุ่มผู้สูงอายุระหว่าง 65-74 ปีเป็นกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของช่องปากและมักจะพบรอยโรคในช่องปาก (oral disease) ได้ (World, 2013)

ในพระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ. 2546 มาตรา 3 บัญญัติคำว่า ผู้สูงอายุ คือบุคคลที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปและมีสัญชาติไทย มีนิยามมากมายที่ให้คำจำกัดความผู้สูงอายุไว้ด้วยกันเช่น

Harman (Harman, 1981) กล่าวว่า ผู้สูงอายุ หมายถึงวัยที่มีการสะสมการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับเวลา เกี่ยวข้องกับความอ่อนแอที่เพิ่มขึ้นที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคและความตายและ Rose (Rose, 1991) ให้คำจำกัดความว่า การมีอายุที่มากขึ้นทำให้อัตราการรอดชีวิตและอัตราการเจริญพันธุ์ลดลง

James and Rainer อ่างใน (Patcharaporn Kosiyapunap, Paisan Poosamsai, & Poosamsai, 2009) ให้ความหมายผู้สูงอายุว่า เป็นการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติในสิ่งมีชีวิตและแบ่งความสูงอายออกเป็น 4 ประเภทดังนี้

1. Chronological aging หมายถึง การสูงวัยตามปีปฏิทินซึ่งนับจากปีที่เกิดเป็นต้นไป
2. Biological aging หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของร่างกายหรืออวัยวะที่พบในขณะมีอายุมากขึ้น เช่น ผมหงอก ผิวหนังเหี่ยวย่น เป็นต้น

3. Psychological aging หมายถึง การเปลี่ยนแปลงด้านจิตใจ สติปัญญา การรับรู้ความจำ การเรียนรู้ เซาว์ปัญญา เป็นต้น

4. Sociological aging หมายถึง การเปลี่ยนแปลงด้านบทบาท หน้าที่ สถานภาพของบุคคลในระบบสังคม

ทฤษฎีผู้สูงอายุ แบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ดังนี้ ทฤษฎีทางชีวภาพ (Biologic Theories) และทฤษฎีทางจิตสังคม (Psychosocial Theories)

1. ทฤษฎีทางชีวภาพ (Biologic Theories) เป็นการอธิบายการเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุที่ได้รับอิทธิพลจากภายในและภายนอก เป็นกระบวนการที่ควบคุมไม่ได้ที่เกิดขึ้นตลอดเวลา ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์และเนื้อเยื่อของร่างกาย

2. ทฤษฎีทางจิตสังคม (Psychosocial Theories) เป็นการเปลี่ยนแปลงทางสังคม การทำหน้าที่ด้านสติปัญญา อารมณ์ ความรู้สึกและการปรับตัวต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นตลอดกระบวนการสูงอายุ โดยเชื่อว่าความสูงอายุป็นปฏิสัมพันธ์ระหว่างคน ใจและสิ่งแวดล้อม

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและทางช่องปากของผู้สูงอายุ

เมื่อเข้าสู่วัยสูงอายุร่างกายจะมีการเปลี่ยนแปลงไปทางเสื่อมมากกว่าด้านการเจริญเติบโต เมื่ออายุมากขึ้นเซลล์ต่างๆในร่างกายก็จะทำงานลดลงและจะลดลงถึงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับวัยผู้ใหญ่ (Fretwell, 1993) ขนาดของเซลล์จะใหญ่ขึ้น เพราะมีการสะสมของไขมัน แคลเซียมสลายมากขึ้น ทำให้กระดูกผุง่าย การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและสรีรวิทยาสามารถแบ่งได้ตามระบบต่างๆ ดังนี้

1. ระบบผิวหนัง (Integumentary) ผิวหนังจะบาง ยืดหยุ่นลดลง ความเหนียวของผิวหนังเพิ่มขึ้น เซลล์ผิวหนังมีจำนวนลดลง เซลล์ที่เหลือเจริญช้าลง อัตราการสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นมามีผลลดลงถึงร้อยละ 50 จึงทำให้การหายของแผลช้าลง นอกจากนี้ผลจากแสงแดดทำให้ผิวหนังแห้งและเกิดรอยย่น (Lamster, Asadourian, Del Carmen, & Friedman, 2016)

2. ระบบประสาทและประสาทสัมผัส (Nervous system and special sense) เซลล์สมอง เซลล์ประสาท ขนาดสมองลดลง อีกทั้งประสิทธิภาพการทำงานของสมองและประสาทอัตโนมัติลดลง ความเร็วในการส่งสัญญาณประสาทลดลงทั้ง ประสาทสั่งการ (motor nerve) และประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve) เป็นเหตุให้ความไวและการตอบสนองของความรู้สึกต่อปฏิกิริยาต่างๆได้ช้า การเคลื่อนไหวและความคิดเชิงซ้ำ จนทำให้ข้อวัวยะที่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวทำงานไม่สัมพันธ์กัน สารสื่อสัญญาณประสาท (neurotransmitter) ในผู้สูงอายุจะเปลี่ยนแปลง ทำให้ส่งผลต่อบริเวณจำเพาะของสมอง (Lamster et al., 2016) เช่น ระดับของนอร์อิพิเนพริน (norepinephrine) ในก้านสมองลดลง เป็นสาเหตุให้เกิดโรคซึมเศร้าในผู้สูงอายุ นอกจากนี้การได้ยินของผู้สูงอายุจะลดลง

เพราะความเสื่อมของอวัยวะของประสาทหูชั้นในและเส้นประสาทหูชั้นใน (auditory nerve) (Wilaiwan Thongcharoen et al., 2015)

3. ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal system) มวลกล้ามเนื้อในผู้สูงอายุจะลดลง มีความสัมพันธ์กับระดับของฮอร์โมน เช่น เทสโทสเตอโรน (Testosterone) เอสโตรเจน (Estrogen) และโกรทฮอร์โมน (Growth Hormone) (Lamster et al., 2016) อายุที่มากขึ้นจำนวนเส้นใยของกล้ามเนื้อลดลง จะมีเนื้อเยื่อพังผืด ไขมันและคอลลาเจนเข้ามาแทนที่มากขึ้น อัตราความเสื่อมของกระดูกจะมากกว่าสร้าง บริเวณข้อจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งรูปร่างและส่วนประกอบ ข้อใหญ่ขึ้น กระดูกอ่อนบริเวณต่างๆบางลง น้ำไขข้อลดลงเป็นเหตุทำให้เกิดการอักเสบและมีอาการปวดตามข้อในผู้สูงอายุ

4. ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular system) เมื่ออายุมากขึ้น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะเริ่มตาย ทำให้จำนวนเซลล์ลดลง มีพังผืดและไขมันเข้ามาแทรกแทน เป็นเหตุทำให้เกิดโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ นอกจากนี้ลิ้นหัวใจยังหนาตัวขึ้นและเสียความยืดหยุ่นไป ทำให้ลิ้นหัวใจบาง ลิ้นตีบ การทำงานของระบบนำกระแสประสาทในหัวใจช้าลงและหลอดเลือดแดงทั่วร่างกายจะหนาตัวจากการสะสมของไขมันตามผนังและเสียความยืดหยุ่นไป ทำให้เกิดโรคความดันสูงและโรคหลอดเลือดหัวใจ (วีรศักดิ์ เมืองไพศาล, 2559)

5. ระบบทางเดินหายใจ (Respiratory system) หลอดลมและปอดมีขนาดใหญ่ขึ้น ความยืดหยุ่นของเนื้อปอดลดลง ความแข็งแรงและกำลังการหดตัวของกล้ามเนื้อที่ช่วยในการหายใจเข้าและออกลดลง (Wilaiwan Thongcharoen et al., 2015) เซลล์เยื่อปอดบางทางเดินหายใจลดลง ทำให้ทั้งการสร้างเมือกดักจับเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมและการพัดโบกสิ่งแปลกปลอมได้ลดลง จึงมีโอกาสติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจได้ง่าย (วีรศักดิ์ เมืองไพศาล, 2559)

6. ระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ (Genitourinary system) ไตจะทำหน้าที่ในการคัดกรองของเสียจากร่างกาย ในผู้สูงอายุการกรองของเสียและการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงไตลดลง ซึ่งทำให้ผู้สูงอายุเกิดการไตวายได้ง่ายกว่าวัยหนุ่มสาว มักจะเกิดการคั่งค้างของยาในร่างกาย เพราะร่างกายขับยาได้น้อยลง ผู้สูงอายุเพศชายมักจะมีต่อมลูกหมากโตทำให้ปัสสาวะลำบากขึ้น อัณฑะเหี่ยวผลิต่อสุจิได้ลดลงและเพศหญิงรังไข่จะฝ่อลง เยื่อช่องคลอดบางลง กล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานหย่อนตัว ทำให้กระบังลมหย่อนกลับปัสสาวะไม่ได้

7. ระบบต่อมไร้ท่อ (Endocrine system) ต่อมไทรอยด์จะมีการฝ่อลงและมีพังผืดมากขึ้น การไหลเวียนเลือดที่ต่อมใต้สมองลดลง การผลิตฮอร์โมนต่างๆลดลง ทำให้อัตราฮอร์โมนไทรอยด์เปลี่ยนแปลง มีโอกาสเกิดการอักเสบของต่อมไทรอยด์จากภูมิคุ้มกันได้ง่ายขึ้น เพศหญิงจะมีฮอร์โมนลดลง ทำให้อวัยวะสืบพันธุ์และเต้านมเหี่ยวลง กระดูกบางและพรุน มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดตีบสูงขึ้น ส่วนในเพศชายจะค่อยๆมีการหลั่งฮอร์โมนที่ลดลง ทำให้เกิดอาการต่างๆ เช่น ความต้องการ

ทางเพศลดลง อวัยวะเพศไม่แข็งตัว (Wilaiwan Thongcharoen et al., 2015; วีรศักดิ์ เมืองไพศาล, 2559)

8. ระบบทางเดินอาหาร (Digestive system) ผนังช่องปากของผู้สูงอายุจะฝ่อ ต่อมรับรสลดลง ฟันโยกคลอน เคลือบฟันบางลง แดงง่าย ฟันผุง่าย น้ำลายลดลง ทำให้ผู้สูงอายุปากแห้ง คอแห้ง รับรสชาติไม่ดี เคี้ยวอาหารลำบาก ทำให้ความอยากอาหารลดลง รวมถึงกระเพาะอาหารจะทำงานได้ช้าลง อิ่มง่าย ท้องอืดและเฟ้อ เกิดแผลในกระเพาะอาหาร ตับทำงานได้น้อยลง ส่งผลทำให้ไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้น (Wilaiwan Thongcharoen et al., 2015; วีรศักดิ์ เมืองไพศาล, 2559)

9. ระบบภูมิคุ้มกัน (Immunity system) ภูมิคุ้มกันของผู้สูงอายุจะต่ำลง ความสามารถในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมลดลง ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายและมีความรุนแรง เชื้อโรคต่างๆที่มีอยู่จะกำเริบได้ง่าย (วีรศักดิ์ เมืองไพศาล, 2559)

10. ต่อม้ำลายและน้ำลาย (salivary gland and saliva) โดยต่อม้ำลายมีหน้าที่ในการผลิตน้ำลายเพื่อให้การรักษาสุขภาพเยื่อช่องปากและให้ความชุ่มชื้น ป้องกันเชื้อโรคและช่วยในเรื่องการเคี้ยวและรับรสชาติของอาหาร พบว่าผู้สูงอายุจะมีอัตราการหลั่งน้ำลายที่ลดลง (Nagler & Hershkovich, 2005) และองค์ประกอบเช่นโปรตีน IgA และ IgM จะลดลงตามอายุทำให้ภูมิคุ้มกันในช่องปากลดลง (Challacombe, Percival, & Marsh, 1995) จึงส่งผลทำให้ผู้สูงอายุมักจะมีอาการปากแห้ง (Al-Drees, 2010) นอกจากนี้ผู้สูงอายุมักจะได้รับผลกระทบจากยาที่รับประทาน ทำให้ยังมีการหลั่งน้ำลายที่ลดลง (Lamster et al., 2016)

11. ลิ้นและการรับรส (Tongue and Gustation) จะมีบทบาทสำคัญในการบดเคี้ยวอาหาร โดยการเคลื่อนไหวของลิ้นถือเป็นทักษะที่จำเป็นในการรับประทานและการเคลื่อนไหวของลิ้นมักจะทำงานได้ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น (Fucile et al., 1998) นอกจากนี้ประสาทสัมผัสของการรับรสจะเปลี่ยนแปลงโดยเฉพาะการรับรสเค็มและรสขม ซึ่งผลของการเปลี่ยนแปลงทางสรีระเหล่านี้จะส่งผลมากต่อความอยากรับประทานอาหารและก่อให้เกิดภาวะทุพโภชนาการได้ในผู้สูงอายุ (Winkler, Garg, Mekayarajjanonh, Bakaeen, & Khan, 1999)

12. ฟันและอวัยวะปริทันต์ (Tooth and Periodontal) ในผู้สูงอายุมักพบว่าลักษณะของฟันจะเปลี่ยนแปลงไป โดยจะมีสีเหลืองมากขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงความหนาของส่วนประกอบเนื้อฟันและเคลือบฟัน ลักษณะฟันของผู้สูงอายุส่วนใหญ่มักมีการสึกกร่อน รูปร่างฟันเปลี่ยนแปลง อีกทั้งเส้นประสาทที่เลี้ยงตัวฟันลดลง จึงทำให้การรับรู้ความเจ็บปวดและการป้องกันสิ่งอันตรายลดลง (Gonsalves, Wrightson, & Henry, 2008) มีเหงือกกรันและบางลงรวมถึงเอ็นยึดปริทันต์ลดลง มีการละลายของกระดูกเบ้าฟัน ส่งผลทำให้รูปร่างฟันเปลี่ยนแปลง (Mckenna & Burke, 2010) ผลกระทบที่สำคัญในผู้สูงอายุคือ การที่สูญเสียอวัยวะปริทันต์และเกิดรากฟันเผยผิง ส่งผลให้เกิดการลุ่ที่บริเวณ

รากฟันซึ่งมีความซุกเพิ่มขึ้นในวัยที่สูงขึ้นและโรคปริทันต์จะมีความซุกเพิ่มขึ้นตามอายุตั้งแต่ 30-80 ปี (Lamster et al., 2016)

13. เยื่อช่องปาก (Oral mucosa) เยื่อช่องปากในผู้สูงอายุจะมีลักษณะเยื่อผิวในช่องปาก (oral epithelium) ที่บางลง มีหลอดเลือดมาเลี้ยง (Vascularity) ลดลง มีการสร้างเคอราตินลดลง เนื้อเยื่อมีความยืดหยุ่นลดลง (Lamster et al., 2016) เยื่อช่องปากของผู้สูงอายุจึงแห้งและบาง ทำให้มีความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บในช่องปาก (Gonsalves et al., 2008) และทำให้แผลในช่องปากหายช้าลง (Lamster et al., 2016)

โรคมะเร็งในผู้สูงอายุ

โรคมะเร็ง คือโรคที่มีความผิดปกติของเซลล์ในอวัยวะต่างๆของร่างกาย โดยเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของเซลล์ ก่อให้เกิดเป็นเซลล์มะเร็งที่มีการเจริญเติบโตโดยไม่อยู่ภายใต้การควบคุมที่เหมาะสม มะเร็งอาจมีความแตกต่างได้มากมายตามตำแหน่งของอวัยวะที่เป็นจุดกำเนิดของมะเร็งและชนิดของเนื้อเยื่อที่อยู่ภายในอวัยวะนั้นๆ กลุ่มวัยที่มีความเสี่ยงที่เกิดโรคมะเร็งคือวัยผู้สูงอายุซึ่งเป็นวัยที่สะสมความเสี่ยงมายาวนาน (Wichian Srimuninnimit, Virote Sriuranpong, & Sudsawat Laohavinij, 2009) จากสถานการณ์ปัจจุบันผู้สูงอายุทั่วโลกมีมากกว่าร้อยละ 50 ที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งและจะเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง ปัจจุบันอุบัติการณ์เกิดมะเร็งในผู้สูงอายุจะสูงมากในประเทศที่พัฒนาแล้ว และยังพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่รวมถึงการเสียชีวิตที่มากขึ้นในประเทศที่กำลังพัฒนา เช่น จีน อินเดียและแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สำหรับประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น ออสเตรเลีย สหรัฐอเมริกา นิวซีแลนด์ พบอัตราการเสียชีวิตของผู้สูงอายุด้วยโรคมะเร็งทุกประเภทอยู่ระหว่าง 0.4-0.6 ซึ่งหมายความว่าผู้สูงอายุที่เป็นมะเร็ง 100 คนจะเสียชีวิต 40-60 คน และจะมีเพิ่มสูงขึ้นเป็น 0.8-1 ในแถบทวีปแอฟริกา (Soto-Perez-de-Celis et al., 2017) สำหรับประเทศไทย โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตระดับต้นๆของประชากรไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 เป็นต้นมาจนถึงปัจจุบัน จากรายงานข้อมูลมรณะบัตรสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ปลัดกระทรวงสาธารณสุข พบว่าจำนวนการตายด้วยโรคมะเร็งของผู้ป่วยอายุ 30-70 ปีมีจำนวนผู้เสียชีวิตเพิ่มขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555-2557 จำนวน 43,829 45,892 47,086 คน ตามลำดับ (ศรีเพ็ญ สวัสดิมงคล, 2559) จากสถานการณ์ความรุนแรงของโรคมะเร็งทำให้มีการวิจัยอย่างแพร่หลายเกี่ยวกับโรคมะเร็ง จึงทำให้เกิดความก้าวหน้าทางวิทยาการ การรักษาโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นมาก แต่เดิมนั้นการรักษาโรคมะเร็งจะเน้นไปที่การทำลายเซลล์มะเร็งให้หมดไป แต่ผู้ป่วยเองจำเป็นต้องอดทนกับอาการข้างเคียงต่างๆที่ส่งผลต่อร่างกายของผู้ป่วย จนพัฒนามาสู่การรักษาอย่างเป็นระบบในปัจจุบัน นอกจากการรักษาหลัก (primary treatment) คือการกำจัดเซลล์มะเร็งแล้ว ยังมีการรักษาเสริม (adjuvant therapy) เพิ่มเข้ามาอีกด้วย เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งที่คาดว่าจะ

หลงเหลืออยู่ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุดและยังมีการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) ร่วมด้วย เพื่อแก้ไขหรือจัดการกับความทุกข์ และความไม่สบายของตัวผู้ป่วยเอง ให้ผู้ป่วยมะเร็งสามารถต่อสู้กับโรคและความเจ็บป่วย โดยคำนึงถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นสำคัญ (วันดี โຕสุขศรี, 2561) โดยในปัจจุบันมีวิธีการรักษาโรคมะเร็งมาตรฐาน (Standard treatment cancer) อยู่ด้วยกัน 3 วิธี ได้แก่ การผ่าตัด (surgery) รังสีรักษา (radiation therapy) และเคมีบำบัด (chemotherapy) หรือฮอร์โมนบำบัด (hormonal therapy) โดยการผ่าตัดนั้นจะทำเพื่อกำจัดก้อนเนื้อมะเร็งออกจากร่างกายของผู้ป่วยที่มีลักษณะเป็นก้อน (solid tumor) ส่วนรังสีรักษาจะเป็นการใช้สารกัมมันตภาพรังสีทำลายเซลล์มะเร็ง ในขณะที่การใช้ยาเคมีบำบัดนั้นจะเป็นการใช้ยาเข้าไปทำลายเซลล์มะเร็งที่มีคุณสมบัติในการแบ่งตัวเร็วที่อยู่ในร่างกาย วิธีการเลือกการรักษานั้นจะขึ้นอยู่กับความเหมาะสมของตัวผู้ป่วยเอง แพทย์จะเป็นผู้พิจารณาวิธีการรักษาจากหลายปัจจัย ได้แก่ การตอบสนองของโรคต่อการรักษา ระยะของโรคมะเร็ง สภาวะทางสุขภาพของผู้ป่วย ซึ่งในปัจจุบันมักจะใช้การรักษาหลายวิธีควบคู่กันไป ผลจากการศึกษางานวิจัยในโครงการวิจัยขนาดใหญ่ (large-scale research) ในสหรัฐอเมริกาสรุปว่า การใช้หลายวิธีรักษาร่วมกัน (combined different types of therapy) ระหว่างยาเคมีบำบัดและฮอร์โมนในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลาม (metastatic prostatic cancer) และระหว่างเคมีบำบัดกับรังสีรักษาในผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิดไม่ร้ายแรง ได้แก่ Low grade Glioma ทำให้เพิ่มระยะรอดชีวิตในระยะ 5 ปีในผู้ป่วยเนื้องอกสมองกลุ่มนี้ อย่างมีนัยสำคัญ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา จัดเป็นการรักษาที่สำคัญและปัจจุบันก็ได้พัฒนาไปเป็นอย่างมาก เช่น ด้านรังสีรักษามีการใช้เทคโนโลยีภาพนำร่อง (Image-Guided Radiotherapy: IGRT) ทำให้สามารถกำหนดตำแหน่งก้อนมะเร็งเพื่อให้การฉายรังสีแม่นยำขึ้น (วันดี โຕสุขศรี, 2561) ส่วนด้านยาเคมีบำบัดก็ได้มีการพัฒนาสูตรยาใหม่ๆ โดยเฉพาะการใช้ยาเคมีบำบัดมุ่งเป้า (targeted chemotherapy) ที่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งในกระบวนการแบ่งเซลล์อย่างเจาะจงมากขึ้น ทำให้ประสิทธิภาพดีขึ้น (Mock et al., 2005) ส่งผลให้การรักษาแบบควบคู่ในปัจจุบันมีประสิทธิภาพที่ดียิ่งขึ้นไปอีกขั้น

ยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) เป็นหนึ่งในการรักษาหลักของโรคมะเร็งเป็นการใช้สารเคมีหลายชนิดที่ออกฤทธิ์ต้านหรือทำลายเซลล์มะเร็ง โดยมีเป้าหมายสำคัญคือเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเร็ว และต่อเนื่อง มีทั้งรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำและรับประทาน ยาเคมีบำบัดจะออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งหลายรูปแบบ ทำให้เซลล์ไม่สามารถแบ่งตัวต่อไปและตายในที่สุด ดังนั้นจึงส่งผลต่อเซลล์ของร่างกายบางชนิดที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น เซลล์เยื่อต่างๆ เส้นผม ขน เล็บ เป็นต้น ยาเคมีบำบัดแตกต่างจากยาต้านมะเร็งกลุ่มอื่น ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ไปขัดขวางกระบวนการ

แบ่งเซลล์ในระยะต่างๆโดยตรง ขณะที่ยาต้านมะเร็งอื่น เช่น ยาต้านฮอร์โมน ออกฤทธิ์ด้านการสร้างหรือการใช้ฮอร์โมนในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ยาต้านมะเร็งแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) อาจออกฤทธิ์ด้านการทำงานของโปรตีนในเซลล์มะเร็งแล้วจึงมีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในภายหลัง วิธีการให้ยาเคมีบำบัดแบ่งการให้หลายลักษณะ ตั้งแต่การให้ระยะแรก (Primary chemotherapy) เช่น ให้ก่อนผ่าตัดหรือรังสีรักษาหรือเรียกว่า Neo-adjuvant chemotherapy หรืออาจเป็นการให้การรักษาเสริม เรียกว่า Adjuvant chemotherapy เพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง (Brandi et al., 2013) การให้ร่วมกันทั้งรังสีรักษาและยาเคมีบำบัดเรียกว่า Concurrent chemoradiation

บทบาทของยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง

1. รักษาโรคมะเร็ง (cure) (Toscano et al., 2009)

การรักษาวิธีเดียว (Single-treatment modality) คือการใช้ยาเคมีบำบัดในการทำลายเซลล์มะเร็ง รวมถึงยามุ่งเป้า (targeted therapy) เป็นการทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง ซึ่งจะเกิดผลแทรกซ้อนต่อเซลล์ปกติที่น้อยที่สุด

การรักษาแบบผสมผสาน (Combine-treatment modality) คือการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการรักษาอื่นเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงขึ้น เช่นการใช้ยาเคมีบำบัดในการลดขนาดก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ ให้มีขนาดเล็กลงก่อนที่จะผ่าตัดที่เป็นการรักษาหลัก (Neoadjuvant chemotherapy) และการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังจากทำการรักษาหลัก (Adjuvant chemotherapy) เพื่อทำให้โอกาสหายขาดมีมากขึ้นรวมถึงการรักษาด้วยรังสีรักษาและยาเคมีบำบัด เรียกว่า Concurrent chemoradiation

2. ควบคุมโรคมะเร็ง (Control) (Toscano et al., 2009)

การใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อควบคุมโรคมะเร็ง ใช้กรณีผลการรักษาไม่สามารถรักษาให้หายขาด จึงมีเป้าหมายการใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อยืดระยะเวลาของการดำเนินโรคเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

3. ประคับประคอง (Palliation) (Toscano et al., 2009)

การใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดอาการที่เกิดจากก้อนมะเร็ง ส่งเสริมคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น ในกรณีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมโรคได้ โดยขนาดยาเคมีบำบัดที่ได้จะไม่เท่ากับการรักษาแบบหวังผลให้หายขาด

ประเภทของยาเคมีบำบัด

แบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มตามหลักการออกฤทธิ์ของยาที่จำเพาะ ต่อวงจรชีวิตของเซลล์ได้ดังนี้ (Toscano et al., 2009; วันดี โตสุขศรี, 2561; อิมใจ ชิตาพนารักษ์, 2557)

1. Phase specific drugs คือกลุ่มยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์ในช่วงระยะใดระยะหนึ่งของวงจรชีวิตเท่านั้น เช่น ยากลุ่ม Plant Alkaloid ที่มีการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส (mitotic phase, M phase) มักใช้ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกินและชนิดนอนฮอดจกิน (Hodgkin's and non-hodgkin lymphoma)

2. Cell cycle specific drug คือกลุ่มยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ได้ติดกับทุกระยะในวงจรชีวิตของเซลล์ แต่ไม่มีผลต่อเซลล์ที่ไม่ได้อยู่ในวงจรชีวิตของเซลล์ (G0) เช่น Alkylating agents ได้แก่ cyclophosphamide, melphalan เป็นต้น และยาในกลุ่มยาปฏิชีวนะ ได้แก่ doxorubicin, actinomycin-d เป็นต้น ซึ่งยากลุ่มนี้จะมีเฉพาะน้อยกว่ากลุ่ม Phase specific drugs

3. Cell cycle non-specific drugs คือกลุ่มยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ได้ไม่ว่าเซลล์จะอยู่ในวงจรชีวิตหรืออยู่ในระยะพัก ได้แก่ Alkylating agents ในกลุ่ม Nitrosoureas เช่น carmustine, lomustine เป็นต้น

แบ่งตามชนิดของยาเคมีบำบัดเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

1. Alkylating Agent ยาที่ใช้บ่อยในกลุ่มนี้คือ mechlorethamine, cyclophosphamide, chlorambucil, ifosfamide, procarbazine, cisplatin และ oxaliplatin โดยยาจะไปทำปฏิกิริยากับ DNA (Deoxyribonucleic acid) ทำให้เกิดการจับคู่ผิดของโมเลกุลใน DNA คือ guanine จะจับคู่กับ cytosine แทนที่จะเป็น thymine เป็นผลทำให้รหัสบนยีนผิดปกติและจะทำให้เกิดผลข้างเคียงได้แก่ กดการสร้างเม็ดเลือดขาวไขกระดูก ผลต่อระบบทางเดินอาหารทำให้ท้องเสีย เบื่ออาหาร เกิดแผลในปาก

2. Antimetabolites ยาที่ใช้บ่อยในกลุ่มนี้คือ purine antagonists, pyrimidine antagonists และ folate antagonists เช่น 6-mercaptopurine, 5-fluorouracil, gemcitabine และ methotrexate โดยยาจะเข้าไปขัดขวางขบวนการ การสร้าง folate, purine, pyrimidine ซึ่งจำเป็นในการสร้าง DNA และ RNA ยาชนิดนี้จะไปออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อวงจรชีวิตของเซลล์ที่ระยะ S โดยไปยับยั้ง DNA polymerase ทำให้ไม่สามารถสร้าง DNA และ RNA ได้ ทำให้การเจริญเติบโตและการแบ่งเซลล์ลดลงและจะทำให้เกิดผลข้างเคียงได้แก่ ระบายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร กดไขกระดูก เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดลดลง อากาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปากเป็นแผล ลิ้นอักเสบ

3. Anti-tumor Antibiotics ยาที่ใช้บ่อยในกลุ่มนี้คือ doxorubicin, mitoxantrone และ bleomycin โดยยาทำให้สาย DNA มีการเรียงลำดับเบสในสายผิดปกติทำให้ขาดเป็นท่อนๆและทำให้เกิด free radical ที่เป็นพิษต่อเซลล์ทำให้เซลล์ตายและจะทำให้เกิดผลข้างเคียงได้แก่ เกิด Cardiomyopathy มีผลทั้งพิษเฉียบพลันและเรื้อรัง กดไขกระดูก การให้ยา Bleomycin ครั้งแรกๆ ต้องระมัดระวังเพราะมีโอกาสแพ้ยาอย่างรุนแรงและเสียชีวิตได้และยังมีพิษต่อปอดด้วย

4. Steroid and Hormonal Agents ยาที่ใช้บ่อยในกลุ่มนี้คือ estrogen-dependent โดยฮอร์โมนแต่ละอย่างจะให้ผลต่อต้านมะเร็งที่ค่อนข้างเฉพาะเจาะจง ทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์เปลี่ยนแปลงในการสังเคราะห์ RNA และ Protein receptor หรือยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอื่นๆ ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้แก่ มีการบวม ระดับแคลเซียมในเลือดสูง ความต้องการทางเพศลดลง

ภาวะแทรกซ้อนของยาเคมีบำบัดต่อระบบในร่างกาย

ฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดนอกจากทำลายเซลล์มะเร็งแล้ว ยังมีผลต่อเนื้อเยื่อปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูกและเยื่อต่างๆรวมถึงระบบทางเดินอาหาร (เพลินพิศ ธรรมนิภา, 2558) ผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ได้แก่

1. การกดไขกระดูก (bone marrow toxicity) ทำให้การสร้างไขกระดูกมีการเปลี่ยนแปลง เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวและเม็ดเลือดแดงลดน้อยลง ส่งผลให้ผู้ป่วยอ่อนเพลีย เลือดออกง่ายและติดเชื้อ

2. พิษต่อทางเดินอาหาร (gastrointestinal toxicity) เป็นผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดที่พบได้บ่อย เนื่องจากเซลล์เยื่อเป็นเซลล์ที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์เยื่อช่องปาก มีอาการปากแห้ง ปวดในช่องปากและคอ กลืนลำบาก ฟันผุ รับประทานอาหารได้น้อยลงและการที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำทำให้ทางเดินอาหารติดเชื้อจากแบคทีเรียและเชื้อราได้ นอกจากนี้ยังทำให้เซลล์เยื่อผิวของลิ้นถูกทำลาย ส่งผลต่อการรับรสขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผลข้างเคียงที่อาจพบได้อีก เช่น ท้องผูก ท้องเดิน ช่องปากอักเสบเป็นแผลหรือกระเพาะลำไส้อักเสบเป็นแผล

3. ผมร่วง (alopecia) เกิดจากการทำลายรากผม ซึ่งมีการแบ่งตัวของเซลล์ตามปกติและจะงอกใหม่หลังจากที่หยุดรับยาเคมีบำบัดประมาณ 2-3 เดือน

4. พิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) จะทำให้มีอาการชาหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด อาการชาอาจเพิ่มขึ้นและหายช้า แม้ว่าผู้ป่วยจะหยุดรับยาเคมีบำบัดไปหลายเดือน

5. พิษต่อผิวหนัง (skin toxicity) ผิวหนังมีผื่นขึ้น อักเสบ สีผิวคล้ำหรือไวต่อแสงมากขึ้นและทำให้เล็บคล้ำหรือเปราะ แตก หัก ง่ายขึ้น บางครั้งการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำอาจมีการรั่วซึมออกจากหลอดเลือดไปสู่เนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ ทำให้ผิวหนังเริ่มบวมเจ็บ รู้สึกปวดแสบปวดร้อนบริเวณที่ได้รับยาเคมีบำบัดและอาจจะลุกลามไปจนถึงชั้นเนื้อเยื่อตาย

6. พิษต่อระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary toxicity) ส่งผลต่อไต หรืออาจทำให้เนื้อไตตายและอาจทำให้กระเพาะปัสสาวะอักเสบหรือมีเลือดออกได้

7. พิษอื่นๆ เช่น พิษต่อหัวใจ (cardiac toxicity) ปอดมีพังผืด (pulmonary fibrosis) ภาวะขาดประจำเดือน (amenorrhea) การเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว (secondary acute leukemia) และการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity) (เพลินพิศ ธรรมนิภา, 2558; เอมอร์ สุวรรณพิวัฒน์ 2556)

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (oral mucositis)

การอักเสบของเยื่อผิวช่องปากมีอาการ บวม แดง เกิดแผลภายในช่องปากและก่อให้เกิดความเจ็บปวดในช่องปาก เป็นผลมาจากการรักษาโรคมะเร็ง (Al-Ansari et al., 2015; Raber-Durlacher et al., 2010) มักจะเกิดบริเวณเนื้อเยื่อผิวที่ไม่มีคีราตินไนซด์ (Non-keratinized) ผลของยาเคมีบำบัดจะทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ได้แก่ เยื่อผิวกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa) ด้านข้างลิ้น (tongue) พื้นช่องปาก (floor of mouth) เพดานอ่อน (soft palate) และริมฝีปาก (lips) (McCarthy, Awde, Ghandi, Vincent, & Kocha, 1998; Scully, Epstein, & Sonis, 2004) ในส่วนของบริเวณเพดานปากและเหงือกมักจะไวต่อยาเคมีบำบัดน้อยกว่าบริเวณอื่น โดยภาวะนี้จะก่อให้เกิดความเจ็บปวด การกลืนลำบาก เป็นสาเหตุของความรู้สึกไม่สบาย ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ หรือพูดไม่ได้ นอกจากนี้การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดมักจะมีผลต่อการกดไขกระดูก ทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อจุลินทรีย์ในช่องปาก ยิ่งส่งผลให้มีการใช้ยาปฏิชีวนะที่มากขึ้นและการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนาน (Scully et al., 2006)

อุบัติการณ์และความชุก

ผู้ป่วยมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการฉายรังสี (radiotherapy) รักษา มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer) ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยสเต็มเซลล์ (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยากลุ่ม Melphalan และผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia) โดยจะมีการเกิดอย่างน้อยร้อยละ 75 ในส่วนของผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งเต้านม (breast cancer) พบได้มากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FAC (fluorouracil, Adriamycin and Cytosin) ส่วนในกลุ่มมะเร็งลำไส้ (colon cancer) พบได้เพียงร้อยละ 15 ถึง 20

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่เป็นผลมาจากรังสีรักษา (radiotherapy) มักจะเกิดขึ้นได้เกือบทั้งหมดในผู้ป่วยที่รักษา มะเร็งในช่องปาก (oral cancer) จะเกิดประมาณสองในสาม ของผู้ที่ได้รับการรักษา มะเร็งบริเวณคอหอยส่วนกล่องเสียง (hypopharynx) หรือกล่องเสียง (larynx) ปัจจัยเสี่ยงและความรุนแรงจะขึ้นอยู่กับปริมาณและบริเวณของรังสีที่ได้รับ รวมถึงแผนการรักษาของผู้ป่วยแต่ละคน หากมีการรักษาร่วมกันของการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด ยิ่งเป็นผลทำให้มีความชุกของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจะพบมากและมีความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัด ได้แก่ 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin, etoposide และ melphalan ซึ่งจะพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้บ่อยจากยา doxorubicin, vinblastine, Taxane และ methotrexate (Scully et al., 2006) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย

มะเร็งศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา fluorouracil และ cisplatin พบว่าเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบถึงร้อยละ 90 (Scully, Epstein, & Sonis, 2003) นอกจากนี้หากมีการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกันของยาเคมีบำบัดต่างชนิดกัน พบว่าโอกาสเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 40 เป็นร้อยละ 70 อย่างไรก็ตามภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจะพบมากถึงร้อยละ 75-99 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) (Scully et al., 2006) จากการศึกษาของ Joel J Napenas และคณะ (Napenas, Shetty, & Streckfus, 2007) พบว่าอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบขึ้นกับวิธีการรักษา โดยพบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริม (adjuvant chemotherapy) มีการเกิดร้อยละ 12 แต่หากใช้ยาเคมีบำบัดเป็นยาหลัก (primary chemotherapy) จะมีการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบถึงร้อยละ 37 และจะพบมากถึงร้อยละ 90-100 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ myeloablative chemotherapy

สาเหตุการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากวิธีการรักษามะเร็ง

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ มีสาเหตุหลักจากการรักษาโรคมะเร็งได้แก่ การฉายรังสี การใช้ยาเคมีบำบัด การใช้ร่วมกันของการรักษาด้วยรังสีและยาเคมีบำบัด รวมถึงการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีอื่นๆ (Villa & Sonis, 2015)

1. ยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) ทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ มีลักษณะเป็นรอยแดงเกิดขึ้นได้ภายใน 3-5 วันและจะพบแผลในช่วงวันที่ 6-14 หลังรับยาเคมีบำบัด ซึ่งระยะนี้จะพบอาการรุนแรง ส่งผลทำให้เกิดความไม่สบายในช่องปากมักจำเป็นต้องใช้ยาแก้ปวดและต้องเปลี่ยนชนิดอาหารที่รับประทาน หลังจากนั้นอาการจะบรรเทาลงและหายไป (Dodd, 2004; Moutasim & Tappuni, 2008; Scully et al., 2004; Scully et al., 2006) สามารถพบได้ตั้งแต่ในครั้งแรกที่รับยาเคมีบำบัดประมาณร้อยละ 20-40 และจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 70 ในการรับยาเคมีบำบัดในครั้งต่อไป (Al-Ansari et al., 2015; Shankar et al., 2017) และพบว่าวันที่ 7-14 หลังจากรับยาเคมีบำบัดผู้ป่วยมีระดับเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย (Mean leucocyte levels) ต่ำและเริ่มพบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ตั้งแต่วันที่ 7 จนถึงวันที่ 14 (Wymenga et al., 1997)

2. การฉายรังสี (Radiotherapy) บริเวณศีรษะและลำคอ พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยเริ่มมีอาการเจ็บในช่องปากหลังรับการฉายรังสีในสัปดาห์แรกและจะเกิดแผลขึ้นในสัปดาห์ที่ 2-3 มีอาการรุนแรงมากที่สุดในสัปดาห์ที่ 5-6 หลังฉายรังสี การฉายรังสีพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ประมาณร้อยละ 60 แต่หากมีการฉายรังสีร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดจะมีการเกิดได้ถึงร้อยละ 80 (Al-Ansari et al., 2015; Dodd, 2004; Shankar et al., 2017)

3. การปลูกถ่ายเม็ดเลือดจากเซลล์ต้นกำเนิด (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเกิดได้ร้อยละ 75-100 โดยจะเกิดขึ้นได้ภายใน

3-10 วัน อาการจะรุนแรงมากที่สุดในวันที่ 7-11 หลังจากรับการรักษาครั้งสุดท้ายและอาการจะลดลง ช่วง 2-3 สัปดาห์ (Al-Ansari et al., 2015; Dodd, 2004)

กลไกการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ยาเคมีบำบัดมีผลโดยตรงต่อภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ โดยยาเคมีบำบัดจะมีผลรบกวนการสร้างเอนไซม์และดีเอ็นเอ (DNA) ของเซลล์เยื่อช่องปากส่งผลให้เกิดการสร้างเซลล์ใหม่ลดลง ทำให้เซลล์เยื่อช่องปากฝ่อลีบและบางลง อักเสบเป็นแผลได้ (Al-Ansari et al., 2015) สามารถอธิบายกลไกการเกิดของเยื่อช่องปากอักเสบไว้ 5 ขั้นตอนดังนี้ (Al-Ansari et al., 2015; Raber-Durlacher et al., 2010; Sonis, 2004, 2009)

1. ระยะแรกเริ่ม (Initiation) เป็นระยะที่เซลล์เยื่อผิวชั้นเบซาล (basal epithelial cell) ชั้นใต้เยื่อเมือก (submucosal) เซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cell) ได้รับความเจ็บจากการทำลายดีเอ็นเอ (DNA) และนอนดีเอ็นเอ (Non-DNA) ทางตรงจากการได้รับรังสีและยาเคมีบำบัด โดยผ่านทางอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) และนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบี (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

2. ระยะที่กำหนดและถ่ายทอดยีน (Upregulation and message generation) ในระยะนี้หลังจากดีเอ็นเอ (DNA) ถูกทำลาย อนุมูลอิสระ (ROS) จะกระตุ้นนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบี (NF- κ B) นำไปสู่การสร้างสารอักเสบ (Proinflammatory cytokine) มากมาย เช่น สาร Interleukin-6 (IL6), Interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) และเกิดการกระตุ้น cyclooxygenase-2 ส่งผลให้เกิดการทำลายโมเลกุลและโปรตีนภายในเซลล์ นอกจากนี้อนุมูลอิสระ (ROS) ยังสามารถกระตุ้นสฟิงโกไมอีลิน (sphingomyelinase) และ ceramide synthase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญใน Ceramide pathway ทำให้เริ่มเกิดการสลายของไฟโบรเนกติน (Fibronectin) ทำให้เซลล์หลุดออกจากกัน นอกจากนี้แมคโครฟาจ (Macrophage) จะถูกกระตุ้นให้หลั่งเอนไซม์ (matrix metalloproteinase, MMPs) ซึ่งผลของกระบวนการเหล่านี้เป็นสาเหตุทำให้เนื้อเยื่อเกิดการบาดเจ็บและตาย

3. ระยะการขยายผลการอักเสบมากขึ้น (Amplification and signal) ระยะนี้มีการหลั่งสารอักเสบ (Proinflammatory cytokine) และทรานสคริปชันแฟคเตอร์ (transcription factor) ทำให้เนื้อเยื่อได้รับการบาดเจ็บและตาย เกิดการซึมผ่านได้ของหลอดเลือด (Vascular permeability) นอกจากนี้ยังมีกระบวนการเกิดการควบคุมแบบกระตุ้นย้อนกลับ (positive feedback) โดย tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) ทำให้เกิดการหลั่ง นิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบี (NF- κ B) เพิ่มมากขึ้น รวมถึงมีการเริ่มต้นกระตุ้น mitogen activated protein kinase ผลของโมเลกุลเหล่านี้ทำให้ระยะนี้มีการทำลายและการตายของเซลล์เยื่อมากขึ้น

4. ระยะของการเกิดแผลมากที่สุด (Ulceration) ระยะนี้เป็นแผลชัดเจน มีการสูญหายของ basement membrane protective barrier จะมีโอกาสติดเชื้อได้จากแบคทีเรียแกรมบวกและลบ โดยเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางช่องปากและเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดได้ แบคทีเรียจะกระตุ้นให้แมคโครฟาจ (Macrophage) สร้างสารอักเสบ (Proinflammatory cytokine) ได้แก่ tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL6) และ Interleukin-1 β (IL-1 β) เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เนื้อเยื่อถูกทำลายมากขึ้น

5. ระยะของการหายของแผล (Healing) ระยะนี้จะเริ่มด้วยการส่งสัญญาณจาก แมทริกซ์ที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular matrix) นำไปสู่การสร้างใหม่ของการเพิ่มจำนวน (epithelial proliferation) การย้าย (migration) การเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ของเยื่อบุผิว มีการกลับเป็นปกติของเม็ดเลือดรวมถึงการกลับมาใหม่ของเซลล์จลินทรีย์ประจำถิ่น

หลังจากระยะของการหายของแผล (healing phase) แล้วเยื่อบุผิวในช่องปากจะกลับมาเป็นปกติ อย่างไรก็ตามแม้ลักษณะของเนื้อเยื่อบุผิวจะมีรูปร่างปกติ แต่สภาพแวดล้อมและความแข็งแรงของเยื่อจะลดลง จึงเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเยื่อบุช่องปากอักเสบมากขึ้น หากได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีในครั้งต่อไป (Sonis, 2004)

การวินิจฉัยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการรับยาเคมีบำบัดมักพบได้บริเวณเนื้อเยื่อที่ไม่มีคีราตินไนซด์ (Non-keratinized) หรือบริเวณเนื้อเยื่อที่ขยับได้และในส่วนของการรับการฉายรังสีอาจพบบริเวณเพดานปาก (Palate) เพิ่มเข้ามาได้ นอกจากนี้ยังมีรอยโรคอื่นที่มีลักษณะคล้ายกับภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสและการติดเชื้อรา ซึ่งลักษณะทางคลินิกจะคล้ายกับภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ แต่การติดเชื้อจะเกิดบริเวณเนื้อเยื่อบุผิวคีราตินไนซด์ (keratinized) ได้แก่ เพดานปาก (Palate) เหงือก (Gingiva) รวมถึงบริเวณหลังลิ้น (dorsum of tongue) ซึ่งอาการเหล่านี้มักมาพร้อมกับอาการมีไข้ ดังนั้นควรที่จะมีการวินิจฉัยแยกชนิดของโรคให้ชัดเจน

ในปัจจุบันมีเครื่องมือในการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ใช้ในทางคลินิกและงานวิจัยหลายแบบดังนี้

1. เกณฑ์ประเมินระดับความเป็นพิษในช่องปากขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization's Oral Toxicity Scale) ปี ค.ศ.1979 (World Health Organization, 1979) จากผลสังเคราะห์งานวิจัยในผู้ป่วยมะเร็ง เช่น Maria (Maria et al., 2017) อ้างถึง (S. C. Chen et al., 2015; Cidon, 2017; Köstler et al., 2001; Libik et al., 2017; Spielberger et al., 2004) เป็นต้น กล่าวถึงเกณฑ์ทางคลินิกและภาวะเยื่อช่องปากอักเสบนี้แบ่งเป็น 5 ระดับ ได้แก่

0 หมายถึง เยื่อช่องปากปกติ (No oral mucositis)

1 หมายถึง มีอาการเจ็บในช่องปาก มีหรือไม่มีรอยแดง (Soreness \pm erythema)

2 หมายถึง เยื่อช่องปากมีรอยแดง มีแผลและสามารถกลืนอาหารปกติได้ (erythema, Ulcer; patient can swallow solid food)

3 หมายถึง เยื่อช่องปากมีแผลและมีรอยแดงขนาดใหญ่ และไม่สามารถกลืนอาหารปกติได้ (Ulcer with extensive erythema; patient cannot swallow food)

4 หมายถึง แผลเยื่อช่องปากขยายขนาดใหญ่และไม่สามารถรับประทานอาหารทุกชนิด (Mucositis to the extent that alimentation is not possible)

ใช้เพื่อประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในงานวิจัยทางคลินิกได้อย่างครอบคลุมและมีประสิทธิภาพ (Quinn et al., 2008) ข้อดีคือใช้งานง่ายและรวดเร็ว ระดับความรุนแรงจะถูกประเมินจากผู้เชี่ยวชาญ (objective) และการรายงานจากผู้ป่วย (Subjective) (Lalla, Sonis, & Peterson, 2008)

2. แบบประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0 เป็นการประเมินการเปลี่ยนแปลงของอาการแสดงที่เกิดขึ้นของเยื่อช่องปาก โดยมีเกณฑ์แบ่งออกเป็น 0-5 ดังนี้ (US Department of Health and Human Services, 2018)

1 หมายถึง ไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย ไม่ต้องการการรักษา (Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated)

2 หมายถึง เจ็บปานกลาง หรือมีแผลแต่ไม่เป็นอุปสรรคต่อการรับประทานอาหาร มีการปรับเปลี่ยนอาหาร (Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated)

3 หมายถึง เจ็บรุนแรง ไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากได้ (Severe pain; interfering with oral intake)

4 หมายถึง มีผลคุกคามต่อชีวิต จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน (Life-threatening consequences; urgent intervention indicated)

5 หมายถึง เสียชีวิต (Death)

3. แบบประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) ของ Sonis และคณะ ในปี ค.ศ. 1999 จะเป็นการประเมินในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดและฉายรังสี โดยดัดแปลงมาจาก World Health Organize (WHO) และ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) และมีค่าสัมประสิทธิ์ความสอดคล้องเท่ากับ 0.86 เครื่องมือชนิดนี้แม้ว่ามีการหาค่าความน่าเชื่อถือ (reliability) และค่าความถูกต้อง (validity) มาแล้วแต่ข้อเสียคือ เหมาะสำหรับที่จะใช้โดยผู้ที่มีความชำนาญหรือมีประสบการณ์และใช้เวลาในการประเมินมากกว่าของ

องค์การอนามัยโลก (WHO) และ NCI-CTC (Sonis et al., 2004) ซึ่งประกอบไปด้วย 2 ส่วน ได้แก่ (ระดับเพชร กล้าทางถูก, 2556)

การประเมินขนาดของแผลในช่องปาก 9 ตำแหน่ง ได้แก่ ริมฝีปากด้านบน/ล่าง กระพุ้งแก้ม ด้านขวา/ซ้าย ข้างลิ้นด้านขวา/ซ้าย เพดานอ่อน เพดานแข็งและพื้นช่องปาก จะมีเกณฑ์การแบ่งคะแนนความรุนแรงออกเป็น 0-3 ดังนี้

0 หมายถึง ไม่มีแผลในช่องปาก

1 หมายถึง มีแผลในช่องปากขนาดรวมกันน้อยกว่า 1 cm^2

2 หมายถึง มีแผลในช่องปากขนาดรวมกันกว้างประมาณ $1-3 \text{ cm}^2$

3 หมายถึง มีแผลในช่องปากขนาดรวมกันมากกว่า 3 cm^2

การประเมินความรุนแรงของอาการบวมแดงในช่องปาก 9 ตำแหน่ง ได้แก่ ริมฝีปากด้านบน/ล่าง กระพุ้งแก้มด้านขวา/ซ้าย ข้างลิ้นด้านขวา/ซ้าย เพดานอ่อน เพดานแข็งและพื้นช่องปาก มีเกณฑ์การแบ่งคะแนนความรุนแรงออกเป็น 0-2 ดังนี้

0 หมายถึง ไม่มีอาการบวมแดงในช่องปาก

1 หมายถึง มีอาการบวมแดงในช่องปากแต่ไม่รุนแรง

2 หมายถึง มีอาการบวมแดงในช่องปากอย่างรุนแรง

รวมผลการประเมินระดับความรุนแรงทั้ง 2 ด้านใน 9 ตำแหน่ง และนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยใช้สูตร

$$\text{Mean mucositis} = 2.5 [(\sum u_i / 3n_u) + (\sum e_i / 2n_e)]$$

โดย u_i คือ ระดับขนาดของแผลในช่องปากตำแหน่งที่ i

e_i คือ ระดับความรุนแรงของอาการบวมแดงในช่องปากตำแหน่งที่ i

n_u คือ จำนวนตำแหน่งที่ประเมินแผลในช่องปาก

n_e คือ จำนวนตำแหน่งที่ประเมินอาการบวมแดงในช่องปาก

โดยค่าเฉลี่ยของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ มีคะแนนตั้งแต่ 0-5 ผู้ป่วยที่ได้ 0 หมายถึงผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ผู้ป่วยที่ได้ 5 หมายถึงผู้ป่วยมีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากที่สุด

ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยเลือกใช้แบบประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบขององค์การอนามัยโลก (Maria et al., 2017; World Health Organization, 1979) เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นเกณฑ์ประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ โดยมีแพทย์หรือทันตแพทย์เป็นผู้ประเมิน (Objective) และเกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก (WHO) เป็นเครื่องมือมาตรฐานที่ใช้ง่าย ถูกใช้บ่อยในการศึกษาอื่น ๆ และใช้เวลาประเมินน้อย จึงเหมาะที่จะนำมาใช้ในงานวิจัยนี้

แนวทางการป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

จาก MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for Oral Mucositis ปี ค.ศ. 2014 สรุปข้อแนะนำ (Recommendations) การป้องกันและการจัดการภาวะเยื่อช่องปากอักเสบดังนี้ (Lalla et al., 2014)

1. การอมน้ำแข็ง (Oral cryotherapy) แนะนำให้อมน้ำแข็งเป็นเวลา 30 นาทีขณะรับยาเคมีบำบัดชนิด 5-FU ชนิดรับประทาน (Bolus 5-Fu) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

2. Keratinocyte growth factor-1 (KGF-1/Palifermin) แนะนำให้ใช้ป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูง (High-dose chemotherapy) การฉายรังสีที่บริเวณลำตัว total body irradiation (TBI) และตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Autologous stem cell transplantation) ในมะเร็งระบบเลือด (hematological malignancy) โดยใช้ที่ขนาดยา (dose) 60 mg/kg ต่อวันเป็นเวลา 3 วัน ก่อนรับการรักษาและ 3 วันหลังจากปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

3. Low-level laser therapy แนะนำให้ใช้ป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) ร่วมกับ High-dose chemotherapy หรืออาจมีการใช้หรือไม่ใช้ร่วมกับการฉายรังสีที่บริเวณลำตัว (total body irradiation, TBI) โดยใช้คลื่นที่ 650 nM, power ที่ 40 mW โดยมี energy dose 2 J/cm²

4. morphine เป็นยาแก้ปวดที่ใช้ได้ดีในการลดความเจ็บปวดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

5. Benzydamine สามารถป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ และได้รับการฉายรังสีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 Gy และต้องไม่ได้รับการรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัด

MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for Oral Mucositis ปี ค.ศ. 2014 สรุปข้อเสนอแนะ (Suggestion) การป้องกันและการจัดการภาวะเยื่อช่องปากอักเสบดังนี้

1. การดูแลสุขภาพช่องปาก (oral care protocols) เสนอแนะให้ใช้ป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยทุกช่วงอายุและทุกการรักษาโรคมะเร็ง

2. การอมน้ำแข็ง (oral cryotherapy) เสนอแนะให้ใช้ป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด melphalan ในขนาดที่สูง (High-dose melphalan) มีการใช้หรือไม่ใช้ร่วมกับการฉายรังสีที่บริเวณลำตัว (total body irradiation, TBI) เช่นเดียวกับการรักษาด้วย Hematopoietic stem cell trans-plant (HSCT)

3. Low-level laser therapy เสนอแนะให้ใช้คลื่นที่ 632.8 nM เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอและไม่มีการใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด

4. transdermal fentanyl เสนอแนะให้ใช้ โดยอาจมีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในคนไข้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดทั่วไปหรือขนาดสูง (conventional or high-dose chemotherapy) มีการใช้หรือไม่ใช้ร่วมกับการฉายรังสีที่บริเวณลำตัว (total body irradiation, TBI)

5. 2% morphine mouthwash อาจลดความเจ็บปวดในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

6. 0.5% doxepin mouthwash อาจลดอาการเจ็บจากภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้

7. systemic zinc supplements การรับประทาน Zinc อาจเป็นประโยชน์ในการป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีหรือการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด

นอกจากนั้น ผู้วิจัยทบทวนวรรณกรรมตั้งแต่ปี ค.ศ. 2015 ถึงปัจจุบันพบหลักฐานเชิงประจักษ์ในการป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบของผู้ป่วยมะเร็ง ดังนี้

1. การอมน้ำแข็ง (Oral cryotherapy) มีหลักฐานเชิงประจักษ์แล้วว่ามีผลลดภัย มีผลข้างเคียงต่ำและมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Riley, McCabe, & Glenny, 2016) และเป็นวิธีที่ดีที่สุดที่ใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากยาเคมีบำบัดตามด้วย palifermin และ sucralfate mouthwash (Kengkla et al., 2017)

2. การดูแลสุขภาพช่องปาก แนะนำให้มีการแปรงฟันวันละ 2 ครั้งด้วยแปรงขนนุ่มและยาสีฟันที่มีฟลูออไรด์ ร่วมกับการบ้วนน้ำเกลือหรือโซเดียมไบคาร์บอเนต (baking soda) 2 ช้อนโต๊ะ ช่วยลดความหนืดของน้ำลาย และใช้ไหมขัดฟันร่วมด้วยแต่ไม่ให้ใช้ไหมขัดฟันในผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดต่ำหรือเม็ดเลือดขาวต่ำ (Rastogi, K.K., Naresh., & S., 2015) และ ESMO Clinical Practice Guidelines recommendation ได้แนะนำให้ใช้น้ำยาบ้วนปาก (bland rinses) ในการป้องกันและรักษาภาวะเยื่อช่องปากอักเสบดังนี้ (Peterson, Boers-Doets, Bensadoun, & Herrstedt, 2015)

Sodium bicarbonate containing mouthwash สามารถผสมได้ 2 แบบ

1. NS/sodium bicarbonate mixture ส่วนผสม ได้แก่ เกลือ (NaCl) ¼ ช้อนชา (1.25 มล.) และเบกกิ้งโซดา (baking soda) ¼ ช้อนชา (1.25 มล.) ในน้ำ 8 ออนซ์ (240 มล.)

2. Sodium bicarbonate ส่วนผสม ได้แก่ เบกกิ้งโซดา (baking soda) ¼-½ ช้อนชา (1.25-1.5 มล.) ในน้ำ 8 ออนซ์ (240 มล.)

ในการป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบควรทำการบ้วน 4-6 ครั้งต่อวันและสามารถเพิ่มความถี่ในการบ้วนได้ทุกชั่วโมงเพื่อบรรเทาอาการเจ็บ (Buduhan, Cashman, Cooper, Levy, & Syme, 2010)

Anesthetic mouthwashes (viscous lidocaine 2%) ใช้บ้วนเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวด หากอาการเจ็บไม่บรรเทาพิจารณาให้ Systemic anesthetic

ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการบำบัดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ พบว่าอุบัติการณ์เกิดหรือความรุนแรงจะมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล โดยมีสาเหตุและปัจจัยที่สัมพันธ์ดังต่อไปนี้ ปัจจัยด้านผู้ป่วยและปัจจัยด้านการรักษา (J.B. Epstein et al., 2012; Parkhill, 2013; van Abbema et al., 2018)

ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย

ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ได้แก่ อายุ (age) เพศ (gender) โภชนาการ (nutrition) ชนิดของโรคมะเร็ง (type of cancer) จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด (Absolute Neutrophil Count, ANC) โรคประจำตัว (comorbid)

1. อายุ (age) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยเฉพาะในวัยเด็กและวัยสูงอายุ เนื่องจากวัยเด็กมีอัตราการหมุนเวียนของเซลล์ที่รวดเร็ว ยาเคมีบำบัดมักจะส่งผลกระทบต่อเซลล์เหล่านั้นโดยตรง ส่วนในวัยสูงอายุเป็นกลุ่มที่แผลหายช้า การทำงานของไตลดลง ไตขับยาเคมีบำบัดออกได้ช้า อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้สูงอายุเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ง่ายและรุนแรงกว่าผู้ใหญ่วัยอื่นๆ (Eilers & Million, 2011) ปัจจัยด้านอายุยังมีความขัดแย้งกันอยู่ พบว่าภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมีความชุกในกลุ่มผู้ป่วยเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ (Barasch & Peterson, 2003; Parkhill, 2013) แต่การศึกษาของ G.M. McChathy และคณะ รายงานความชุกและความรุนแรงมีแนวโน้มสูงขึ้นตามอายุ (McCarthy et al., 1998) เช่นเดียวกับ Seher Çakmak และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 147 คนที่เป็นมะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดในรอบที่ 2 พบแนวโน้มการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากขึ้นตามช่วงอายุดังนี้ 30-44 ปี, 45-59 ปี, 60-80 ปี มีอัตราการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 37.1, 49.2, 65.3 ตามลำดับ (Çakmak & Nural, 2018) และในการศึกษาของ Zalcborg และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (Colorectal cancer) จำนวน 439 คน พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้น (Increasing Age) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่อายุมากกว่า 70 ปี มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าวัยอื่นอย่างมีนัยสำคัญ (Zalcborg, Kerr, Seymour, & Palmer, 1998) และสอดคล้องกับการศึกษาของ Arti Hurria และคณะ เรื่อง “Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study” ผลการศึกษาพบว่าผู้มีอายุมากกว่า 72 ปี เป็นปัจจัยทำนายความเสี่ยงต่อความเป็นพิษจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy Toxicity) (Hurria et al., 2011) แต่ยังมีการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างของอายุกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เช่น การศึกษาของ Alhmed A. Al Ibraheemi ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 75 คน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอายุกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Raber-

Durlacher ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Raber-Durlacher et al., 2000) ดังนั้นจากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าอายุเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังรับยาเคมีบำบัดหรือไม่ แต่มีแนวโน้มพบมากขึ้นตามอายุ และอาจเป็นไปได้ที่ผู้สูงอายุที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งจะมีอุบัติการณ์เกิดและความชุกของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าวัยอื่น ปัจจัยนี้จึงควรทำการศึกษาต่อในทางคลินิกที่เฉพาะเจาะจงในกลุ่มผู้สูงอายุ

2. เพศ (gender) เป็นอีกปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Raber-Durlacher et al., 2000) โดยเพศหญิงมีโอกาสเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าเพศชายและเพศหญิงจะเกิดในระดับที่รุนแรงกว่า (Zalcborg et al., 1998) ในการศึกษาของ Kari Chansky และคณะ ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้จำนวน 1,074 คนที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม 5-FU อย่างเดียวหรือร่วมกับยาลูวโคโวริน (Leucovorin) หรือยาเลวาไมโซล (Levamisole) ผลการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีอุบัติการณ์เกิดและความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าในเพศชาย (Chansky, Benedetti, & Macdonald, 2005) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Matthias Schwab และคณะ ที่ทำการศึกษแบบ prospective clinical trial ในผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer), เนื้องอกในระบบทางเดินอาหารชนิดอื่น (other gastrointestinal tumors), มะเร็งที่ไม่ทราบว่ามีต้นกำเนิดมาจากที่ใด (cancer of unknown primary) และมะเร็งเต้านม (breast cancer) จำนวน 683 คน (Schwab et al., 2008) และ Samuel Vokurka และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 150 คนที่ได้รับ high-dose chemotherapy comprising bis chloromethyl nitrosourea etoposide ara-C melphalan (BEAM) or high-dose melphalan (HD-L-PAM) (200 mg/m²) followed by autologous peripheral stem cell transplantation (APBSCT) พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในเพศหญิงมากกว่าในเพศชาย (Vokurka et al., 2006) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ G.M. McChathy และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ (colorectal carcinoma) จำนวน 63 คนอายุเฉลี่ย 65 ปี พบว่าเพศไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (McCarthy et al., 1998) และการศึกษาของ Karis K.F. Cheng และคณะ ในเด็กอายุ 6-18 ปี ที่เป็นมะเร็งโรคเลือด (Hematological malignancies) และมะเร็งก้อน (solid tumor) ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ไม่พบความแตกต่างของเพศกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากเช่นเดียวกัน (K.K.F. Cheng, Molassiotis, Chang, Wai, & Cheung, 2001) จากรายงานที่ไม่สอดคล้องเหล่านี้ ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า เพศส่งผลต่ออุบัติการณ์เกิดและความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือไม่ ปัจจัยเรื่องเพศควรได้รับการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเพื่อเป็นการยืนยันผลการศึกษาดังต่อไปนี้

3. โภชนาการ (nutritional status) ภาวะทุโภชนาการหรือภาวะขาดสารอาหาร (Malnutrition) เป็นภาวะที่มักพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่อายุมากกว่า 65 ปี โดยพบมากถึงร้อยละ 30-85 และในผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มนี้มักจะไม่ได้รับการประเมินด้านโภชนาการ ซึ่งเป็นสิ่งหนึ่งที่ทำให้ผลการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะทุโภชนาการได้ (Zhang et al., 2018) และจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่มีดัชนีมวลกายต่ำ มีโอกาสเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้สูงและรุนแรง เพราะขาดสารอาหารประเภทโปรตีนทำให้แผลบริเวณเยื่อช่องปากหายช้าลง การสร้างเซลล์ใหม่ลดลง นำไปสู่การมีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่รุนแรงมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีดัชนีมวลกายปกติ (Barasch & Peterson, 2003; Eilers & Million, 2007; Vera-Llonch, Oster, Hagiwara, & Sonis, 2006) ในการศึกษาแบบย้อนหลังของ Judith E. Raber-Durlacher และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน (Solid) จำนวน 150 คนอายุระหว่าง 15-88 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่มีดัชนีมวลกายต่ำ ($BMI < 18.4 \text{ kg/m}^2$) มากกว่าร้อยละ 50 เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Raber-Durlacher et al., 2000) แต่มีการศึกษาของ Karis K.F. Cheng และคณะ ในเด็กที่ป่วยเป็นมะเร็งกลุ่มโรคเลือด (Hematological) หรือกลุ่มมะเร็งชนิดก้อน (Solid) อายุ 1-18 ปีจำนวน 102 คน พบว่าเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องของดัชนีมวลกาย (K.K.F. Cheng, Goggins, Lee, & Thompson, 2008) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ahmed A. Al Ibraheemi และ Shaimaa Shamoun พบว่าดัชนีมวลกายไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ แต่มีแนวโน้มที่มากขึ้นในกลุ่มคนอ้วน (Obesity) (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016) รวมถึงในการศึกษาของ Seher Çakmak และคณะ ที่พบว่าภาวะโภชนาการไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Çakmak & Nural, 2018) แต่การศึกษาของ Nada el Osta และคณะ ในผู้สูงอายุโรคมะเร็งกลุ่มโรคเลือด (Hematologic) และกลุ่มมะเร็งก้อน (Solid) อายุ 65 ปีขึ้นไป ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการรักษาอื่นๆ ผลพบว่าภาวะโภชนาการมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดแผลในช่องปาก และยังพบอีกว่าผู้ป่วยที่มีระดับคะแนน MNA น้อยกว่า 24 มีความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มที่มีคะแนน MNA มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ถึง 11 เท่า โดยกลุ่มที่มีภาวะขาดสารอาหารและกลุ่มเสี่ยงที่จะขาดสารอาหารจะเกิดแผลในช่องปากร้อยละ 85.2 (El Osta et al., 2018) เช่นเดียวกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systemic review) ของ Doris L. van Abbema และคณะ พบว่าภาวะขาดโภชนาการและเสี่ยงที่จะขาดโภชนาการเป็นปัจจัยทำนายที่สำคัญของการเกิดความเป็นพิษรุนแรงจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy Toxicity) ในผู้สูงอายุโรคมะเร็ง (van Abbema et al., 2018)

ดังนั้นจากการทบทวนวรรณกรรม มีบางการศึกษาพบคนอ้วนหรือคนที่มีน้ำหนักมากจะมีแนวโน้มความเสี่ยงมากกว่า แต่ในบางการศึกษาพบว่าคนที่ขาดสารอาหารจะมีความเสี่ยงมากกว่า

หรือแทบจะไม่มี ความแตกต่างกันในเรื่องของดัชนีมวลกาย จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าภาวะโภชนาการมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหรือไม่

4. ชนิดของโรคมะเร็ง (type of cancer) เป็นอีกปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ Stephen T. Sonis (Sonis, 2009) กล่าวว่าชนิดมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงสุดที่จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบคือมะเร็งกลุ่มศีรษะและลำคอและมะเร็งเม็ดเลือด เนื่องจากมักจะได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง หรือมีการรักษา ร่วมกับการฉายรังสี โดยผู้ป่วยแต่ละคนจะมีความเสี่ยงที่แตกต่างกันไป ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดพบว่าไขกระดูกจะถูกกดการทำงานมากกว่า ทำให้ไขกระดูกทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์ จึงเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มที่เป็นก้อนแข็ง (Solid tumor) ที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งเต้านม (breast cancer) มะเร็งลำไส้ (colon cancer) มะเร็งปอด (lung cancer) สามารถเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ตั้งแต่การรับยาเคมีบำบัดในครั้งแรกและมีความเสี่ยงมากขึ้นในการรับยาเคมีบำบัดในครั้งถัดไป เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (breast cancer) จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในครั้งแรกร้อยละ 20 ในครั้งถัดไปจะเพิ่มเป็นร้อยละ 60 ในการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ของ Montserrat Vera-Llonch และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer) จำนวน 450 คน อายุเฉลี่ย 61.3 ปี พบว่าชนิดของมะเร็ง (Type of cancer) ที่แตกต่างกันมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับอุบัติการณ์เกิดและความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ โดยมะเร็งที่มีความเสี่ยงมากที่สุดคือ มะเร็งโพรงหลังจมูก (Nasopharynx) และ มะเร็งคอหอยส่วนปาก (Oropharynx) (Vera-Llonch et al., 2006) เช่นเดียวกับ Bolwell และคณะ ที่ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งโรคเลือด (hematologic malignancies) ที่ได้รับ High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) จำนวน 79 คนมีอายุเฉลี่ย 52 ปี พบว่าชนิดของโรคมะเร็งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) (Bolwell et al., 2002) ในการศึกษาของ Noriko Nishimura และคณะ แบบติดตามไปข้างหน้า (Prospective study) ใช้ระยะเวลา 2 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีอายุเฉลี่ย 57 ปีจำนวน 227 คนที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (breast cancer) มากที่สุดถึง 78 คนใน 102 คน และมีความรุนแรงในระดับที่ 1-3 รองลงมาเป็น มะเร็งศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer) 21 คนจาก 31 คน มะเร็งลำไส้ (colon cancer) พบ 17 คนจาก 27 คน คิดเป็นร้อยละ 76.5, 67.7 และ 63 ตามลำดับ ส่วนมากจะพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบระดับ 1 และ 2 (Nishimura et al., 2012) Arti Hurria และคณะ ศึกษาปัจจัยทำนายความเป็นพิษรุนแรงของยาเคมีบำบัด (Chemotherapy Toxicity) ในผู้สูงอายุโรคมะเร็งอายุ 65 ปีขึ้นไปจำนวน 500 คน พบว่าชนิดของมะเร็งกลุ่มทางเดินอาหาร (GI) เป็นปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษ

จากเคมีบำบัด (Chemotherapy Toxicity) อย่างมีนัยสำคัญ (Hurria et al., 2011) จากการทบทวนวรรณกรรมต่างๆในอดีตพบว่า ชนิดของมะเร็งในกลุ่มมะเร็งโลหิต (hematologic malignancies) ศีรษะและลำคอ (Head and neck cancer) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในส่วนของมะเร็งชนิดก้อน (solid) นั้นยังมีการศึกษาน้อยมาก ในเรื่องภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุโรคมะเร็ง ซึ่งโรคมะเร็งชนิดก้อนเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในกลุ่มผู้สูงอายุ จึงควรทำการศึกษามะเร็งชนิดก้อนเหล่านี้เพื่อหาข้อสรุปว่า ผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มที่เป็นชนิดก้อนมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหรือไม่

5. โรคประจำตัวหรือโรคที่เป็นร่วม (comorbid diseases) เช่น โรคเอดส์ โรคเกี่ยวกับหัวใจและปอด โรคไตและโรคเบาหวาน จะเพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากขึ้น ผู้ป่วยมะเร็งมักเป็นกลุ่มที่มีโรคประจำตัวอยู่แล้วเช่น โรคเบาหวาน ความดันหรือโรคไต เนื่องจากเป็นกลุ่มที่มีความถดถอยของร่างกาย ดังนั้นโรคประจำตัวที่มี อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ จากผลกระทบของยาเคมีบำบัด (chemotoxicity) โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นโรคไตหรือตับ (Given & Given, 2008) จากการศึกษาของ Satoko Ito และคณะ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มี Charlson comorbidity index score (CCI) มากกว่า 2 (โรคเบาหวาน โรคไต โรคตับ โรคมะเร็งร่วม และโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง) เป็นปัจจัยทางคลินิกที่สำคัญที่มีผลต่อความเป็นพิษของการรักษาโรคมะเร็งในผู้สูงอายุที่ได้รับยาเคมีบำบัด (Ito et al., 2019) และจากการทบทวนวรรณกรรมของ Amy L Parkhill พบว่าการมีโรคร่วมเช่น เบาหวาน โรคแอดดิสัน (Addison disease) สะเก็ดเงิน มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Parkhill, 2013) เช่นเดียวกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ Doris L. van Abbema จำนวน 30 หัวข้อ 27 การศึกษาจากทั้งหมด 1,774 หัวข้อ พบว่าภาวะโรคร่วมเป็นปัจจัยในการทำนายการเกิดความเป็นพิษจากการรับยาเคมีบำบัด (van Abbema et al., 2018) แต่ในการศึกษาของ G.M. McChathy และคณะ และการศึกษาของ Seher Çakmak และคณะ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยมะเร็งที่มีโรคเบาหวานและโรคร่วมกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Çakmak & Nural, 2018; McCarthy et al., 1998) ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายังมีความไม่สอดคล้องกันของการศึกษา จึงควรทำการศึกษาปัจจัยนี้เพื่อเป็นการยืนยันผลทางคลินิกต่อไป

6. จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด (Absolute Neutrophil Count, ANC) ค่า ANC คือ จำนวนสุทธิของเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย คำนวณได้จาก (ร้อยละของ Neutrophils+band) X(WBC)/100 โดยค่าปกติที่จะรับยาเคมีบำบัดได้คือมากกว่าหรือเท่ากับ $1,500 \text{ cell/mm}^3$ (McCarthy et al., 1998) จากการทบทวนวรรณกรรมของ Andrei Barasch และ Douglas E. Peterson ในเรื่องปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Barasch & Peterson, 2003) ใน

การศึกษาของ G.M. McCarthy และคณะ แบบศึกษาไปข้างหน้า (Prospective cohort study) ในผู้ป่วยจำนวน 63 คน พบว่า ANC เป็นปัจจัยทำนายการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและยังพบผู้ป่วยที่มีค่า ANC น้อยกว่า 4,000 cell/mm³ มีการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า ANC สูงกว่า 4,000 cell/mm³ ถึง 3.9 เท่า (McCarthy et al., 1998) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Judith E. Raber-Durlacher และคณะ แบบย้อนหลัง (retrospective) ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน (solid) จำนวน 150 คน พบว่า ANC น้อยกว่า 4,000 cell/mm³ เป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและจะมีความเสี่ยงมากขึ้นเมื่อ ANC น้อยกว่า 1,000 cell/mm³ (Raber-Durlacher et al., 2000) รวมไปถึงการศึกษาของ Karis K.F. Cheng และคณะ ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี พบค่า ANC ที่ต่ำกว่า 2,000 cell/mm³ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบถึง 3.74 เท่าและจะเสี่ยงสูงขึ้นเป็น 6.24 เท่าเมื่อ ANC น้อยกว่า 1,000 cell/mm³ (K.K.F. Cheng et al., 2008; K.K.F. Cheng & Nicholson, 2018) และยังมีการศึกษาในประเทศไทยของ ประดับเพชร กล้าทางถูก ในผู้ป่วยมะเร็งอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป พบว่า ANC ที่มากกว่า 4,500 cell/mm³ และ ANC ที่น้อยกว่า 4,500 cell/mm³ ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ประดับเพชร กล้าทางถูก, 2556) จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา จะเห็นว่าการศึกษาปัจจัยเสี่ยงพบว่า ANC ยิ่งน้อย ยิ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ แม้ผู้ป่วยมะเร็งที่มี ANC ต่ำกว่า 4,000 cell/mm³ ก็เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า ANC มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งหรือไม่ ปัจจัยนี้จึงควรศึกษาต่อเพื่อยืนยันการศึกษานี้ต่อไป

ปัจจัยด้านการรักษา

ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด (Chemotherapy regimen) จำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัด (cycle)

1. สูตรยาเคมีบำบัด (Chemotherapy regimen) ปัจจุบันยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาโรคมะเร็งมีการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน เพื่อให้ผลการรักษาโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพสูงที่สุดและสูตรยาเคมีบำบัดเหล่านั้นมักมียาบางชนิดที่ส่งผลให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เมื่อยาเคมีบำบัดเข้าสู่ร่างกายฤทธิ์ของยาจะไปยับยั้งการเจริญเติบโตและทำลายเซลล์มะเร็งในร่างกาย ป้องกันการแพร่กระจายของโรคและยังมีฤทธิ์ทำลายเซลล์ที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว เช่น เซลล์เยื่อผิวในช่องปาก (วันดี ไตสุขศรี, 2561) จากการศึกษาของ Crispian Scully และคณะ และ Hai Ming Wong โดยทำการทบทวนวรรณกรรมสรุปชนิดของยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ตาราง 1) (Scully et al., 2003; Wong, 2014)

ตาราง 1 แสดงกลุ่มยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ

Group of Drugs	Details
Alkylating agent	Busulfan, Carmustine, Cyclophosphamide, Mechlorethamine, Procarbazine, Dacarbazine, Thiotepa
Anthracyclines	Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin
Antitumor antibiotics	Actinomycin D, Amsacrine, Bleomycin, Mithramycin, Mitomycin
Natural products	Etoposide, Irinotecan, Streptozotocin
Taxanes	Docetaxel, Paclitaxel
Antimetabolites	Cytosine arabinoside, 5-Fluorouracil, Hydroxyurea, Methotrexate, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine
Vinca alkaloids	Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine
Other	Carboplatin, Fludarabine, Gemcitabine, Interferons, Interleukin-2, Mitotane, Topotecan

ในการศึกษาของ G.M. McCarthy พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ 5-fluorouracil (5-Flu) มีอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบถึงร้อยละ 46 (McCarthy et al., 1998) และในการทบทวนวรรณกรรมของ Tarun Wasil และ Stuart M. Lichtman พบว่ายาคเคมีบำบัดในกลุ่ม CMF ประกอบไปด้วย cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (5-FU) และ Paclitaxel เป็นกลุ่มที่ทำให้มีอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบสูงในกลุ่มผู้สูงอายุโรคมะเร็ง (Wasil & Lichtman, 2005) การศึกษาของ Palappallil Dhanya S และคณะ ได้ทำการเปรียบเทียบความเป็นพิษของกลุ่มยาเคมีบำบัดที่เป็นสูตรยาที่ใช้บ่อยในมะเร็งเต้านม ได้แก่ FAC regimen ประกอบไปด้วย fluorouracil (5-FU), Adriamycin, cyclophosphamide และ AC regimen ประกอบด้วย doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel ผลการศึกษาพบว่าผู้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบถึงร้อยละ 80 ในกลุ่ม FAC และพบเพียงร้อยละ 4 ในกลุ่ม AC-P (Palappallil, Nair, Jayakumar, & Puvathalil, 2011) ในขณะที่การศึกษาของ Noriko Nishimura และคณะ พบว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่เป็นความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ได้แก่ TPF (85.7%),

FOLFIRI (80%), CAF (78.8%), AC (70.6%), และ FOLFOX (60%) ซึ่งสูตรยาเหล่านี้จะประกอบไปด้วยยาชนิดต่างๆ (ตาราง 2) (Nishimura et al., 2012)

ตาราง 2 แสดงสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

Regimen	Details
TPF	Docetaxel, cisplatin, fluorouracil (5-FU)
FOLFIRI	irinotecan, leucovorin, bolus 5-FU, infusion of 5-FU
FOLFOX 4	oxaliplatin, leucovorin, bolus 5-FU, infusion of 5-FU
CAF	cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride intravenously on 5-FU
AC	Doxorubicin, hydrochloride, cyclophosphamide

เช่นเดียวกับการศึกษาของ ประดับเพชร กล้าทางถูก ที่พบว่าสูตรยาเคมีบำบัดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ Mayo, FOLFOX4, DE gramont เนื่องจากสูตรยาเหล่านี้มีปริมาณของ 5-FU ที่สูง จึงส่งผลต่อภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ประดับเพชร กล้าทางถูก, 2556) และในการศึกษาของ Ahmed A. Al Ibraheemi และ Shaimaa Shamoun พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี Taxane protocol มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016) นอกจากนี้ Marina Curra และคณะ ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ จำนวน 26 การศึกษาจากทั้งหมด 547 การศึกษา ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1987-2015 พบว่าชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่ม cytarabine, high-dose 5-FU, alkylating agent, platinum-base compound มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Curra, Junior, Valente, Martins, & Santos, 2018) และการทบทวนวรรณกรรมของ Doris L. van Abbema และคณะ ผลการศึกษาพบว่าสูตรยาเคมีบำบัด (chemotherapy-regimen) และการรับยาเคมีบำบัดหลายชนิด (Polychemotherapy) เป็นปัจจัยทำนายความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดที่สำคัญในผู้สูงอายุ (van Abbema et al., 2018)

ดังนั้นจากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา พบว่ายาเคมีบำบัดหลายชนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เช่น ยาที่มีส่วนผสมของ 5-FU แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าสูตรยาชนิดใดที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เพราะปัจจุบันมีการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันเพื่อรักษาโรคมะเร็ง ดังนั้นเป็นไปได้ว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกันหลายชนิด

อาจจะมีผลทำให้เกิดอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งที่มีความถดถอยของร่างกาย ปัจจุบันนี้ควรได้รับการศึกษาต่อเพื่อยืนยันการศึกษาอื่นๆ

2. จำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัด (number of cycle) จำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัดเป็นอีกปัจจัยที่สำคัญ พบว่าภาวะเยื่อช่องปากอักเสบสามารถเกิดได้ตั้งแต่การรับยาเคมีบำบัดในรอบแรก และมีความเสี่ยงมากขึ้นในการรับยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป (Villa & Sonis, 2015) เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในครั้งแรกร้อยละ 20 และจะเพิ่มขึ้นในครั้งถัดไปเป็นร้อยละ 60 (Sonis, 2009) ในการศึกษาของ Huan-Xin Lin และคณะ พบว่าในผู้ป่วย Nasopharynx carcinoma ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรเดียวกันใน 3 รอบการรักษาเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในครั้งแรกร้อยละ 33.87 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 49.57 ในการรับยาเคมีบำบัดในรอบที่ 2 (Lin et al., 2013) และในการศึกษาของ Ramón G. Carreón-Burciaga และคณะ ในเด็กที่ป่วยเป็นมะเร็ง leukemia, CNS tumor, lymphoma จำนวน 51 คน ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีและไม่มีอาการฉายรังสี พบว่าจำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัด (number of cycle) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Carreón-Burciaga et al., 2018) ในการศึกษาของ Ahmed A. Al Ibraheemi และ Shaimaa Shamoun ผลการศึกษาพบว่าเริ่มมีการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในการรับยาเคมีบำบัดในรอบที่ 2 เป็นต้นไป (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016) แต่มีการศึกษาอื่นที่พบว่าจำนวนรอบของการรับยาเคมีบำบัด (number of cycle) ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ (Çakmak & Nural, 2018; Wilberg, Hjermsstad, Ottesen, & Herlofson, 2014) ดังนั้นจากการทบทวนวรรณกรรม จะเห็นได้ว่าปัจจัยของจำนวนรอบการรักษายังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากหรือไม่

โดยสรุปปัจจัยด้านผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โภชนาการ โรคร่วม Absolute neutrophil count (ANC) ชนิดโรคมะเร็งและปัจจัยด้านการรักษา ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด จำนวนรอบของการรักษา ยังมีการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกันอยู่ ไม่สามารถสรุปได้ว่าปัจจัยต่างๆ มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหรือไม่ และการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งสูงอายุมีไม่มากนัก ทั้งยังเป็นกลุ่มที่ร่างกายมีความเสื่อมถอยมากกว่าวัยอื่น ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าปัจจัยเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งสูงอายุ จึงควรทำการศึกษาปัจจัยดังกล่าว เพื่อเป็นการยืนยันผลการศึกษาอื่นๆ

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาวิจัยเชิงสำรวจแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) ในผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุรายใหม่ ที่ได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1-3 ณ ศูนย์เคมีบำบัด โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ โดยได้รับการตรวจช่องปากผู้ป่วยที่คลินิกทันตกรรมและหรือหอผู้ป่วยใน เพื่อสำรวจการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบช่วงวันที่ 5-14 หลังรอบของการรับยาเคมีบำบัด

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษาในครั้งนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิดที่เป็นผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์เคมีบำบัดโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ตั้งแต่วันที่ 4 กรกฎาคม 2562 เป็นต้นไป แพทย์ทำการจ่ายยาต้านการอักเสบตามสูตรยาเคมีบำบัด (ภาคผนวก จ.) ให้ผู้ป่วยทุกคนก่อนได้รับยาเคมีบำบัดตามแนวทางโรงพยาบาลอุดรดิตถ์เพื่อป้องกันความเป็นพิษของยาเคมีบำบัด

การกำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้คำนวณจากข้อมูลสถิติผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิดรายใหม่ที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไปและได้รับยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ตั้งแต่ 1 มกราคมถึง 31 ธันวาคม 2561 เป็นจำนวน 816 คน

กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้การวิเคราะห์อำนาจการทดสอบ (power analysis) F-test ANOVA: Repeat measure, between factor โดยกำหนดอำนาจการทดสอบ (power) เท่ากับ 0.95 ระดับความเชื่อมั่นที่ 0.05 และขนาดอิทธิพล (effect size) เท่ากับ 0.3 (ระดับปานกลาง) ทำการวัดซ้ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด 3 ครั้ง ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 100 คน ซึ่งผู้วิจัยได้ใช้โปรแกรม G*Power version 3.1.9.2 (Cohen, 2013)

พบว่าต้องใช้กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้ทั้งหมด 100 คน และผู้ศึกษาได้เพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 10 หรือ 10 คน รวมเป็นกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดในการศึกษานี้ จำนวน 110 คน เพื่อมีการถอนตัวออกจากการวิจัยของกลุ่มตัวอย่าง โดยเทคนิคการสุ่มตัวอย่าง คือ วิธีการสุ่มตัวอย่างตามความสะดวก (Convenience sampling) ตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก

ในการศึกษานี้มีผู้ลงชื่อเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 121 คน แต่ผู้ป่วยไม่มาตามนัดหมาย 8 คน เสียชีวิต 2 คน และผู้ป่วยไม่มาติดตามอาการ 11 คน จึงถอนตัวออกจากการศึกษา ดังนั้นจึงเหลือกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ทั้งสิ้น จำนวน 100 คน

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

1. เป็นผู้ป่วยมะเร็งเพศชายและเพศหญิง อายุ 35 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาเคมีบำบัด
2. ผู้ป่วยต้องมีสภาพร่างกายดีมาก คือ มี Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 2 ตามเกณฑ์โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ดังนี้
ระดับ 0 หมายถึง มีความสามารถปกติ สามารถออกแรง ทำงานได้เหมือนก่อนป่วย โดยไม่มีข้อจำกัดใดๆ

ระดับ 1 หมายถึง ทำกิจกรรมที่ต้องออกแรงมากได้จำกัด แต่ยังสามารถเคลื่อนไหวร่างกายได้และสามารถทำกิจวัตรประจำวันและงานเบาๆ เช่นงานบ้านและงานสำนักงาน

ระดับ 2 หมายถึง สามารถเคลื่อนไหวและช่วยเหลือตัวเองได้ทุกอย่างแต่ไม่สามารถทำงานใดๆ ต้องพักบนเตียงหรือนั่ง น้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาที่ตื่น

3. ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดเต็มตลอดการรักษา
4. สามารถสื่อสารและเข้าใจภาษาไทยได้ดี
5. สมัยครใจและลงนามเข้าร่วมวิจัย

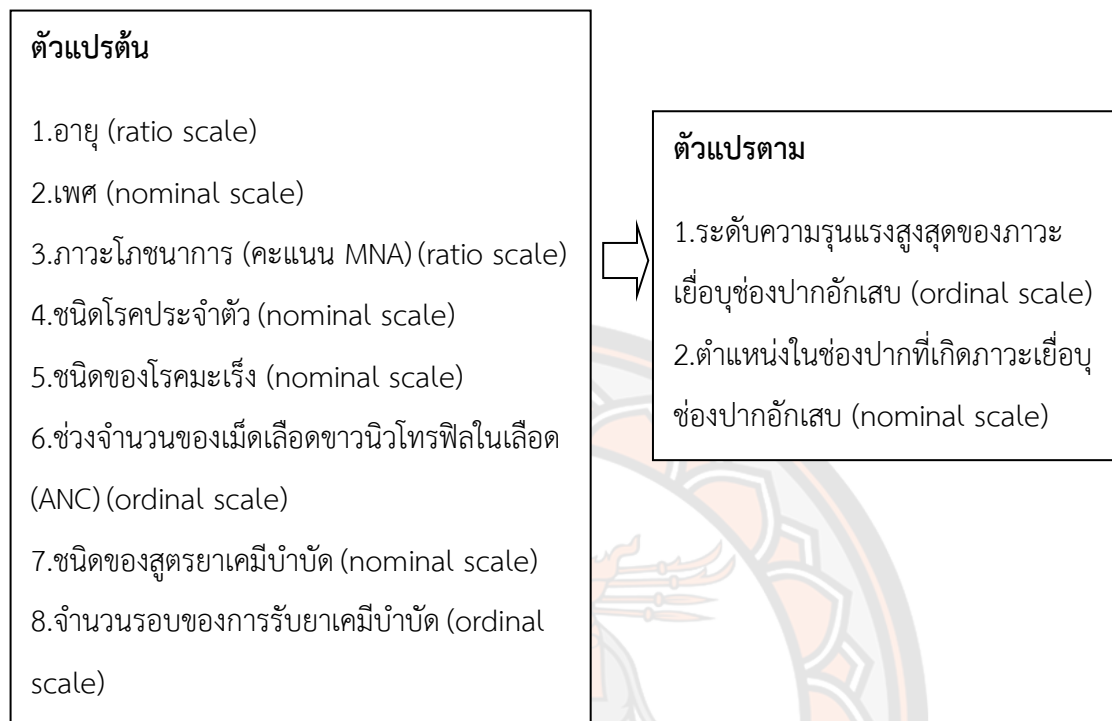
เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีแผลในช่องปากก่อนได้รับยาเคมีบำบัด
2. ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีก่อนหรือร่วมกับยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (End of life)

เกณฑ์การถอนถอน (Withdraw criteria)

1. ผู้ป่วยปฏิเสธการเป็นอาสาสมัครระหว่างการวิจัย
2. ผู้ป่วยขาดนัดหมายติดตามภาวะเยื่อช่องปากอักเสบอย่างน้อย 1 ครั้ง
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดระหว่างเข้าร่วมวิจัย
4. ผู้ป่วยที่เกิดอาการแทรกซ้อนรุนแรง หรือมีภาวะวิกฤต
5. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตระหว่างการวิจัย

กรอบแนวคิดของการวิจัย



ภาพ 1 กรอบแนวคิดของการวิจัย

เครื่องมือและการพัฒนาเครื่องมือ

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัยสร้างขึ้นมาจากการทบทวนวรรณกรรม ตำราเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในภาคผนวก ง. แบ่งออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (จากเวชระเบียนผู้ป่วย) ประกอบด้วย เพศ (gender) อายุ (age) น้ำหนัก (weight) ส่วนสูง (height) โรคประจำตัว (comorbid) การวินิจฉัยโรค (diagnosis) สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (chemotherapy regimen) รอบของการได้รับยาเคมีบำบัด (cycle) Absolute neutrophil count (ANC) ประวัติการใช้ยาต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drug)

ส่วนที่ 2 พฤติกรรมการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบก่อนรับยาเคมีบำบัด 1 สัปดาห์จนถึงปัจจุบัน (จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย) ประกอบไปด้วย ประวัติการอมน้ำแข็ง (cryotherapy) การใช้น้ำยาบ้วนปาก (mouth wash) ประวัติการใช้ซิงค์ (Zinc supplement)

ส่วนที่ 3 แบบประเมินภาวะโภชนาการอย่างย่อ ฉบับภาษาไทย (Mini Nutritional Assessment Short-Form Thai version; MNA®-SF) ของเนสท์เล่ (Nestle) ปี ค.ศ. 2006 เป็นเครื่องมือมาตรฐานที่นำมาใช้ประเมินผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ใช้งานง่ายและใช้เวลาน้อย เหมาะสมที่จะนำมาใช้กับวัยผู้สูงอายุโดยมีค่า Sensitivity 0.89, Specificity 0.82 (Kaiser et al., 2009) มีจำนวน 6 ข้อ ในแต่ละข้อมีให้เลือกตอบแบบมีลำดับ ตั้งแต่ 0-1, 0-2, 0-3 คะแนน ช่วงพิสัยคะแนนรวมทั้งฉบับ 0-14 คะแนน มีเกณฑ์การประเมินดังนี้

12-14 คะแนน มีภาวะโภชนาการปกติ

8-11 คะแนน มีความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ

0-7 คะแนน มีภาวะทุพโภชนาการ

ส่วนที่ 4 แบบประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ตามเกณฑ์ระดับความเป็นพิษในช่องปาก ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, 1979) โดยบุคลากรทางการแพทย์ตรวจบันทึกภาวะเยื่อช่องปากอักเสบใน 5 บริเวณ ได้แก่ ริมฝีปาก (lips) เพดานอ่อน (soft palate) พื้นช่องปาก (floor of mouth) ลิ้น (tongue) และกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa) ตามเกณฑ์ประเมินระดับความเป็นพิษในช่องปากขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization's Oral Toxicity Scale) ปี ค.ศ.1979 (World Health Organization, 1979) จากผลสังเคราะห์งานวิจัยในผู้ป่วยมะเร็ง เช่น Maria (Maria et al., 2017) อ้างถึง (S. C. Chen et al., 2015; Cidon, 2017; Köstler et al., 2001; Libik et al., 2017; Spielberger et al., 2004) กล่าวถึงเกณฑ์ทางคลินิกและภาวะเยื่อช่องปากอักเสบนี้แบ่งเป็น 5 ระดับได้แก่

0 หมายถึง เยื่อช่องปากปกติ (No oral mucositis)

1 หมายถึง มีรอยแดง มีหรือไม่มีอาการเจ็บในช่องปาก (erythema ± Soreness)

2 หมายถึง เยื่อช่องปากมีรอยแดง มีแผลและสามารถกลืนอาหารปกติได้ (erythema, Ulcer; patient can swallow solid food)

3 หมายถึง เยื่อช่องปากมีแผลและมีรอยแดงขนาดใหญ่ ไม่สามารถกลืนอาหารปกติได้ (Ulcer with extensive erythema; patient cannot swallow food)

4 หมายถึง เยื่อช่องปากอักเสบรุนแรงและไม่สามารถรับประทานอาหารได้ (Mucositis to the extent that alimentation is not possible)



ภาพ 2 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ระดับที่ 1 (Grade 1)

ที่มา: Lockheart, 2009, www.slideshare.net/fovak/oral-mucositis-in-cancer-care



ภาพ 3 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ระดับที่ 2 และระดับที่ 3 (Grade 2 and 3)

ที่มา: Milstein, 2010, www.researchgate.net/figure/Oral-mucositis-on-the-buccal-a-and-sublingual-mucosa-b-Chemotherapy-induced_fig1_239850727



ภาพ 4 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ระดับที่ 4 (Grade 4)

ที่มา: Treister, 2017, emedicine.medscape.com/article/1079570-clinical

อุปกรณ์การตรวจ

1. เตียงสนาม หรือเก้าอี้ทำฟัน หรือเตียงผู้ป่วยใน
2. โคมไฟ หรือไฟฉาย Light Emitting Diode (LED)
3. ชุดตรวจ ประกอบด้วย mouth mirror, forceps, ฝ้ายก๊อช
4. ถุงมือ

การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การปรับมาตรฐานระหว่างผู้วัด (Inter-examiner calibration) ในการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยผู้วัด 1 คนคือผู้วิจัยเรียนรู้และฝึกประเมินช่องปากจากทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหรือทันตแพทย์มาตรฐานอ้างอิง ซึ่งมีคุณสมบัติดังนี้ (ภาคผนวก ข.)

1. เป็นทันตแพทย์ที่สามารถตรวจรอยโรคในช่องปากผู้สูงอายุได้
2. มีประสบการณ์การทำงานมากกว่า 1 ปี
3. ได้รับวุฒิบัตรด้านการวินิจฉัยรอยโรคในช่องปาก

ฝึกฝนให้มีความชำนาญในการสังเกต ในการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยวิธี Indirect การตรวจเยื่อช่องปากอักเสบด้วยรูปถ่ายจำนวน 15 รูปพร้อมทั้งหาความสอดคล้องกันด้วยสถิติแคปปา (Kappa statistic) โดยการเปรียบเทียบผลการตรวจความสอดคล้องกันได้ค่าสถิติแคปปาที่ 0.706 จัดอยู่ในระดับดี ผู้วิจัยทำการอภิปรายหาข้อสรุปร่วมกันระหว่างผู้วิจัยกับทันตแพทย์มาตรฐานอีกครั้งในส่วนที่ผิดพลาดโดยเฉพาะบริเวณพื้นช่องปาก (Floor of mouth) ซึ่งเป็นส่วนที่มองเห็นยาก และฝึกปฏิบัติซ้ำใหม่จนได้ความสอดคล้องกันที่ค่าสถิติแคปปาอยู่ที่ 1.00 จัดอยู่ในระดับดีมาก โดย Landis และ Koch ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการแปลผลสถิติแคปปา ดังตารางนี้ (Landis & Koch, 1977)

ค่าสถิติแคปปา	ระดับความสอดคล้อง
0.81 ถึง 1.00	ดีมาก (Almost perfect)
0.61 ถึง 0.80	ดี (Substantial)
0.41 ถึง 0.60	ปานกลาง (Moderate)
0.21 ถึง 0.40	พอใช้ (Fair)
0.00 ถึง 0.20	ต่ำ (Slight)
น้อยกว่า 0	ไม่สอดคล้อง (Poor)

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้นำโครงร่างวิทยานิพนธ์เสนอต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยนเรศวรและผ่านการรับรองจริยธรรมเลขที่ IRB No.291/62 วันที่รับรอง 4 กรกฎาคม 2562 ถึงวันที่ 4 กรกฎาคม 2563 (ภาคผนวก ก.) แล้วจึงนำเครื่องมือไปเก็บรวบรวมข้อมูลผู้วิจัยคำนึงถึงสิทธิส่วนบุคคลและพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่างโดยการแจ้งวัตถุประสงค์ของการวิจัย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยครั้งนี้คือ อาสาสมัครจะได้รับการตรวจสุขภาพช่องปาก พร้อมเอกสารประกอบการดูแลสุขภาพช่องปาก ติดตาม เฝ้าระวังอาการต่างๆ อย่างใกล้ชิดจากทันตแพทย์ และเปิดโอกาสให้อาสาสมัครซักถาม ทั้งนี้ได้ขอความยินยอมเข้าร่วมวิจัย

จากอาสาสมัคร โดยลงนามเป็นลายลักษณ์อักษรหรือประทับลายนิ้วมือของอาสาสมัครหรือผู้ที่ได้รับมอบอำนาจแทนในใบยินยอมหรือให้คำยินยอมโดยทำทางหรือวาจาและระหว่างกรบันทึกข้อมูลใช้รหัสแทนชื่อจริงของอาสาสมัคร หลังจากนั้นแพทย์ทำการจ่ายยาต้านการอักเสบให้อาสาสมัครทุกคนก่อนรับยาเคมีบำบัดและเภสัชกรจะให้คำแนะนำและมอบสมุดคู่มือสำหรับอาสาสมัครที่รับยาเคมีบำบัดเมื่อผู้วิจัยพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหรือความผิดปกติในช่องปาก ได้แจ้งให้อาสาสมัครหรือผู้ดูแลรับทราบแล้วส่งต่อแพทย์ประจำตัวและให้การรักษาตามแนวทางโรงพยาบาลอุดรดิตถ์โดยแพทย์จะจ่ายน้ำยาบ้วนปาก (Magic mouthwash) หรือน้ำเกลือ NSS เพื่อบรรเทาอาการเจ็บจากภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ หลังจากนั้นหากอาสาสมัครเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบขึ้นอีก อาสาสมัครสามารถโทรติดต่อผู้วิจัยได้ตลอดเวลา โดยผู้วิจัยจะแจ้งเบอร์โทรศัพท์แก้อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการทุกคน ในระหว่างวันนัดผู้ป่วยทุกคนได้รับการประเมินความเสี่ยงและจัดการภาวะฉุกเฉินตามมาตรฐานของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้จะถือเป็นความลับและนำมาใช้ตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย รวมทั้งการนำเสนอผลการวิจัยในภาพรวมเท่านั้น อาสาสมัครสามารถปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยไม่ต้องให้เหตุผลหรือคำอธิบายใดๆแก่ผู้วิจัย ซึ่งการกระทำดังกล่าวไม่มีผลต่ออาสาสมัครและต่อการรักษาของแพทย์และพยาบาลแต่อย่างใด

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งด้วยตัวเอง โดยดำเนินงานตามขั้นตอนดังนี้

1. ผู้วิจัยนำโครงร่างวิจัยเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยนเรศวรและโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เพื่อพิจารณารับรองการพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย
2. หลังได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม ผู้วิจัยเข้าพบแพทย์หัวหน้าแผนกศัลยกรรมและหัวหน้าพยาบาลของศูนย์เคมีบำบัด เพื่อแนะนำตัว ชี้แจงวัตถุประสงค์และขอความร่วมมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล
3. คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก โดยสำรวจรายชื่อผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์เคมีบำบัดโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ตั้งแต่วันที่ 4 กรกฎาคม 2562
4. ในวันที่รับยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยเข้าพบกลุ่มตัวอย่าง แนะนำตัวเอง ชี้แจงวัตถุประสงค์การทำวิจัย ชี้แจงการพิทักษ์สิทธิและขอความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ค.) ณ ศูนย์เคมีบำบัด ในบริเวณพื้นที่ที่ทางศูนย์เคมีบำบัดอนุญาตให้จัดตั้งเตียงสนามและโคมไฟ เพื่อทำการสัมภาษณ์และตรวจผู้ป่วยในบริเวณพื้นที่มิดชิดและผู้ป่วยทุกรายได้รับข้อมูลเรื่องของภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากยาเคมีบำบัด รวมถึงรับคำแนะนำแนวทางการป้องกันและการดูแลตนเองเมื่อเกิดภาวะเยื่อช่องปาก

อักเสบโดยเภสัชกรประจำศูนย์เคมีบำบัด พร้อมทั้งได้รับคู่มือการดูแลตัวเองของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามมาตรฐานการป้องกันและการจัดการของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ (ภาคผนวก จ.)

5. ในวันที่มารับยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลด้วยเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยที่ศูนย์เคมีบำบัด ทำการเก็บข้อมูลส่วนที่ 1-3 (ภาคผนวก ง.) ใช้เวลาประมาณ 10-15 นาทีต่อคน แล้วผู้วิจัยทำการตรวจช่องปากและบันทึกภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ใช้เวลาประมาณ 10 นาที ในการเก็บข้อมูลส่วนที่ 4 (ภาคผนวก ง.)

6. แพทย์ทำการจ่ายยาต้านการอักเสบให้ผู้ป่วยทุกคนก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ตามมาตรฐานการป้องกันและการจัดการของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ดังภาคผนวก จ. ดังนี้

6.1 5-FU/Leucovorin, Carboplatin + Etoposide, CHOP, AC, FAC, CMF ได้แก่

1. NSS 100 ml IV drip KVO

2. Dexamethasone 12 mg + Ondansetron 8 mg in D5W 50 ml IV drip in

30 min

6.2 FOLFOX4 ได้แก่

1. D5W 100 cc IV drip KVO

2. NSS 100 cc IV drip KVO

3. Dexamethasone 12 mg + Ondansetron 8 mg in D5W 50 ml IV drip in

30 min

4. Chlorpheniramine (CPM) 1-amp IV push KVO

6.3 5-FU + Cisplatin, BEP, Cisplatin + Gemcitabine, Cisplatin + etoposide ได้แก่

1. NSS 100 ml drip KVO

2. 20% mannitol 100 ml IV short infusion ก่อนให้ Cisplatin

3. Dexamethasone 12 mg + Ondansetron 8 mg in NSS 50 ml IV drip in 30

min

6.4 Paclitaxel, CbPac ได้แก่

1. NSS 100 ml drip KVO

2. Dexamethasone 12 mg + Ondansetron 8 mg in NSS 50 ml IV drip in 30

min

3. Diphenhydramine (Benadryl®) 2-tab stat (2 tabs)

4. Ranitidine 1-amp IV push (1 amp)

6.5 Docetaxel ได้แก่

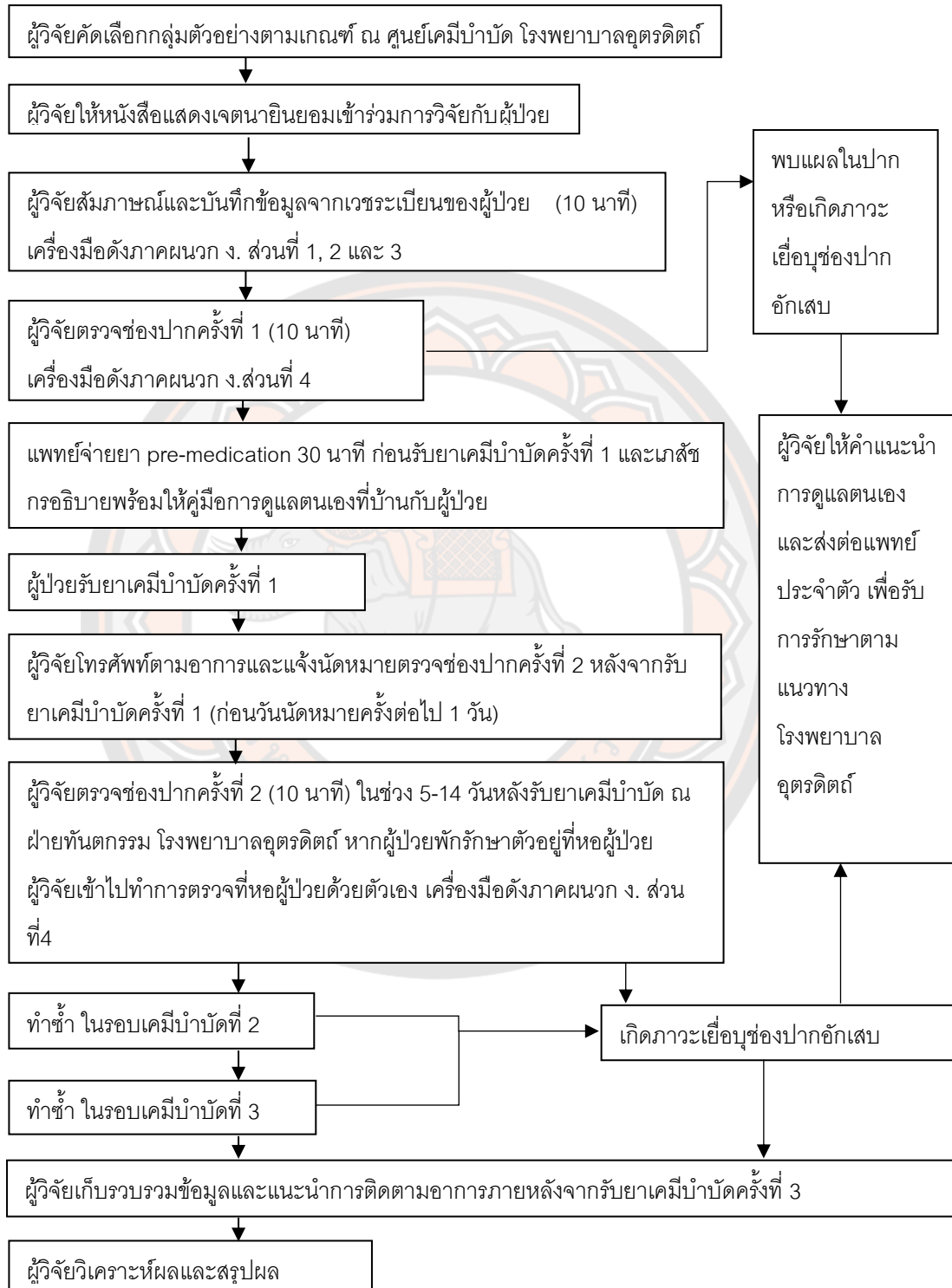
1. NSS 100 ml drip KVO
2. Dexamethasone 12 mg + Ondansetron 8 mg in NSS 50 ml IV drip in 30 min
3. Ranitidine 1-amp IV push (1 amp)
7. ในวันที่ 5-14 หลังรับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยการนัดหมายอาสาสมัครเพื่อตรวจประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในการเก็บข้อมูลส่วนที่ 4 (ภาคผนวก ง.) ณ ฝ่ายทันตกรรม โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ และหากเป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วย ผู้วิจัยเข้าไปทำการตรวจประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่หอผู้ป่วยบนเตียงผู้ป่วยพร้อมอุปกรณ์การตรวจ
8. ก่อนวันนัดติดตามอาการ ผู้วิจัยทำการโทรศัพท์แจ้งเตือนวันเวลานัดหมายและสอบถามประเมินภาวะแทรกซ้อน
9. ทำซ้ำขั้นตอน 7.-8. ในวันที่ 5-14 หลังรับยาเคมีบำบัดรอบที่ 2 และ 3 ตามลำดับ
10. รวบรวมข้อมูล ตรวจสอบความถูกต้องและจัดการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยนำข้อมูลที่ได้จากการประเมินและแบบสัมภาษณ์ของผู้ป่วยแต่ละคนมาวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปเอสพีเอสเอสรุ่นที่ 23.0 (SPSS version 23.0) การวิเคราะห์แบ่งออกเป็น 2 ส่วนคือ

1. สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ใช้วิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สถิติพื้นฐานได้แก่ ความถี่ (frequency) ร้อยละ (percentile) ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)
2. วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลคือ สถิติทดสอบไคสแควร์แบบเพียร์สัน (Pearson Chi-square Test) วิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ได้แก่ ปัจจัยด้านเพศ อายุ และใช้สถิติการทดสอบของครัสคาลและวัลลิส (Kruskal-Wallis test) วิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างปัจจัยและระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ได้แก่ ปัจจัยด้านภาวะโภชนาการ ANC ชนิดของโรคมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด และรอบของการรักษา ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

แผนภูมิสรุปวิธีดำเนินการวิจัย



ภาพ 5 แผนภูมิสรุปวิธีดำเนินการวิจัย

แผนการดำเนินงาน

ขั้นตอนการดำเนินงาน	พ.ศ. 2561		พ.ศ. 2562										พ.ศ. 2563						
	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5
ศึกษาค้นคว้าและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง																			
สอบโครงร่างวิจัยและแก้ไขส่งคณะกรรมการ																			
เตรียมเครื่องมือที่ใช้รวบรวมข้อมูล																			
ทำการขอจริยธรรมการวิจัย																			
เก็บรวบรวมข้อมูล																			
วิเคราะห์ผลการวิจัย																			
อภิปรายผลการวิจัย																			
นำเสนอและจัดทำรูปเล่ม																			

ภาพ 6 แผนการดำเนินงาน

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุที่เกิดและไม่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัด ในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ จำนวน 121 คน ตั้งแต่วันที่ 4 กรกฎาคม 2562 ถึง 18 มกราคม พ.ศ. 2563 แต่ผู้ป่วยไม่มาตามนัดหมาย 8 คน เสียชีวิต 2 คน และผู้ป่วยไม่มาติดตามอาการ 11 คน จึงมีกลุ่มตัวอย่างครั้งนี้จำนวน 100 คนอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 59.36 ± 10.237 ปี โดยช่วงอายุ 35-59 ปี มี 50 คน (ร้อยละ 50) และอายุ 60 ปีขึ้นไป จำนวน 50 คน (ร้อยละ 50) เป็นเพศหญิงจำนวน 59 คน (ร้อยละ 59) เป็นเพศชายจำนวน 41 คน (ร้อยละ 41) ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมมากที่สุดจำนวน 38 คน (ร้อยละ 38) มะเร็งระบบทางเดินอาหารจำนวน 34 คน (ร้อยละ 34) มะเร็งปอดจำนวน 12 คน (ร้อยละ 12) มะเร็งระบบสืบพันธุ์จำนวน 11 คน (ร้อยละ 11) มะเร็งระบบต่อมไทรอยด์และเลือด 4 คน (ร้อยละ 4) และมะเร็งระบบอื่นจำนวน 1 คน (ร้อยละ 1) จัดเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดสารอาหารจำนวน 55 คน (ร้อยละ 55) ผู้ที่ขาดสารอาหารจำนวน 23 คน (ร้อยละ 23) และผู้ที่มีภาวะโภชนาการปกติจำนวน 22 คน (ร้อยละ 22) โดยการวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวถึง 44 คน (ร้อยละ 44) และในกลุ่มของผู้ที่มีโรคประจำตัวนั้นพบว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 31 คน (ร้อยละ 31) ผู้ป่วยกลุ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดร่วมกับโรคระบบต่อมไร้ท่อจำนวน 13 คน (ร้อยละ 13) ผู้ป่วยกลุ่มโรคอื่นจำนวน 7 คน (ร้อยละ 7) และผู้ป่วยกลุ่มโรคระบบต่อมไร้ท่อจำนวน 5 คน (ร้อยละ 5) ผู้ป่วยจะมีระดับ ANC มากกว่า $4,000 \text{ cell/mm}^3$ จำนวน 47 คน (ร้อยละ 47) และ $2,000-4,000 \text{ cell/mm}^3$ จำนวน 49 คน (ร้อยละ 49) มีระดับ ANC น้อยกว่า $2,000 \text{ cell/mm}^3$ เพียง 4 คน (ร้อยละ 4) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดด้วยสูตรที่มีส่วนประกอบของยา 5-Fluorouracil (5-FU) มากที่สุดถึง 47 คน (ร้อยละ 47) รองลงมาเป็นสูตรที่มีส่วนประกอบของยาชนิดอื่นจำนวน 33 คน (ร้อยละ 33) และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีส่วนประกอบของยา Taxanes จำนวน 20 คน (ร้อยละ 20) โดยส่วนใหญ่ได้รับยาสูตร AC มากที่สุด 26 คน (ร้อยละ 26) สูตร PT+CB/PT/Docetaxel จำนวน 20 คน (ร้อยละ 20) สูตร FOLFOX4 จำนวน 19 คน (ร้อยละ 19) สูตร 5FU+Leucovorin จำนวน 11 คน (ร้อยละ 11) สูตรอื่นๆได้แก่ Carboplatin + Etoposide, CHOP, Cisplatin + Gemcitabine, Cisplatin + etoposide, BEP จำนวน 8 คน (ร้อยละ 8) สูตร FAC

จำนวน 8 คน (ร้อยละ 8) สูตร 5-FU + Cisplatin จำนวน 7 คน (ร้อยละ 7) และสูตร CMF จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1) ตามดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษา (ตารางที่ 3)

ตาราง 3 แสดงจำนวนและร้อยละข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามข้อมูลส่วนบุคคล

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (N=100)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	41	41
หญิง	59	59
อายุ (ปี) (mean = 59.36, SD = 59.36±10.237)		
35-59	50	50
≥ 60	50	50
ชนิดของโรคมะเร็ง		
มะเร็งระบบทางเดินอาหาร	34	34
มะเร็งระบบสืบพันธุ์	11	11
มะเร็งปอด	12	12
มะเร็งเต้านม	38	38
มะเร็งระบบต่อมไร้ท่อและเลือด	4	4
มะเร็งระบบอื่นๆ	1	1
โภชนาการ		
มีภาวะโภชนาการปกติ (MNA = 12-14)	22	22
มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดสารอาหาร(MNA = 8-11)	55	55
ขาดสารอาหาร (MNA = 0-7)	23	23
จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด (ANC)		
น้อยกว่า 2,000 cell/mm ³	4	4
2,000-4,000 cell/mm ³	49	49
มากกว่า 4,000 cell/mm ³	47	47

ตาราง 3 (ต่อ)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (N=100)	ร้อยละ
โรกระบบหัวใจและหลอดเลือด	31	31
โรกระบบต่อมไร้ท่อ	5	5
โรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมกับโรกระบบต่อมไร้ท่อ	13	13
โรกระบบอื่นๆ	7	7
ไม่มีโรคประจำตัว	44	44
สูตรยาเคมีบำบัด		
5FU+Leucovorin	11	11
FOLFOX4	19	19
FAC	8	8
CMF	1	1
5-FU+Cisplatin	7	7
PT+CB/PT/Docetaxel	20	20
AC	26	26
Carboplatin + Etoposide, CHOP, Cisplatin + Gemcitabine, Cisplatin + etoposide, BEP	8	8
กลุ่มยาเคมีบำบัด		
มีส่วนประกอบของยา 5FU	47	47
มีส่วนประกอบของยา Taxanes	20	20
มีส่วนประกอบของยาชนิดอื่น	33	33

จากตาราง 4 ในการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 76 คน (ร้อยละ 76) โดยช่วงอายุ 35-59 ปี มีอุบัติการณ์เกิด 36 คน (ร้อยละ 47.4) และอายุ 60 ปีขึ้นไปจำนวน 40 คน (ร้อยละ 52.6) โดยเพศหญิงเกิดจำนวน 43 คน (ร้อยละ 56.6) เพศชายเกิดจำนวน 33 คน (ร้อยละ 43.4) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารมีการเกิดมากที่สุดจำนวน 28 คน (ร้อยละ 36.8) ถัดมาเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 25 คน (ร้อยละ 32.9) มะเร็งระบบสืบพันธุ์จำนวน 10 คน (ร้อยละ 13.2) มะเร็งปอดจำนวน 9 คน (ร้อยละ 11.8) มะเร็งระบบต่อมไร้ท่อและเลือด 4 คน (ร้อยละ 5.3) และไม่พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วย

มะเร็งระบบอื่นจำนวน 1 คน (ร้อยละ 4.2) ทั้งนี้พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดสารอาหาร 40 คน (ร้อยละ 52.6) และผู้ที่ขาดสารอาหาร 21 คน (ร้อยละ 27.6) และผู้ที่มีภาวะโภชนาการปกติจำนวน 15 คน (ร้อยละ 19.7) และพบการเกิดในกลุ่มของผู้ที่มีโรคประจำตัวระบบหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 23 คน (ร้อยละ 30.3) ผู้ป่วยกลุ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดร่วมกับโรคระบบต่อมไร้ท่อจำนวน 9 คน (ร้อยละ 11.8) ผู้ป่วยกลุ่มโรคอื่นจำนวน 6 คน (ร้อยละ 7.9) และผู้ป่วยกลุ่มโรคระบบต่อมไร้ท่อจำนวน 5 คน (ร้อยละ 6.6) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวเกิดมากถึง 33 คน (ร้อยละ 43.4) ผู้ป่วยที่มีระดับ ANC มากกว่า $4,000 \text{ cell/mm}^3$ เกิดจำนวน 37 คน (ร้อยละ 48.7) และในกลุ่มระหว่าง $2,000-4,000 \text{ cell/mm}^3$ เกิดจำนวน 36 คน (ร้อยละ 47.4) ระดับ ANC น้อยกว่า $2,000 \text{ cell/mm}^3$ เกิด 3 คน (ร้อยละ 3.9) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในสูตรที่มีส่วนประกอบของยา 5-Fluorouracil (5-FU) เกิดมากที่สุดถึง 37 คน (ร้อยละ 48.7) ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีส่วนประกอบของยาชนิดอื่นเกิดจำนวน 24 คน (ร้อยละ 31.6) และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีส่วนประกอบของยา Taxane เกิดจำนวน 15 คน (ร้อยละ 19.7) ทั้งนี้หากแบ่งตามสูตรยาที่ได้รับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร AC เกิดมากที่สุด 18 คน (ร้อยละ 23.7) สูตร PT+CB/PT/Docetaxel จำนวน 15 คน (ร้อยละ 19.7) สูตร FOLFOX4 จำนวน 13 คน (ร้อยละ 17.1) สูตร 5FU+Leucovorin จำนวน 10 คน (ร้อยละ 13.2) ในกลุ่มสูตรอื่นๆ ได้แก่ Carboplatin+Etoposide, CHOP, Cisplatin+Gemcitabine, Cisplatin+etoposide, BEP เกิดเท่ากับสูตร 5-FU+Cisplatin จำนวน 7 คน (ร้อยละ 9.2) สูตร FAC จำนวน 6 คน (ร้อยละ 7.9) และสูตร CMF ไม่พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ผู้วิจัยได้ส่งต่อผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงและขาดสารอาหารไปยังแพทย์เจ้าของไข้ เพื่อพิจารณาให้เจลลิโภชนาการ และในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจะได้รับน้ำยาบ้วนปาก (Magic mouthwash) เพื่อบรรเทาอาการเจ็บช่องปากตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยโรงพยาบาลอุดรดิตต์ ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยไม่มีพฤติกรรมดูแลตนเองทั้งก่อนระหว่าง และหลังรับยาเคมีบำบัดที่อาจป้องกันหรือรักษาภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้

ตาราง 4 แสดงลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุที่เกิดและไม่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ หลังได้รับยาเคมีบำบัด (N=100)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
	(ระดับ 0) ไม่พบภาวะเยื่อ ช่องปากอักเสบ N=24	(ระดับ 1-4) พบภาวะเยื่อ ช่องปากอักเสบ N=76	จำนวนทั้งหมด N=100
เพศ			
ชาย	8 (33.3)	33 (43.4)	41 (41)
หญิง	16 (66.7)	43 (56.6)	59 (59)
อายุ (ปี)			59.36±10.237
35-59	14 (58.3)	36 (47.4)	50 (50)
≥ 60	10 (41.7)	40 (52.6)	50 (50)
ชนิดของโรคมะเร็ง			
มะเร็งระบบทางเดินอาหาร	6 (25)	28 (36.8)	34 (34)
มะเร็งระบบสืบพันธุ์	1 (4.2)	10 (13.2)	11 (11)
มะเร็งปอด	3 (12.5)	9 (11.8)	12 (12)
มะเร็งเต้านม	13 (54.2)	25 (32.9)	38 (38)
มะเร็งระบบต่อมไร้ท่อและเลือด	0	4 (5.3)	4 (4)
มะเร็งระบบอื่นๆ	1 (4.2)	0	1 (1)
โภชนาการ			
ภาวะโภชนาการปกติ (MNA = 12-14)	7 (29.2)	15 (19.7)	22 (22)
มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดสารอาหาร (MNA = 8-11)	15 (62.5)	40 (52.6)	55 (55)
ขาดสารอาหาร (MNA = 0-7)	2 (8.3)	21 (27.6)	23 (23)
จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด (ANC)			
น้อยกว่า 2,000 cells/mm ³	1 (4.2)	3 (3.9)	4 (4)
2,000-4,000 cells/mm ³	13 (54.2)	36 (47.4)	49 (49)

ตาราง 4 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
	(ระดับ 0)	(ระดับ 1-4)	จำนวนทั้งหมด
	ไม่พบภาวะเยื่อ ช่องปากอักเสบ N=24	พบภาวะเยื่อ ช่องปากอักเสบ N=76	N=100
มากกว่า 4,000 cells/mm ³	10 (41.7)	37 (48.7)	47 (47)
โรคประจำตัวหรือโรคที่เป็นร่วม			
โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด	8 (33.3)	23 (30.3)	31 (31)
โรคระบบต่อมไร้ท่อ	0	5 (6.6)	5 (5)
โรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมกับโรค ระบบต่อมไร้ท่อ	4 (16.7)	9 (11.8)	13 (13)
โรคระบบอื่นๆ	1 (4.2)	6 (7.9)	7 (7)
ไม่มีโรคประจำตัว	11 (45.8)	33 (43.4)	44 (44)
สูตรยาเคมีบำบัด			
5FU+Leucovorin	1 (4.2)	10 (13.2)	11 (11)
FOLFOX4	6 (25)	13 (17.1)	19 (19)
FAC	2 (8.3)	6 (7.9)	8 (8)
CMF	1 (4.2)	0	1 (1)
5-FU+Cisplatin	0	7 (9.2)	7 (7)
PT+CB/PT/Docetaxel	5 (20.8)	15 (19.7)	20 (20)
AC	8 (33.3)	18 (23.7)	26 (26)
Carboplatin + Etoposide, CHOP, Cisplatin + Gemcitabine, Cisplatin + etoposide, BEP	1 (4.2)	7 (9.2)	8 (8)
กลุ่มยาเคมีบำบัด			
มีส่วนประกอบของยา 5FU	10 (41.7)	37 (48.7)	47 (47)
มีส่วนประกอบของยา Taxanes	5 (20.8)	15 (19.7)	20 (20)
มีส่วนประกอบของยาชนิดอื่น	9 (37.5)	24 (31.6)	33 (33)

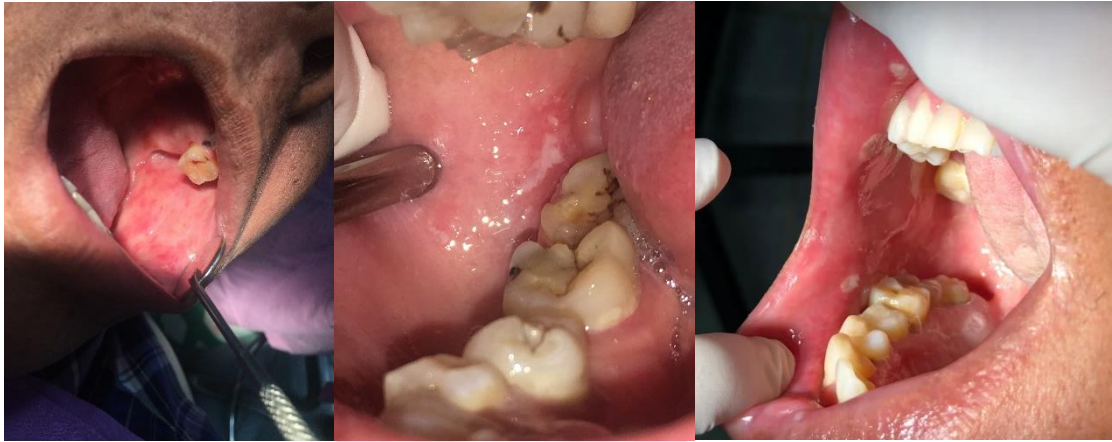
ตาราง 5 แสดงผู้ป่วยจำนวน 76 คนที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ซึ่งพบบริเวณกระพุ้งแก้มมากที่สุดจำนวน 52 คน (ร้อยละ 68.4) บริเวณริมฝีปากจำนวน 39 คน (ร้อยละ 51.3) บริเวณลิ้นจำนวน 29 คน (ร้อยละ 38.2) บริเวณเพดานอ่อนจำนวน 22 คน (ร้อยละ 28.9) และไม่พบการเกิดที่บริเวณพื้นช่องปาก (Floor of mouth) โดยสามารถตรวจพบลักษณะเยื่อช่องปากอักเสบที่เห็นรอยแดง หรือแผล ได้โดยผู้ป่วยอาจจะไม่มีหรือมีอาการเจ็บร่วมด้วย และจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย 1 คนสามารถพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากกว่า 1 ตำแหน่ง

ตาราง 5 แสดงระดับความรุนแรง ตำแหน่ง และระยะเวลาที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุหลังได้รับยาเคมีบำบัด (N=100)

ตำแหน่งที่พบ ภาวะเยื่อช่อง ปากอักเสบ	ระดับความรุนแรง			พบภาวะเยื่อ ช่องปากอักเสบ จำนวน(ร้อยละ)	อุบัติการณ์เกิดใน แต่ละตำแหน่ง (ร้อยละ)
	ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ร้อยละ)	1	2		
ริมฝีปาก	27 (69.2)	9 (23.1)	3 (7.7)	39 (100)	51.3
กระพุ้งแก้ม	38 (73.1)	12 (23.1)	2 (3.8)	52 (100)	68.4
ลิ้น	24 (82.8)	3 (10.3)	2 (6.9)	29 (100)	38.2
พื้นปาก	0	0	0	0	0
เพดานอ่อน	18 (81.8)	4 (18.2)	0	22 (100)	28.9



ภาพ 7 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณริมฝีปาก



ภาพ 8 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณกระพุ้งแก้ม



ภาพ 9 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณลิ้น



ภาพ 10 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณเพดานอ่อน

จากการติดตามผลการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบของกลุ่มตัวอย่างครั้งที่ 1 ผู้ป่วยที่พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 แล้ว 48 คน (ร้อยละ 48) ถูกคัดออกและคงเหลือกลุ่มตัวอย่าง 52 คน ที่ติดตามต่อในรอบที่ 2 พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบทั้งหมด 11 คน (ร้อยละ 21.2) และติดตามต่อรอบที่ 3 จำนวน 41 คน เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ 17 คน (ร้อยละ 41.5) โดยการศึกษาส่วนใหญ่พบความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบระดับที่ 1 จำนวน 56 คน (ร้อยละ 56) ระดับที่ 2 จำนวน 16 คน (ร้อยละ 16) ระดับที่ 3 จำนวน 3 คน (ร้อยละ 3) และไม่พบอุบัติการณ์เกิดในระดับที่ 4 ในการศึกษาี้ จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติการทดสอบของครัสคาลและวัลลิส (Kruskal-Wallis) ไม่พบความแตกต่างของรอบการรักษากับระดับความรุนแรงที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ P-value เท่ากับ 0.270 ค่า chi-square เท่ากับ 2.619 โดยพบระยะเวลาเฉลี่ยที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบคือวันที่ 7.91 ± 2.021 หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครบตามสูตรยาของรอบการรักษา (ในตาราง 6) และสามารถตรวจพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในช่องปากเฉลี่ยในวันที่ 8.02 ± 1.920 หลังรับยาเคมีบำบัด โดยรอบที่ 1 (cycle 1), รอบที่ 2 (cycle 2), รอบที่ 3 (cycle 3) ตรวจพบช่วงวันที่ 5-14, 6-11 และ 6-10 หลังรับยาเคมีบำบัดตามลำดับ

ตาราง 6 แสดงอุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุจำแนกตามรอบการรับยาเคมีบำบัด (N=100)

อุบัติการณ์การเกิด เยื่อช่องปากอักเสบ	ระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในแต่ละรอบของ การรับยาเคมีบำบัด (ร้อยละ)				cumulative incidence (อุบัติการณ์)
	0	1	2	3	
Day mean \pm SD	7.91 \pm 2.021				
รอบการรับยาเคมีบำบัดที่ 1 (N=100)	52 (52)	35 (35)	11 (11)	2 (2)	48 (48)
รอบการรับยาเคมีบำบัดที่ 2 (N=52)	41 (78.9)	7 (13.5)	3 (5.8)	1 (1.9)	11 (21.2)
รอบการรับยาเคมีบำบัดที่ 3 (N=41)	24 (58.5)	15 (36.6)	2 (4.9)	0	17 (41.5)
Prevalence (ความชุก)	24 (24)	57 (57)	16 (16)	3 (3)	76 (76)

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05

**อุบัติการณ์เกิดและระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังให้ยาเคมีบำบัดตาม
ปัจจัยที่ศึกษา**

จากการวิเคราะห์ทางสถิติความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้าน เพศและอายุ กับอุบัติการณ์เกิดและระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยใช้สถิติไคสแควร์ (Chi-square test) ผลการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยด้าน เพศและอายุ ไม่มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิดและระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ระดับนัยสำคัญ ($P>0.05$) และจากการวิเคราะห์ทางสถิติความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้าน ภาวะโภชนาการ ANC ชนิดของโรคมะเร็ง และสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับกับอุบัติการณ์เกิดและระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยใช้การทดสอบของครัสคาลและวัลลิส (Kruskal-Wallis test) ผลการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยด้าน ภาวะโภชนาการ ANC ชนิดของโรคมะเร็ง และสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ไม่มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิดและระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ระดับนัยสำคัญ ($P>0.05$) (ตารางที่ 7)

ตาราง 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และวัยสูงอายุจำแนกตามระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ศึกษา (N=100)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ร้อยละ)							
	0	1	2	3	P value	1-2	3-4	P value
เพศ					0.531			0.638
ชาย	8 (19.5)	23 (56.1)	9 (22.0)	1 (2.4)		32 (78.0)	1 (2.4)	
หญิง	16 (27.1)	34 (57.6)	7 (11.9)	2 (3.4)		41 (49.5)	2 (3.4)	
อายุ (ปี)					0.259			0.158
35-59	14 (28.0)	28 (56.0)	8 (16.0)	0		36 (72.0)	0	
≥ 60	10 (20.0)	29 (58.0)	8 (16)	3 (6.0)		37 (74.0)	3 (6.0)	
ชนิดของโรคมะเร็ง					0.393			0.267
มะเร็งระบบทางเดินอาหาร	6 (17.6)	19 (55.9)	8 (23.5)	1 (2.9)		27 (79.4)	1 (2.9)	
มะเร็งระบบสืบพันธุ์	1 (9.1)	5 (45.5)	3 (27.3)	2 (18.2)		8 (72.7)	2 (18.2)	
มะเร็งปอด	3 (25.0)	6 (50.0)	3 (25.0)	0		9 (75.0)	0	
มะเร็งเต้านม	13 (34.2)	23 (60.5)	2 (5.3)	0		25 (65.8)	0	
มะเร็งระบบต่อม น้ำเหลืองและเลือด	0	4 (100)	0	0		4 (100)	0	
มะเร็งระบบอื่นๆ	1 (100)	0	0	0		0	0	

ตาราง 7 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ร้อยละ)							
	0	1	2	3	P value	1-2	3-4	P value
โภชนาการ					0.189			0.196
โภชนาการปกติ	7 (31.8)	14 (63.6)	1 (4.5)	0		15 (68.2)	0	
มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดสารอาหาร	15 (27.3)	27 (49.1)	11 (20.0)	2 (3.6)		38 (69.1)	2 (3.6)	
ขาดสารอาหาร	2 (8.7)	16 (69.6)	4 (17.4)	1 (4.3)		20 (87.0)	1 (4.3)	
จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด (ANC)					0.890			0.997
น้อยกว่า 2,000 cell/mm ³	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0		3 (75.0)	0	
2,000-4,000 cell/mm ³	13 (26.5)	30 (61.2)	6 (12.2)	0		36 (73.5)	0	
มากกว่า 4,000 cell/mm ³	10 (21.3)	25 (53.2)	9 (19.1)	3 (6.4)		34 (72.3)	3 (6.4)	
โรคประจำตัวหรือโรคที่เป็นร่วม					0.321			0.516
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	8 (25.8)	16 (51.6)	4 (12.9)	3 (9.7)		20 (64.5)	3 (9.7)	
ระบบต่อมไร้ท่อ	0	5 (100)	0	0		5 (100)	0	
หัวใจและหลอดเลือดร่วมกับระบบต่อมไร้ท่อ	4 (30.8)	8 (61.5)	1 (7.7)	0		9 (69.2)	0	
โรคระบบอื่น	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	0		6 (85.7)	0	
ไม่มีโรคประจำตัว	11 (25.0)	23 (52.3)	10 (22.7)	0		33 (75.0)	0	

ตาราง 7 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ร้อยละ)							
	0	1	2	3	P value	1-2	3-4	P value
สูตรยาเคมีบำบัด					0.735			0.349
5FU+Leucovorin	1 (9.1)	5 (45.5)	4 (36.4)	1 (9.1)		9 (81.8)	1 (9.1)	
FOLFOX4	6 (31.6)	11 (57.9)	2 (10.5)	0		13 (68.4)	0	
FAC	2 (25.0)	6 (75.0)	0	0		6 (75.0)	0	
CMF	1 (100)	0	0	0		0	0	
5-FU+Cisplatin	0	5 (71.4)	2 (28.6)	0		7 (100)	0	
PT+CB/PT/Docetaxel	5 (25.0)	10 (50.0)	3 (15.0)	2 (10.0)		13 (65.0)	2 (10.0)	
AC	8 (30.8)	16 (61.5)	2 (7.7)	0		18 (69.2)	0	
Carboplatin + Etoposide, CHOP, Cisplatin + Gemcitabine, Cisplatin + etoposide, BEP	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	0		7 (87.5)	0	

ตาราง 7 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ร้อยละ)							
	0	1	2	3	P value	1-2	3-4	P value
กลุ่มยาเคมีบำบัด					0.760			0.704
5FU	10 (21.3)	28 (59.6)	8 (17.0)	1 (2.1)		36 (76.6)	1 (2.1)	
Taxane	5 (25.0)	10 (50.0)	3 (15.0)	2 (10.0)		13 (65.0)	2 (10.0)	
ยาชนิดอื่น	9 (27.3)	19 (57.6)	5 (15.2)	0		24 (72.7)	0	
Total (N)	24	57	16	3		73	3	

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05

บทที่ 5

บทสรุป

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้คือการสำรวจลักษณะของผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดด้วยวิธีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า ตั้งแต่วันที่ 4 กรกฎาคม 2562 ถึง 18 มกราคม 2563 จำนวน 100 คน

จากการวิเคราะห์ข้อมูลสรุปประเด็นสำคัญดังนี้

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เป็นเพศหญิงจำนวน 59 คน (ร้อยละ 59) อายุ 39-83 ปี อายุเฉลี่ย 59.36 ± 10.237 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 38 คน (ร้อยละ 38) จัดเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการจำนวน 55 คน (ร้อยละ 55) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวจำนวน 44 คน (ร้อยละ 44) ในกลุ่มของผู้ที่มีโรคประจำตัวนั้นพบว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 31 คน (ร้อยละ 31) เป็นผู้ป่วยที่มีระดับ ANC $2,000-4,000 \text{ cell/mm}^3$ จำนวน 49 คนเท่ากัน (ร้อยละ 49) ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของยา 5-Fluorouracil (5-FU) มากที่สุดถึง 47 คน (ร้อยละ 47) และได้รับสูตรยาเคมีบำบัด AC มากที่สุด 26 คน (ร้อยละ 26)

2. ผลการวิเคราะห์อุบัติการณ์เกิดและระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยการศึกษานี้พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจำนวน 76 คน (ร้อยละ 76) ระยะเวลาเฉลี่ยที่พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในช่องปาก คือ วันที่ 7.91 ± 2.021 หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด มีอุบัติการณ์เกิดตั้งแต่รอบการรับยาเคมีบำบัดที่ 1 (cycle 1) จำนวน 48 คน (ร้อยละ 48) การศึกษานี้พบความรุนแรงระดับ 1 มากที่สุดจำนวน 57 คน (ร้อยละ 57) ความรุนแรงระดับ 2 จำนวน 16 คน (ร้อยละ 16) และความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 3 คน (ร้อยละ 3) บริเวณที่พบมากที่สุดคือ กระพุ้งแก้ม (ร้อยละ 68.4) รองลงมาคือ ริมฝีปาก (ร้อยละ 51.3) ลักษณะผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่มักพบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากที่สุดดังนี้ เพศหญิง จำนวน 43 คน (ร้อยละ 56.6) อายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 40 คน (ร้อยละ 52.6) เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหารจำนวน 28 คน (ร้อยละ 36.8) จัดเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการจำนวน 40 คน (ร้อยละ 52.6) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวถึง 33 คน (ร้อยละ 43.4) และในกลุ่มของผู้ที่มีโรคประจำตัวนั้นพบว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 23 คน (ร้อยละ 30.3) เป็นผู้ป่วยที่มีระดับ ANC มากกว่า 4,000

cell/mm³ จำนวน 37 คน (ร้อยละ 48.7) ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของยา 5-Fluorouracil (5-FU) มากที่สุดถึง 37 คน (ร้อยละ 48.7)

3. ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอุบัติการณ์เกิดและระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบกับปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ ปัจจัยด้านเพศ อายุ ชนิดของโรคมะเร็ง โภชนาการ จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด (ANC) โรคประจำตัว สูตรยาเคมีบำบัด กลุ่มยาเคมีบำบัดและรอบการรับยาเคมีบำบัด ไม่มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิดและระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

อภิปรายผล

จากการศึกษาการสำรวจลักษณะของผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดผู้วิจัยสามารถอภิปรายผลการศึกษาได้ดังนี้

จุดมุ่งหมายของการศึกษาที่ 1 เพื่อศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างซึ่งคือผู้ป่วยมะเร็งวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุมีอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่สูงถึง 76 คน (ร้อยละ 76) แสดงให้เห็นว่าภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมีแนวโน้มเกิดได้มากหลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัดและสามารถพบได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่รับยาเคมีบำบัดจำนวน 48 คน (ร้อยละ 48) และมีโอกาสเกิดในครั้งต่อไปในการรับยาเคมีบำบัดครั้งที่ 2 และ 3 เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016; Çakmak & Nural, 2018; Wilberg et al., 2014) ทั้งนี้พบว่าอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัดในการศึกษานี้พบได้มากกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น ที่พบอุบัติการณ์เกิดร้อยละ 12 ถึงร้อยละ 64 (Çakmak & Nural, 2018; El Osta et al., 2018; McCarthy et al., 1998; Mercadante et al., 2015; Nishimura et al., 2012; Raber-Durlacher et al., 2000; Wilberg et al., 2014)

เนื่องจากรูปแบบการศึกษานี้เป็นการติดตามไปข้างหน้าและใช้วิธีการนัดหมายมาตรวจในช่องปากโดยทันตแพทย์ ในขณะที่การศึกษานี้ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งและบันทึกการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยการสอบถามอาการย้อนหลังเท่านั้น (Çakmak & Nural, 2018; Wilberg et al., 2014) จึงอาจพบอุบัติการณ์เกิดในการศึกษานี้มากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา อีกทั้งการศึกษานี้ประชากรส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 59.36 ± 10.237 ปี พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปจำนวน 40 คน (ร้อยละ 80) และอายุ 35-59 ปีจำนวน 35 คน (ร้อยละ 70) เห็นได้ว่าการศึกษานี้พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในวัยผู้ใหญ่และวัยผู้สูงอายุได้มากถึง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน ไม่เป็นไปตามสมมติฐานที่คาดการณ์ไว้ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้อยู่ในไทยใช้เกณฑ์จัดเป็น

ผู้สูงอายุที่ 60 ปีขึ้นไปเป็นการสูงวัยตามปีปฏิทิน ซึ่งนับจากปีที่เกิดซึ่งมักเป็นกลุ่มที่เฟื่องฟูวัยเกษียณ (Wilaiwan Thongcharoen et al., 2015) เมื่อเทียบลักษณะผู้ป่วยด้วยค่าเฉลี่ยอายุของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ยังเป็นวัยผู้ใหญ่ของการศึกษาในอดีต ในการศึกษาของต่างประเทศส่วนใหญ่พบว่ามีความถี่ของการจัดกลุ่มผู้สูงอายุอยู่ที่ 65 ปีขึ้นไป (El Osta et al., 2018) หรือบางการศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุคือผู้มีอายุ 72 ปีขึ้นไป มักเป็นกลุ่มวัยที่เริ่มมีภาวะฟุ้งฟิง โดยวัยผู้สูงอายุเป็นกลุ่มเสี่ยงที่ได้รับความเป็นพิษจากยาเคมีบำบัด (Hurria et al., 2011; Zalcberg et al., 1998) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ค้นพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มี 60 ปีขึ้นไปที่จัดอยู่ในกลุ่มผู้สูงอายุของไทยมีแนวโน้มการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ในระดับที่รุนแรง โดยพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 3 คน (ร้อยละ 6) แต่ไม่พบในกลุ่ม 35-59 ปี ผลการศึกษานี้ น่าจะเป็นการสนับสนุนการศึกษาที่ผ่านมาได้ว่าเมื่อยิ่งอายุมากขึ้นความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากยาเคมีบำบัดรุนแรงกว่าวัยอื่น สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016; Mercadante et al., 2015; Raber-Durlacher et al., 2000; Zalcberg et al., 1998) เนื่องจากความเสื่อมของอวัยวะหลายส่วน ความเสื่อมนี้ดำเนินไปอย่างช้าๆ เซลล์ต่างๆในร่างกายทำงานลดลงถึงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับวัยผู้ใหญ่ เยื่อช่องปากในผู้สูงอายุมีลักษณะที่บางลง มีหลอดเลือดมาเลี้ยงลดลง มีการสร้างเคราตินที่ลดลง เนื้อเยื่อมีความยืดหยุ่นลดลง เยื่อช่องปากของผู้สูงอายุจึงแห้งและบาง ทำให้แผลในช่องปากและหายช้า (Fretwell, 1993; Gonsalves et al., 2008; Lamster et al., 2016) นอกจากนี้การศึกษานี้มีจำนวนของกลุ่มตัวอย่างเพียง 100 คนหากมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เพิ่มขึ้น อาจพบความแตกต่างของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบของช่วงวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุได้

ทั้งนี้การศึกษานี้พบความรุนแรงระดับ 1 และ 2 ร้อยละ 73 สอดคล้องกับการศึกษาอื่น (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016; Çakmak & Nural, 2018; El Osta et al., 2018; Mercadante et al., 2015) แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (Colorectal cancer) จำนวน 439 คนโดยพบอุบัติการณ์เกิดเพียง 51 คน (ร้อยละ 11.8) (Zalcberg et al., 1998) อาจเป็นไปได้ว่าการศึกษาที่ผ่านมา มีการตรวจพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบใช้เกณฑ์การวินิจฉัยอุบัติการณ์เกิดเฉพาะความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ด้วยความแตกต่างของวิธีการวินิจฉัยอาจพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบไม่สอดคล้องกับการศึกษานี้ อีกทั้งกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยรายใหม่ที่มาได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกและผู้ป่วยทุกคนจะได้รับ Premedication ก่อนที่จะเริ่มให้ยาเคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดด้วยยา dexamethasone ซึ่งมีคุณสมบัติต้านการอักเสบ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า dexamethasone จะไปลดการทำงานของ Proinflammatory cytokine ได้แก่ TNF- α , IL-1 β , TGF- β และ MMP2 อาจจะช่วยลดกระบวนการอักเสบที่ก่อให้เกิดเยื่อช่องปากอักเสบที่รุนแรงได้ (Ribeiro et al., 2017) สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC จะได้รับ dexamethasone มีการ

เกิดมากถึงร้อยละ 70.6 โดยเป็นความรุนแรงระดับ 1 และ 2 เท่านั้น (Nishimura et al., 2012) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Palappallil Dhanya และคณะที่เปรียบเทียบผลกระทบของยาเคมีบำบัดระหว่างสูตร FAC กับสูตร AC พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบน้อยกว่าโดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับ Premedication ด้วย dexamethasone อาจเป็นไปได้ว่าการได้รับยา dexamethasone ก่อนรับยาเคมีบำบัดช่วยลดความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ทั้งนี้เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษานี้คือ WHO เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้ในการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยมีเกณฑ์ประเมินจากผู้ตรวจ (Objective) และการรายงานจากผู้ป่วย (Subjective) เป็นเครื่องมือที่ใช้ง่ายและใช้ระยะเวลาไม่นาน (Lalla et al., 2008) จึงเหมาะสมที่จะใช้ในการศึกษานี้ แต่สิ่งที่เครื่องมือไม่สามารถบอกได้คือระดับของความเจ็บปวด บอกได้เพียงว่าผู้ป่วยมีอาการเจ็บหรือแสบเท่านั้น มีการศึกษาในอดีตพบว่าการใช้เครื่องมือวัดระดับของความเจ็บปวด (Pain score) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ โดยมีคะแนน 0-10 หากคะแนนยิ่งสูงจะสัมพันธ์กับการใช้ยาแก้ปวด (narcotic analgesic) มากขึ้น จะเห็นได้ว่าระดับของความเจ็บปวด (Pain score) น่าจะเป็นเครื่องมือที่ดีในการช่วยติดตามภาวะเยื่อช่องปากทางคลินิก (Cella et al., 2003)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในประชากรชาวไทยซึ่งจัดเป็นประเทศที่อยู่ในทวีปเอเชียพบอุบัติการณ์เกิดมากถึง 76 คน (ร้อยละ 76) ต่างจากการศึกษาในประเทศไทยของระดับเพชร กล้าทางถูกศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 95 คนและทุกคนจะได้รับยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของ 5-FU พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเพียง 28 คน (ร้อยละ 29.5) ทั้งนี้การศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมาใช้วิธีการให้ผู้ป่วยบันทึกข้อมูลลงในสมุดบันทึกภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยตนเองที่บ้าน (ระดับเพชร กล้าทางถูก, 2556) โดยไม่ได้มีการตรวจภายในช่องปากข้อมูลที่ได้อาจจะไม่ครบถ้วนและพลาดการวินิจฉัยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยเฉพาะระดับความรุนแรงที่ 1 ซึ่งค่อนข้างจะดูยากหากไม่มีความชำนาญในการดูรอยแดงของเนื้อเยื่อช่องปาก แต่ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศที่อยู่ในทวีปเอเชีย เช่น การศึกษาในประเทศจอร์แดนของ Ahmed A. Al Ibraheemi และ Shaimaa Shamoun และการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นของ Noriko Nishimura และคณะที่พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากในผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 81.3 และร้อยละ 64 ตามลำดับซึ่งเป็นอุบัติการณ์เกิดที่ค่อนข้างสูง (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016; Nishimura et al., 2012) ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของประเทศในทวีปยุโรปที่ส่วนใหญ่จะพบได้น้อย เช่นการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ของ J.E. Raber-Durlacher และคณะ และการศึกษาในประเทศแคนาดาของ G.M. McCarthy และคณะ การศึกษาในประเทศตุรกีของ Seher Çakmak RN และ Nesrin Nural RN และการศึกษาในประเทศอิตาลีของ Sebastiano Mercadante และคณะ ที่พบอุบัติการณ์และความชุกของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบอยู่ประมาณร้อยละ 31, ร้อยละ 46, ร้อยละ 51.7 และร้อยละ 22.3 (Çakmak & Nural, 2018; McCarthy et al., 1998; Mercadante et al., 2015;

Raber-Durlacher et al., 2000) อาจเป็นไปได้ว่าพันธุกรรมของชนชาติตะวันตกกับชนชาติไทยหรือชาวเอเชียมีความแตกต่างกัน อิทธิพลของพันธุกรรมอาจมีผลต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่แตกต่างกัน เนื่องจากพันธุกรรมมีผลต่อกระบวนการหลั่งสารสื่ออักเสบ (Proinflammatory cytokine) ที่เป็นสิ่งสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ (Barasch & Peterson, 2003; Sonis, 2009) ความแตกต่างทางด้านชนชาติ เชื้อชาติและพันธุกรรมน่าจะเป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

กลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้มีโรคประจำตัวจำนวน 56 คน พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจำนวน 43 คน (ร้อยละ 76.8) และไม่มีโรคประจำตัวจำนวน 44 คน พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจำนวน 33 คน (ร้อยละ 75) โดยการศึกษาพบว่าผู้ที่มีโรคประจำตัวส่วนใหญ่เป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด จำนวน 31 คน พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจำนวน 23 คน (ร้อยละ 74.2) และยังพบว่าผู้ที่เป็นโรคระบบต่อมไร้ท่อจำนวน 5 คนเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบทั้งหมด 5 คน (ร้อยละ 100) จะเห็นได้ว่าผู้ที่มีโรคประจำตัวมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มาก อาจเป็นเพราะผู้ที่มีโรคประจำตัวในกลุ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดัน ไขมัน หรือ ในกลุ่มโรคระบบต่อมไร้ท่อ เช่น เบาหวาน ไทรอยด์ มักจะได้รับยารักษาโรคมามากกว่า 1 ชนิด โดยยากลุ่มเหล่านี้มักจะส่งผลกระทบต่อทำให้ผู้สูงอายุมีการหลั่งน้ำลายลดลง (Lamster et al., 2016) ทำให้เยื่อช่องปากบาดเจ็บได้ง่าย อีกทั้งยาที่ใช้รักษาโรคประจำตัวหลายชนิดส่งผลให้ความชื้นในการปรับเพิ่มหรือลดขนาดของยาเคมีบำบัด ซึ่งการปรับขนาดของยาเคมีบำบัดอาจทำให้เกิดความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดในผู้สูงอายุได้ นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับยารักษาโรคหลายชนิดมักจะมีปัญหาของไต ส่งผลให้การทำงานของไตลดลง ไตขับยาเคมีบำบัดออกได้ช้า อาจทำให้ผู้ที่มีโรคประจำตัวเสี่ยงที่จะเกิดความเป็นพิษจากยาเคมีบำบัดได้สูงกว่าผู้ไม่มีโรคประจำตัวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้สูงอายุ (Eilers & Million, 2011; Given & Given, 2008; Lichtman, 2003) สอดคล้องกับการศึกษาต่างประเทศที่พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานมีอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (McCarthy et al., 1998) และพบว่าผู้ที่มีโรคร่วมมีการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าผู้ที่ไม่โรคร่วม (Çakmak & Nural, 2018)

จากการวิเคราะห์อุบัติการณ์เกิดเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มตัวอย่างตามระยะเวลาและความรุนแรงของการเกิด พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยที่พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบคือวันที่ 7.83 ± 1.891 และส่วนใหญ่จะเกิดความรุนแรงระดับ 1 และ 2 สอดคล้องกับการศึกษาต่างประเทศที่พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบช่วงวันที่ 2-7 หลังจากรับยาเคมีบำบัดและพบความรุนแรงระดับ 1 และ 2 (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016) แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่พบว่าในช่วงวันที่ 7-8 หลังจากรับยาเคมีบำบัดจะพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ความรุนแรงระดับ 2 ถึง 3 ได้มากที่สุด (Karis Kin Fong Cheng et al., 2011; Ip et al., 2014) อาจมาจากการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษา

ในเด็ก ซึ่งวัยเด็กมีอัตราการหมุนเวียนของเซลล์เยื่อช่องปากที่รวดเร็วโดยเฉพาะวัยเด็กที่อายุต่ำกว่า 6 ปี ซึ่งยาเคมีบำบัดอาจส่งผลต่อเซลล์เหล่านั้นโดยตรง น่าจะทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากได้เร็วและรุนแรงกว่าวัยอื่น (Carreón-Burciaga et al., 2018) และมีการศึกษาในอดีตพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบระดับรุนแรงสูงสุดในวันที่ 10 หลังจากรับยาเคมีบำบัด (Wymenga et al., 1997) แต่ด้วยข้อจำกัดของการติดตามอาการที่เกิดขึ้นในช่องปากเป็นรูปแบบการนัดหมายตามวันที่ผู้ป่วยสะดวก ซึ่งอยู่ในช่วงเวลาที่สามารถพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ ในวันที่นัดหมายผู้ป่วยบางคนอาจอยู่ในช่วงที่แผลกำลังหาย มีอาการเจ็บเล็กน้อย หรือเป็นแผลขนาดใหญ่ ในขณะที่บางคนอาจเกิดรอยแดงหรือแผลหลังวันนัดหมายทำให้ไม่พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ผลการศึกษานี้จึงไม่สามารถระบุวันที่เริ่มพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหรือวันที่เกิดอาการรุนแรงสูงสุดได้ จะเห็นได้ว่าเวลาที่เหมาะสมในการติดตามภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและการดูแลผู้ป่วยมะเร็งควรทำในสัปดาห์แรกหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ผู้ป่วยได้รับผลกระทบในช่องปากทั้งอาการเจ็บ ปากแห้งและเบื่ออาหาร (Albraheemi & Shamoun, 2016; Scully et al., 2006; Wymenga et al., 1997) ทั้งนี้โรงพยาบาลอุตรดิตถ์มีจำนวนผู้ป่วยมารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากขึ้น บุคลากรทางการแพทย์และพยาบาลมีจำนวนจำกัด อาจทำให้ผู้ป่วยมะเร็งไม่ได้รับการดูแลอาการที่เกิดขึ้นในช่องปากขณะรับยาเคมีบำบัด หากมีทันตแพทย์เข้ามาดูแลผู้ป่วยมะเร็งทั้งก่อน ระหว่าง และหลังการรักษาโรคมะเร็ง อาจจะช่วยป้องกันและรักษาภาวะเยื่อช่องปากอักเสบทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น (Lalla et al., 2014)

ทั้งนี้การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยากลับ 5-FU base พบอุบัติการณ์เกิดและความรุนแรงมากกว่ายาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น โดยผู้ที่ได้รับยาในสูตรที่มี 5-FU base จำนวน 47 คนพบอุบัติการณ์เกิดมากถึง 37 คน (ร้อยละ 78.7) แตกต่างจากการศึกษาในอดีตพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ 5-fluorouracil (5-FU) มีอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบถึงร้อยละ 46 (McCarthy et al., 1998) และพบอุบัติการณ์เกิดเพียงร้อยละ 22 (Zalcborg et al., 1998) อาจเกิดจากการนำเข้าของยาเคมีบำบัดชนิด 5-FU ในประเทศไทยค่อนข้างมีจำกัด ชนิดที่มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งยังมีใช้น้อยเนื่องจากราคาค่อนข้างสูง เมื่อใช้ยาเคมีบำบัดในสูตรที่มี 5-FU base จะมีการทำลายเซลล์โดยตรงทุกเซลล์และอาจทำให้เสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษกับเซลล์ที่มีการผลิตเร็วได้ง่ายโดยเฉพาะในเยื่อช่องปาก ในขณะที่ต่างประเทศมีความหลากหลายของการเลือกใช้ยาเคมีบำบัดที่มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งที่รักษาดีกว่า อาจเกิดความเป็นพิษจากยาเคมีบำบัดได้น้อยกว่าการศึกษานี้

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบของการศึกษานี้จะเป็นผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารทางเดินอาหารจำนวน 34 คนเกิดมากถึง 28 คน (ร้อยละ 82.35) พบความรุนแรงระดับ 1 จำนวน 19 คน (ร้อยละ 55.9) ความรุนแรงระดับ 2 จำนวน 8 คน (ร้อยละ 23.5) ความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 1 คน (ร้อยละ 2.9) มีความสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าผู้สูงอายุที่เป็นมะเร็งลำไส้ (colorectal cancer) ที่ได้รับยาเคมีบำบัด

โดยเฉพาะชนิด 5-FU มักจะได้รับผลกระทบที่รุนแรงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด (Wasil & Lichtman, 2005) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหาร (GI Cancer) เป็นปัจจัยเสี่ยงของความทำนายความเป็นพิษรุนแรงของยาเคมีบำบัด (Chemotherapy Toxicity) อาจเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มาก (Hurria et al., 2011) แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ (Colorectal cancer) เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจำนวน 17 คน จาก 27 คน (ร้อยละ 63) การศึกษานี้พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารมากกว่าการศึกษาในอดีตอาจมาจากการศึกษาที่ผ่านมาให้การดูแลสุขภาพช่องปากอย่างระมัดระวังและติดตามอย่างใกล้ชิดโดยทันตแพทย์ อาจทำให้พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารน้อยกว่าและมีระดับความรุนแรงระดับ 1 ถึง 2 เท่านั้น (Nishimura et al., 2012) ทั้งนี้ผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารมีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ของเซลล์บางอย่างในระบบทางเดินอาหารเกิดโรคมะเร็งขึ้นมา เมื่อรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด นอกจากทำลายเซลล์มะเร็งแล้วจะส่งผลกระทบต่อเซลล์อื่น อาจเป็นไปได้ว่าเยื่อผิวช่องปาก หลอดอาหาร และผนังทางเดินอาหารอาจได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดโดยตรงเนื่องจากเป็นส่วนหนึ่งของระบบทางเดินอาหาร และผลการศึกษานี้พบผู้ที่เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหารเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบรุนแรงกว่าผู้ป่วยมะเร็งอื่น

อีกประเด็นที่น่าสนใจการศึกษานี้พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีคะแนน MNA อยู่ระหว่าง 0-11 คะแนนจัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะขาดสารอาหารและขาดสารอาหาร มีแนวโน้มการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและความรุนแรงที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มภาวะโภชนาการปกติ สอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่พบว่าภาวะโภชนาการมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดแผลในช่องปาก โดยเฉพาะผู้ที่มีคะแนน MNA น้อยกว่า 24 ที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะขาดสารอาหารและขาดสารอาหาร (El Osta et al., 2018) แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบว่าผู้ที่มี BMI จัดอยู่ที่กลุ่มอ้วน หรือมีน้ำหนักเกินจะมีแนวโน้มการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่ากลุ่มปกติหรือผอม (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016; Çakmak & Nural, 2018; K.K.F. Cheng et al., 2008) ด้วยรูปแบบการศึกษาในอดีตเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้เกณฑ์ประเมินการวัดโภชนาการหรือน้ำหนักมีหลายรูปแบบ อาจทำให้ข้อมูลอาจคลาดเคลื่อนได้ (K.K.F. Cheng et al., 2008) อีก 2 การศึกษามีการวัดโภชนาการด้วย BMI (Al Ibraheemi & Shamoun, 2016; Çakmak & Nural, 2018) ทั้งนี้ผู้ที่ขาดสารอาหารสามารถประเมินได้จากความผิดปกติของระดับ albumin ในเลือด หรือที่เรียกว่า Hypoalbuminemia มีการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่า Serum albumin เป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลกับการเกิดความเป็นพิษของยาเคมีบำบัด (Ito et al., 2019) สอดคล้องกับการศึกษาของ S. R. Fanning และคณะพบว่าผู้ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบระดับที่รุนแรงสัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ในขณะที่การศึกษานี้เลือกใช้แบบประเมินโภชนาการ (MNA) เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่ใช้ง่าย

และสะดวก ให้ความรวดเร็วและมีความน่าเชื่อถือในการใช้ประเมินภาวะโภชนาการ (Guigoz, 2006) และด้วยข้อจำกัดการตรวจ Serum albumin ที่ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ไม่ได้ถูกตรวจทุกราย การหาภาวะโภชนาการด้วย Serum albumin โดยวิธีการตรวจเพิ่มเติมอาจจะเป็นการรุกรานผู้ป่วยเกินไปที่ไม่เหมาะสมจะใช้ในการศึกษา

จุดมุ่งหมายของการศึกษาที่ 2 เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ เพศ อายุ โภชนาการ ชนิดของโรคมะเร็ง จำนวนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด โรคประจำตัวและปัจจัยเสี่ยงด้านการรักษา ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด รอบของการรักษา ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยด้านผู้ป่วยโต และปัจจัยด้านการรักษา ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปาก ซึ่งไม่เป็นไปตามสมมติฐาน ด้วยการศึกษานี้มีอุบัติการณ์เกิดของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจำนวนมาก หากกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนมากขึ้นอาจจะพบความแตกต่างระหว่างปัจจัยที่ศึกษาและอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้

เห็นได้ว่าการศึกษานี้ค้นพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งในวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุมีโอกาสเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากถึงร้อยละ 76 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ย 59.36 ปี ซึ่งถือว่าเข้าสู่วัยผู้สูงอายุเมื่อมีอายุ 60 ปี อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่าผู้ที่มียาอายุ 60 ปีขึ้นไปมีแนวโน้มที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในระดับที่รุนแรงกว่าวัยผู้ใหญ่ โดยมีอุบัติการณ์เกิดความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 3 คน (ร้อยละ 100) ซึ่งเป็นกลุ่มผู้สูงอายุเท่านั้น ผู้สูงอายุอาจได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดมากกว่าวัยอื่นๆ เนื่องจากวัยนี้จะมีอัตราการเกิด neutropenia, fatigue, cardiac toxicity, neuropathy และภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้สูง ผู้สูงอายุมักถูกปรับลดขนาดยาเคมีบำบัด (dose) เลื่อนการรักษาหรืออาจต้องหยุดรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากกว่าวัยเด็กและผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามยาเคมีบำบัดยังคงมีบทบาทและเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคมะเร็ง

ข้อจำกัดในงานวิจัย

1. เนื่องจากสูตรของยาเคมีบำบัดถูกกำหนดปริมาณการให้ยาเคมีบำบัดตามลักษณะของผู้ป่วยที่ถูกกำหนดโดยแพทย์ ทำให้มีการใช้สูตรยาเดียวกันแต่อาจจะได้ในปริมาณที่ต่างกันของผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้การศึกษานี้ไม่สามารถควบคุมปริมาณยาเคมีบำบัดให้เท่ากันได้ทุกราย
2. การศึกษานี้อธิบายได้เพียงลักษณะผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากเท่านั้น แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าลักษณะใดเป็นกลุ่มที่เป็นปัจจัยเสี่ยงหรือปัจจัยทำนายการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ
3. ผลการวิจัยนี้ไม่สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางการติดตามภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 35 ปีหรือนำไปใช้ในโรงพยาบาลอื่นๆได้

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะเชิงปฏิบัติการ

1. ผลงานวิจัยนี้สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางการจัดบริการในการติดตามภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในเวลาที่เหมาะสมคือวันที่ 8 หรือในช่วงวันที่ 6-10 หลังจากได้รับเคมีบำบัดตั้งแต่ครั้งแรก และควรติดตามต่อทุกรอบของการรักษา เนื่องจากงานวิจัยพบความชุกและระดับความรุนแรงที่สูงได้ตั้งแต่รอบการรับยาเคมีบำบัดที่ 1 (cycle 1) จนถึง 3 (cycle 3)

2. ลักษณะผู้ป่วยที่ควรมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดได้แก่ ผู้สูงอายุที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป เพศหญิง มีโรคประจำตัวร่วมด้วยโดยเฉพาะกลุ่มที่มีโรคระบบหลอดเลือดและหัวใจและได้รับยาเคมีบำบัดชนิด 5-FU base และสูตรยาเคมีบำบัด 5-FU+Leucovorin, Paclitaxel+Carboplatin (PT+CB) และผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากงานวิจัยนี้พบแนวโน้มอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่รุนแรง

3. แนะนำให้มีการสอนผู้ป่วยในการสังเกตภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตามเยื่อผิวช่องปาก หากพบรอยแผลและมีปัญหาด้านการรับประทานอาหารให้รีบกลับมาพบแพทย์

4. การคัดกรองผู้ป่วยก่อนได้รับยาเคมีบำบัดด้วยแบบประเมินภาวะโภชนาการ (MNA) อาจมีส่วนช่วยในการพยากรณ์การติดตามและดูแลผู้ป่วยที่จะได้รับผลกระทบจากความเปราะบางของยาเคมีบำบัด

5. ระหว่างที่ผู้สูงอายุได้รับยาเคมีบำบัดควรมีการดูแลเรื่องภาวะขาดน้ำเพราะมักจะดื่มน้ำน้อยและมีภาวะขาดน้ำทำให้มีผลกับการขับยาออกทางไตจึงเกิดความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดสูง

6. การรักษาโรคมะเร็งอาจพิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดในผู้สูงอายุให้น้อยที่สุด หรือเปลี่ยนไปใช้การรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น Hormonal therapy, Local radiotherapy หรือ Surgery เนื่องจากเป็นกลุ่มที่เกิดความเป็นพิษจากยาเคมีบำบัดได้ง่ายกว่าวัยอื่น

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. ศูนย์เคมีบำบัดของโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ควรมีระบบการติดตามเฝ้าระวังภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เนื่องจากงานวิจัยพบความชุกของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ค่อนข้างสูงและระบบเดิมยังไม่มีการเฝ้าระวังติดตามเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการที่บ้าน

2. ควรมีการพัฒนากระบวนการตรวจและเตรียมช่องปากผู้ป่วยด้วยทันตแพทย์ ตั้งแต่ ก่อนระหว่างและหลังรับยาเคมีบำบัด เพื่อช่วยป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและผลกระทบจากยาเคมีบำบัดที่จะเกิดในช่องปากและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรมีเพิ่มจำนวนของกลุ่มตัวอย่างและติดตามการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่มากกว่า 3 รอบการรับยาเคมีบำบัดเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบแนวโน้มการเกิดระยะแรกกับระยะหลัง

2. ควรเพิ่มการใช้สถิติวิเคราะห์ที่ซับซ้อนมากขึ้นในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดและระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เพื่อหาปัจจัยทำนายภาวะเยื่อช่องปากอักเสบต่อไป

3. ควรมีการติดตามภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยวัยเด็ก เนื่องจากวัยเด็กเป็นกลุ่มเสี่ยงที่อาจจะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่รุนแรง และควรจะมีการเลือกกลุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลหรือศูนย์เคมีบำบัดที่หลากหลายพื้นที่

4. ควรมีการใช้เครื่องมือประเมินความเจ็บปวดเพิ่มเติม เช่น Pain score หรือบันทึกอาการอื่นๆที่เกิดในช่องปากหลังรับยาเคมีบำบัดเพื่อจะได้ทราบผลกระทบที่เกิดในช่องปากและได้ข้อมูลที่จะนำมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยตามแต่ละบุคคล



บรรณานุกรม

- เพลินพิศ ธรรมนิภา. (2558). *คู่มือการพยาบาล การบริหารยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่*, 20-23.
- เอมอร สุวรรณพิวัฒน์ (2556). *ผลของโปรแกรมการดูแลช่องปากด้วยตนเองร่วมกับการอมกลีวปากด้วยน้ำมันมะพร้าว ต่ออาการเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่รับยาเคมีบำบัด*. (พย.ม.), มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, สงขลา.
- รายงานประจำปีโรงพยาบาลอุตรดิตถ์. (2560). *อุตรดิตถ์: โรงพยาบาลอุตรดิตถ์*.
- ประดับเพชร กล้าทางถูก. (2556). *อุบัติการณ์ของการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี 5-FU หยอดเข้าเลือดดำเป็นเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 4 ชั่วโมง*. (พย.ม.), มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ขอนแก่น.
- มูลนิธิสถาบันวิจัยและพัฒนาผู้สูงอายุไทย. (2560). *สถานการณ์ผู้สูงอายุไทย พ.ศ.2559*. สถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพฯ, บจก.พรินเทอรี่.
- วันดี โตสุขศรี. (2561). *การพยาบาล อายุรศาสตร์* (5 ed.). กรุงเทพฯ: เอ็นพีเพลส.
- วีรศักดิ์ เมืองไพศาล. (2559). *รู้จริงและเข้าใจ สุขภาพผู้สูงวัยและสถานะสมองเสื่อม*. กรุงเทพฯ: บริษัท วี.พรินท์ (1991) จำกัด.
- ศรีเพ็ญ สวัสดิมมงคล. (2559). *รายงานประจำปี 2558*. กลุ่มยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักโรคไม่ติดต่อ, กรุงเทพฯ, สำนักงานกิจการโรงพยาบาลองค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์.
- สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, ก. (2561). *ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2560*. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, กรุงเทพฯ, กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข.
- อัมใจ ชิตาพนารักษ์. (2557). *ผลกระทบจากการรักษาโรคมะเร็ง* (ช. เจริญธรรม Ed.). หน่วยรังสีวิทยา และมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่: ร้านทริค ทิงค์.
- Al-Ansari, S., Zecha, J. A., Barasch, A., de Lange, J., Rozema, F. R., & Raber-Durlacher, J. E. (2015). Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Current oral health reports*, 2(4), 202-211.
- Al-Drees, A. M. (2010). Oral and perioral physiological changes with ageing. *Pakistan oral & dental journal*, 30(1).
- Al Ibraheemi, A. A., & Shamoun, S. (2016). Incidence and risk factors of oral mucositis in patients with breast cancer who receiving chemotherapy in Al-Bashir hospital.

- International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 10(4), 217.
- Barasch, A., & Peterson, D. E. (2003). Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral oncology*, 39(2), 91-100.
- Bellm, L. A., Epstein, J. B., Rose-Ped, A., Martin, P., & Fuchs, H. J. (2000). Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supportive care in cancer*, 8(1), 33-39.
- Bolwell, B. J., Kalaycio, M., Sobecks, R., Andresen, S., Kuczkowski, E., Bernhard, L., . . . Rybicki, L. (2002). A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 30(9), 587.
- Brandi, G., Derenzini, E., Falcone, A., Masi, G., Loupakis, F., Pietrabissa, A., . . . Di Girolamo, S. (2013). Adjuvant systemic chemotherapy after putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. *Clinical colorectal cancer*, 12(3), 188-194.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Buduhan, V., Cashman, R., Cooper, E., Levy, K., & Syme, A. (2010). **Symptom Management Guidelines: ORAL MUCOSITIS**. BC Cancer Agency.
- Çakmak, S., & Nural, N. (2018). Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *International journal of nursing practice*, e12710.
- Carreón-Burciaga, R. G., Castañeda-Castaneira, E., González-González, R., Molina-Frecheró, N., Gaona, E., & Bologna-Molina, R. (2018). Severity of oral mucositis in children following chemotherapy and radiotherapy and its implications at a single oncology centre in Durango state, Mexico. *International journal of pediatrics*, 2018.

- Cella, D., Pulliam, J., Fuchs, H., Miller, C., Hurd, D., Wingard, J. R., . . . Giles, F. (2003). Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. *Cancer*, *98*(2), 406-412.
- Challacombe, S. J., Percival, R. S., & Marsh, P. D. (1995). Age-related changes in immunoglobulin isotypes in whole and parotid saliva and serum in healthy individuals. *Oral microbiology and immunology*, *10*(4), 202-207.
- Chansky, K., Benedetti, J., & Macdonald, J. S. (2005). Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, *103*(6), 1165-1171.
- Chen, H. M. (2008). Patients' experiences and perceptions of chemotherapy-induced oral mucositis in a day unit. *Cancer nursing*, *31*(5), 363-369.
- Chen, S. C., Lai, Y. H., Huang, B. S., Lin, C. Y., Fan, K. H., & Chang, J. T. C. (2015). Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment. *European Journal of Oncology Nursing*, *19*(3), 214-219.
- Cheng, K. K. F., Goggins, W. B., Lee, V. W. S., & Thompson, D. R. (2008). Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matched case-control study. *Oral oncology*, *44*(11), 1019-1025.
- Cheng, K. K. F., Lee, V., Li, C. H., Goggins, W., Thompson, D. R., Yuen, H. L., & Epstein, J. B. (2011). Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral oncology*, *47*(3), 153-162.
- Cheng, K. K. F., Molassiotis, A., Chang, A. M., Wai, W. C., & Cheung, S. S. (2001). Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *European Journal of Cancer*, *37*(16), 2056-2063.
- Cheng, K. K. F., & Nicholson, C. (2018). Prioritizing the integration of geriatric oncology and palliative care. *Journal of geriatric oncology*, *9*(6), 690-692.
- Cidon, E. U. (2017). Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. *Chinese clinical oncology*, *7*(1).

- Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Routledge.
- Curra, M., Junior, S., Valente, L. A., Martins, M. D., & Santos, P. S. D. S. (2018). Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (Sao Paulo)*, 16(1).
- Dodd, M. J. (2004). *The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy*. Paper presented at the Oncology nursing forum.
- Eilers, J., & Million, R. (2007). *Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer*. Paper presented at the Seminars in oncology nursing.
- Eilers, J., & Million, R. (2011). *Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer*. Paper presented at the Seminars in oncology nursing.
- El Osta, N., El Osta, L., Lassauzay, C., Ghosn, M., Tubert-Jeannin, S., & Hennequin, M. (2018). Oral health and chemotherapy act as cofactors in malnutrition in the elderly with other cancers than head and neck malignancies. *Clinical oral investigations*, 1-9.
- Epstein, J. B., & Klasser, G. D. (2006). Emerging approaches for prophylaxis and management of oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Expert opinion on emerging drugs*, 11(2), 353-373.
- Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R. J., Barasch, A., Murphy, B. A., Kolnick, L., . . . Maghami, E. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA: a cancer journal for clinicians*, 62(6), 400-422.
- Fretwell, M. D. (1993). Aging changes in structure and function. *Nursing management for the elderly*, 113-140.
- Fucile, S., Wright, P. M., Chan, I., Yee, S., Langlais, M. E., & Gisel, E. G. (1998). Functional oral-motor skills: Do they change with age? *Dysphagia*, 13(4), 195-201.
- Given, B., & Given, C. W. (2008). Older adults and cancer treatment. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 113(S12), 3505-3511.
- Gonsalves, W. C., Wrightson, A. S., & Henry, R. G. (2008). Common oral conditions in older persons. *American family physician*, 78(7).

- Guigoz, Y. (2006). The Mini Nutritional Assessment (MNA®) review of the literature-what does it tell us? *Journal of Nutrition Health and Aging*, 10(6), 466.
- Harman, D. (1981). The aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(11), 7124-7128.
- Hurria, A., Togawa, K., Mohile, S. G., Owusu, C., Klepin, H. D., Gross, C. P., . . . Katheria, V. (2011). Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(25), 3457.
- Ip, W., Epstein, J., Lee, V., Yuen, H., Li, R., Thompson, D., . . . Cheng, K. (2014). Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. *Hong Kong Medical Journal*, 20(6 Supp. 7), S4-S8.
- Ito, S., Ito, H., Sato, N., Hirayama, Y., Kusakabe, T., Terui, T., & Ishitani, K. (2019). Clinical factors associated with the therapeutic outcome of chemotherapy in very elderly cancer patients. *International journal of clinical oncology*, 1-6.
- Kaiser, M., Bauer, J., Ramsch, C., Uter, W., Guigoz, Y., Cederholm, T., . . . Maggio, M. (2009). Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 13(9), 782.
- Kengkla, K., Kaewpanan, T., Kaewthong, J., Ruankon, S., Subthaweesin, C., & Saokaew, S. (2017). Comparative Efficacy and Safety of Interventions For Preventing Chemotherapy Induced Oral Mucositis In Adult Cancer Patients: A Systematic Review And Network Meta-Analysis. *Value in Health*, 20(9), A412.
- Köstler, W. J., Hejna, M., Wenzel, C., & Zielinski, C. C. (2001). Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 51(5), 290-315.
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., . . . Peterson, D. E. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453-1461.
- Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 61-77.
- Lamster, I. B., Asadourian, L., Del Carmen, T., & Friedman, P. K. (2016). The aging mouth: differentiating normal aging from disease. *Periodontology 2000*, 72(1), 96-107.

- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*, 159-174.
- Libik, T., Gileva, O., Danilov, K., Grigorev, S., & Pozdnyakova, A. (2017). *Management of cancer therapy-induced oral mucositis pain and xerostomia with extra-and intra oral laser irradiation*. Paper presented at the AIP Conference Proceedings.
- Lichtman, S. M. (2003). Guidelines for the treatment of elderly cancer patients. *Cancer Control*, 10(6), 445-453.
- Lin, H. X., Hua, Y. J., Chen, Q. Y., Luo, D. H., Sun, R., Qiu, F., . . . Xian, L. J. (2013). Randomized study of sinusoidal chronomodulated versus flat intermittent induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by traditional radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chinese journal of cancer*, 32(9), 502.
- Maria, O. M., Eliopoulos, N., & Muanza, T. (2017). Radiation-induced oral mucositis. *Frontiers in oncology*, 7, 89.
- McCarthy, G. M., Awde, J. D., Ghandi, H., Vincent, M., & Kocha, W. I. (1998). Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral oncology*, 34(6), 484-490.
- Mckenna, G., & Burke, F. M. (2010). Age-related oral changes. *Dental update*, 37(8), 519-523.
- Mercadante, S., Aielli, F., Adile, C., Ferrera, P., Valle, A., Fusco, F., . . . Masedu, F. (2015). Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Supportive care in cancer*, 23(11), 3249-3255.
- Mock, V., Frangakis, C., Davidson, N. E., Ropka, M. E., Pickett, M., Poniatowski, B., . . . Podewils, L. J. (2005). Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 14(6), 464-477.
- Moutasim, K. A., & Tappuni, A. R. (2008). Current concepts in the pathogenesis and management of oral mucositis as a complication of cancer therapy. *Journal of Disability and Oral Health*, 8(3), 17-23.

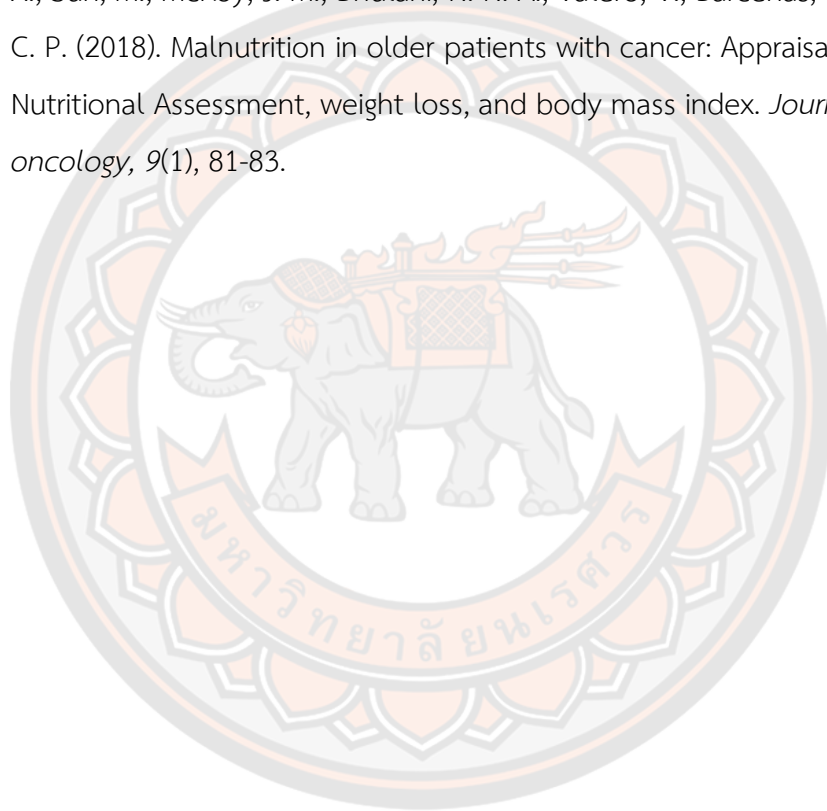
- Nagler, R. M., & HersHKovich, O. (2005). Age-related changes in unstimulated salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. *Aging clinical and experimental research*, 17(5), 358-366.
- Napenas, J. J., Shetty, K. V., & Streckfus, C. F. (2007). Oral mucositis: review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *General dentistry*, 55(4), 335.
- Narin Voravud, Prasan Kajornrattanadech, Chaturong Tantimongkolsuk, Somchai Limpakarn, Sirisak Rojanaprasertkij, & Aumkhae Sookprasert. (2003). *Oncology 1 (In Thai)*. Bangkok: Chulalongkorn University Printing House.
- Niamhun, N. (2017). Comprehensive Evaluation of Health Status and Serious Adverse Drug Events in Elderly Cancer Patients Receiving Chemotherapeutic Agents. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(4), 24-38.
- Nishimura, N., Nakano, K., Ueda, K., Kodaira, M., Yamada, S., Mishima, Y., . . . Hatake, K. (2012). Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Supportive care in cancer*, 20(9), 2053-2059.
- Palappallil, D. S., Nair, B. L. R., Jayakumar, K. L., & Puvathalil, R. T. (2011). Comparative study of the toxicity of 5-fluorouracil-adriamycin-cyclophosphamide versus adriamycin-cyclophosphamide followed by paclitaxel in carcinoma breast. *Indian journal of cancer*, 48(1), 68.
- Parkhill, A. L. (2013). Oral mucositis and stomatitis associated with conventional and targeted anticancer therapy. *Journal of Pharmacovigilance*.
- Patcharaporn Kosiyapap, Paisan Poosamsai, & Poosamsai, S. (2009). *Factors Affecting Oral Health Behaviours Among Diabetic Elderly Persons: A Case Study In Phrom Phiram District, PHITSANULOK Province*.
- Peterson, D., Boers-Doets, C., Bensadoun, R., & Herrstedt, J. (2015). Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of oncology*, 26(suppl_5), v139-v151.

- Pico, J. L., Avila-Garavito, A., & Naccache, P. (1998). Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The oncologist*, 3(6), 446-451.
- Pilleron, S., Sarfati, D., Janssen-Heijnen, M., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Soerjomataram, I. (2019). Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. *International journal of cancer*, 144(1), 49-58.
- Quinn, B., Potting, C. M. J., Stone, R., Blijlevens, N. M. A., Fliedner, M., Margulies, A., & Sharp, L. (2008). Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *European Journal of Cancer*, 44(1), 61-72.
- Raber-Durlacher, J. E., Elad, S., & Barasch, A. (2010). Oral mucositis. *Oral oncology*, 46(6), 452-456.
- Raber-Durlacher, J. E., Weijl, N. I., Saris, M. A., De Koning, B., Zwinderman, A. H., & Osanto, S. (2000). Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Supportive care in cancer*, 8(5), 366-371.
- Rastogi, T., K.K., S., Naresh., V., & S., R. K. (2015). Preventive Strategies in Management of Oral Mucositis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF TOBACCO AND ORAL HEALTH*, 1(1), 9-13.
- Ribeiro, S. B., de Araujo, A. A., de Araujo Junior, R. F., de Castro Brito, G. A., Leitao, R. C., Barbosa, M. M., & al., e. (2017). Protective effect of dexamethasone on 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. *PloS one*, 12(10).
- Riley, P., McCabe, M. G., & Glenny, A. M. (2016). Oral cryotherapy for preventing oral mucositis in patients receiving cancer treatment. *JAMA oncology*, 2(10), 1365-1366.
- Rose, M. R. (1991). *Evolutionary Biology of Aging* New York Oxford University Press.
- Schwab, M., Zanger, U. M., Marx, C., Schaeffeler, E., Klein, K., Dippon, J., . . . Hofmann, U. (2008). Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 26(13), 2131-2138.

- Scully, C., Epstein, J., & Sonis, S. (2003). Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head & neck, 25*(12), 1057-1070.
- Scully, C., Epstein, J., & Sonis, S. (2004). Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 26*(1), 77-84.
- Scully, C., Sonis, S., & Diz, P. D. (2006). Oral mucositis. *Oral diseases, 12*(3), 229-241.
- Shankar, A., Roy, S., Bhandari, M., Rath, G. K., Biswas, A. S., Kanodia, R., . . . Sachan, R. (2017). Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 18*(8), 2019.
- Sonis, S. T. (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer, 4*(4), 277.
- Sonis, S. T. (2009). Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral oncology, 45*(12), 1015-1020.
- Sonis, S. T., Elting, L. S., Keefe, D., Peterson, D. E., Schubert, M., Hauer-Jensen, M., . . . Rubenstein, E. B. (2004). Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer, 100*(S9), 1995-2025.
- Soto-Perez-de-Celis, E., de Glas, N. A., Hsu, T., Kanesvaran, R., Steer, C., Navarrete-Reyes, A. P., . . . Avila-Funes, J. A. (2017). Global geriatric oncology: achievements and challenges. *Journal of geriatric oncology, 8*(5), 374-386.
- Spielberger, R., Stiff, P., Bensinger, W., Gentile, T., Weisdorf, D., Kewalramani, T., . . . Noga, S. (2004). Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New England Journal of Medicine, 351*(25), 2590-2598.
- Toscano, N., Holtzclaw, D., Hargitai, I. A., Shumaker, N., Richardson, H., Naylor, G., & Marx, R. (2009). Oral implications of cancer chemotherapy. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry, 1*, 51-69.
- US Department of Health and Human Services. (2018). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5. 0. Published Nov. 27, 2017.*
- van Abbema, D. L., van den Akker, M., Janssen-Heijnen, M. L., van den Berkmortel, F., Hoeben, A., de Vos-Geelen, J., . . . Tjan-Heijnen, V. C. G. (2018). Patient-and

- tumor-related predictors of chemotherapy intolerance in older patients with cancer: A systematic review. *Journal of geriatric oncology*.
- Vera-Llonch, M., Oster, G., Hagiwara, M., & Sonis, S. (2006). Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma: risk factors and clinical consequences. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 106(2), 329-336.
- Villa, A., & Sonis, S. T. (2015). Mucositis: pathobiology and management. *Current opinion in oncology*, 27(3), 159-164.
- Vokurka, S., Bystrická, E., Koza, V., Scudlová, J., Pavlicová, V., Valentová, D., . . . Misaniová, L. (2006). Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Supportive care in cancer*, 14(9), 974-976.
- Wasil, T., & Lichtman, S. M. (2005). Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly. *The oncologist*, 10(8), 602-612.
- Wichian Srimuninnimit, Virote Sriuranpong, & Sudsawat Laohavinij. (2009). *Basic cancer knowledge for alls " Make oneself known to cancer".(In Thai)*. Bangkok: American Cancer Society and Pfizer Foundation.
- Wilaiwan Thongcharoen, Nareerat. Jitmontree, & Somjin Petchpansri. (2015). *Since and Art of elderly nursing.(In Thai)* (2 ed.). Bangkok: N P Place.
- Wilberg, P., Hjermstad, M. J., Ottesen, S., & Herlofson, B. B. (2014). Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region. *Journal of pain and symptom management*, 48(6), 1060-1069.
- Winkler, S., Garg, A. K., Mekayarajjananonth, T., Bakaeen, L. G., & Khan, E. (1999). Depressed taste and smell in geriatric patients. *The Journal of the American Dental Association*, 130(12), 1759-1765.
- Wong, H. M. (2014). Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *The Scientific World Journal*, 2014.
- World Health Organization. (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment.
- World, H. O. (2013). *Oral health surveys: basic methods*: World Health Organization.

- Wymenga, A., Van der Graaf, W., Spijkervet, F., Timens, W., Timmer-Bosscha, H., Sluiter, W., . . . Mulder, N. (1997). A new in vitro assay for quantitation of chemotherapy-induced mucositis. *British journal of cancer*, 76(8), 1062.
- Zalcborg, J., Kerr, D., Seymour, L., & Palmer, M. (1998). Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number1. *European Journal of Cancer*, 34(12), 1871-1875.
- Zhang, X., Sun, M., McKoy, J. M., Bhulani, N. N. A., Valero, V., Barcenas, C. H., . . . Dinney, C. P. (2018). Malnutrition in older patients with cancer: Appraisal of the Mini Nutritional Assessment, weight loss, and body mass index. *Journal of geriatric oncology*, 9(1), 81-83.




ภาคผนวก



ภาคผนวก ก. หนังสือรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

COA No. 329/2019
IRB No. 0291/62



คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
NARESUAN UNIVERSITY INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
99 หมู่ 9 ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 เบอร์โทรศัพท์ 05596 8642

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : การสำรวจลักษณะผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์

Study Title : Exploring the characteristics of adult and elderly patients having oral mucositis post chemotherapy at Uttaradit hospital

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวกิตติยา พงษ์สุพต

สังกัดหน่วยงาน : คณะทันตแพทยศาสตร์

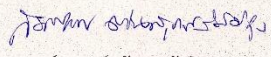
ผู้ร่วมวิจัย : ผศ.ทพญ.ดร.จุฑารัตน์ ฉิมเวียง ผศ.ทพ.ดร.ชายแดน อินตะปา

วิธีทบทวน : แบบเร่งรัด (Expedited Review)

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง

1. AF 01-10 เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 07 พฤษภาคม 2562
2. AF 02-10 เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 07 พฤษภาคม 2562
3. AF 03-10 เวอร์ชัน 2.0 วันที่ 28 มิถุนายน 2562
4. AF 04-10 เวอร์ชัน 2.0 วันที่ 28 มิถุนายน 2562
5. AI 05-10 เวอร์ชัน 2.0 วันที่ 28 มิถุนายน 2562
6. AF 06-10 เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 07 พฤษภาคม 2562
7. สรุปโครงการเพื่อการพิจารณาทางจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เวอร์ชัน 2.0 วันที่ 28 มิถุนายน 2562
8. โครงร่างวิทยานิพนธ์ เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 07 พฤษภาคม 2562
9. ประวัติผู้วิจัย เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 07 พฤษภาคม 2562
10. แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 07 พฤษภาคม 2562
11. จบประมาณที่ได้รับ เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 07 พฤษภาคม 2562

ลงนาม 
(นายแพทย์สมบูรณ์ ดันสุกสวัสดิกุล)
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
มหาวิทยาลัยนเรศวร

วันที่รับรอง : 04 กรกฎาคม 2562
Date of Approval : July 04, 2019
วันหมดอายุ : 04 กรกฎาคม 2563
Approval Expire Date : July 04, 2020

ทั้งนี้ การรับรองมีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

ภาคผนวก ข. รายงานผู้เชี่ยวชาญสำหรับการปรับมาตรฐานระหว่างผู้วัด ในการประเมินภาวะ
เยื่อช่องปากอักเสบ

ทันตแพทย์หญิง ดร.รัชดาภรณ์ เค้ามงคลกิจ

ตำแหน่งทางวิชาการ รองศาสตราจารย์

คุณวุฒิสูงสุด อนุมัติบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพทันตกรรม



สาขาวิชาวิทยาการวินิจฉัยโรคช่องปาก (เวชศาสตร์ช่องปาก)

ที่ทำงานปัจจุบัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

สาขาวิชาเวชศาสตร์ช่องปาก ภาควิชาทันตกรรมวินิจฉัย



ภาคผนวก ค. หนังสือแสดงความยินยอมสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

 4 ก.ค. 2562		AF 05-10/4.0
 Naresuan University Institutional Review Board	หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed Consent Form)	
<p>การวิจัยเรื่อง การสำรวจลักษณะผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสุทรดิตถ์</p> <p>วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....</p> <p>ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่อยู่..... ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ</p> <p>ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ</p> <p>ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย จากผู้วิจัยทั้งหมด</p> <p>ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป</p> <p>ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้</p> <p>ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้</p> <p>ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ</p>		
หน้า 1		เวอร์ชัน 02 วันที่ 22/6/62

Approval 4 ก.ค. 2562 NU-IRB

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูล เพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(นางสาวกัญญา พงษ์สุพต) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน..... พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน..... พ.ศ.....

เวอร์ชัน 02 วันที่ 28/6/62

Approval

4 ก.ค. 2562 NU-IRB

หมายเหตุ ในกรณีที่อาสาสมัครไม่สามารถ อ่านหนังสือ/ลงลายมือชื่อได้ ให้ใช้การประทับลายนิ้วมือแทนดังนี้

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในแบบยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดี
 ข้าพเจ้ายินดีให้ นาย/นาง/นางสาว (ชื่อ-นามสกุล ของผู้เข้าร่วมวิจัย) เข้าร่วมใน
 โครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงประทับตราลายนิ้วมือขวาของข้าพเจ้าในแบบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย
 (..... นางสาวกิตติยา พงษ์สุพต.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
 วันที่ เดือน พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน
 (.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
 วันที่ เดือน พ.ศ.....

ประทับลายนิ้วมือขวา

เวอร์ชัน 02 วันที่ 28/6/62

ภาคผนวก ง. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

Approval
NU-IRB

56

แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล

วันที่บันทึก / / ผู้บันทึก.....

คำชี้แจง ทำเครื่องหมาย (✓) หน้าข้อความที่ตรงคำตอบหรือเติมข้อมูลลงในช่องว่าง

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (จากเวชระเบียนผู้ป่วย)

1. เพศ ชาย (01) หญิง (02)

2. อายุ ปี

3. น้ำหนัก กิโลกรัม

4. ส่วนสูง เซนติเมตร

5. โรคประจำตัว

Liver (01) Cardio (02) DM (03)

HT (04) CKD (05) DLP (06)

Other (07)

6. การวินิจฉัยโรคมะเร็ง

Liver and bile duct (01) Trachea, bronchus and lung (02)

Colon and rectum (03) Cervix uteri (04)

Prostate (05) Breast (06)

Non-Hodgkin lymphoma (07) Bladder (08)

Stomach (09) Other (10).....

7. สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ.....

5-FU base(01) Taxane base(02) Other base(03)

8. รอบของการรับยาเคมีบำบัด (Cycle)

รอบที่ 1 (01) รอบที่ 2 (02) รอบที่ 3 (03)

9. ระดับค่า Absolute Neutrophil Counts (ANC)

< 2000 cell/mm³ (01) 2000 – 4000 cell/mm³ (02)

> 4000 cell/mm³ (03)

10. ประวัติการใช้ยาต้านการอักเสบ (Dexamethasone)

เคยได้รับ Post-medication (01) ไม่เคยได้รับ (02)

การแปลผล

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

ส่วนที่ 2 พฤติกรรมการป้องกันภาวะเชื้อบรูซช่องปากอักเสบ

ก่อนรับยาเคมีบำบัด 1 สัปดาห์จนถึงปัจจุบัน(สัมภาษณ์ผู้ป่วย)

11. ประวัติการอมน้ำแข็ง

- Yes (01)
- No (02)

11.

12. การใช้ยาบ้วนปาก (mouth wash)



- Yes (01)
- No (02)

12.

12.1



- Yes (01)
- No (02)

12.2



- Yes (01)
- No (02)

12.3

12.4 Other.....

- Yes (01)
- No (02)

12.4

13. กินซิงค์ (Zinc supplement)



- Yes (01)
- No (02)

13.

Approval

NU-IRB

4 ก.ค. 2562

59

ส่วนที่ 3

แบบประเมินภาวะโภชนาการ (Mini Nutritional Assessment Short-Form; MNA®-SF)

วันที่ยกเลิก / / ผู้บันทึก.....

คำถามการคัดกรอง	คะแนน
1. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา มีการรับประทานอาหารได้น้อยลงเนื่องจากความอยากอาหารลดลง มีปัญหาการย่อย การเคี้ยว หรือปัญหาการกลืนหรือไม่ 0 = รับประทานอาหารน้อยลงอย่างมาก 1 = รับประทานอาหารน้อยลงปานกลาง 2 = การรับประทานอาหารไม่เปลี่ยนแปลง	
2. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา น้ำหนักลดลงหรือไม่ 0 = น้ำหนักลดลงมากกว่า 3 กิโลกรัม 1 = ไม่ทราบ 2 = น้ำหนักลดลงระหว่าง 1-3 กิโลกรัม 3 = น้ำหนักเท่าเดิม	
3. สามารถเคลื่อนไหวได้เองหรือไม่ 0 = นอนบนเตียงหรือต้องอาศัยรถเข็นตลอดเวลา 1 = ลุกจากเตียงหรือรถเข็นได้บ้าง แต่ไม่สามารถไปข้างนอกได้เอง 2 = เดินและเคลื่อนไหวได้ตามปกติ	
4. ในเดือนที่ผ่านมา มีความเครียดรุนแรงหรือป่วยเฉียบพลันหรือไม่ 0 = มี 2 = ไม่มี	
5. มีปัญหาทางประสาท (Neuropsychological Problems) หรือไม่ 0 = ความจำเสื่อม หรือหุดห่ออย่างรุนแรง 1 = ความจำเสื่อมเล็กน้อย 2 = ไม่มีปัญหาทางจิตประสาท	
6. ดัชนีมวลกาย [(BMI) = น้ำหนัก (กก.) / (ส่วนสูง (ม.) ²)] 0 = BMI น้อยกว่า 19 1 = BMI ตั้งแต่ 19 แต่ต่ำกว่า 21 2 = BMI ตั้งแต่ 21 แต่ต่ำกว่า 23 3 = BMI ตั้งแต่ 23 ขึ้นไป	
รวมคะแนน	
<p>การแปลผล 12-14 คะแนน มีภาวะโภชนาการปกติ</p> <p>8-11 คะแนน มีความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ</p> <p>0-7 คะแนน มีภาวะทุพโภชนาการ</p>	

ที่มา: https://www.mna-elderly.com/mna_forms.html

Approval

4 ก.ค. 2562 NU-IRB

61

ส่วนที่ 4 แบบประเมินเยื่อช่องปากอักเสบ (สำหรับผู้วิจัย)

วันที่บันทึก / / ID code

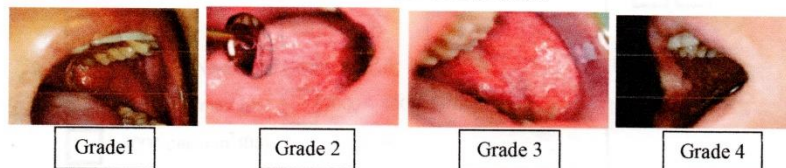
ผู้บันทึก.....

คำชี้แจง ทำเครื่องหมายถูก (✓) ลงในช่องตามความเป็นจริงที่พบอาการ

Area							WHO Grade Score (0-4)
	G1 erythema	Soreness	G2 Ulcer	G3 solid food	liquid food	G4 alimentation is not possible	
Lips							
Buccal mucosa							
Tongue							
Floor of mouth							
Soft palate							

เกณฑ์ประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (World Health Organization's Oral Toxicity Scale, 1979) แบ่งออกเป็น 5 ระดับดังนี้

- 0 หมายถึง เยื่อช่องปากปกติ (No oral mucositis)
- 1 หมายถึง มีอาการเจ็บในช่องปาก มีหรือไม่มีรอยแดง (Soreness ± erythema)
- 2 หมายถึง เยื่อช่องปากมีรอยแดง มีแผลและสามารถกลืนอาหารปกติได้ (erythema, Ulcer ; patient can swallow solid food)
- 3 หมายถึง เยื่อช่องปากมีแผลและมีรอยแดงขนาดใหญ่ และไม่สามารถกลืนอาหารปกติได้ (Ulcer with extensive erythema; patient cannot swallow food)
- 4 หมายถึง แผลเยื่อช่องปากขยายขนาดใหญ่ และไม่สามารถรับประทานอาหารทุกชนิด (Mucositis to the extent that alimentation is not possible)



*Milstein, 2010; Lockheart 2009, Treister 2017

Protocol premedication สูตรยา FOLFOX4 ดังนี้

Date	Order for One Day	Date	Order for Continue
	<p style="text-align: center;">โรงพยาบาลอุดรดิตถ์</p> <p style="text-align: center;">Chemotherapy Order Sheet</p> <p style="text-align: center;">FOLFOX4 Regimen for Colorectal cancer (Adjuvant chemotherapy State II ที่มีปัจจัยเสี่ยง, State III) (ECOG 0-1)</p> <p>ชื่อ-สกุล.....เพียง.....อายุ.....ปี HN.....AN.....</p> <p>Course number.....น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซ็นติเมตร BSA.....m²</p> <p>ตรงตาม Protocol</p>		
	<p>Lab Result (Date:)</p> <p>WBC = cell/mm³ Hb = g/dl</p> <p>PMN = % Ptt = cell/mm³</p> <p>BUN = mg/dl</p> <p>Scr = mg/dl</p> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">ANC = (WBC X PMN)/100</p> <p>ANC = cell/mm³</p> <p>ให้ยาได้เมื่อ - WBC ≥ 3,000 cell/mm³ - ANC ≥ 1,500 cell/mm³</p> <p>- Hb ≥ 10 g/dl - Ptt ≥ 100,000 cell/mm³</p> <p>Premedication Start 30 min before chemotherapy</p> <ol style="list-style-type: none"> D5W 100 cc IV drip KVO DAY 1 NSS 100 cc IV drip KVO DAY 2 Dexamethasone 12 mg + Ondansetron 8 mg in D5W 50 ml IV drip in 30 min DAY 1,2 (Dexa 6 amp, Ondan 2 amp) Chlorpheniramine (CPM) 1 amp IV push DAY 1 (1 amp) <p>Chemotherapy Order (Repeat every 14 days x 12 Cycle)</p> <p>บริหารยาตามลำดับดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> Oxaliplatin (Eloxatin[®])mg (85 mg/m²) in D5W 250 ml IV drip in 2 hrs tubing flush with D5W 10 ml DAY 1 <p>ให้พร้อมกับยา Leucovorin ในวันแรก</p> <p style="text-align: center;">จัดยาวันที่.....</p> <p>*ห้ามใช้ NSS Flush สาย Oxaliplatin ไม่เข้ากับสารละลายที่มี Chloride*</p> <ol style="list-style-type: none"> Leucovorin mg (200 mg/m²) in D5W 250 ml IV drip in 2 hrs DAY 1,2 <p style="text-align: center;">จัดยาวันที่.....และ วันที่.....</p> <ol style="list-style-type: none"> 5-FU.....mg (400 mg/m²) in D5W 50 ml IV drip in 15 min และตามด้วย 5-FU.....mg (600 mg/m²) in D5W 1,000 ml IV drip in 22 hrs tubing flush with D5W 10 ml DAY 1,2 (ให้ เปลี่ยนเป็น Flush with NSS ใน day 2) <p style="text-align: center;">จัดยาวันที่.....และ วันที่.....</p> <p>** ยาเคมีบำบัดสูตรนี้ทั้งหมดหาก Leak ประคนเอ็น ยกเว้นยา Oxaliplatin หาก Leak ประคนร่อน**</p>		<p>Medication</p> <ol style="list-style-type: none"> Dexamethasone 0.5 mg เริ่มรับประทานยา DAY3 หลังได้รับยาเคมีบำบัด 8 x 2 pc (2 วัน) / 32 tab เริ่มกินยาวันที่.....ถึงวันที่..... MTV 1 x 1 pc / 14 FBC 1 x 3 pc / 42 Folic acid 5 mg 1 x 1 pc / 14 Omeprazole (Losec[®]) 20 mg 1 x 1 ac / 14 Amitriptyline 10 mg 1 x 1 hs / 14 Cyproheptadine (Periactin[®]) 1 x 1 hs / 14 <p>.....</p> <p>.....</p> <p>เจาะ CBC หลังให้ยาเคมีบำบัดวันที่.....</p> <p>Follow up วันที่.....</p> <p>Note ถ้ามีปัญหาสงสัยหรือผู้ป่วยแพ้ยา กรุณา แจ้งแพทย์ทันที</p> <p style="text-align: right;">แพทย์.....</p>

Protocol premedication สูตรยา Paclitaxel ดังนี้

Date	Order for One Day	Date	Order for Continue
	<p>ชื่อ-สกุล.....เตี้ย.....อายุ.....ปี HN.....AN.....</p> <p>Course number..... น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร BSA.....m²</p> <p>Lab Result (Date:)</p> <p>WBC = cell/mm³ Hb = g/dl</p> <p>PMN = % Plt = cell/mm³</p> <p>BUN = mg/dl</p> <p>Scr = mg/dl</p> <p>ANC = (WBC X PMN)/100</p> <p>ANC =cell/ mm³</p> <p>ให้ยาได้เมื่อ - WBC ≥ 3,000 cell / mm³ - ANC ≥ 1,500 cell / mm³</p> <p>- Hb ≥ 10 g/dl - Plt ≥ 100,000 cell / mm³</p> <p>Premedication Start 30 min before chemotherapy</p> <ol style="list-style-type: none"> NSS 100 ml IV drip KVO DAY 1,8,15,22 Dexamethasone 12 mg + Ondansetron 8 mg in NSS 50 ml IV drip in 30 min DAY 1,8,15,22 (Dexa 12 amp, Ondan 4 amp) Diphenhydramine (Benadryl[®]) 2 tab stat (8 tabs) DAY 1,8,15,22 Ranitidine 1 amp IV push (4 amp) DAY 1,8,15,22 <p>Chemotherapy Order (Repeat q 21 days x 4-6 cycle) บริหารยาตามลำดับดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> Paclitaxel (Intaxel[®]).....mg (80 mg/m²) in NSS 500 ml IV drip in 3 hrs tubing flush with NSS 10 ml DAY 1,8,15,22 <p>จดยาวันที่ D1</p> <p>จดยาวันที่ D8</p> <p>จดยาวันที่ D15</p> <p>จดยาวันที่ D22</p> <p>** ยาเคมีบำบัดสูตรนี้หาก Leak ประคบร้อน ** ขณะให้ยา Paclitaxel record V/S ทุก 15 min x 4, then ทุก 30 min x 3, then ทุก 1 hr จนหายหมด หากมีอาการ flushing, chest tightness, dyspnea, rash หรือ BP<90/60mmHg ให้หยุดยาทันทีและรายงานแพทย์</p>		<p>Medication</p> <ol style="list-style-type: none"> Dexamethasone 0.5 mg 8 x 2 pc / 48 tab (3 วัน) เริ่มรับประทานยา DAY 2 หลังได้รับยาเคมีบำบัด เริ่มกินยาวันที่.....ถึงวันที่..... MTV 1 x 1 pc / 20 tab FBC 1 x 3 pc / 60 tab Folic acid 5 mg 1 x 1 pc / 20 tab Omeprazole (Losec[®]) 20 mg 1 x 1 ac / 20 tab Amitriptyline 10 mg 1 x 1 hs / 20 tab Cyproheptadine (Periactin[®]) 1 x 1 hs / 20 tab <p>.....</p> <p>.....</p> <p>เจาะ CBC หลังให้ยาเคมีบำบัดวันที่.....</p> <p>Follow up วันที่.....</p> <p>Note ถ้ามีปฏิกิริยาทางสรีรวิทยาหรือผู้ป่วยแพ้ยา กรุณาแจ้งแพทย์ทันที</p> <p>แพทย์.....</p>
<p>**Dexamethasone 0.5 mg 16 x 2 pc (32 เม็ด) รับประทานก่อนนํารับยาเคมีบำบัดครั้งต่อไป 1 วัน** (ไม่ต้องจ่ายกรณี Cycle ที่ 6)</p>			

Protocol premedication สูตรยา Docetaxel ดังนี้

Date	Order for One Day	Date	Order for Continue
	<p>Lab Result (Date:)</p> <p>WBC = cell/mm³ Hb = g/dl</p> <p>PMN = % Plt = cell/mm³</p> <p>BUN = mg/dl</p> <p>Scr = mg/dl</p> <p>ANC = (WBC X PMN)/100</p> <p>ANC = cell/mm³</p> <p>ให้ยาได้เมื่อ - WBC ≥ 3,000 cell/mm³ - ANC ≥ 1,500 cell/mm³</p> <p>- Hb ≥ 10 g/dl - Plt ≥ 100,000 cell/mm³</p> <p>Premedication Start 30 min before chemotherapy</p> <ol style="list-style-type: none"> NSS 100 ml IV drip KVO DAY 1 Dexamethasone 12 mg + Ondansetron 8 mg in NSS 50 ml IV drip in 30 min DAY 1 (Dexa 3 amp, Ondan 1 amp) Ranitidine 1 amp IV push (1 amp) DAY 1 <p>Chemotherapy Order (Repeat every 21 days, 6 cycle)</p> <p>บริหารยาตามลำดับดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> Docetaxel (Taxotere[®]).....mg (75-100 mg/m²) in NSS 250 ml IV drip in 2 hrs tubing flush with NSS 10 ml DAY 1 <p>จัดยาวันที่.....</p> <p>**ยาหลังผสมคงตัว 4 hrs** หาก Leak ประคบร้อน **</p> <p>ขณะให้ยา Docetaxel record V/S ทุก 15 min x 4, then ทุก 30 min x 3, then ทุก 1 hr จนยาหมด หากมีอาการ flushing, chest tightness, dyspnea, rash หรือ BP < 90/60 mmHg ให้รีบหยุดยาทันทีและรายงานแพทย์</p>		<p>Medication</p> <ol style="list-style-type: none"> Dexamethasone 0.5 mg 8 x 2 pc / 48 tab (3 วัน) เริ่มรับประทานยา DAY 2 หลังได้รับยาเคมีบำบัด เริ่มกินยาวันที่.....ถึงวันที่..... MTV 1 x 1 pc / 20 tab FBC 1 x 3 pc / 60 tab Folic acid 5 mg 1 x 1 pc / 20 tab Omeprazole (Losec[®]) 20 mg 1 x 1 ac / 20 tab Amitriptyline 10 mg 1 x 1 hs / 20 tab Cyproheptadine (Periactin[®]) 1 x 1 hs / 20 tab <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>เจาะ CBC หลังให้ยาเคมีบำบัดวันที่.....</p> <p>** สำหรับผู้ได้รับ Docetaxel ให้นัดตรวจทางรังสีหลัง Cycle ที่ 3 **นัดตรวจวันที่.....</p> <p>Follow up วันที่.....</p> <p>Note ถ้ามีปัญหาสงสัยหรือผู้ป่วยแพ้ยา กรุณาแจ้งแพทย์ทันที</p> <p>แพทย์.....</p>
<p>**Dexamethasone 0.5 mg 16 x 2 pc (32 เม็ด) รับประทานก่อนมารับยาเคมีบำบัดครั้งต่อไป 1 วัน** (ไม่ต้องจ่ายในกรณี Cycle ที่ 6)</p>			

1. เกสัชกรให้คู่มือการดูแลตนเองของผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดทุกคน โดยมีรายละเอียดวิธีการป้องกัน และบรรเทาอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด ดังนี้

1.1 คลื่นไส้อาเจียน

1.2 ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

1.3 ท้องเสีย

1.4 ท้องผูก

1.5 เบื่ออาหารและอ่อนเพลีย

1.6 ผม่วรง

1.7 อาการข้างเคียงของระบบทางเดินปัสสาวะ

1.8 การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังและเล็บ

1.9 ความผิดปกติของระบบเลือด เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ

1.10 เพศสัมพันธ์

1.11 อารมณ์



2. แพทย์ให้ Magic mouthwash 1 ขวดปริมาณ 90 CC. กับผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดทุกคน ตามมาตรฐานการป้องกันและการจัดการภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ โดยให้ใช้กลั้วในช่องปาก 3 - 4 ครั้งก่อนรับประทานอาหาร 1 สัปดาห์หรือเมื่ออาการบรรเทา โดยมีส่วนผสมดังนี้

3.1 Benadryl 60 ml.

3.2 Xylocaine viscous 60 ml.

3.3 Antacid 60 ml.

