

อุบัติการณ์ของการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด
สูตรที่มี 5-FU หยอดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

The Incidence of Mucositis among Cancer Patients
Receiving Continuous 5-Fluorouracil at Least 4 Hours

ประดึบเพชร กล้าทางถูก (Pradubpet Klatangthook)* ดร.บุษบา สมใจวงษ์ (Dr.Busaba Somjaivong)**

บทคัดย่อ

การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย และปัจจัยจากการรักษากับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยา 5-FU ที่ให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จำนวน 101 คน เก็บรวบรวมข้อมูลจาก ข้อมูลส่วนบุคคล แบบประเมินอาการเยื่อช่องปากอักเสบขององค์การอนามัยโลก โดยติดตามเป็นระยะเวลา 3 cycles ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือจนกว่าจะเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและสถิติไคสแควร์ ผลการวิจัยพบอุบัติการณ์ของการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 29.47 และปัจจัยจากการรักษาคือสูตรยาเคมีบำบัดมีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ABSTRACT

The purposes of this prospective cohort study were to investigate the incidence of mucositis and to identify the relationships between patient related factors, treatment related factors, and incidence and severity of mucositis among cancer patients receiving continuous 5-FU at lasted 4 hours. A purposive sample of 101 inpatients receiving chemotherapy was monitored for three cycles of chemotherapy or until mucositis developed. The instruments used in this study included the demographic questionnaire and the World Health Organization (WHO) mucositis scale. Data were analyzed using the descriptive statistics and chi-square test. The results showed that the incidence rate of oral mucositis was 29.47 %. Only the regimens of chemotherapy was statistically significantly associated with the incidence and severity of oral mucositis ($p < 0.05$).

คำสำคัญ: เยื่อช่องปากอักเสบ ปัจจัยด้านการรักษา ปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย

Key Words: Mucositis, Treatment related factors, Patient related factors

* นักศึกษา หลักสูตรพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาการพยาบาลผู้ใหญ่ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาการพยาบาลผู้ใหญ่ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

มะเร็งเป็นภัยคุกคามต่อภาวะสุขภาพของประชากรโลก เนื่องจากเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยเรื้อรังและการตายก่อนวัยอันควร รวมทั้งอุบัติการณ์ของอัตราการเกิดและอัตราการตายสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องในนานาประเทศองค์การวิจัยโรคมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer [IARC]) ได้คาดการณ์ไว้ว่าในปี ค.ศ. 2030 (พ.ศ. 2573) จะมีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งรายใหม่ประมาณ 21.3 ล้านคน และมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลกประมาณ 13.1 ล้านคน (IARC, 2008) สำหรับประเทศไทยมะเร็งเป็นสาเหตุการตายของคนไทยเป็นอันดับหนึ่งมาตั้งแต่ พ.ศ. 2546 จากสถิติสาธารณสุขของประเทศพบว่า ในปี พ.ศ. 2549 มีอัตราการตายจากมะเร็ง 83.1 ต่อประชากรแสนคน เพิ่มขึ้นเป็น 91.2 ต่อประชากรแสนคนในปี พ.ศ. 2553 และมีรายงานจำนวนผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 1.2 ล้านคน (สถิติสาธารณสุข, 2553) จากสถานการณ์ดังกล่าวจึงส่งผลให้เกิดปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศตามมา

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่ายาเคมีบำบัดมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีประสิทธิภาพวิธีหนึ่ง (นรินทร์, 2548) อย่างไรก็ตามแม้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งแต่ก็ส่งผลให้เกิดอันตรายต่อเซลล์ปกติด้วยเช่นกัน ดังนั้นผู้ป่วยจึงมักเกิดอาการข้างเคียงจากการได้รับยาเคมีบำบัด เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ (Coward & Coley, 2006)

การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบก่อให้เกิดปัญหาและอาการต่างๆกับผู้ป่วยตามมาก็คือความเจ็บปวด การติดเชื้อ และลดความสามารถในการรับประทานอาหาร และน้ำส่งผลให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ (Kwong, 2004) นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อการรักษาและการดำเนินของโรค เช่น ในผู้ป่วยบางรายต้องเลื่อนระยะเวลาให้ยาเคมีบำบัดออกไป และต้องปรับลดขนาดยา ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง (Cawley & Benson, 2005) และเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยา

และการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมจึงต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ทำให้เกิดการสิ้นเปลืองงบประมาณในการรักษา (Sonis, 2004) ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง และอาจก่อให้เกิดการท้อแท้สิ้นหวังกับการรักษาของผู้ป่วยร่วมด้วย (Karagozoglou & Ulusoy, 2005) อาการเยื่อช่องปากอักเสบสามารถเกิดขึ้นได้ร้อยละ 40 ของอาการข้างเคียงที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดทั่วไป (Karagozoglou & Ulusoy, 2005; Papadeas, Naxakis, Riga & Kalofonos, 2007) พบร้อยละ 50 จากการได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดสูง (Cheng, 2006) และพบอัตราสูงถึงร้อยละ 75 ในผู้ป่วยที่ได้รับ 5-fluorouracil (5-FU) (Dodd et al., 1996)

โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานีเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและเป็นศูนย์เชี่ยวชาญด้านมะเร็ง (excellent centre of cancer) แห่งหนึ่งของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่มารับยาเคมีบำบัดในปี พ.ศ. 2551-2553 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ทุกปี จากจำนวน 624 รายเป็น 911 และ 1,335 รายตามลำดับ (สถิติผู้ป่วยมะเร็งโรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี, 2553) สูตรยาเคมีบำบัด (regimen) ที่ผู้ป่วยมะเร็งได้รับมีหลายสูตร ขึ้นอยู่เป้าหมายการรักษาและระยะของโรค ส่วนใหญ่ร้อยละ 70 ให้ติดต่อกัน 4 ชั่วโมงขึ้นไป ได้แก่ (1) สูตร Mayo ประกอบด้วย 5-FU + Leucovorin (2) สูตร FAC ประกอบด้วย 5-FU, Adrimycin, Cyclophosphamide (3) สูตร FOLFOX4 ประกอบด้วย 5-FU, Oxaliplatin, Leucovorin (4) สูตร De Gramont ประกอบด้วย 5-FU, Leucovorin (5) สูตร FOLFIRI ประกอบด้วย 5-FU, Leucovorin และ Irinotecan จะเห็นได้ว่าสูตรยาเหล่านี้ประกอบด้วย 5-FU ทุกสูตร ซึ่ง 5-FU เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม Antimetabolites ทำให้เกิดอาการเยื่อช่องปากอักเสบได้ถึงร้อยละ 75 (Dodd et al., 1996) แม้ว่าการปรับปรุงวิธีการให้ยาโดยวิธีการให้ยาหยดเข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำๆติดต่อกัน (continuous intravenous infusion) มีผลดีต่อการเป็นแผลในปาก (สุมิตรรา, 2536) แต่จากการสอบถามข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางโทรศัพท์

จำนวน 100 ราย พบว่ายังมีการเกิดเชื้อของปาก
อักเสบจำนวน 38 ราย และความรุนแรงของการเกิดเชื้อ
ของปากอักเสบแตกต่างกันในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา
เคมีบำบัดสูตรเดียวกัน และระยะเวลาของการเริ่มเกิด
แผลก็แตกต่างกัน ซึ่งในปัจจุบันบุคลากรทางการแพทย์
ให้ความสำคัญในการป้องกันการเกิดเชื้อของปาก
อักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่
ประกอบด้วยยา 5-FU โดยการให้ออมน้ำแข็ง
(cryotherapy) ซึ่งเป็นวิธีการหนึ่งที่มีหลักฐาน เจริญ
ประจักษ์ยืนยันว่าสามารถป้องกันและบรรเทาความ
รุนแรงของอาการเชื้อของปากอักเสบได้
(Karagozoglu & Ulusoy, 2004; Nikoletti, Shaw,
Myers & Kristjanson, 2005; Papadeas, Naxakis, Riga &
Kalofonos, 2007) แต่จากการสัมภาษณ์ลักษณะการอม
น้ำแข็งของผู้ป่วยจำนวน 10 ราย ที่มารับยาเคมีบำบัดที่
ประกอบด้วยยา 5-FU ที่โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี
พบว่าผู้ป่วยไม่สามารถอมน้ำแข็งได้ตลอดเวลาที่รับยา
เคมีบำบัดเนื่องจากสูตรยาที่ได้รับต้องให้ติดต่อกัน 4
ชั่วโมงขึ้นไป และการอมน้ำแข็งเป็นเวลานานยังทำให้
ผู้ป่วยเกิดอาการปวดฟัน รบกวนการรับประทานอาหาร
และการนอนหลับพักผ่อน ทั้งยังสร้างความ
ลำบากในการพูดคุยติดต่อสื่อสารเนื่องจากต้องอม
น้ำแข็งเคลื่อนก้อนน้ำแข็งไปมาอยู่ตลอดเวลา จึงยัง
พบว่ามีอัตราการเกิดเชื้อของปากอักเสบอยู่

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านพบว่า
ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของการเกิดเชื้อของปาก
อักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดไม่ได้เกิด
จากการรักษา คือ ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว
(treatment related factors) แต่เกิดจากปัจจัยเสริมที่
เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยด้วย (patient related factors)
(Barasch & Peterson, 2003) เช่น เพศ เป็นปัจจัยหนึ่ง
ที่บ่งบอกถึงความแตกต่างของการเกิดเชื้อของปาก
อักเสบได้ โดยพบว่าเพศหญิงมีอัตราการเกิดเชื้อของ
ปากอักเสบได้มากกว่าเพศชาย (Philippe et al., 2008)
รวมทั้งปัจจัยด้านอายุที่พบว่าผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งและ
ผู้สูงอายุโรคมะเร็ง จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อของ

ปากอักเสบได้มากกว่าในผู้ใหญ่ เนื่องจากในเด็กเซลล์
เชื้อของปากจะมีการแบ่งตัวในอัตราที่เร็วกว่าใน
ผู้ใหญ่ โดยเฉพาะในระยะ mitosis phase ส่วนเนื้อเยื่อ
ปกติของผู้สูงอายุจะสามารถซ่อมแซมตัวเองได้ช้ากว่า
เนื้อเยื่อในผู้ใหญ่ สอดคล้องกับการศึกษาของ Philippe
et al. (2008)

นอกจากนี้การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าค่า ANC
ที่น้อยกว่า 1×10^9 cell/L จะทำให้ยาเคมีบำบัดทำให้เกิด
เชื้อของปากอักเสบได้มากกว่าปกติ (Raber-
Durlacher et al., 2000) และยังพบว่าการอมน้ำแข็ง
ทำให้หลอดเลือดบริเวณเชื้อของปากหดตัวมีการ
ไหลเวียนได้น้อยลง ส่งผลให้ได้รับผลกระทบจาก
ยาเคมีบำบัดน้อยลงด้วย จึงเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มี
ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดเชื้อของปาก
อักเสบ (Karagozoglu & Ulusoy, 2004; Nikoletti,
Shaw, Myers & Kristjanson, 2005; Papadeas, Naxakis,
Riga & Kalofonos, 2007) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาที่
ผ่านมายังไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจนว่า ปัจจัยใดบ้าง
ที่มีผลต่ออัตราการเกิดและความรุนแรงของการเกิดเชื้อ
ของปากอักเสบของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด
เนื่องจากมีรายงานการศึกษาที่ผ่านมาไม่สอดคล้องกัน
เช่น การศึกษาของ Vokurka et al. (2011) ที่พบว่า อายุ
เพศ ดัชนีมวลกาย (BMI) และ ANC ไม่มีผลกระทบต่อ
เชิงลบใดต่อการเกิดเชื้อของปากอักเสบ ส่วนการอม
น้ำแข็งมีประสิทธิภาพมากในการป้องกันการเกิดเชื้อของ
ปากอักเสบ แต่ได้ผลดีกับยาที่ให้ในระยะสั้นเท่านั้น
รวมทั้งการศึกษาที่ผ่านมาเป็นเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ
ยาเคมีบำบัดระยะสั้น (bolus) ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะ
ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเกิดและความรุนแรง
ของการเกิดเชื้อของปากอักเสบของผู้ป่วยมะเร็งที่
ได้รับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยา 5-FU และให้
ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป ซึ่งคาดว่าประโยชน์ใน
การศึกษาครั้งนี้จะสามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไป
วางแผนเพื่อพัฒนารูปแบบการปฏิบัติการพยาบาลใน
การป้องกัน และลดความรุนแรงของการเกิดเชื้อของ
ปากอักเสบของผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดเชื้อของปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่รับประทานยาเคมีบำบัดประกอบด้วย ยา 5-FU และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย ที่มีผลต่อการเกิดและความรุนแรงของเชื้อของปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่รับประทานยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยา 5-FU และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป
3. เพื่อศึกษาปัจจัยจากการรักษาที่มีผลต่อการเกิดและความรุนแรงของเชื้อของปากอักเสบของผู้ป่วยมะเร็งที่รับประทานยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยา 5-FU และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (Prospective cohort study) ประชากรที่ใช้ในการศึกษาคือคือ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยา 5-FU และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป

กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยา 5-FU และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยเคมีบำบัดศัลยกรรม แผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี โดยมีคุณสมบัติดังนี้ 1) เป็นผู้ป่วย มะเร็งที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป 2) ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในสูตรที่ประกอบด้วยยา 5-FU และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไปในครั้งแรก โดยใช้เครื่องในการควบคุมการให้ยาอย่างต่อเนื่อง 3) มีสติสัมปชัญญะดี สามารถสื่อสาร และเข้าใจภาษาไทยได้ดี 4) สม่ครใจและยินดีให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัย โดยคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากสูตรสำหรับการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างเพื่อประมาณค่าสัดส่วนของประชากร (อรุณ, 2551) สูตรที่ใช้คำนวณ $n = Z^2 \alpha_2 P (1-P)/e^2$ โดย Z_{α_2} คือ ความผิดพลาดจาก

การสุ่มตัวอย่างเท่ากับ 1.96 P คือ ค่าสัดส่วนของอุบัติการณ์การเกิดเชื้อของปากอักเสบจากการได้รับยาเคมีบำบัด ร้อยละ 40 (Karagozoglu & Ulusoy, 2005; Papadeas, Naxakis, Riga & Kalofonos, 2007) และ e คือ ค่าความคลาดเคลื่อนของการประมาณคือ 0.05 ได้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่ใช้ในการศึกษาจำนวน 92 คน นอกจากนี้เพื่อป้องกันการสูญหายของข้อมูลที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการรวบรวมข้อมูลจึงเพิ่มกลุ่มตัวอย่างอีกร้อยละ 10 ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่ใช้ในการศึกษามีจำนวน 101 คนและทำการเลือกกลุ่มตัวอย่างตามคุณสมบัติที่กำหนด

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย 2 ส่วน ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปเป็นแบบสอบถาม ข้อมูลส่วนบุคคล ประกอบด้วย (1) ปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ANC และการอมน้ำแข็ง (2) ปัจจัยจากการรักษา ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด

ส่วนที่ 2 ข้อมูลการเกิดเชื้อของปากอักเสบเป็นสมุดบันทึกการประเมินเชื้อของปากอักเสบด้วยตนเองของผู้ป่วยที่รับประทานยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยา 5-FU และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป ผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินและลงบันทึกในสมุดบันทึกด้วยตนเอง โดยการประเมินอัตราการเกิดและความรุนแรงของเชื้อของปากอักเสบ ซึ่งมีวิธีการประเมิน คือติดตามการเกิดเชื้อปากอักเสบ เริ่มตั้งแต่หลังได้รับเคมีบำบัดวันแรก และติดตามวันต่อไปจนครบทั้งหมด 3 cycle ของการรักษาหรือเมื่อพบว่าเกิดเชื้อของปากอักเสบ โดยการประเมินการเกิดและระดับความรุนแรงของเชื้อของปากอักเสบ ใช้เกณฑ์การประเมินของ World Health Organization (WHO, 1979 cited in Langhorn, 2007) มีเกณฑ์การประเมินทั้งหมด 5 ระดับ ทั้งนี้ผู้วิจัยได้มีการสอนการประเมินแก่ผู้ป่วยและทดสอบจนกลุ่มตัวอย่างสามารถประเมินได้อย่างถูกต้อง

การหาคุณภาพของเครื่องมือ

การหาความตรงตามเนื้อหาของเครื่องมือ (content validity)

ผู้วิจัยนำแบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคล ประกอบด้วย (1) ปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย (2) ปัจจัยจากการรักษา ที่สร้างขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรม ตำราเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และแบบประเมินเชื้อมูช่องปากอักเสบของ World Health Organization (WHO, 1979 cited in Langhorn, 2007) ซึ่งผู้วิจัยนำมาแปลเป็นภาษาไทยและใช้กระบวนการแปลย้อนกลับ (back translation) ตามขั้นตอนการแปลเครื่องมือโดยสถาบันภาษามหาวิทยาลัยขอนแก่น และนำไปตรวจสอบความตรงของเนื้อหา (Content validity) ซึ่งประกอบไปด้วยความเหมาะสมทางด้านความหมายและความเหมาะสมทางด้านภาษา โดยผู้ทรงคุณวุฒิ 5 ท่าน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

หลังจากโครงร่างการวิจัยผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม มหาวิทยาลัยขอนแก่น ผู้วิจัยได้ทำหนังสือขออนุญาตเก็บรวบรวมข้อมูล จากผู้อำนวยการโรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี และเริ่มเก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2555 โดยใช้แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคล จากกลุ่มตัวอย่างใช้เวลาประมาณ 10 นาที ต่อราย และบันทึกการเจ็บป่วยและการรักษาจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย ซึ่งผู้วิจัยเป็นผู้บันทึกข้อมูลเอง หลังจากนั้นเก็บรวบรวมข้อมูลการเกิดเชื้อมูช่องปากอักเสบในส่วนของวันที่เกิดและระดับการเกิด โดยดูจากสมุดบันทึกการประเมินเชื้อมูช่องปากอักเสบด้วยตนเองในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการสอนการประเมินตนเองในครั้งแรกของการได้รับเคมีบำบัดและกลับมารับการรักษาดตามนัดในการให้เคมีบำบัด cycle ที่ 2, 3, 4 หรือหากพบว่ามีอาการเกิดเชื้อมูช่องปากอักเสบก่อน cycle ที่ 4 ก็หยุดการติดตาม

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มตัวอย่าง ข้อมูลการเกิดเชื้อมูช่องปากอักเสบโดยใช้สถิติพื้นฐาน ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดและความรุนแรงของเชื้อมูช่องปากอักเสบโดยใช้ chi-square test และกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ มีกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 101 ราย นับถือศาสนาพุทธทั้งหมด ส่วนใหญ่เป็น เพศหญิง คิดเป็นร้อยละ 52.50 และเพศชายร้อยละ 47.50 ตามลำดับ อยู่ในช่วงอายุระหว่าง 46-65 ปี ร้อยละ 48.5 รองลงมาอยู่ในช่วงอายุมากกว่า 65 ปี ร้อยละ 35.6 จบการศึกษาในระดับประถมศึกษาปีที่ 4 ร้อยละ 61.4 รองลงมาจบประถมศึกษาปีที่ 6 ร้อยละ 24.8 มีสถานภาพสมรสคู่ร้อยละ 72.3 รองลงมาเป็นหม้ายร้อยละ 15.8 ประกอบอาชีพทำนาทำสวนร้อยละ 53.5 รองลงมาประกอบอาชีพรับจ้างร้อยละ 18.8 มีรายได้เฉลี่ยน้อยกว่า 5,000 บาท/เดือน ร้อยละ 57.4 รองลงมามีรายได้ อยู่ระหว่าง 5,000-10,000 บาท/เดือนร้อยละ 34.7 ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งลำไส้ร้อยละ 40.6 รองลงมาเป็นมะเร็งทวารหนักร้อยละ 23.8 ส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 94.1 กลุ่มตัวอย่างที่มีโรคประจำตัว ส่วนใหญ่เป็นโรคเบาหวานร้อยละ 3 กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีค่าเฉลี่ยระดับ ANC เท่ากับ 4,503.25 cell/L (Min : Max = 1,789 : 29,500 cell/L) ส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Mayo ร้อยละ 33.7รองลงมาได้รับยาเคมีบำบัดสูตร De Gramont ร้อยละ 30.7 กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสูตร Mayo มีระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด 4 ชั่วโมง อดน้ำแข็งได้เฉลี่ย 2.7 ชั่วโมง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด สูตร FAC มีระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด 4 ชั่วโมง อดน้ำแข็งได้เฉลี่ย 3.83 ชั่วโมง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 มีระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อเนื่อง 22 ชั่วโมง อด

น้ำแข็งได้เฉลี่ย 3.26 ชั่วโมง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร De Gramont มีระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด 4 ชั่วโมง อดน้ำแข็งได้เฉลี่ย 2.63 ชั่วโมง

จากการติดตามผลการเกิดเชื้อของปากอักเสบของกลุ่มตัวอย่างครั้งที่ 1 มีกลุ่มตัวอย่าง ออกจากการศึกษาวิจัย 6 ราย เนื่องจากเสียชีวิต 2 ราย อีก 4 ราย อาการทรุดลงญาติจึงปฏิเสธการรักษา และไม่มาตามนัด คงเหลือกลุ่มตัวอย่าง 95 ราย อุบัติการณ์การเกิดเชื้อของปากอักเสบหลังให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.47 กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 46-65 ปี 14 ราย ร้อยละ 50 รองลงมาอยู่ในช่วงอายุมากกว่า 65 ปี 11 ราย ร้อยละ 39.28 ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 18 ราย ร้อยละ 64.28 เพศชาย 10 ราย ร้อยละ 35.72 ตามลำดับ ส่วนใหญ่มีระดับ ANC น้อยกว่า 4,500 cell/L 19 ราย ร้อยละ 267.86 ระดับ ANC มากกว่าหรือเท่ากับ 4,500 cell /L 9 ราย ร้อยละ 32.14 ตามลำดับ ส่วนใหญ่เกิดในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการอมน้ำแข็ง 24 ราย ร้อยละ 85.72 ไม่ได้รับการอมน้ำแข็ง 4 ราย ร้อยละ 14.28 ตามลำดับ และส่วนใหญ่พบว่าเกิดในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร De Gramont regimen 13 ราย ร้อยละ 46.43 รองลงมาเกิดในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 9 ราย ร้อยละ 32.14 โดยหลังให้ยาเคมีบำบัด cycle ที่ 1 มีกลุ่มตัวอย่างเกิดเชื้อของปากอักเสบทั้งหมด 7 ราย ส่วนใหญ่มีความรุนแรงของการเกิดเชื้อของปากอักเสบระดับที่ 1 จำนวน 4 ราย ร้อยละ 4.2 ระยะเวลาที่เริ่มเกิดเชื้อของปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัดเฉลี่ย 6.57 วัน และกลุ่มตัวอย่างที่เกิดเชื้อของปากอักเสบส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 จำนวน 3 ราย ร้อยละ 3.1 และหลังให้ยาเคมีบำบัด cycle ที่ 2 มีกลุ่มตัวอย่างเกิดเชื้อของปากอักเสบทั้งหมด 21 ราย ส่วนใหญ่มีความรุนแรงของการเกิดเชื้อของปากอักเสบระดับที่ 1 ร้อยละ 20.7 ระยะเวลาที่เริ่มเกิดเชื้อของปากอักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัดเฉลี่ย 6.38 วัน และกลุ่มตัวอย่าง

ที่เกิดเชื้อของปากอักเสบส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร De Gramont จำนวน 13 ราย ส่วนหลังให้ยาเคมีบำบัด cycle ที่ 3 ไม่มีกลุ่มตัวอย่างเกิดเชื้อของปากอักเสบ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดเชื้อของปากอักเสบหลังให้ยาเคมีบำบัดตามปัจจัยที่ศึกษา

อุบัติการณ์การเกิดเชื้อของปากอักเสบ ตามปัจจัยที่ศึกษา	จำนวน (n= 28)	ร้อยละ	ระดับ 1	ระดับ 2	ระดับ 3	ระดับ 4
อายุ (ปี)						
18-45	3	10.72	3	0	0	0
46-65	14	50	10	2	1	1
มากกว่า 65	11	39.28	9	1	1	0
เพศ						
ชาย	10	35.72	6	2	1	1
หญิง	18	64.28	16	1	1	0
ระดับ ANC (cell/L)						
น้อยกว่า 4,500	19	67.86	15	2	1	1
มากกว่าหรือเท่ากับ 4,500	9	32.14	7	1	1	0
การได้รับการอมน้ำแข็ง						
ไม่ได้รับ	4	14.28	3	1	0	0
ได้รับ	24	85.72	19	2	2	1
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ						
Mayo	2	7.14	1	1	0	0
FAC	1	3.57	0	1	0	0
FOLFOX4	9	32.14	7	0	1	1
De Gramont	13	46.43	12	0	1	0
FOLFIRI	3	10.72	2	1	0	0

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยกับการเกิดและความรุนแรงของเชื้อของปากอักเสบ ได้แก่ อายุ เพศ ANC และการอมน้ำแข็งโดยใช้ Fisher's exact test ผลการวิเคราะห์ พบว่าปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเชื้อของปากอักเสบ (p-value > 0.05) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยกับการเกิดและความรุนแรงของเชื้อช่องปาก
อักเสบ

ปัจจัยเสริมที่เกี่ยวข้อง กับผู้ป่วย	การเกิดของเชื้อช่องปากอักเสบ		ความรุนแรงของเชื้อช่องปากอักเสบ	
	χ^2	P- value	χ^2	P- value
อายุ	0.322	0.907	2.926	0.997
เพศ	2.163	0.178	5.766	0.12
ANC	0.230	0.815	0.960	0.973
การร่อนน้ำแข็ง	0.596	0.331	2.411	0.493

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย
การรักษาคือ สูตรยาเคมีบำบัด กับการเกิดและความ
รุนแรงของเชื้อช่องปากอักเสบ โดยใช้ Fisher's exact
test

ผลการวิเคราะห์พบว่า ปัจจัยการรักษาคือ
สูตรยาเคมีบำบัด มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความ
รุนแรงของเชื้อช่องปากอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทาง
สถิติ (P- value < 0.05) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยจากการรักษากับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบ

ปัจจัยจากการรักษา	การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ		ความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบ	
	χ^2	P-value	χ^2	P-value
สูตรยาเคมีบำบัด	22.376	0.00*	38.86	0.00*

*p < 0.05

อภิปรายและสรุปการวิจัย

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างมีอุบัติการณ์การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบทั้งหมด 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.27 แสดงให้เห็นว่าอาการเยื่อช่องปากอักเสบเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการได้รับยาเคมีบำบัด (Coward & Coley, 2006) เนื่องจากยาเคมีบำบัดส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ เยื่อช่องปาก ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็วเช่นเดียวกับเซลล์มะเร็ง และยังมีผลกระทบทำให้ การสร้างเซลล์ใหม่ลดลง (วิชาญ, 2544; Barasch & Peterson, 2003) โดยส่วนใหญ่พบในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร De Gramont จำนวน 13 ราย ร้อยละ 46.43 รองลงมาพบในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 จำนวน 9 ราย ร้อยละ 31.14 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร De Gramont และสูตร FOLFOX4 มีอุบัติการณ์การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่ากลุ่มอื่น ทั้งนี้เนื่องจากได้รับปริมาณยา 5-FU เข้าสู่ร่างกายในปริมาณที่มากและเป็นเวลานาน คือได้รับยา 5-FU (400 mg/m²) IV push ซ้ำๆ ประมาณ 5 นาที และ (600 mg/m²) IV in NSS 500 ml IV drip 22 ชั่วโมง เช่นเดียวกับกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด สูตร FOLFIRI ที่แม้ว่ามีเพียง 3 รายแต่พบอุบัติการณ์การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบทุกราย

แต่อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มตัวอย่างยังพบน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ที่พบว่าอาการเยื่อช่องปากอักเสบเกิดขึ้นได้ร้อยละ 40 ของอาการข้างเคียง ที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดทั่วไป

(Karagozoglou & Ulusoy, 2005; Papadeas, Naxakis, Riga & Kalofonos, 2007) พบร้อยละ 50 จากการได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดสูง (Cheng, 2006) และพบอัตราสูงถึงร้อยละ 75 ในผู้ป่วยที่ได้รับ 5-FU (Dodd et al., 1996) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษาครั้งนี้ ใช้กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นแบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำๆติดต่อกัน ซึ่งเป็นผลดีทำให้เกิดแผลในปากลดลง (สุมิตรา, 2536) จึงทำให้กลุ่มตัวอย่างมีความแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งลักษณะกลุ่มตัวอย่างล้วนเป็นกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดทำให้ในระยะสั้น (bolus)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบในการศึกษาครั้งนี้ พบว่ามีเพียงปัจจัยด้านการรักษา คือสูตรยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบ ซึ่งประกอบด้วยสูตรยาเคมีบำบัด Mayo, FOLFOX4, De Gramont ทั้งนี้อาจเกิดจากสูตรยาเคมีบำบัดดังกล่าวที่ผู้ป่วยได้รับมีปริมาณสุทธิของยา 5-FU มากจึงส่งผลกระทบต่อเซลล์เยื่อช่องปากได้มากเช่นกัน ส่วนปัจจัยด้านการให้ยอน้ำแข็ง ซึ่งเป็นวิธีการหนึ่งที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันว่าสามารถป้องกันและบรรเทาความรุนแรงของอาการเยื่อช่องปากอักเสบได้ (Karagozoglou & Ulusoy, 2004; Papadeas, Naxakis, Riga & Kalofonos, 2007) แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างสามารถอมน้ำแข็งได้บางเวลาเท่านั้น จึงทำให้หลอดเลือดบริเวณเยื่อช่องปากหดตัวและมีการไหลเวียนลดลงเพียงบางเวลา ทำให้ได้รับผลกระทบจากยาเคมี

บำบัดอยู่เช่นเดิม ส่วนปัจจัยด้านเพศและอายุไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบ ทั้งนี้เพราะยาเคมีบำบัดมีผลโดยตรงต่อเยื่อช่องปากเป็นสาเหตุรบกวนการสร้างเอนไซม์และ DNA ของเซลล์เยื่อช่องปาก ทำให้มีการสร้างเซลล์ใหม่ลดลงในขณะที่เซลล์เก่าหลุดลอกออกไป ส่งผลให้เซลล์เยื่อเกิดการฝ่อลีบบางตัวลง มีการอักเสบและเกิดเป็นแผลขึ้นได้ นอกจากนี้แล้วยาเคมีบำบัดบางชนิดยังส่งผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของต่อมน้ำลายลดลง ทำให้เกิดอาการปากแห้งและเกิดภาวะ อักเสบ ตามมา (วิชาญ, 2544; Barasch & Peterson, 2003) จึงทำให้กลุ่มตัวอย่างทุกช่วงอายุ ทั้งเพศหญิงและเพศชายได้รับผลกระทบดังกล่าวจนเกิดเยื่อช่องปากอักเสบไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้ปัจจัยด้านค่า ANC ก็ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่มารับยาเคมีบำบัด ที่โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานีทุกคนได้รับการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการเพื่อนำมาคำนวณค่า ANC ซึ่งค่ามาตรฐานที่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการได้รับยาเคมีบำบัดน้อยที่สุด ต้องมากกว่าหรือเท่ากับ 1,500 cell/L ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อมีความพร้อมก่อนให้ยาเคมีบำบัด

สรุปผลการวิจัยครั้งนี้พบอุบัติการณ์การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ ร้อยละ 29.27 โดยพบในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร De Gramont มากที่สุด และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบในการศึกษาครั้งนี้คือสูตรยาเคมีบำบัด Mayo, FOLFOX4, De Gramont

ข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้

1. ข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้ในการจัดการปฏิบัติ

ด้านการปฏิบัติการพยาบาล เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับทีมบุคลากรของโรงพยาบาลอุดรธานี ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดย

นำไปใช้ในการประเมินผู้ป่วยและวางแผนกิจกรรมพยาบาลเชิงรุกเพื่อป้องกันและลดความรุนแรงของการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด และพัฒนารูปแบบหรือแนวทางการจัดการ การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยสร้างรูปแบบที่เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด 5F-U และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป

2. ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

ด้านการวิจัย ควรมีการศึกษาแนวทางการจัดการ การเกิดเยื่อช่องปากอักเสบของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยสร้างรูปแบบที่เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด 5F-U และให้ติดต่อกันนาน 4 ชั่วโมงขึ้นไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.บุษบา สมใจวงษ์ ที่ได้กรุณาแนะนำแนวทางรวมทั้งให้คำแนะนำและตรวจแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ทั้งนี้ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.บำเพ็ญจิต แสงชาติ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นงลักษณ์ เมฆากาญจนศักดิ์ คณะกรรมการสอบเค้าโครง ที่ได้กรุณาสละเวลาให้คำแนะนำ และเสนอข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการศึกษาวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- งานเวชระเบียนและสถิติ, โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี. (2554). สถิติผู้ป่วยมะเร็ง. โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี พ.ศ. 2551-2553).
- นรินทร์ วรวิติ. (บรรณาธิการ). (2548). ตำรามะเร็งวิทยา
2. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

- วิชาญ หล่อวิทยา. (2544). Principles of radiation oncology. ใน วิชาญ หล่อวิทยา, ไพรัช เทพมงคล, ประมุข พรหมรัตน์พงศ์, และชนวัฒน์ เทศะวิบูล. (บรรณาธิการ). Manual of radiation oncology. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- สำนักน โยบายและยุทธศาสตร์, กระทรวงสาธารณสุข. (2553). สถิติกระทรวงสาธารณสุข. ค้นเมื่อ 7 พฤศจิกายน 2554 จาก <http://203.157.19.191/2.3.4.-48.xls>.
- ศุภมิตร ทงประเสริฐ. (2536). การรักษาโรคมะเร็ง ด้วยยาเคมีบำบัด. เชียงใหม่: ชนบรรณการพิมพ์.
- อรุณ จิรวัดน์กุล. (2551). ชีวสถิติสำหรับงานวิจัยทาง วิทยาศาสตร์สุขภาพ. คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
- Barasch, A. & Peterson, E. D. (2003). Review risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology*. 39: 91-100.
- Cawley, M. M. & Benson, M. L. (2005). Current trends in managing oral mucositis. *Journal of Oncology Nursing*. 9(5): 584-592.
- Cheng, K. K. (2006). Oral Complications in patients with cancer. In Kearney, N. & Richardson, A. (Eds.) *Nursing Patients With Cancer*. United Kingdom. Licensing Agency.
- Coward, M. & Coley, M.H. (2006). Chemotherapy. In Kearney, N. & Richardson, A. (Eds.) *Nursing Patients With Cancer*. United Kingdom. Licensing Agency.
- Dodd, J. M., Larson, P., Dibble, S., Miaskowski, C., Greenspan, D. & MachPhail, L. (1996). Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*. 23(6): 921-927.
- IARC. (2008). World cancer day. Retrieved July 15, 2011, from <http://www.Iarc.Fr/>
- Karagozoglul, S. & Ulusoy, M. F. (2005). Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *Journal of Clinical Nursing*. 14: 754-765.
- Kwong, K. K. (2004). Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches. *Cancer Nursing*. 27(3): 183-205
- Langhorne, E. M., Fulton, S. J. & Otto, E. S. (2007). *Oncology Nursing. USA : Mosby Inc.*
- Philippe, S., Gaillard, C. & Reman, O. (2008). Determination of major risk factors of Severe oral mucositis on 56 patients transplanted after BEAM regimen. *Journal of Dental PharmacieClinique*. 27: 5-10.
- Papadeas, E., Naxakis, S., Riga, M. & Kalofonos, C. (2007). Prevention of 5- fluorouracil -related stomatitis by oral cryotherapy : A randomized Controlled study *European. Journal of Oncology Nursing*. 11: 60-65.
- Raber-Durlacher, E. J., Weijl, I. N., Abu Saris, M., Koning, D. B., Zwinderman, H. A. & Osanto, S. (2000). Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer*. 8: 366-371.
- Sonis, S. T. (2004). Pathobiology of mucositis. *Seminars in Oncology Nursing*. 20(1): 11-15.
- Vokurka, S., Bystricka, E., Scudlova, J., Mazur, E., Visokaiova, M & Vasilieva, E. (2011). The risk factors for oral mucositis and the effect of cryotherapy in patients after the BEAM and HD-L-PAM 200 mg/m² autologous hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Oncology Nursing*. 15: 508-512.