

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาการจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องนี้ครอบคลุมหัวข้อเรื่อง โรคมะเร็งในเด็ก การรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด แนวคิดการจัดการกับอาการ และการจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

#### โรคมะเร็งในเด็ก

โรคมะเร็งเป็นกลุ่มของโรคที่เซลล์ในร่างกายมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ ในลักษณะที่มีการแบ่งตัวที่เพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ ไม่สามารถควบคุมได้ และสามารถแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่นๆ ภายในร่างกาย เซลล์ที่ผิดปกติมีการแบ่งตัวจนเกิดเป็นมะเร็งที่อวัยวะนั้น ถ้าควบคุมการแพร่กระจายไม่ได้จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ (American Cancer Society, 2012a) โรคมะเร็งในเด็ก ทำให้เด็กเกิดความทุกข์ทรมาน และเป็นสาเหตุที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้เด็กเสียชีวิต และมีโอกาสที่โรคมะเร็งจะกลับเป็นซ้ำเร็วกว่าผู้ใหญ่ (Helman & Malkin, 2011) โรคมะเร็งในเด็กมีหลายชนิด แบ่งเป็นสามกลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และเนื้องอกชนิดร้ายแรง แต่ในการศึกษาครั้งนี้จะศึกษาเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ดังนี้

#### มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia)

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูก ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดขาวทั้งเม็ดเลือดขาวตัวแก่และตัวอ่อนมากผิดปกติ และมีการสร้างแบบควบคุมไม่ได้ ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนเพิ่มขึ้นอย่างมากและไม่สามารถเจริญเติบโตไปเป็นเซลล์ตัวแก่ได้ตามปกติ เซลล์มะเร็งเหล่านี้จะเข้าไปแทนที่เซลล์ต้นกำเนิดในการสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดในไขกระดูก ในที่สุดจะออกมาในกระแสเลือดและลุกลามไปยังอวัยวะอื่นๆ ถ้าไม่สามารถ

ควบคุมได้จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต (Margolin, Rabin, & Poplack, 2011) อัตราการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวมีจำนวนถึงร้อยละ 39.8 ของโรคมะเร็งในเด็กทั้งหมด (Colby-Graham & Chordas, 2003) การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัด และการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยที่ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) เป็นการรักษาหลักในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก (Margolin, Rabin, & Poplack, 2011) มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบ่งตามลักษณะการเกิดมี 2 ชนิด ดังนี้

1. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในโรคมะเร็งในเด็กเป็นมะเร็งที่มีการมีการสะสมเซลล์ตัวอ่อน (blastic cells) ที่สร้างขึ้นเป็นจำนวนมากแต่หยุดการแก่ตัวในระยะต่างๆกัน แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาส (acute lymphoblast leukemia [ALL]) พบบ่อยที่สุด มีอัตราการเกิดสูงถึงร้อยละ 75 ของโรคมะเร็งในเด็กทั้งหมด และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่ใช่ลิมโฟบลาส (acute non lymphoblast leukemia [ANLL]) พบอัตราการเกิดน้อยกว่า ALL ประมาณ 1:4 โดยพบได้ร้อยละ 20-25 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กทั้งหมด (Colby-Graham & Chordas, 2003; Golub & Arceci, 2002) เด็กป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่จะมีอาการค่อยๆเป็นมากขึ้นทีละน้อยใช้เวลานานเป็นเดือนที่พบบ่อย ได้แก่ อาการที่เกิดจากไขกระดูกทำงานผิดปกติ เช่น ชีด ถ้ามีเกร็ดเลือดต่ำ จะมีเลือดออกง่าย มีจุดจ้ำตามตัว หรือมีเลือดกำเดาไหล มีไข้จากการติดเชื้อ และอาการที่เกิดจากเซลล์มะเร็งไปแทรกตามอวัยวะต่างๆ เช่น ตับ ม้ามโตต่อมน้ำเหลืองโต ปวดกระดูกอ่อนเพลีย (Golub & Arceci, 2002; Margolin, Steuber, & Poplack, 2002)

2. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic leukemia) เป็นมะเร็งที่มีการสร้างและสะสมเม็ดเลือดขาวชนิดแกรนูโลไซต์ (granulocyte) ทุกระยะตั้งแต่ตัวอ่อนถึงตัวแก่ เม็ดเลือดขาวสามารถแก่ตัวได้เหมือนปกติ แต่ไม่สามารถควบคุมการแพร่กระจายจำนวนได้ แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดมัยอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia [CML]) และชนิดลิมโฟบลาส (chronic lymphocytic leukemia [CLL]) ชนิดของมะเร็งในกลุ่มที่พบบ่อยในเด็กส่วนใหญ่จะเป็นชนิด CML พบได้ร้อยละ 2-5 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก ทำให้มีระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงมากมีการเกิดและการดำเนินของโรคค่อยเป็นค่อยไปในบางรายไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยอาจมีชีวิตอยู่รอดนาน อาการที่พบในเด็กป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังแต่ละคนแตกต่างกัน อาการที่พบส่วนใหญ่ คือ ชีด เกร็ดเลือดต่ำ ม้ามโต (พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, 2543; Altman, 2002)

### **มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma)**

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นกลุ่มของโรคที่เกิดจากการเจริญเติบโตที่ผิดปกติของกลุ่มเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบคุ้มกันของร่างกาย เป็นกลุ่มโรคที่เกิดขึ้นกับอวัยวะของระบบน้ำเหลือง (lymphoid organ) ได้แก่ ต่อมน้ำเหลือง ม้ามและทอลซิล หรืออาจเกิดกับอวัยวะที่ไม่ใช่อวัยวะของระบบน้ำเหลือง (extranodal organ) เช่น ไขกระดูก ตับ ระบบประสาท และกระเพาะอาหารเป็นต้น พบอัตราการเกิดโรคมะเร็งต่อม

น้ำเหลืองร้อยละ 10 ของมะเร็งเด็ก โรคมะเร็งทั้งหมด แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ (Margolin, Rabin, & Poplack, 2011) ได้แก่

### 1. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดกิน (Hodgkin's disease)

เป็นโรคมะเร็งที่มีการกระจายของเซลล์ที่ผิดปกติเบียดแทรกเซลล์ปกติในต่อมน้ำเหลือง มีอาการคล้ายโรคติดเชื้อหรืออักเสบมากกว่ามะเร็ง มักมีอาการเป็นมานานเป็นปี อาการที่พบบ่อยที่สุดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดกิน คือต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยจะบวมขึ้นแต่ไม่มีการเจ็บปวด ต่อมน้ำเหลืองที่จะได้รับผลกระทบบวมที่สุดคือต่อมน้ำเหลืองในช่องอกซึ่งจะเห็นได้จากการทำเอกซเรย์ทรวงอก ร้อยละ 30ของผู้ป่วย มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดกิน มีม้ามโตแต่ไม่โตมากนัก ดับอาจะโตได้ซึ่งพบได้ร้อยละ 5 ของผู้ป่วย ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วย มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดกิน จะมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น มีไข้ต่ำๆ บางรายอาจมีไข้ขึ้นสูงและลงสลับกันเรียกว่า Pel-Ebstein fever เหงื่อออกในเวลากลางคืน คัน (pruritus) อ่อนเพลีย และมากกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยจะมีน้ำหนักลดลงในเวลา 6 เดือน การรักษาที่ได้ผลดีในปัจจุบันคือการใช้รังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน (Hudson & Donaldson, 2002; Margolin, Rabin, & Poplack, 2011)

### 2. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดไม่ใช่ฮอดกิน (non-Hodgkin's lymphoma [NHL])

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดไม่ใช่ฮอดกินเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เกิดจากเซลล์ที่ประกอบกันเป็นต่อมน้ำเหลืองมีการเจริญเติบโตผิดปกติและกระจายอยู่ตามอวัยวะต่างๆ โดยร้อยละ 85 เป็นชนิดบีเซลล์ (B-cell lymphoma) ที่เหลือเป็นชนิดทีเซลล์ (T-cell lymphoma) ร้อยละ 40- 50 ของเด็กโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL พบว่าเป็นชนิดเบอร์กิต ลิมโฟมา (Burkitt's lymphoma) ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (Margolin, Rabin, & Poplack, 2011) การดำเนินของโรคมีการแพร่กระจายตั้งแต่ระยะแรกของโรคและกระจายไปอย่างรวดเร็วและควบคุมได้ยาก เด็กป่วยมีอาการต่อมน้ำเหลืองบริเวณต่างๆบวมโต อย่างรวดเร็ว เด็กป่วยอาจมีก้อนบริเวณเยื่อที่กั้นกลางช่องอก บางครั้งกดเส้นเลือดดำใหญ่ ทำให้เส้นเลือดที่คอโป่งพอง หน้าบวม คอบวม หายใจลำบาก ปวดศีรษะ กลืนลำบาก เป็นลม บางรายอาจมีก้อนในช่องท้อง ทำให้เกิดอาการปวดท้อง อาเจียน ท้องเสีย ท้องอืด น้ำในช่องท้อง ดับ ม้ามโต การรักษาหลักคือการให้ยาเคมีบำบัดที่มีความเข้มข้นสูงหลายชนิดร่วมกัน ระยะเวลาในการรักษาขึ้นอยู่กับระยะการดำเนินของโรค ถ้าอยู่ในระยะความเลวร้ายสูง (higher-stage) ซึ่งมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในไขกระดูก จะใช้เวลาในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดประมาณ 6 – 8 เดือน (Margolin, Rabin, & Poplack, 2011)

## การรักษาโรคมะเร็งในเด็กด้วยเคมีบำบัด

เคมีบำบัด (chemotherapy) หมายถึง การใช้ยาหรือสารเคมีในการยับยั้งการเจริญเติบโต หรือหยุดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง เคมีบำบัดออกฤทธิ์โดยขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ หรือหรือสารที่เป็นองค์ประกอบสำคัญในการสร้าง DNA ของเซลล์ เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว มีการสร้าง DNA เกือบตลอดเวลา เซลล์มะเร็งจึงตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นอย่างดี (Balis, Holcenberg, & Poplack, 2002) วัตถุประสงค์ของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อรักษาเด็กป่วยให้หายจากโรคมะเร็ง และอาจใช้ร่วมกับการรักษาอื่นๆเพื่อช่วยทำให้มะเร็งมีขนาดลดลง สามารถผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกมาได้จำนวนมาก และสะดวก ปลอดภัย เพื่อช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งที่หลงเหลืออยู่จากการรักษาด้วยรังสีรักษา หรือการผ่าตัดป้องกันการเกิดโรคซ้ำ และช่วยบรรเทาความทุกข์ทรมานทำให้คุณภาพชีวิตของเด็กป่วยดีขึ้น (Balis, Holcenberg, & Poplack, 2002)

การรักษาด้วยเคมีบำบัดนี้นิยมใช้ยาหลายชนิดร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเซลล์มะเร็ง และลดอัตราการดื้อยาของผู้ป่วยซึ่งการให้ยาจะมีการแบ่งออกเป็นช่วงๆโดยจะเว้นระยะห่างประมาณ 3-4 สัปดาห์ต่อการรับยา 1 ครั้ง เพื่อให้เซลล์ปกติโดยเฉพาะเซลล์ไขกระดูกได้มีการฟื้นตัวจากการได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งต่อมาได้ (Wilkes, Ingwersen, & Barton – Burke, 2001) ปัจจุบันได้มีการพัฒนาประสิทธิภาพการรักษาโดยการให้สารกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ไขกระดูก ทำให้เซลล์ไขกระดูกฟื้นตัวเร็วขึ้น ทำให้เด็กป่วยสามารถรับเคมีบำบัดได้อย่างต่อเนื่อง (Devita & Chu, 2011) การให้ยาเคมีบำบัดมีหลายวิธี ความเหมาะสมขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง ลักษณะทางเภสัชวิทยาของยาเคมีบำบัด และความรุนแรงของโรค วิธีการให้ยาเคมีบำบัดประกอบด้วย การให้ยาทางปาก และการฉีดยา การให้ยาโดยการรับประทานเป็นวิธีที่สะดวกมากแต่การดูดซึมจะมีความแตกต่างกัน การออกฤทธิ์ของยาจะช้าจึงนิยมใช้กับผู้ป่วยที่อยู่ในระยะโรคสงบส่วนการฉีดยา ได้แก่ การฉีดยาเข้าทางกล้ามเนื้อ การฉีดยาเข้าช่องไขสันหลัง และการฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (ปัญจะ กุลพงษ์, 2540; Ettinger, Bond, & Sievers, 2002)

## ประเภทของยาเคมีบำบัด

ประเภทของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาโรคมะเร็งในเด็กแบ่งตามการออกฤทธิ์ของยาได้เป็น 2 ประเภท คือ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ได้ทุกระยะในวงจรของเซลล์ (cell cycle non-specific) และยาที่ออกฤทธิ์จำกัดเฉพาะระยะใดระยะหนึ่งในวงจรของเซลล์เท่านั้น (cell cycle specific) นอกจากนี้ประเภทของยาเคมีบำบัดแบ่งตามคุณสมบัติทางเคมีได้เป็น 6 กลุ่มดังนี้ (ปัญจะ กุลพงษ์, 2540; พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, 2540; สุมิตราทองประเสริฐ และ สิริกุล นภาพันท์, 2545; Ettinger et al, 2002; Wilkes, et al, 2001)

1. อัลคาเลตติ้ง เอเจนท์ (alkylating agents) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ทุกระยะของวงจร (cell cycle non – specific [CCNS]) โดยรวมกับดีเอ็นเอ (DNA) ทำให้มีความผิดปกติในการไขว่เส้นของดีเอ็นเอ (cross – linking) และกลไกอื่นด้วย ทำให้ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ ทำให้เซลล์ที่กำลังเจริญเติบโต ถูกทำลายได้มากกว่า ได้แก่ ยา cyclophosphamide (endoxan), nitrogen mustard, ifosfamide, cisplatin และ dacarbazine

2. แอนติเมตาบอไลต์ (antimetabolites) ออกฤทธิ์จำเพาะต่อระยะหนึ่งของวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle specific [CCS]) โดยออกฤทธิ์ขัดขวางในระยะ S-phase และมีผลยับยั้งการแบ่งเซลล์ที่จำเพาะ บางตัวที่จำเป็นในการสังเคราะห์ DNA ได้แก่ 6-mercaptopurine (6-MP), methotrexate (MTX), 5-fluorouracil, 6-thioguanine (6-TG) และ cytosine arabinoside (Ara-C) เป็นต้น

3. แอนติทิวเมอร์ แอนติไบโอติกส์ (antitumor antibiotics) เป็นยาที่มีผลต่อเซลล์ทั้งในระยะพัก และระยะที่เซลล์เจริญเติบโต ยาจะออกฤทธิ์รวมตัวกับโพลีนิวคลีโอไทด์ (polynucleotide) และป้องกันไม่ให้สร้างโพลีนิวคลีโอไทด์ขึ้นมาใหม่ และรบกวนการสังเคราะห์ DNA และ RNA ขึ้นมาใหม่ ได้แก่ ยา doxorubicin, mitomycin และ bleomycin เป็นต้น

4. แพลนท์ อัลคาลอยด์ (plant alkaloids) เป็นยาที่สกัดมาจากพืช Vinca rosea Linn เป็นยาในกลุ่ม CCN ยาจะออกฤทธิ์รบกวนการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะ metaphase โดยการรวมตัวเข้ากับโปรตีนของ microtubule และยับยั้งการสังเคราะห์ RNA และ โปรตีน ได้แก่ ยา vincristine, vinblastine และ etoposide เป็นต้น

5. สารอื่นๆ (miscellaneous agents) ประกอบด้วย

5.1 เอนไซม์ (enzyme) เช่น ยา L-asparaginase ออกฤทธิ์ทำให้การสร้างเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวที่เป็นมะเร็งขาดกรดอะมิโนที่จำเป็นคือ asparagine โดยที่เซลล์ปกติสร้างกรดนี้ได้จึงไม่ถูกทำลายโดยยานี้

5.2 ฮอร์โมน (hormones) ยาชนิดนี้จะรบกวนการสังเคราะห์โปรตีน และเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของเซลล์และกีดขวางการแบ่งตัวของเซลล์ทำให้เกิดการแตกสลายของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ ยา tamoxifen, diethylstilbestrol และ estradiol เป็นต้น

### วงจรชีวิตของเซลล์ (Cell Cycle)

วงจรชีวิตของเซลล์ คือ ขั้นตอนการเจริญเติบโตทางชีวเคมีของทั้งเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง ตามลำดับเป็นวงจร มีหน้าที่สำคัญ คือ สร้างดีเอ็นเอ เพื่อให้โครโมโซมสามารถแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนเซลล์ใหม่ (Denny & Sakamoto, 2011) ในเซลล์ปกติจะมีกลไกที่สลับซับซ้อนของร่างกาย คอยควบคุมให้มีจำนวนเซลล์แต่ละชนิดอยู่ในระดับที่เหมาะสม แต่โรคมะเร็งเกิดจากระบบควบคุมนี้สูญเสีย

ประสิทธิภาพ ทำให้เซลล์มะเร็งจะมีการเจริญเติบโตไปเรื่อยๆ โดยที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมได้ การใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็ง เป็นการยับยั้ง หรือหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (Adamson, Bagatell, Balis and Blaney, 2011) ดังนั้นการใช้ยาเคมีบำบัดจึงต้องคำนึงถึงวงจรชีวิตของเซลล์มะเร็งด้วย (Dieninge, 2004) วงจรชีวิตของเซลล์ประกอบด้วย 5 ระยะ(กวีวัฒน์วีรกุล และ กลีบสไบ สรรพกิจ, 2545; พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, 2540)ดังนี้

1. ระยะ  $G_0$  เป็นระยะที่เซลล์อยู่ในระยะพัก (resting stage) ระยะนี้เซลล์จะไม่มี การเจริญเติบโต โดยจะหยุดนิ่งไม่หมุนไปตามวงจรชีวิตของเซลล์ แต่พร้อมที่จะผ่านเข้าสู่ระยะ  $G_1$  ดังนั้นยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อเซลล์มะเร็งในช่วงนี้จะอยู่ในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ในทุกระยะของวงจรชีวิตของเซลล์ โดยยาจะออกฤทธิ์ในการรบกวนการสังเคราะห์ DNA ของเซลล์มะเร็งโดยการจับหรือรวมตัวกับ DNA เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ทำให้ DNA ทำหน้าที่ไม่ได้ ไม่มีการแบ่งตัวเกิดขึ้น การสร้าง DNA จึงถูกยับยั้งยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้ ได้แก่ยาเคมีบำบัดในกลุ่มฮอร์โมน เช่น glucocorticoids (prednisolone, dexamethasone) และกลุ่มอัลคาเลดิ่ง เอเจนท์เช่น dacarbazine cyclophosphamide, ifosfamide, และ cisplatin
2. ระยะ  $G_1$  หรือระยะก่อนเตรียมการ (presynthetic phase) เป็นระยะก่อนสร้าง DNA และสร้างสารต่างๆ ที่จำเป็นต่อการแบ่งตัวของเซลล์ โดยเซลล์แต่ละชนิดจะมีช่วงเวลาที่ยาวแตกต่างกันใช้ระยะเวลาประมาณ 6-12 ชั่วโมง โดยเซลล์ในช่วงนี้จะได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะเจาะจงต่อวงจรชีวิตของเซลล์ ยาจะออกฤทธิ์การยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์โดยรวมกับ DNA ทำให้เกิดความผิดปกติของ DNA ในเซลล์ ได้แก่ ยาเคมีบำบัดในกลุ่มอัลคาเลดิ่ง เอเจนท์ เช่น cyclophosphamide (endoxan), nitrogen mustard, ifosfamide, cisplatin, และ dacarbazine และยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะช่วง ได้แก่ L-asparaginase ซึ่งเป็นยาในกลุ่มอื่นๆ กลไกการออกฤทธิ์ไม่แน่ชัดแต่คาดว่ายาในกลุ่มนี้จะไปยับยั้งเมตาโบลิซึมของเซลล์มะเร็ง
3. ระยะ S phase หรือ synthetic phase เป็นระยะที่มีการสร้าง DNA ซึ่งนำไปสู่การแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง และมีการเพิ่มจำนวนขึ้นเป็น 2 เท่าโดยใช้ระยะเวลาประมาณ 6-8 ชั่วโมง เซลล์ในช่วงนี้จะได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อวงจรชีวิตของเซลล์ ได้แก่ ยาเคมีบำบัดในกลุ่มแอนติเมตาบอไลต์ โดยยาจะออกฤทธิ์ในระยะที่เซลล์กำลังสร้าง DNA เพื่อการแบ่งตัวโดยยาจะไปขัดขวาง purine และ pyrimidine synthesis และขัดขวางการสังเคราะห์ โปรตีน DNA และ RNA ของเซลล์มะเร็ง (Gale & Charette, 1995) ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ methotrexate, 5-Fluorouracil, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine และ cytosine arabinoside
4. ระยะ  $G_2$  หรือ premiotic phase เป็นระยะที่เซลล์มีการสร้าง DNA ลดลงในส่วนการสร้างโปรตีนและ RNA ยังคงดำเนินต่อไปโดยใช้ระยะเวลาประมาณ 3-4 ชั่วโมงในช่วงนี้เซลล์จะได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะต่อวงจรชีวิตของเซลล์ ได้แก่ bleomycin ยานี้จะ

ร่วมกับ polynucleotide และป้องกันมิให้สร้าง polynucleotide ขึ้นใหม่โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การสกัดกัน transcription ของ DNA และ RNA ที่สังเคราะห์ขึ้นมาใหม่

5. ระยะ M phase หรือ mitosis phase เป็นระยะที่สั้นมาก ซึ่งเซลล์มีการแบ่งตัวเกิดขึ้น โดยมี prophase, metaphase, anaphase และ telophase ได้เป็นเซลล์ลูก 2 เซลล์ ซึ่งประกอบด้วยจำนวนและชนิดของโครโมโซมเหมือนกับเซลล์แม่โดยเข้าสู่ระยะ G<sub>1</sub> และมีการเจริญเติบโตเป็นเซลล์ที่สมบูรณ์ และสามารถสร้างเซลล์ขึ้นมาใหม่ได้หรือเข้าสู่ระยะ G<sub>0</sub> และรอการถูกกระตุ้นต่อไปโดยใช้ระยะเวลาประมาณ 1-2 ชั่วโมง ซึ่งเซลล์ในช่วงนี้จะได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อวงจรชีวิตของเซลล์โดยยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะ metaphase และยับยั้งการสังเคราะห์ RNA และโปรตีน ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ vincristine และ vinblastine

### การรักษาเด็กป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวด้วยเคมีบำบัด

การรักษาหลักของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว คือ การรักษาด้วยเคมีบำบัด ซึ่งจะมีแนวทางการรักษาที่เฉพาะ (specific treatment) มีความชัดเจนกว่าการรักษาโรคอื่นๆ และใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน (combination chemotherapy) เพื่อหลีกเลี่ยงการดื้อยาการให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก แบ่งเป็น 4 ระยะ (ปัญจะ กุลพงษ์, 2540; Margolin, Rabin & Poplack, 2011) ดังนี้

ระยะที่ 1 การชักนำให้โรคสงบ (induction of remission phase) เป็นระยะที่ให้การรักษาโดยการให้ยาที่มีขนาดความเข้มข้นสูงสุดและใช้ยาเคมีหลายชนิดร่วมกัน เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งให้เร็วและมากที่สุด เพื่อให้โรคสงบ (remission) คือไม่สามารถตรวจพบเซลล์ตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวในไขกระดูกหรือพบน้อยกว่าร้อยละ 5 ของเซลล์ทั้งหมด อาการทางคลินิกตรวจไม่พบโรคในอวัยวะที่เคยมีโรค ภายในระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่นำมาใช้เป็นการรักษาหลักในระยะนี้คือ vincristine, adriamycin, L-asparaginase, methotrexate และ cytosine arabinoside

ระยะที่ 2 การรักษาเข้มข้น (consolidation or intensification phase) เป็นการให้เคมีบำบัดเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งที่ยังเหลืออยู่ให้เหลือน้อยที่สุดและเพื่อให้ช่วงที่โรคสงบยาวนานโดยใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งที่มีขนาดสูงหรือให้ยาชนิดที่แตกต่างกับระยะชักนำให้โรคสงบ นอกจากนี้สำหรับผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีมีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคใหม่อีก ได้มีการให้ delayed intensification หลังจากระยะควบคุมให้โรคสงบไปแล้วประมาณ 4-5 เดือน จะช่วยให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ในระยะนี้ ได้แก่ methotrexate, 6-mercaptopurine, cytosine arabinoside และ cyclophosphamide

ระยะที่ 3 การป้องกันไม่ให้โรคเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง (CNS prophylaxis phase) เป็นการรักษาด้วยยาเคมีเพื่อป้องกันไม่ให้เซลล์มะเร็งแพร่กระจายเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และกำจัด

เซลล์มะเร็งที่อยู่ในระบบประสาทส่วนกลางให้หมดไป ซึ่งระบบประสาทส่วนกลางเป็นตำแหน่งที่ยาเคมีผ่าน blood brain barrier ได้ไม่ดีทำให้เซลล์มะเร็งที่ยังหลงเหลืออยู่สามารถแบ่งตัวมากขึ้นและกระจายไปทั่วร่างกายทำให้โรคกลับเป็นขึ้นมาใหม่ วิธีการที่ถือเป็นมาตรฐานในขณะนี้คือ การให้ยา methotrexate ขนาดสูงเข้าทางไขสันหลัง ร่วมกับการฉายรังสีที่ศีรษะ (cranial irradiation)

ระยะที่ 4 การควบคุมให้โรคสงบ (maintenance phase) เป็นการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อควบคุมไม่ให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตขึ้นมาอีก โดยมักให้เป็นยารับประทานอย่างน้อย 2 ชนิด เพื่อป้องกันการดื้อยา ระยะนี้จะใช้เวลา 2 ปีครึ่งถึง 3 ปี ถ้าไม่มีการกลับเป็นโรคใหม่ (relapse) เลยก็นิยดยาได้ โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ในระยะนี้ ได้แก่ 6-mercaptopurine และ methotrexate ชนิดรับประทาน ร่วมกับการให้ vincristine ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และนัดมาติดตามอาการเป็นระยะ

การรักษาเมื่อมีการกลับเป็นโรคใหม่ (relapse) ตำแหน่งที่มีการกลับเป็นใหม่ของโรคมะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ ไขกระดูก ระบบประสาทส่วนกลาง และลูกอัณฑะในเด็กชาย โดยสามารถรักษาโรคให้สงบได้ใหม่โดยใช้ยาเคมีบำบัดที่มากขึ้น รวมทั้งต้องมีการให้ CNS prophylaxis ใหม่ด้วยทุกครั้งและควรตามด้วยยาเคมีบำบัดในการรักษาเข้มข้น (delayed intensification phase) เพื่อควบคุมให้ระยะโรคสงบยาวนานขึ้น ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในระยะนี้ ได้แก่ methotrexate, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, adriamycin และ cyclophosphamide

### การรักษาเด็กป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในประเทศไทย

ปัจจุบันการรักษาเด็กป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในประเทศไทยใช้แนวปฏิบัติเดียวกันคือ แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาเด็กป่วยโรคมะเร็งของชมรมโรคมะเร็งในเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology Group [TPOG]) แบ่งเป็น 1) การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia [ALL]) และ 2) การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่ใช่ลิมโฟบลาสต์ (acute myeloblastic leukemia [AML]) (ชมรมโรคมะเร็งในเด็กแห่งประเทศไทย, 2549) รายละเอียดมีดังนี้

### การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (ALL)

จำแนกการรักษาได้ 2 ชนิด ได้แก่ กลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี (low risk ALL) คือ เด็กป่วยโรคมะเร็งมีอายุระหว่าง 1-10 ปี และมีผลการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกวินิจฉัย (WBC) <50,000 /ul และกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี (high risk ALL) คือ เด็กป่วยมีอายุต่ำกว่า 1 ปี หรือมากกว่า 10 ปี และ/หรือมี WBC >50,000 /ul

## การรักษาเด็กป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี

เด็กป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสหายขาดสูงถึงร้อยละ 80 – 90 หากได้รับการรักษาที่เข้มข้น เพียงพอ หากกลับเป็นซ้ำแล้วจะรักษายาก ประกอบด้วย 5 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 induction of remission ใช้ระยะเวลา 4 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้มี 5 ชนิด คือ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-asparaginase (L-aspar) 6,000-10,000 ยูนิต/ม<sup>2</sup> IM และ MTX 12 มก. IT ซึ่งการให้ยาจำนวนมากที่สุดในช่วงแรกจะทำให้อัตราการหายขาดสูงขึ้น (long-term remission)

ระยะที่ 2 consolidation & CNS prophylaxis ใช้ระยะเวลา 7 สัปดาห์ ยาที่ใช้ในระยะนี้ คือ MTX 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 24 ชม., 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน/ PO q hs และ MTX 12 มก. IT โดยให้ยา methotrexate ขนาดสูงเพื่อเป็น consolidation และ CNS prophylaxis และเป็นการทดแทนการฉายรังสีที่สมอง (Cranial radiation therapy: CRT) ซึ่งการฉายรังสีเม็ดลดลงเป็น 1800 cGy แล้ว แต่ก็ยังมีปัญหา secondary brain tumor และให้ intrathecal methotrexate ร่วมไปด้วยทุก 2 สัปดาห์

ระยะที่ 3 interim – maintenance phase ใช้ระยะเวลา 3 เดือน เป็นการให้ยาเพื่อให้โรคสงบชั่วคราวระหว่างการรักษา ยาที่ใช้แบ่งเป็นการให้ยากระตุ้น (pulse treatment) ได้แก่ vincristine และ prednisolone และการให้ยาเพื่อควบคุมโรค (maintenance) เป็นการให้ยาหลายชนิดเพื่อป้องกันการดื้อยา ยาที่ให้ ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup>/ IV วันที่ 1, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO q hs และ MTX 20 มก./ม<sup>2</sup>/สัปดาห์ PO

ระยะที่ 4 delayed-intensification ใช้ระยะเวลา 7 สัปดาห์ เป็นการให้ยาซ้ำ delayed intensification/reinduction เพื่อยืดเวลาการรักษาให้เข้มข้นขึ้น การให้ยาระยะนี้จะทำให้มีอัตราการหายขาดของ ALL เพิ่มขึ้น ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-aspar 6,000-10,000 ยูนิต/ม<sup>2</sup> IM, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม., Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO x 14 วัน และ MTX 12 มก. IT

ระยะที่ 5 maintenance ใช้ระยะเวลาในการให้ยาเป็นเวลารวม 2 ½ ปี ในเด็กหญิง และ 3 ปี ในเด็กชาย โดยจะให้ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV ทุก 4 สัปดาห์ และให้ยา MTX 2.5 มก./วัน/ PO 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน/ PO q hs เป็นพื้นฐาน

## การรักษาเด็กป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี

ในปัจจุบันเด็กป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการหายขาดระหว่าง ร้อยละ 50-78 ซึ่งใช้แนวปฏิบัติการรักษาเดียวกันกับ T-cell NHL or LBL stage III/IV ประกอบด้วย 8 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 induction of remission ใช้ระยะเวลา 6 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้มี 5 ชนิด คือ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-asparaginase 6,000-10,000 ยูนิต/ม<sup>2</sup> IM, MTX 12 มก. IT และ cytosine arabinoside (Ara-C) 30 มก. IT

ระยะที่ 2 consolidation ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้ประกอบด้วย 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน/ Oral, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม., Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push, MTX 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 24 ชม., Leucovorin 15 มก./ม<sup>2</sup> IV หรือ PO q 6 hr x 6 ครั้ง และ MTX 12 มก. IT โดยเมื่อ absolute neutrophil counts (ANC) มากกว่า 1,000/ul platelet count มากกว่า 100,000/ul ให้เริ่มยาในช่วง consolidation ด้วย cyclophosphamide, Ara-C และ 6-MP จาก low-risk ALL ซึ่งให้ MTX ขนาดสูงอยู่แล้ว

ระยะที่ 3 CNS prophylaxis ใช้ระยะเวลา 3 สัปดาห์ ระยะนี้จะเป็นการให้รังสีรักษา โดยการให้ cranial radiation 1800 cGy หลังได้รับ MTX ขนาดสูงครบแล้ว เนื่องจากความเสี่ยงที่จะเกิด CNS relapse จะสูงกว่า low-risk ALL มาก แม้ว่าการให้ MTX ในขนาดสูงมากอาจทดแทนได้แต่ก็ไม่เหมาะที่จะใช้ใน national protocol เพราะส่วนใหญ่ไม่สามารถตรวจระดับ MTX ได้

ระยะที่ 4 interim – maintenance ครั้งที่ 1 ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ เป็นการให้ยาเพื่อให้โรคสงบชั่วคราวระหว่างการรักษา ยาที่ใช้แบ่งเป็นการให้ยากระตุ้น (pulse treatment) ได้แก่ vincristine และ prednisolone และการให้ยาเพื่อควบคุมโรค (maintenance) เป็นการให้ยาหลายชนิดเพื่อป้องกันการดื้อยา ยาที่ให้ ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV วันที่ 1, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO q hs และ MTX 20 มก./ม<sup>2</sup> สัปดาห์ PO

ระยะที่ 5 delayed-intensification ครั้งที่ 1 ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ เป็นการให้ยาซ้ำ delayed intensification/reinduction เพื่อยืดเวลาการรักษาให้เข้มข้นขึ้น ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push 3 ครั้ง, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-asparaginase 6,000-10,000 ยูนิต/ม<sup>2</sup> IM 4 ครั้ง, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม., Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push 4 ครั้ง, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO hs x 14 วัน และ MTX IT ปรับขนาดยาตามอายุ

ระยะที่ 6 interim-maintenance phase ครั้งที่ 2 ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (pulse treatment) ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push และ prednisolone และการให้ยาเพื่อควบคุมโรค (maintenance) เป็นการให้ยาหลายชนิดเพื่อป้องกันการดื้อยา ยาที่ได้รับ ได้แก่ dexamethasone 10 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO เป็นเวลา 21 วัน, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-asparaginase 6,000-10,000 ยูนิต /ม<sup>2</sup> IM 4 ครั้ง, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม., Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push 4 ครั้ง, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO hs x 14 วันและ MTX ITปรับขนาดยาตามอายุ

ระยะที่ 7 delayed-intensification phase ครั้งที่ 2 ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ เป็นการให้ยาซ้ำ delayed intensification/reinduction เพื่อยืดเวลาการรักษาให้เข้มข้นขึ้น ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push 4 ครั้ง, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push 1 ครั้ง, L-asparaginase 6,000-10,000 นิต /ม<sup>2</sup> IM 4 ครั้ง, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม., Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push 4 ครั้ง, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO hs x 14 วันและ MTX ITปรับขนาดยาตามอายุ

ระยะที่ 8 maintenance ใช้ระยะเวลาในการให้ยานาน 3 ปี เท่ากันทั้งชายและหญิงโดยจะให้ vincristine 1.5มก./ม<sup>2</sup>IVทุก 4 สัปดาห์ และให้ยา 6-MP 50มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO q hs MTX 20มก./ม<sup>2</sup>/ สัปดาห์PO เป็นพื้นฐาน

**การรักษาเด็กป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำ (relapsed)**

แบ่งการรักษาเป็น 4 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 induction ใช้ระยะเวลา 5 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-asparaginase 10,000 ยูนิต/ม<sup>2</sup> IM และ Ara-C + MTX + Hydrocortisone Adjusted dose intrathecaly

ระยะที่ 2 consolidation ใช้ระยะเวลา 6 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้มี 4 ชนิด คือAra-C 1 ก/ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 3 ชม., doxorubicin 5 มก./ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 15 นาที, etoposide 100 มก./ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 1 ชม.และ cyclophosphamide 500 มก/ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 30 นาที

ระยะที่ 3 continuation 1 ใช้ระยะเวลา 65 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้มี 10 ชนิด คือvincristine 2 มก./ม<sup>2</sup>/ IV push, etoposide 300 มก./ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 1 ชม., cyclophosphamide 500 มก./ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 30 นาที, 6-TG 40 มก./ม<sup>2</sup>/วัน/ Oral hs, MTX 25 มก./ม<sup>2</sup>/ครั้ง/IV push ทุก 6 ชม.× 4 ครั้ง, L-asparaginase 10,000 ยูนิต/ม<sup>2</sup> IM, leucovorin 5 มก./ม<sup>2</sup>/ครั้ง/IV.× 2 ครั้ง, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup>/ IV push และAra-C 1 ก/ม<sup>2</sup>/IV drip ใน 24 ชม.

ระยะที่ 4 continuation 2 ใช้ระยะเวลา 64 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้มี 8 ชนิด คือ vincristine 2 มก./ม<sup>2</sup>/ IV push, etoposide 300 มก./ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 1 ชม., cyclophosphamide 500 มก./ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 30 นาที 6-TG 40 มก./ม<sup>2</sup>/วัน/ Oral hs, MTX 25 มก./ม<sup>2</sup>/ครั้ง/IV push ทุก 6 ชม. x 4 ครั้ง, L-asparaginase 10,000 ยูนิต/ม<sup>2</sup> IM, leucovorin 5 มก./ม<sup>2</sup>/ครั้ง/IV .x 2 ครั้งและ Ara-C 1 ก/ม<sup>2</sup>/ IV drip ใน 24 ชม.

#### การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดไม่ใช้ลิมโฟบลาสต์(AML)

แบ่งการรักษาเป็น 5 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 induction of remission ใช้ระยะเวลา 8 วัน ยาเคมีบำบัดที่ใช้มี 4 ชนิด คือ Ara-C 100 มก./ม<sup>2</sup>/วัน IV infusion ใน 24 ชม., Ara-C 50 มก./ม<sup>2</sup>/ครั้ง IV ทุก 12-24 ชม. x 6 วัน (6-12 ครั้ง), adriamycin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, etoposide 150 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม. และ MTX IT: ซึ่งจะปรับขนาดยาตามอายุ

ระยะที่ 2 consolidation ใช้ระยะเวลา 8 สัปดาห์ ยาที่ใช้ในระยะนี้ คือ 6-thioguanine (6-TG) 60 มก./ม<sup>2</sup> PO ทุกวัน, vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV, adriamycin 30 มก./ม<sup>2</sup> IV Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 30 นาที, 4 วัน/สัปดาห์ x 8 สัปดาห์, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV drip ใน 30 นาที และ Ara C intrathecal ซึ่งจะปรับขนาดยาตามอายุ

ระยะที่ 3 CNS prophylaxis ใช้ระยะเวลา 4 สัปดาห์ (เฉพาะเด็กป่วยที่มีอายุมากกว่า 2 ปี และพบพยาธิสภาพของระบบประสาทตั้งแต่แรกวินิจฉัย) ยาที่ใช้ในระยะนี้ คือ 6-TG 60 มก./ม<sup>2</sup>/วัน/ PO และ MTX 12 มก. IT x 4 ครั้งร่วมกับการใช้รังสีรักษา Cranial Irradiation 1800cGy x 10 fractions

ระยะที่ 4 maintenance phase ใช้ระยะเวลาในการให้ยานาน 2 ปี โดยจะให้ยาเป็น 2 ชุด ดังนี้ Course A จะให้ในเดือนที่ 1, 3, 5, 7 ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาได้แก่ Ara-C 40 มก./ม<sup>2</sup>/วัน IV x 4 วัน, adriamycin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push และ 6-Thioguanine 60 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO ส่วนยา Course B จะให้ในเดือนที่ 2, 4, 6, และ 8 ถึง 24 ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาได้แก่ Ara-C 40 มก./ม<sup>2</sup>/วัน IV x 4 วัน และ 6-Thioguanine 60 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO

ระยะที่ 5 stop therapy เป็นการตรวจเมื่อหยุดยาแล้วโดยควรได้รับการตรวจ CBC อย่างน้อย ดังนี้ ปีที่ 1 ทุก 2 เดือน ปีที่ 2 ทุก 3 เดือน ปีที่ 3 ทุก 6 เดือน และหลังปีที่ 3 ทุก 12 เดือน

## การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในเด็กป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดไม่ไข้สอดกััน

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดไม่ไข้สอดกััน (NHL) วิธีการรักษาที่สำคัญที่สุดคือ การให้ยาเคมีบำบัด เพราะการให้ยาเคมีบำบัดเป็นวิธีเดียวที่มีประสิทธิภาพและให้ผลดีในการรักษาก่อนมะเร็ง การให้ยาเคมีบำบัดในเด็กป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดไม่ไข้สอดกััน ใช้แนวปฏิบัติการรักษาเดียวกันกับHigt Risk ALL (ชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย, 2549) ดังนี้

ระยะที่ 1 induction of remission ใช้ระยะเวลา 6 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้มี 5 ชนิด คือ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-asparaginase 6,000-10,000 ยูนิ ต/ม<sup>2</sup> IM MTX 12 มก. IT และ cytosine arabinoside (Ara-C) 30 มก. IT

ระยะที่ 2 consolidation ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ใช้ประกอบด้วย 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน/ Oral, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม. Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push, MTX 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 24 ชม., leucovorin 15 มก./ม<sup>2</sup> IV หรือ PO q 6 hr x 6 ครั้ง และ MTX 12 มก. IT โดยเมื่อ absolute neutrophil counts (ANC) มากกว่า 1,000/ul platelet count มากกว่า 100,000/ul ให้เริ่มยาในช่วง consolidation ด้วย cyclophosphamide, Ara-C และ 6-MP จาก low-risk ALL ซึ่งให้ MTX ขนาดสูงอยู่แล้ว

ระยะที่ 3 CNS prophylaxis ใช้ระยะเวลา 3 สัปดาห์ ระยะนี้จะเป็นการให้รังสีรักษา โดยการให้ cranial radiation 1800 cGy หลังได้รับ MTX ขนาดสูงครบแล้ว เนื่องจากความเสี่งที่จะเกิด CNS relapse จะสูงกว่า low-risk ALL มาก แม้ว่าการให้ MTX ในขนาดสูงมากอาจทดแทนได้แต่ก็ไม่เหมาะที่จะใช้ใน national protocol เพราะส่วนใหญ่ไม่สามารถตรวจระดับ MTX ได้

ระยะที่ 4 interim – maintenance ครั้งที่ 1 ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ เป็นการให้ยาเพื่อให้โรคสงบชั่วคราวระหว่างการรักษา ยาที่ใช้แบ่งเป็นการให้ยากระตุ้น (pulse treatment) ได้แก่ vincristine และ prednisolone และการให้ยาเพื่อควบคุมโรค (maintenance) เป็นการให้ยาหลายชนิดเพื่อป้องกันการดื้อยา ยาที่ใช้ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV วันที่ 1, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO q hs และ MTX 20 มก./ม<sup>2</sup>/ สัปดาห์ PO

ระยะที่ 5 delayed-intensification ครั้งที่ 1 ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ เป็นการให้ยาซ้ำ delayed intensification/reinduction เพื่อยืดเวลาการรักษาให้เข้มข้นขึ้น ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push 3 ครั้ง, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-asparaginase 6,000-10,000 ยูนิ ต/ม<sup>2</sup> IM 4 ครั้ง, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม., Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push 4 ครั้ง, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO hs x 14 วัน และ MTX IT ปรับขนาดตามอายุ

ระยะที่ 6 interim-maintenance phase ครั้งที่ 2 ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (pulse treatment) ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push และ prednisolone และการให้ยาเพื่อควบคุมโรค (maintenance) เป็นการให้ยาหลายชนิดเพื่อป้องกันการดื้อยา ยาที่ได้รับ ได้แก่ dexamethasone 10 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO 21 วัน, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push, L-asparaginase 6,000-10,000 หน่วย /ม<sup>2</sup> IM 4 ครั้ง, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม., Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push 4 ครั้ง, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO hs x 14 วันและ MTX ITปรับขนาดยาตามอายุ

ระยะที่ 7 delayed-intensification phase ครั้งที่ 2 ใช้ระยะเวลา 12 สัปดาห์ เป็นการให้ยาซ้ำ delayed intensification/reinduction เพื่อยืดเวลาการรักษาให้เข้มข้นขึ้น ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ได้แก่ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV push 4 ครั้ง, doxorubicin 25 มก./ม<sup>2</sup> IV push 1 ครั้ง, L-asparaginase 6,000-10,000 หน่วย /ม<sup>2</sup> IM 4 ครั้ง, cyclophosphamide 1,000 มก./ม<sup>2</sup> IV drip ใน 1 ชม., Ara-C 75 มก./ม<sup>2</sup> IV push 4 ครั้ง, 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO hs x 14 วันและ MTX ITปรับขนาดยาตามอายุ

ระยะที่ 8 maintenance ใช้ระยะเวลาในการให้ยานาน 3 ปี เท่ากันทั้งชายและหญิงโดยจะให้ vincristine 1.5 มก./ม<sup>2</sup> IV ทุก 4 สัปดาห์ และให้ยา 6-MP 50 มก./ม<sup>2</sup>/วัน PO qd MTX 20 มก./ม<sup>2</sup> สัปดาห์ PO เป็นพื้นฐาน

### อาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัด

1. อาการคลื่นไส้ อาเจียน เนื่องจาก ยาเคมีบำบัดมีผลต่อระบบทางเดินอาหารและระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนมากมักจะเกิดภายใน 1 - 6 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาและจะหายไปภายใน 36 ชั่วโมง ยาบางชนิดภายหลังฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ 2 - 3 นาทีก็อาจทำให้ผู้ป่วยคลื่นไส้ อาเจียนได้ (Luken & Middleton, 1995) จะรุนแรงมากหรือน้อยขึ้นกับชนิดและขนาดของยา ถ้ามีอาการคลื่นไส้ อาเจียนหลายวันจะทำให้ผู้ป่วยอ่อนเพลียได้ โดยยาเคมีบำบัดเกือบทุกชนิดก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ (National Cancer Institutes, 2003; Ignoffo, 2005)

2. เบื่ออาหาร เป็นผลจากยาเคมีบำบัดทำให้ต่อมรับรสเสียหน้าที่ มีการรับรสเปลี่ยนแปลง (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546; Mott, Grushka, & Sessle, 1993) ทำให้ความอยากอาหารลดลง อาการนี้จะเกิดขึ้นในวันที่ 5 และหายไปภายใน 2-6 สัปดาห์หลังหยุดยา (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546; Hockenbury-Eton et al., 1998)

3. เยื่อช่องปากอักเสบ (mucositis) มักจะเริ่มเกิดหลังจากได้รับยาประมาณ 1 สัปดาห์ เกิดขึ้นประมาณวันที่ 7-14 หลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะเมื่อได้รับยา methotrexate เคมีบำบัดจะไปยับยั้งการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อช่องปาก และทำลายเยื่อชั้นต้นของปากและคอ ทำให้เยื่อช่องปากฝ่อและบางลง เกิดการอักเสบ สูญเสียการทรงตัว ทำให้เกิดบาดแผล จึงยิ่งเพิ่มการอักเสบ

ขึ้น นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดบางตัวยังลดการทำงานของแหล่งน้ำลายทำให้ปากแห้งได้โดยตรง (Dodd et al., 1996; Lason et al., 1998; Madeya, 1996; Wilkes, 2001)

4. ปากแห้งเกิดขึ้นจากเคมีบำบัดทำลายเซลล์เยื่อช่องปาก ทำให้ต่อมน้ำลายผลิตน้ำลายลดลง ซึ่งจะทำให้การรับรสลดลง รับรสชาติอาหารไม่ได้ และรับรสเพิ่มขึ้น (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

5. ถ่ายเหลว เนื่องจากยาเคมีบำบัดทำให้เยื่อบุทางเดินอาหารระคายเคือง ทำให้การย่อยและการดูดซึมอาหารน้อยลง จะหายไปประมาณ 1 สัปดาห์ ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดอาการถ่ายเหลว เช่น ยา doxorubicin cisplatin actinomycin-D (Alcoser & Rodgers, 2003; Wilkes, 2001)

6. ผอมร่วง เป็นอาการที่มีการหลุดร่วงของเส้นผมและขน เนื่องจากเส้นผมหรือขนมีความไวต่อยาเคมีบำบัดมาก หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกไปแล้ว 1-2 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะมีอาการผอมร่วง และเป็นอยู่นานประมาณ 4-6 สัปดาห์ แต่เมื่อหยุดยาแล้วเส้นผมจะงอกขึ้นใหม่ภายใน 8 สัปดาห์ (Bryant, 2003) ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการนี้ คือ cytosine arabinoside และ actinomycin D

7. มีไข้ หนาวสั่น อาจเกิดภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดทันทีจนถึง 6 ชั่วโมง และจะหายไปภายหลัง 24 ชั่วโมง (Bryant, 2003)

8. ภาวะเลือดออกง่าย เนื่องจากจำนวนเกล็ดเลือดลดลง มักเกิดภายหลังได้รับยา 1-2 สัปดาห์ โดยเฉพาะถ้าจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 เซลล์ (thrombocytopenia) จะมีเลือดออกได้ง่ายเวลามีบาดแผล ถ้าต่ำกว่า 50,000 เซลล์ จะเกิดเลือดออกตามอวัยวะที่ได้รับการกระทบกระเทือน และถ้าต่ำกว่า 20,000 เซลล์จะมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ ได้เอง (Alcoser & Rodgers, 2003; Camp-Sorrell, 2000; Wilkes, 2001)

9. ชีต อ่อนเพลีย เกิดจากการกดการทำงานของไขกระดูก ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง มักเกิดภายหลังได้รับยา 1-2 สัปดาห์ และจะดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์ต่อมา จำนวนเม็ดเลือดแดงต่ำทำให้เนื้อเยื่อของร่างกายได้รับออกซิเจนลดลง ร่างกายอ่อนเพลีย (Alcoser & Rodgers, 2003; Camp-Sorrell, 2000; Wilkes, 2001)

#### ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งในเด็กทำให้เกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลงแตกต่างกัน ทั้งเวลาที่เริ่มเกิดอาการ ช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการ ระดับความรุนแรง และชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลง (Sherry, 2002) ยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยในเด็กโรคมะเร็งและทำให้เกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลง ได้แก่ methotrexate, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide และ cytosine arabinoside (Berteretche, Dalix, Cesar d'Omano, Bellisle, Khayat, Faurion, 2004; Sherry, 2002; Wall & Gabriel, 1983; Wickham et al., 1999) มีรายละเอียดดังนี้

1. methotrexate (MTX) เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม antimetabolites มีค่าครึ่งชีวิตของยา 8-12 ชั่วโมง (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011) ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ในระยะ S phase โดยยาจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) หรือ thymidilate synthase (TS) ทำให้การสร้าง tetrahydrofolate ลดลง จึงไม่สามารถสร้าง purines และ thymidilate ที่ใช้ในการสังเคราะห์ DNA ได้ ทำให้ไม่สามารถสร้างเซลล์รับรสดแทนเซลล์ที่ตายไป ส่งผลให้เซลล์รับรสลดลง (Saif & Chu, 2011; Windebank & Grisold, 2008; Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) การได้รับ methotrexate ในปริมาณสูงทางไขสันหลังเพื่อป้องกัน CNS prophylaxis มีพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางซึ่งเป็นที่อยู่ของศูนย์รับรส และเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนปลายซึ่งทำหน้าที่นำข้อมูลการรับรสไปสู่ศูนย์รับรสในสมอง โดยยาออกฤทธิ์ทำลายสมองชนิดเนื้อขาว (white matter) ซึ่งเป็นเนื้อสมองส่วนที่มีแอกซอนที่มีเยื่อหุ้มไมอีลิน ทำให้การแปลข้อมูลรสในระดับสมอง บิดเบือนไปจากเดิม ทำให้เด็กป่วยเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม (Sioka & Kyritsis, 2009; Windebank & Grisold, 2008) ยา MTX เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนปลาย โดยเฉพาะเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 และ 10 โดยยาจะทำลายและยับยั้งการสร้างเซลล์ประสาทที่ ตัวเซลล์ (cell body) และเส้นใยประสาท (nerve fiber) ชนิดแอกซอน (axon) ทำให้เส้นประสาทสมองถูกทำลาย และกระแสประสาทการรับรสถูกรบกวน ส่งผลให้การส่งข้อมูลการรับรสไปสู่สมอง บิดเบือนไป ทำให้เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง (Saif & Chu, 2011; Windebank & Grisold, 2008; Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) การรับรสเปลี่ยนแปลงจะเกิดขึ้นทันทีหลังได้รับยา MTX ทางหลอดเลือดดำ (Goodman et al., 1997) ชนิดการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดจาก methotrexate คือ รับรสชาติดีอาหารไม่ได้ รับรสเผ็ดร้อนผิดปกติ (Goodman et al., 1997) รับรสลดลง และรับรสขมเพิ่มขึ้นในรสนม และรสเปรี้ยว (Berger & Clark Snow, 2001)

2. vincristine เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม plant alkaloid มีค่าครึ่งชีวิตของยา 18 ชั่วโมง (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011) โดยออกฤทธิ์รบกวนการแบ่งตัวของเซลล์รับรสในระยะ mitosis และระยะ S phase (Abu - Khalaf & Harris, 2011; Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) ยาจะออกฤทธิ์ต่อ microtubule ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ mitotic spindle ที่มีหน้าที่สำคัญในการแบ่งตัวของเซลล์ การเคลื่อนไหวของเซลล์ และการขนส่งสารภายในเซลล์ ยาจะไปจับกับ subunit ของ tubulin ใน microtubule ยับยั้งขบวนการ polymerization ของ tubulin ทำให้สมดุลการทำงานของ microtubule ผิดปกติไป เหนี่ยวนานให้เซลล์รับรสตายผ่านกระบวนการ apoptosis ในที่สุด (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011) นอกจากนี้การได้รับยา vincristine ในขนาดที่สูงยังมีพิษต่อระบบประสาทส่วนปลาย โดยเฉพาะเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 และ 10 ที่ทำหน้าที่นำข้อมูลการรับรสไปสู่ศูนย์การรับรสบริเวณสมอง โดยยาจะทำลายและยับยั้งการสร้างเซลล์ประสาทส่วนปลายที่ ตัวเซลล์ (cell body) และเส้นใยประสาท (nerve fiber) ชนิดแอกซอน (axon) ทำให้เส้นประสาทสมองถูกทำลาย และกระแสประสาทการรับรสถูกรบกวน ส่งผลให้เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง (Saif & Chu, 2011; Windebank & Grisold, 2008; Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) การรับรส

เปลี่ยนแปลงจะเกิดขึ้นทันทีหลังได้รับยาเคมีบำบัด (Goodman et al., 1997; Skipper et al., cited in Sherry, 2002) มีช่วงระยะเวลาการเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลงประมาณ 1 ชั่วโมง ถึง 3 สัปดาห์ (Wickham et al., 1999) ชนิดของการรับที่เปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น คือ รับรสขมเพิ่มขึ้น การรับรสลดลงในรสหวานและรสเค็ม การรับรสอาหารไม่ได้ (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546; Wickham et al., 1999) และการรับรสเฟื่อนฝาด (Skipper et al., cited in Sherry, 2002) ซึ่งการได้รับรสขมเพิ่มขึ้นอาจเกิดจากส่วนผสมของยาที่มีสารอัลคาลอยด์ (Abu - Khalaf & Harris, 2011) ซึ่งเป็นสารที่มีรสขม และรสเฟื่อนฝาดเมื่อยาอยู่ในพลาสมาหรือของเหลวในช่องปากทำให้ผู้ป่วยรับรสขม หรือรสเฟื่อนฝาดเพิ่มขึ้น (บุญยามาส ชิวสกุลยง, 2545)

3. doxorubicin เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม antibiotic มีค่าครึ่งชีวิตของยา 30 ชั่วโมง (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011) ยาจะออกฤทธิ์ทำลายเซลล์รับรสโดยตรง ในช่วง S phase ของเซลล์รับรสการทำงานของเอนไซม์ topoisomerase II ซึ่งมีบทบาทในการตัดต่อสาย DNA ในกระบวนการสังเคราะห์ DNA ขยับยั้งการสร้าง DNA และขยับยั้งการสังเคราะห์ RNA และ โปรตีนทำให้วัฏจักรเซลล์หยุดอยู่ในระยะ G<sub>2</sub> และ S phase เหนี่ยวนาให้เซลล์รับรสตายผ่านกระบวนการ apoptosis (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011; Rasheed & Rubin, 2001; Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) การรับรสเปลี่ยนแปลงจะเกิดขึ้นทันทีหลังได้รับยาเคมีบำบัด (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546; Goodman et al., 1997) ชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น คือ รับรสเฟื่อนฝาด (Goodman et al., 1997) การใช้ยา doxorubicin ร่วมกับ vincristine ทำให้การรับรสลดลง รับรสชาคอาหารไม่ได้ และรับรสเฟื่อนฝาด (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

4. cyclophosphamide เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม alkylating agent มีค่าครึ่งชีวิตของยาน้อยกว่า 1 นาที (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011) ยาจะมี โครงสร้างส่วนที่เป็น active alkylating moiety หรือ alkyl group ที่จะไปจับกับ sulfur, nitrogen, oxygen หรือ phosphorus ที่เป็นส่วนประกอบในสาย DNA ทำให้เกิดการแตกหักของสาย DNA (DNA strand break) การสังเคราะห์ DNA ถูกขยับยั้ง ไม่สามารถสร้างเซลล์รับรสใหม่ทดแทนเซลล์เดิมที่ถูกทำลายได้ (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011) การรับรสเปลี่ยนแปลงจะเกิดขึ้นทันทีในขณะที่ยา cyclophosphamide เข้าสู่หลอดเลือดดำ (Goodman et al., 1997) จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาช่วงระยะเวลาที่เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงจาก cyclophosphamide พบเพียงผลการศึกษาของ มูเคอเจ และดีเลย์ (Mukherjee & Delay, 2011) ที่ศึกษาการรับรสเปลี่ยนแปลงในหนูทดลอง พบว่าหนูทดลองมีช่วงระยะเวลาที่เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงนานประมาณ 8-12 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัดชนิดนี้ชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น คือ รสเฟื่อนฝาด (Goodman et al., 1997) การใช้ยา cyclophosphamide ร่วมกับ doxorubicin และ vincristine ทำให้การรับรสลดลงในรสเปรี้ยว รสหวาน และรสเค็ม รับรสขมเพิ่มขึ้น รับรสชาคอาหารไม่ได้ และรับรสเฟื่อนฝาด (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

5. cytosine arabinoside (Ara-C) หรือ cytarabine เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม antimetabolites มีค่าครึ่งชีวิตของยา 2-3 ชั่วโมง (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011) ทำให้เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง ยาออกฤทธิ์ขยับยั้งการสร้าง DNA ในระยะ S phase โดยยาจะเข้าไปในสาย DNA และขยับยั้งการทำงานของ

เอนไซม์ DNA polymerase ทำให้ไม่สามารถสร้างไพริมิดีน ที่ใช้ในการสร้าง DNA ทำให้เซลล์รับรสไม่สามารถสร้างเซลล์ทดแทนเซลล์เดิมที่เสื่อมสภาพไปได้ จำนวนเซลล์รับรสจึงลดลง (Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) การได้รับยา Ara-C ทางไขสันหลังเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง บริเวณสมองส่วนซีรีบรัม (cerebrum) ซึ่งเป็นที่อยู่ของศูนย์รับรสโดยยาออกฤทธิ์ทำลายสมองชนิดเนื้อขาว (white matter) ซึ่งเป็นเนื้อสมองส่วนที่มีแอกซอนที่มีเยื่อหุ้มไมอีลินทำให้การแปลข้อมูลรสในระดับสมองบิดเบือนไปจากเดิมทำให้เด็กป่วยเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม (Sioka & Kyritsis, 2009; Windebank & Grisold, 2008) Ara-C เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนปลาย โดยเฉพาะเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 และ 10 โดยยาจะทำลายและยับยั้งการสร้างเซลล์ประสาทส่วนปลายที่ ตัวเซลล์ (cell body) และเส้นใยประสาท (nerve fiber) ชนิดแอกซอน (axon) ทำให้เส้นประสาทสมองถูกทำลาย และกระแสประสาทการรับรสถูกรบกวน ส่งผลให้เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง (Saif & Chu, 2011; Windebank & Grisold, 2008; Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) Ara-C ทำให้เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงประมาณ 6-12 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดชนิดนี้ (Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) การใช้ Ara-C ทำให้รับรสลดลงในรสเปรี้ยว และรสเค็ม รับรสเพิ่มขึ้นในรสหวาน รับรสขาดอาหารไม่ได้ และรับรสเผ็ดร้อน (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

เนื่องจากปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งในเด็กด้วยยาเคมีบำบัด จะใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน (Combination chemotherapy) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งให้ได้จำนวนมากที่สุดในเวลาที่รวดเร็ว ทำให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น (ปัญจะ กุลพงษ์, 2540; Alcoser & Rodgers, 2003) การได้รับยาเคมีบำบัดหลายชนิด น่าจะส่งผลให้เด็กป่วยเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงมากกว่าการได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเดียว หรืออาจทำให้เกิดชนิดการรับรสเปลี่ยนแปลงมากกว่าหนึ่งชนิด

### การรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด

#### แนวคิดการรับรสเปลี่ยนแปลง

วิกแฮม และคณะ (Wickham et al., 1999) กล่าวว่า การรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด หมายถึง การรับรสหวาน รสเปรี้ยว รสเค็มและรสขมในอาหารและเครื่องดื่มตามการรับรู้ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมที่เคยรับรู้ เกิดขึ้นขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัดและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลงมี 4 ชนิด ได้แก่ รับรสลดลง รับรสเพิ่มขึ้น รับรสเผ็ดร้อนและรับรสขาดอาหารไม่ได้ โดยมีความรุนแรง เวลาที่เริ่มเกิดอาการ และช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการแตกต่างกันไป สอดคล้องกับแนวคิดของแกรนท์ และกราวิตส์ (Grant & Kravits, 2000) ที่กล่าวว่า การรับรสเปลี่ยนแปลง

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นการรับรู้ของผู้ป่วยว่ามีการรับรสเปลี่ยนแปลงไปหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีการรับรสหวานลดลง การรับรสขมเพิ่มมากขึ้น และมีการรับเพื่อนผัด แนวคิดของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) ที่อธิบายการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดว่าเป็นการรับรู้ของเด็กป่วยว่าอาหารหรือเครื่องดื่มนั้นรสชาติเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ทำให้เด็กป่วยมีการรับรสลดลง และแนวคิดของเบอร์นฮาร์ดสัน และคณะ (Bernhardson et al., 2007, 2009) ที่กล่าวว่า การรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรับรู้ของผู้ป่วยโรคมะเร็งว่าการรับรสชาติของอาหารและเครื่องดื่มได้เปลี่ยนแปลงไปจากที่เคยรับรู้ก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทำให้รับรสอาหารลดลง รับรสอาหารไม่ได้ รับรสเพิ่มขึ้น และรับรสเพื่อนผัด มีระยะเวลาการเกิด และมีความรุนแรงแตกต่างกัน ตามการรับรู้ของผู้ป่วย

ในขณะที่ยามากะตะ และคณะ (Yamagata et al., 2003) กล่าวว่า การรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด เป็นการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นต่ำสุด (threshold) ของกระแสประสาท ที่สามารถกระตุ้นเส้นประสาททรองคา ทิมพานี (chorda tympani nerve) และเส้นประสาทกลอสโซฟาริงเกีย (glossopharyngeal nerve) เพิ่มขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีการรับรสลดลง ซึ่งอธิบายได้ใกล้เคียงกับแนวคิดของวอลล์ และกาเบรียล (Wall & Gabriel, 1983) ที่ว่าการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด เป็นการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นต่ำสุด (threshold) ของสารให้รส ที่สามารถกระตุ้นให้เด็กป่วยรับรสเพิ่มขึ้น ทำให้เด็กป่วยมีการรับรสลดลง หรือรับรสชาติของอาหารไม่ได้

การศึกษาในครั้งนี้ผู้วิจัยเลือกใช้แนวคิดการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยมะเร็งของวิกแฮม และคณะ (Wickham et al., 1999) เนื่องจากได้อธิบายการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดครอบคลุมทั้งชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลงระดับและความรุนแรงของอาการ เวลาที่เริ่มเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง และช่วงระยะเวลาที่เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง ตามการรับรู้ของผู้ป่วย ซึ่งมีความสำคัญในการใช้เป็นแนวทางในการศึกษาการจัดการอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

## กลไกการเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงจากยาเคมีบำบัด

### การรับรส

การรับรส (taste หรือ gustation) เป็นการทำงานตามกลไกทางสรีรวิทยาของต่อมรับรส (taste bud) สารให้รส (tastant) และการเกิดกระแสประสาทส่งข้อมูลจากต่อมรับรส โดยเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 (facial nerve) 9 (glossopharyngeal nerve) และ 10 (vagus nerve) ไปสู่สมองเพื่อแปลข้อมูล ต่อมรับรสส่วนใหญ่ฝังตัวอยู่บนลิ้น และในช่องปาก ซึ่งจะมีตัวรับเชิงเคมี (chemoreceptor หรือ taste receptor) ทำหน้าที่จำแนกรส และอาหารชนิดต่างๆ ออกจากอาหารที่เป็นพิษการรับรสอาจได้รับแรงเสริมจากการรับกลิ่น มีส่วน

สัมพันธ์กับการทำงานของระบบประสาทส่วนอื่น เช่น ความจำ การแสดงออกทางพฤติกรรมและอารมณ์ (กนกวรรณ ดิลกสกุลชัย และชัยเลิศ พิชิตพรชัย, 2552; รุ่งตะวัน สุภาพล, 2541; Guyton & Hall, 2006 )

### พัฒนาการของการรับรสในเด็ก

การรับรสของมนุษย์เริ่มจากร่างกายสร้างต่อมรับรสขณะอยู่ในครรภ์มารดาช่วงอายุ 6-23 สัปดาห์ (Witt & Reutter, 1998) และต่อมรับรสสามารถทำงานได้เมื่อทารกในครรภ์มีอายุ 26-28 สัปดาห์ ทารกในครรภ์สามารถที่จะแยกรสหวานและรสขมได้ โดยสังเกตจากการแสดงออกทางสีหน้าเมื่อทารกกลืนน้ำคร่ำ ซึ่งมีรสชาติของสารอาหารต่างๆที่ถูกส่งมาจากมารดา (Backburn & Loper, 2007; Mennella, Jagnow, & Beauchamp, 2007) ทารกเกิดใหม่และทารก (1วัน-1ปี) สามารถแยกรสหวาน รสเค็ม รสเปรี้ยว และรสขมได้ สังเกตได้จากการแสดงออกทางสีหน้าและท่าทางที่แตกต่างกันตามรสชาติที่ทารกได้รับ (Mennella, & Beauchamp, 1998) เด็กวัยหัดเดิน (อายุ 1-3 ปี) สามารถแยกรสและบอกรสชาติได้ทุกรส เนื่องจากระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการรับรส บริเวณก้านสมอง สมองส่วนทาลามัส และสมองส่วนนอกทำงานได้สมบูรณ์ (Mennella, & Beauchamp, 1997; Mennella, & Beauchamp, 1998) เด็กอายุ 3-7 ปี สามารถแยกรสและจดจำรสชาติของอาหารได้ดีขึ้น เนื่องจากมีประสบการณ์การเรียนรู้รสเพิ่มมากขึ้นจากการรับรสของอาหารที่หลากหลาย แต่ยังไม่สามารถจัดลำดับความเข้มข้นของสารให้รสได้ (Whaley & Wong, 1999)

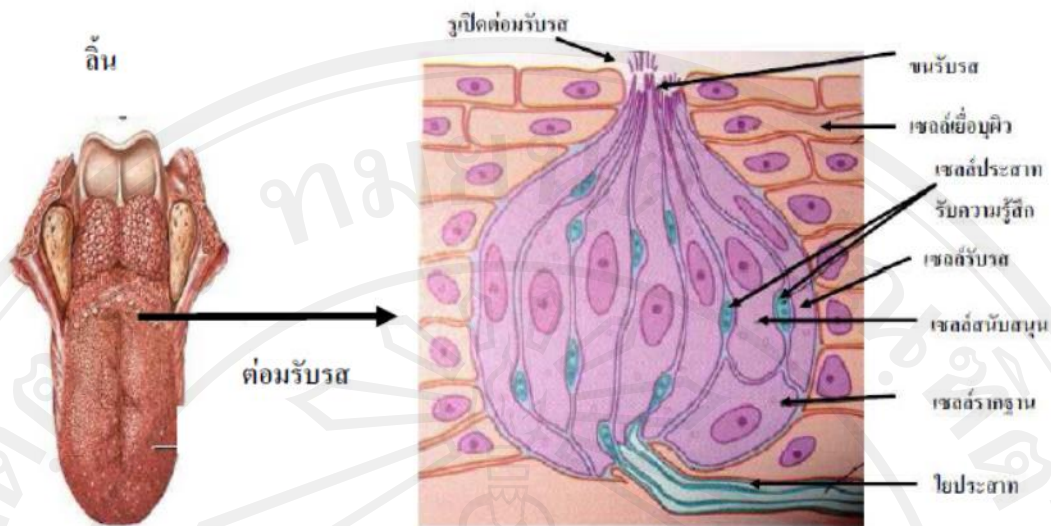
เด็กอายุ 8-15 ปี มีพัฒนาการด้านร่างกายเกี่ยวข้องกับการรับรสใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ ทั้งขนาดของลิ้น จำนวนและขนาดของต่อมรับรส (Temple, Hutchinson, Laing & Jinks, 2002)ต่อมรับรสจะเจริญและพัฒนาเทียบเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 15-16 ปี (Temple et al., 2002)ต่อมรับรส ในผู้ใหญ่มีจำนวน 3,000 - 10,000 ต่อม ในเด็กจะมีจำนวนมากกว่าผู้ใหญ่เล็กน้อย (Guyton & Hall, 2006)ผู้ใหญ่อายุ 45-70 ปีจะเริ่มมีการเสื่อมสลายของต่อมรับรสทำให้ความสามารถในการรับรสลดลงเมื่อมีอายุมากขึ้น (กนกวรรณ ดิลกสกุลชัย และชัยเลิศพิชิตพรชัย, 2552;Ng et al., 2004)

เด็กอายุ 8-15 ปี มีพัฒนาการทางสติปัญญาตามทฤษฎีพัฒนาการด้านสติปัญญาของเพียเจต์ (Piaget, 1973)อยู่ใน 2 ระยะ นั่นคือเด็กอายุ 8-11 ปี มีระยะพัฒนาการอยู่ในขั้นใช้ความคิดอย่างมีเหตุผลเชิงรูปธรรม เด็กสามารถคิด และอธิบายลำดับเหตุการณ์ต่างๆ ได้อย่างมีเหตุผล มีการรับรู้และรวบรวมข้อมูลต่างๆจากสิ่งแวดล้อมและสามารถใช้คำต่างๆในการสื่อความหมายมากกว่าการแสดงกิริยา เด็กอายุ 12-15 ปี มีพัฒนาการทางสติปัญญาอยู่ในขั้นใช้ความคิดอย่างมีเหตุผลเชิงนามธรรม เด็กเข้าใจเหตุผลและรู้จักแก้ปัญหาได้ดีขึ้นเริ่มมองสิ่งต่างๆนอกจากปัจจุบัน สามารถมองย้อนอดีตและสิ่งที่จะเกิดขึ้นในอนาคตได้ เด็กอายุ 8 – 15 ปีมีความสามารถในการแยกรสอาหารและจัดลำดับความเข้มข้นของสารให้รสได้ (Whaley & Wong, 1999)เด็กสามารถรับรู้และเข้าใจเกี่ยวกับความเจ็บป่วย การตรวจและการรักษาพยาบาลที่ได้รับ

และผลกระทบต่างๆที่เกิดขึ้นจากโรคมะเร็ง การรักษา และอาการข้างเคียงจากการรักษาได้ (Inagaki & Hatano, 2006; Rebok et al., 2001) เมื่อเด็กป่วยโรคมะเร็งเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลงขึ้น เด็กป่วยสามารถรับรู้การเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลงได้ บอกระดับความรุนแรงของอาการรับรสเปลี่ยนแปลงได้ (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) และเด็กป่วยสามารถบอกความทุกข์ทรมาน จาการรับรสอาหารที่เปลี่ยนแปลงไป (Skolin et al., 2006)

### กายวิภาคและสรีรวิทยาของต่อมรับรส

ต่อมรับรสประกอบด้วยเซลล์ 3 ชนิด คือ เซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cell) เซลล์รากฐาน (basal cell) และเซลล์สนับสนุน (supporting cell) เซลล์เยื่อบุผิวจะพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์รับรส (taste cells หรือ gustatory cells) เซลล์รากฐานเป็นเซลล์ที่สามารถเจริญไปเป็นเซลล์รับรสได้เช่นกัน ส่วนเซลล์สนับสนุนทำหน้าที่เป็นเซลล์พี่เลี้ยงสนับสนุนเซลล์รับรสให้มีชีวิตอยู่ได้ เซลล์ทั้งสามชนิดจะรวมตัวกันเป็นกระเปาะโดยห่อหุ้มเซลล์รับรสไว้ภายใน เซลล์รับรสมีจำนวน 50 - 150 เซลล์ต่อต่อมรับรสหนึ่งต่อม (Connor, 2009; Scott & Verhagen, 2006) เซลล์รับรสจะมีการแบ่งตัวแบบ mitotic อยู่ตลอดเวลาเพื่อสร้างเซลล์ใหม่ออกมาทดแทนเซลล์เก่าที่ค่อยๆ สลายไปเนื่องจากแรงเสียดทานเมื่อสัมผัสกับก้อนอาหาร เซลล์รับรสของมนุษย์มีช่วงชีวิตประมาณ 7-10 วัน (กนกวรรณ ดิลกสกุลชัย และชัยเลิศ พิฆิตพรชัย, 2552; ภาสกร มหรรฆานุเคราะห์, 2543; Guyton & Hall, 2006) ด้านบนสุดของเซลล์รับรสในต่อมรับรสมีลักษณะพับเว้าเป็นไมโครวิลไล (microvilli) ทอดยาวผ่านรูเปิดด้านบนของต่อมรับรส (taste pore) ไมโครวิลไลมีลักษณะคล้ายขนเรียกว่า ขนรับรส (taste hair หรือ gustatory hair) ยื่นออกไปสัมผัสกับสารให้รสในอาหารในช่องปากตัวรับรส (taste receptor) จะอยู่บริเวณผิวหน้าของขนรับรส จัดเป็นตัวรับเชิงเคมี เนื่องจากตอบสนองต่อสารเคมีที่ละลายอยู่ในของเหลวภายในช่องปาก (กนกวรรณ ดิลกสกุลชัย และชัยเลิศ พิฆิตพรชัย, 2552; Connor, 2009; Guyton & Hall, 2006)



ภาพที่ 2.1ต่อมรับรส

ในต่อมรับรสจะมีตัวรับรสอย่างน้อยประมาณ 13 ชนิด (รุ่งตะวัน สุภาพล, 2541) ทั้งนี้ตัวรับรสแต่ละชนิดสามารถตอบสนองต่อสารให้รสได้หลายชนิดถ้าสารให้รสนั้นมีความเข้มข้นสูง แต่จะตอบสนองดีที่สุดเพียงชนิดเดียวเท่านั้น โดยทั่วไปเป็นที่ยอมรับว่าสารให้รสมี 4 แม่รส คือ รสหวาน รสเปรี้ยว รสเค็ม และรสขม ต่อมรับรสหวานมีจำนวนมากที่สุดใน 4 แม่รสส่วนต่อมรับรสขม จะมีจำนวนน้อยที่สุด การรับรสต่างๆ ที่ลิ้นมีความแตกต่างกัน คือ รสหวานรับได้ดีที่ปลายลิ้น รสขมที่โคนลิ้น รสเค็มและรสเปรี้ยวที่ข้างของลิ้น นอกจากนั้นการรับรสยังแสดงออกเป็นรสย่อยต่างๆ ได้อีก เชื่อว่าเป็นผลรวมของการกระตุ้นรสต่างๆ หรือเป็นผลจากการกระตุ้นตัวรับรสรวมกับการกระตุ้นตัวรับสัมผัสอย่างอื่น (กนกวรรณ ติลกสกุลชัย และชัยเลิศ พิชิตพรชัย, 2552; Connor, 2009; Guyton & Hall, 2006) ที่ฐานของต่อมรับรสจะมีใยประสาท (afferent nerve) ทำหน้าที่ในการประสาน (synapse) กับเซลล์รับรส ผนังด้านในของเซลล์รับรสจะมีถุงน้ำเล็กๆ ซึ่งเชื่อว่าบรรจุสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ซึ่งจะหลั่งออกมาเพื่อกระตุ้นปลายประสาทเมื่อเซลล์รับรสถูกกระตุ้น ต่อมรับรสแต่ละต่อมจะมีเส้นประสาทมาเลี้ยงประมาณ 50 เส้น และเส้นประสาทแต่ละเส้นจะรับข้อมูลมาจากต่อมรับรสประมาณ 5 ต่อม ต่อมรับรสในช่องปากถูกควบคุมโดยเส้นประสาทสมอง 3 คู่ คือ เส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 (facial nerve) คู่ที่ 9 (glossopharyngeal nerve) และคู่ที่ 10 (vagus nerve) (Guyton & Hall, 2006; Martin, 2003; Scott & Verhagen, 2000)

#### กลไกการทำงานของเซลล์รับรส

กลไกการทำงานของเซลล์รับรสในต่อมรับรส สามารถอธิบายเช่นเดียวกับกลไกการทำงานของระบบประสาทรับความรู้สึก ซึ่งจะตอบสนองต่อสารให้รสที่ละลายโดยของเหลวในปาก สารเหล่านี้จะออกฤทธิ์ต่อ microvilli ที่ taste por ทำให้เกิดความต่างศักย์ไฟฟ้า (receptor potential) ขึ้นในเซลล์รับรส และการ

เปลี่ยนแปลงทางเคมีพร้อมกันเกิดกระแสประสาทส่งไปตามใยประสาท และส่งเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางต่อไปกลไกทำงานของเซลล์รับรสแบ่งเป็น 3 ขั้นตอนคือ

1. ในระยะพัก (polarization) คือระยะก่อนที่เซลล์รับรสจะถูกกระตุ้นจากสารให้รส ในภาวะปกติสารละลายภายในและภายนอกเซลล์รับรสจะมีประจุไฟฟ้าต่างกันประมาณ -60 มิลลิโวลต์ โดยนอกเซลล์จะมีประจุไฟฟ้าบวก เนื่องจากสารละลายภายนอกเซลล์รับรสส่วนใหญ่ประกอบด้วย ประจุโซเดียม ( $\text{Na}^+$ ) และ ประจุแคลเซียม ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ส่วนภายในเซลล์มีประจุไฟฟ้าลบ เนื่องจากประกอบด้วย ประจุโพแทสเซียม ( $\text{K}^+$ ) และสารอินทรีย์ซึ่งมีประจุลบ โดยจะมี  $\text{K}^+$  อยู่ในเซลล์มากกว่าภายนอก และ  $\text{Na}^+$  อยู่ภายนอกเซลล์มากกว่าภายใน ในภาวะปกติเยื่อหุ้มเซลล์จะดึง  $\text{K}^+$  เข้ามาภายในเซลล์ และส่ง  $\text{Na}^+$  ออกนอกเซลล์ ตลอดเวลาด้วยวิธี active transport เรียกขบวนการนี้ว่า sodium potassium pump

2. ระยะเมื่อเซลล์รับรสถูกกระตุ้น (depolarization) เริ่มจากสารให้รสในอาหาร ได้แก่ รสหวาน รสเค็ม รสเปรี้ยว และรสขม ซึ่งมีโมเลกุลที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของประจุไอออนที่ผนังตัวรับรสในเซลล์รับรสแตกต่างกันในแต่ละรส ถูกละลายลงในน้ำลาย หรือของเหลวในช่องปาก ต่อจากนั้นจะถูกดูดซึม (absorbed) ผ่านต่อมรับรสเข้าไปสัมผัสกับขนรับรส (taste hair) โมเลกุลและประจุไอออนของสารให้รสจะเข้าจับกับโปรตีนของตัวรับรส (taste receptor) ทำให้คุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์รับรสเปลี่ยนไปชั่วคราว คือ ion channel เปิดทำให้  $\text{Na}^+$  วิ่งเข้าเซลล์ภายในเซลล์ประจุไฟฟ้าจะเป็นลบน้อยลง และมีความเป็นบวกมากขึ้น ความต่างศักย์ที่เยื่อเซลล์จะเปลี่ยนจาก -70 mV เป็น +60 mV เกิดพลังงานไฟฟ้า (receptor potential) การเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าและทางเคมีทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาท (synaptic exocytosis) ออกจากเซลล์รับรสไปกระตุ้นใยประสาทที่เลี้ยงเซลล์รับรส เกิดกระแสประสาทส่งไปตามใยประสาท (nerve impulse action potential) และส่งเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางต่อไป ทำให้เกิดการรับรู้รสเป็นไปอย่างรวดเร็วใช้ระยะเวลาเพียง 1-2 วินาทีที่กระบวนการดังกล่าวเรียกว่า transduction process

3. ระยะเข้าสู่สภาพปกติ (repolarization) เมื่อ  $\text{Na}^+$  ผ่านเข้ามาในเซลล์รับรส  $\text{K}^+$  ก็จะแพร่ออกจากเซลล์ทำให้ประจุไฟฟ้าที่ผิวนอกและผิวในของเยื่อหุ้มเซลล์รับรสกลับคืนสู่สภาพเดิม และในช่วงเวลาใกล้เคียงกันเมื่อกระแสประสาทผ่านไป แล้ว เซลล์ประสาทจะขับ  $\text{Na}^+$  ออกและดึง  $\text{K}^+$  เข้าเซลล์ด้วยกระบวนการ sodium potassium pump เพื่อให้เซลล์รับรสกลับคืนสู่สภาพปกติ สามารถนำกระแสประสาทต่อไปได้ (กนกวรรณ ติลกสกุลชัย และชัยเลิศ พิษิตพรชัย, 2552; Connor, 2009; Guyton & Hall, 2006; Kinnamon & Margolskee, 1996, Scott & Verhagen, 2000)

#### ชนิดของรส สารให้รสและกลไกการรับรสในระดับเซลล์รับรส

ชนิดของรสพื้นฐานมี 4 รส คือ รสหวาน รสเค็ม รสเปรี้ยว และรสขม รสชาติที่แตกต่างกันเกิดจากโมเลกุลของสารให้รสที่แตกต่างกันกระตุ้นตัวรับรสที่จำเพาะเจาะจงต่อสารให้รส ทำให้เกิด receptor

potentialกลไกการเกิดรสมีดังนี้(กนกวรรณ ติลกสกุลชัย และชัยเลิศ พิชิตพรชัย, 2552; รุ่งตะวัน สุภาพล, 2541, Guyton & Hall, 2006; Kinnamon & Margolskee, 1996, Scott & Verhagen, 2000)

### รสหวาน (sweet)

สารให้รสหวานส่วนใหญ่มาจากสารอินทรีย์ เช่น น้ำตาลซูโครส มอลโตส แล็กโตส และกลูโคส แต่มีสารอื่นๆ หลายอย่างที่ให้รสหวาน เช่น ไกลเซอรอล คีโตน และแอลกอฮอล์บางชนิด รสหวานจากสารสังเคราะห์ เช่น saccharin aspartame ความเข้มข้นของน้ำตาลที่กระตุ้นการรับรู้รสหวานของเซลล์รับรส มักจะสูงกว่า 10 มิลลิโมลาร์ น้ำตาลซูโครส 0.01 มิลลิโมลาร์เป็นความเข้มข้นต่ำสุดที่ทำให้เกิดรสหวานได้ (threshold) กลไกการรับรสหวานในระดับเซลล์ยังไม่ทราบแน่ชัด ปัจจุบันสามารถอธิบายด้วย 2 กลไกคือ

1. สารให้รสหวานกลุ่มน้ำตาล โมเลกุลของสารให้รสหวานกลุ่มน้ำตาลจะจับกับตัวรับหวาน ซึ่งเชื่อว่าเป็น G-protein-coupled receptor (G-protein) ที่เชื่อมเซลล์รับรส เกิดเป็นโปรตีนเชิงซ้อนเรียกว่า  $\alpha$ -gustducin แล้วกระตุ้นการทำงานของ adenylate cyclase เพื่อสร้างสาร cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ซึ่งเป็นตัวส่งข้อมูล (messenger) และกระตุ้นเซลล์รับรสผ่านทาง protein kinase A ไปกระตุ้น voltage-gated channel ปิดกั้นทางผ่านของ  $K^+$  พร้อมทั้งเปิด calcium channel ให้  $Ca^{2+}$  เข้าสู่เซลล์ ทำให้เกิดพลังงานไฟฟ้าไปกระตุ้นใยประสาทเกิดกระแสประสาทนำข้อมูลของรสหวานที่เกิดขึ้นตรงเซลล์รับรสไปยังสมอง
2. สารให้รสหวานกลุ่มที่ไม่ใช่น้ำตาล โมเลกุลของสารให้รสหวานกลุ่มที่ไม่ใช่น้ำตาลไม่มีผลเพิ่มปริมาณ cAMP แต่จะเพิ่มจำนวนของ inositol-1,4,5-triphosphate ( $IP_3$ ) แล้วมีผลเพิ่มปริมาณ  $Ca^{2+}$  จากแหล่งที่เก็บในเซลล์ทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาททำให้เกิดกระแสประสาทการรับรสหวานส่งต่อไปยังสมอง

### รสเค็ม(salty)

รสเค็มเกิดจากเกลือที่แตกตัวเป็นไอออน ไอออนบวกของโซเดียม ( $Na^+$ ) จะเป็นตัวให้รสเค็มมากกว่าไอออนลบ ความเข้มข้นของเกลือโซเดียมคลอไรด์ ที่ทำให้เกิดรสเค็ม(threshold) มีค่าประมาณ 10 มิลลิโมลาร์ สารอินทรีย์หลายชนิดให้รสเค็ม เช่น dipeptides lysyltauria และ ornithyltauria กลไกการรับรู้รสเค็มเกิดจาก  $Na^+$  จับกับตัวรับคือ sodium channel บริเวณผนังเซลล์รับรส ทำให้  $Na^+$  ผ่านเข้าสู่เซลล์ เกิด receptor potential และทำให้เซลล์รับรสมีประจุบวกเพิ่มขึ้น เกิด depolarization เป็นผลให้  $Ca^{2+}$  เข้าสู่เซลล์ เกิด synaptic exocytosis ทำให้เกิดกระแสประสาทการรับรสเค็มส่งต่อไปยังสมอง

### รสเปรี้ยว (sour)

รสเปรี้ยวเกิดจากอาหารประเภทกรด การรับรสเปรี้ยวถือเป็นกลไกการป้องกันตัวอย่างหนึ่งเพื่อป้องกันไม่ให้กรดทำลายเนื้อเยื่อที่ลิ้นและเยื่อเมือกทางเดินอาหาร ไอออนที่ทำให้เกิดรสเปรี้ยวคือไฮโดรเจนไอออน ( $H^+$ ) ความเข้มข้นเริ่มต้น (threshold) ที่  $H^+$  ทำให้เกิดรสเปรี้ยวคือ 0.9 มิลลิโมลาร์ กลไกการเกิดรสเปรี้ยวในระดับเซลล์รับรสเชื่อว่าส่วนใหญ่มาจากการไปยับยั้ง voltage-gated channel ปิดกั้นทางผ่านของ  $K^+$  พร้อมทั้งเปิด calcium channel ให้  $Ca^{2+}$  เข้าสู่เซลล์ ทำให้เกิดพลังงานไฟฟ้าไปกระตุ้นใยประสาทเกิดกระแสประสาทนำข้อมูลของรสเปรี้ยวส่งต่อไปยังสมอง

### รสขม (bitter)

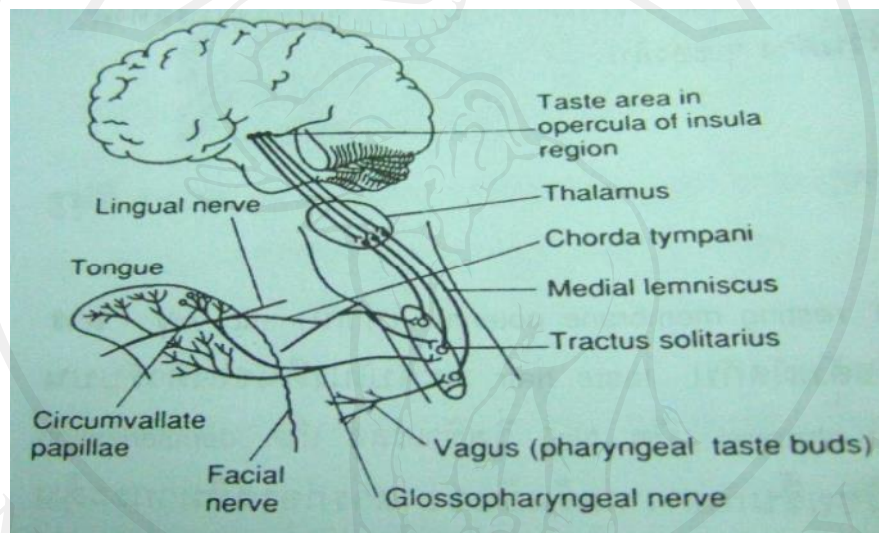
สารที่ให้รสขมส่วนใหญ่เป็นสารอินทรีย์ เช่นเดียวกับรสหวาน สารอินทรีย์ที่ให้รสขมคือ alkaloid เช่น quinine caffeine strychnine และนิโคติน ยูเรียอะลูมิเนียม ยาหลายชนิดให้รสขมเช่น แอสไพริน vincristine ดินสามารถรับรสขมได้ไวกว่ารสอื่นๆ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะสารที่ให้รสขมส่วนใหญ่มักจะเป็นสารที่มีอันตรายต่อร่างกาย โดยพบว่า quinine ความเข้มข้นเพียง 8 ไมโครโมลาร์ก็สามารถทำให้เกิดรสขมได้ กลไกการรับรสขมคล้ายคลึงกับการรับรสหวาน สามารถอธิบายได้หลายกลไก ดังนี้

1. สารให้รสขมจะจับตัวรับซึ่งเป็น G-protein-coupled receptor บริเวณผนังเยื่อหุ้มเซลล์ มีผลต่อ calcium-dependent phospholipase C (PLC) โดยกระตุ้นให้สร้าง second messenger ในกลุ่ม  $IP_3$  และ diacylglycerol เร่งให้เซลล์หลั่ง  $Ca^{2+}$  จากแหล่งสะสมภายในเซลล์ ทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาท ส่งข้อมูลรสขมไปยังสมองโดยไม่ทำให้เกิดภาวะ depolarization
2. สารให้รสขมจะจับกับ  $\alpha$ -gustducin มีผลกระตุ้นการทำงานของ phosphodiesterase (PDE) ทำให้ปริมาณ cAMP ภายในเซลล์รับรสลดลง จึงกระตุ้น  $Na^+$  และ  $Ca^{2+}$  เข้าสู่เซลล์เกิดภาวะ depolarization เซลล์ ทำให้เกิด synaptic exocytosis ส่งกระแสประสาทการรับรสขมส่งต่อไปยังสมอง

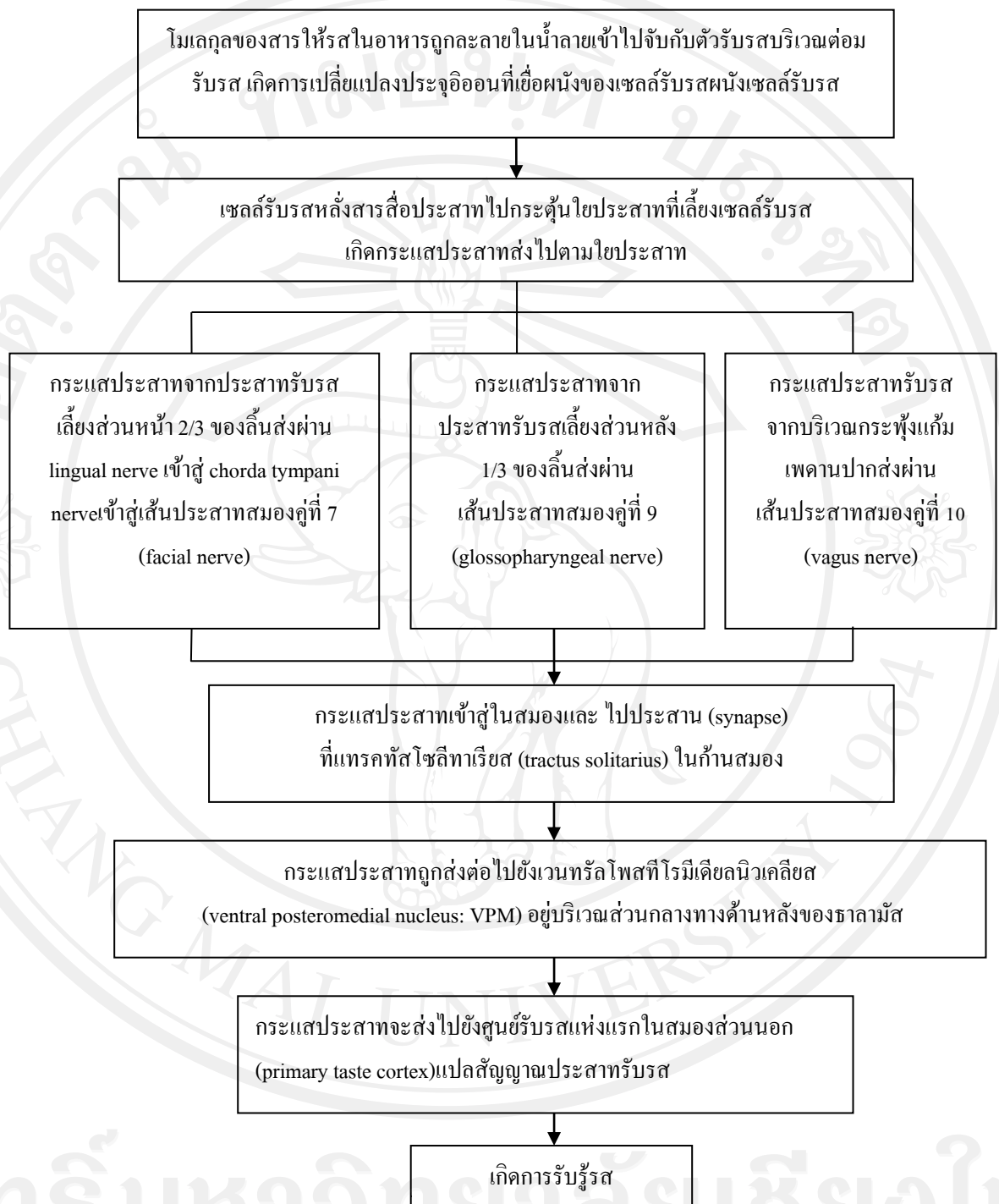
### กลไกการรับรสในระดับเส้นประสาทสมอง และสมอง

กลไกการรับรสในระดับเส้นประสาทสมอง และสมอง เริ่มจากกระแสประสาทการรับรสในแต่ละรสที่แปลข้อมูลจากเซลล์รับรสในต่อมรับรสที่อยู่บริเวณลิ้น ส่งต่อไปที่ประสาทรับรสซึ่งเลี้ยงส่วนหน้าสองในสามของลิ้นส่งผ่านเส้นประสาทลิ้นก้น (lingual nerve) เข้าสู่เส้นประสาทครอดคา ทิมพานี (chorda tympani nerve) แล้วเข้าสู่เส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 (facial nerve) กระแสประสาทจากประสาทรับรสซึ่งเลี้ยงส่วนหลังหนึ่งในสามของลิ้นส่งผ่านเส้นประสาทสมองคู่ที่ 9 (glossopharyngeal nerve) ส่วนกระแสประสาทรับรสจากบริเวณกระพุ้งแก้ม เพดานปากผ่านไปตามเส้นประสาทสมองคู่ที่ 10 (vagus nerve) กระแสประสาทจากเส้นประสาทสมองดังกล่าวเมื่อเข้าสู่ในสมองจะรวมกันเป็นเส้นทางกระแสประสาท (nerve tract หรือ

pathway) มีชื่อเรียกว่าโซลิตาเรียส แทรค (solitaries tract) และ ไปประสาน (synapse) ที่แทรคทัส โซลิตาเรียส (tractus solitarius) ที่อยู่ในก้านสมอง ถือว่าเป็นที่อยู่ของเซลล์ประสาทตัวที่สอง (second order neuron) จากแทรคทัสโซลิตาเรียสกระแสประสาทจะถูกส่งต่อไปยังเวนทรัลโพสทีโรมีเดียลนิวเคลียส (ventral posteromedial nucleus: VPM) ซึ่งอยู่บริเวณส่วนกลางทางด้านหลังของทาลามัสถือว่าเป็นที่อยู่ของเซลล์ประสาทรับรสตัวที่สาม (third order neurons) จากนั้นกระแสประสาทจะส่งไปยังศูนย์รับรสแห่งแรกในสมองส่วนนอก (primary taste cortex) ซึ่งเป็นบริเวณเดียวกับที่ รับความรู้สึก รับกลิ่น การมองเห็น และการแสดงออกทางอารมณ์ต่อรสชาติที่พึงพอใจและไม่พึงพอใจด้วย การรับรสจากเซลล์รับรสในช่องปากไปยังสมองส่วนนอก (cerebral cortex) ทำให้เกิดการรับรู้รสเป็นไปอย่างรวดเร็วใช้ระยะเวลาเพียง 1 - 2 วินาที (ภาพที่ 1) (Guyton & Hall, 2006; Scott & Verhagen, 2000)



ภาพที่ 2.2 เส้นทางเดินของประสาทรับรสสู่สมองส่วนกลาง



ภาพที่ 2.3 แผนภูมิแสดงกลไกการรับรส

## กลไกการเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงจากยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดทำให้เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง โดยจะออกฤทธิ์ในระดับเซลล์รับรสศูนย์รับรสและเส้นประสาทสมองที่เกี่ยวข้องกับการรับรสแต่จะมีผลต่อระดับของเซลล์รับรสมากกว่าระดับสมองเนื่องจากยาเคมีบำบัดถูกขับออกทางไตและสัมผัสกับเซลล์รับรสโดยตรงกลไกการเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงจากยาเคมีบำบัดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เข้าใจว่าเกิดขึ้นได้ 4 ประการ ดังนี้

1. ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ทำลายเซลล์รับรสโดยตรง(Hong et al., 2009) ได้แก่ metotrexate (MTX), vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide โดยยาเคมีบำบัดจะไปยับยั้งการสังเคราะห์ RNA และโปรตีน หรือเข้าไปจับหรือแทรกตัวอยู่ระหว่างสายดีเอ็นเอของเซลล์รับรส (Abu - Khalaf & Harris, 2011; Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) ยาเคมีบำบัดบางชนิด เช่น cytosine arabinoside (Ara-C) จะเข้าไปขัดขวางขบวนการสร้างไพริมิดีน ที่ใช้ในการสร้างดีเอ็นเอซึ่งเป็นสารที่มีความจำเป็นต่อการแบ่งตัวของเซลล์รับรส(Wilkes, Ingwersen & Barton – Burke, 2001) ทำให้เซลล์รับรสเกิดการเปลี่ยนแปลง 3 ลักษณะได้แก่ จำนวนของเซลล์รับรสลดลงเนื่องจากเซลล์ตายและไม่สามารถสร้างเซลล์ใหม่ทดแทนได้ โครงสร้างหรือพื้นผิวของเซลล์รับรสมีการเปลี่ยนแปลง และเซลล์ประสาทการรับรสถูกรบกวน การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับเซลล์รับรสทำให้สัญญาณประสาทการรับรสที่จะส่งผ่านไปยังสมองเพื่อแปลผลถูกรบกวน ส่งผลให้การรับรสเปลี่ยนแปลงไป (Hong et al., 2009)
2. ยาเคมีบำบัดเป็นพิษต่อระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการรับรส(Epstein & Barasch, 2010; Hong et al., 2009; Sherry, 2002)การรักษาด้วยยาเคมีเพื่อป้องกันไม่ให้เซลล์มะเร็งแพร่กระจายเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และกำจัดเซลล์มะเร็งที่อยู่ในระบบประสาทส่วนกลางให้หมดไป เด็กป่วยโรคมะเร็งจะได้รับยาเคมีบำบัดMTXหรือ Ara-Cผ่านทางน้ำไขสันหลังในขนาดที่สูง ทำให้ยาเคมีบำบัดเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางที่ควบคุมศูนย์การรับรส (Cavaletti, Alberti, Frigeni, Piatti & Susani, 2011; Sioka & Kyritsis, 2009; Windebank & Grisold, 2008)

นอกจากนี้เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในระยะชักนำให้โรคสงบ และระยะให้ยาอย่างเต็มที่ จะได้รับยา MTX, vincristine และ Ara-C ในขนาด และปริมาณที่สูง (Adamson, Bagatell, Balis, & Blaney, 2011) ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนปลาย (Cavaletti, Alberti, Frigeni, Piatti & Susani, 2011; Sioka & Kyritsis, 2009; Windebank & Grisold, 2008) โดยเฉพาะเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 และ 10ซึ่งทำหน้าที่ส่งกระแสประสาทเกี่ยวกับการรับรสเข้าสู่สมอง ทำให้สัญญาณประสาทการรับรสถูกรบกวน และการแปลข้อมูลของสารให้รสในอาหารเปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้การรับรสเปลี่ยนแปลงไป (Epstein & Barasch, 2010; Hong et al., 2009; Sherry, 2002)

(3) ยาเคมีบำบัดทำให้การหลั่งน้ำลายลดลง (Hong et al., 2009; Mese & Matsuo, 2007) ในระยะแรกของการรักษาเคมีบำบัดเด็กป่วยโรคมะเร็งจะได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดสูงหลายชนิด ยาเคมีบำบัดที่ขับออกมาทางต่อมน้ำลายจะทำลายต่อมน้ำลาย ทำให้ต่อมน้ำลายผลิตน้ำลายลดลง น้ำลายซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวย่อยสลายสารให้รสในอาหารจึงมีปริมาณลดลง ส่งผลให้ปริมาณสารให้รสสัมผัสกับเซลล์รับรสลดลงเซลล์รับรสจึงไม่สามารถเปลี่ยนแปลงสารเคมีดังกล่าวให้เป็นโมเลกุลหรือประจุไอออนส่งผ่านไปยังประสาทสมองเพื่อที่จะส่งข้อมูลการรับรสไปยังสมองเพื่อแปลข้อมูลการรับรสได้ทำให้เกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง (Mese & Matsuo, 2007)

(4) การขับยาเคมีบำบัดออกทางน้ำลาย (Comeau, Epstein, & Migas, 2001; Epstein & Barasch, 2010) การเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงจากยาเคมีบำบัดอาจเกิดจากเด็กป่วยโรคมะเร็งได้รับรสขม หรือรสเพื่อนฝาดของยาเคมีบำบัดในช่องปาก ได้แก่ ยา MTX, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide และ Ara-C (Epstein & Barasch, 2010; Sherry, 2002) เกิดจากการที่ยาถูกขับออกทางต่อมน้ำลายและสัมผัสกับเซลล์รับรสโดยตรง หรือโดยผ่านทางครีวิคูลาฟลูอิด (crevicular fluid) ซึ่งเป็นของเหลวที่เกิดจากพลาสมาสามารถซึมผ่านเข้าสู่ช่องปากระหว่างที่เด็กเคี้ยวอาหาร ทำให้เด็กป่วยได้รับรสขม หรือรสเพื่อนฝาดของยาเนื่องจากยาเคมีบำบัดมีสารเคมีเป็นส่วนประกอบหลัก ยา vincristine มีสารอัลคาลอยด์เป็นส่วนประกอบซึ่งมีรสขมเด็กป่วยมักจะรับรู้รสขมของยาที่คงอยู่ในช่องปากตลอดเวลา (Comeau, Epstein, & Migas, 2001) จากการสัมภาษณ์เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเกี่ยวกับการรับรสของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) พบว่าเด็กป่วยได้รับรสขมทั้งในน้ำ และเครื่องดื่มที่มีรสหวาน รสเค็ม และรสเปรี้ยว

### **ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรับรสในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด**

จากการทบทวนวรรณกรรมในเรื่องปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรับรสในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งส่งผลให้เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดได้รับรสลดลง มีดังนี้

#### **1. อาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด**

1.1 อาการคลื่นไส้ อาเจียน เป็นอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นบ่อยในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดและเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เด็กป่วยได้รับรสลดลง (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) โดยการอาเจียนทำให้อาหารที่ย่อยแล้วและน้ำย่อยที่หลั่งมาจากกระเพาะอาหารและลำไส้ออกมาอยู่ในช่องปาก ซึ่งทำให้เกิดรสขมและรสเปรี้ยวในช่องปากเพิ่มขึ้น (Poompu, 2002) ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เด็กป่วยเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ได้แก่ vincristine, MTX, Ara-C, doxorubicin, cyclophosphamide และ etoposide (Hesketh, 2008)

1.2 การเกิดแผลในช่องปากเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เด็กป่วยรับรสลดลง (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) เนื่องจากยาเคมีบำบัดทำลายเยื่อช่องปากทำให้เกิดการอักเสบ และเกิดแผล ส่งผลให้เซลล์รับรสที่อยู่บริเวณแผลถูกทำลายไปด้วย ทำให้เซลล์รับรสมีจำนวนลดลง ส่งผลให้การรับรสลดลง (Hong et al., 2009) ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดแผลในช่องปากได้แก่ cyclophosphamide, vincristine, 5-Fluorouracil, MTX, actinomycin D, doxorubicin และ Ara-C (วัชรินทร์ โพธิ์เมือง และคณะ, 2550)

1.3 อาการปากแห้ง เป็นอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด เกิดขึ้นจากยาเคมีบำบัดทำลายเซลล์เยื่อช่องปากทำให้ต่อมน้ำลายผลิตน้ำลายลดลง (Cheng, 2006) และเป็นปัจจัยที่ทำให้เด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสลดลง (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) เนื่องจากน้ำลายซึ่งเป็นตัวละลายสารเคมีให้รสในอาหารมีปริมาณลดลงทำให้สารให้รสสัมผัสกับเซลล์รับรสมีปริมาณลดลง เซลล์รับรสจึงไม่สามารถเปลี่ยนแปลงสารเคมีดังกล่าวให้เป็นประจุไฟฟ้าผ่านไปยังประสาทสมองเพื่อที่จะส่งข้อมูลการรับรสไปยังสมองเพื่อแปลข้อมูลการรับรสได้ (Mese & Matsuo, 2007)

2. การติดเชื้อราในช่องปาก เป็นปัจจัยที่ทำให้เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสลดลง (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) เนื่องจากฝ้าขาวที่เกิดจากกลุ่มจุลินทรีย์ของเชื้อราจะขัดขวางการสัมผัสระหว่างเซลล์รับรสกับสารให้รสในอาหาร จึงทำให้การรับรสลดลง (Ackerman & Kabekar, 1997)

3. ภาวะสุขอนามัยในช่องปากไม่ดีได้แก่การมีฟันผุ และภาวะเหงือกอักเสบ เป็นปัจจัยที่ทำให้เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสเปลี่ยนแปลงเนื่องจากฟันผุทำให้เกิดการสร้างกรดในช่องปากโดยเชื้อแบคทีเรีย ทำให้รับรู้รสเปรี้ยวในช่องปาก ส่วนอาการเหงือกอักเสบทำให้มีการซึมผ่านของเลือดตามขอบเหงือกไปสัมผัสกับต่อมรับรส เลือดที่ซึมออกมามีเกลือโซเดียมเป็นส่วนประกอบซึ่งเมื่อมีการละลายกับน้ำลายทำให้เกิดเกลือโซเดียมสัมผัสกับเซลล์รับรสทำให้เกิดการรับรู้รสเค็มในช่องปาก รสที่เกิดขึ้นและคงอยู่ในช่องปากจากฟันผุและเหงือกอักเสบเป็นปัจจัยที่ทำให้การรับรสอื่นๆ ในอาหารลดลง (ราตรี สุดทรวง, 2539)

4. การใช้ยาชาป้ายแผลในช่องปากเพื่อรักษาอาการปวดด้วยยาไซโลเคนวิสคัส (xylocaine viscous) ทำให้การรับรสลดลง (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) เนื่องจากยาไซโลเคนวิสคัสเป็นยาชาเฉพาะที่จะออกฤทธิ์ยับยั้งหรือรบกวนการนำกระแสประสาทจากเซลล์รับรสในช่องปากไปสู่สมองทำให้การส่งกระแสประสาทจากลิ้นไปยังสมองหยุดชะงักไป (กฤษฎ์ กระแสชัย, ธนกฤต อัจฉิตโรไพศาล, ชีระพงษ์ ม้ามณีและวรพงษ์ เทพวงษ์, 2552) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยรับรสไม่ได้

5. การใช้ยาบ้วนปากและการแปรงฟันก่อนการรับประทานอาหาร ทำให้เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสลดลง (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) เนื่องจากน้ำยาบ้วนปากบางชนิด เช่น คลอเฮกซิดีนไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์และโซเดียมไบคาร์บอเนต มีรสชาติและกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ บางชนิดมีรสเค็ม เช่น สเปเชียล เม้าท์ วอช (special mouth wash) กลิ่นและรสชาติของน้ำยาบ้วนปากทำให้การรับรสลดลง

ยาสีฟันที่ใช้แปรงฟันทำให้ การรับรสลดลงเนื่องจากตัวยามีส่วนผสมของ sodium lauryl sulfate ซึ่งทำให้การรับรสเปลี่ยนไป (Rollin, 1978 cited in Mott et al., 1993) น้ำยาบ้วนปากบางชนิดมีแอลกอฮอล์เป็นส่วนประกอบ ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อช่องปากและลิ้น ทำให้เซลล์รับรสชาติเค็ม ส่งผลให้การรับรสลดลง (Howie, Trigkas, Cruchley, Wertz, Squier, & Williams, 2001; McCullough & Farah, 2008)

### **กลวิธีที่ทำให้การรับรสของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสดีขึ้น**

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับกลวิธีที่ทำให้การรับรสของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสดีขึ้นมีดังนี้

1. การลดอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัด เนื่องจากอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เมื่ออาหาร เยื่อช่องปากอักเสบ ปากแห้งทำให้การรับรสลดลง (Wickham et al., 1999) การทำให้เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสดีขึ้นทำได้ดังนี้

- 1.1 การลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยการให้ยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียนและการจัดการเกี่ยวกับอาหารและเครื่องดื่ม (Alcoser & Rodgers, 2003) การให้ยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียน (antiemetic drug) มีเป้าหมายเพื่อป้องกัน หรือบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยแพทย์จะให้ยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียนแก่เด็กป่วยทางหลอดเลือดดำ หรือให้รับประทานก่อนให้เคมีบำบัดประมาณ 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะให้ต่อเนื่องไปในวันที่ 2 และ 3 หลังได้รับยาเคมีบำบัด การเลือกให้ยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียนที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับ ชนิดของยาเคมีบำบัดที่เด็กป่วยได้รับ ปัจจัยเสี่ยงของเด็กป่วย ลักษณะของการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน วิธีการให้ยารวมทั้งผลข้างเคียงของยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียน (Hesketh, 2008) ยาจะออกฤทธิ์ด้านการจับกับตัวรับซีโร โทนิน (serotonin receptor antagonist) หรือด้านการจับกับตัวรับโดปามีน (dopamine antagonist) ซึ่งเป็นตัวรับสารสื่อประสาทที่กระตุ้นศูนย์การอาเจียน (บุษยมาส ชิวสกุลยง, 2545; Hesketh, 2008)

การจัดการกับเกี่ยวกับอาหารและเครื่องดื่มได้แก่ การหลีกเลี่ยงอาหารที่มีกลิ่นฉุน การรับประทานอาหารทีละน้อยแต่บ่อยครั้ง และการรับประทานอาหารอ่อนหรือเหลว (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546; Poompu, 2002) การหลีกเลี่ยงอาหารที่มีกลิ่นฉุน ทำให้ลดการกระตุ้นให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เนื่องจากผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดจะมีความไวต่อการรับกลิ่นมาก (Guyton & Hall, 2006) ซึ่งเกิดจากเซลล์ประสาทรับกลิ่นถูกทำลายจากยาเคมีบำบัดเช่นเดียวกับเซลล์ประสาทการรับรส ทำให้การส่งและแปลผลสัญญาณประสาทเกี่ยวกับการรับกลิ่นเปลี่ยนแปลง (Hong et al., 2009) สำหรับการรับประทานอาหารทีละน้อยแต่บ่อยครั้ง ทำให้ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ (Alcoser & Rodgers, 2003; Poompu, 2002) เนื่องจากการรับประทานอาหารทีละน้อยจะทำให้การย่อยอาหารมีประสิทธิภาพมากขึ้น อาหารถูกส่งผ่าน

ไปล่าไส้ได้ง่ายขึ้น ทำให้ไม่เหลืออาหารค้างในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เด็กป่วยเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน (Montague, Watson, & Herbert, 2005) และการรับประทานอาหารอ่อนหรือเหลวช่วยลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน (Alcoser & Rodgers, 2003; Poompu, 2002) ส่งผลให้เด็กป่วยโรคมะเร็งมีการรับรสดีขึ้น (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) เนื่องจากอาหารอ่อนหรืออาหารเหลว ง่ายต่อการรับประทาน การกลืน และการย่อย ทำให้ร่างกายสามารถดูดซึมสารอาหารไปใช้ได้เร็วขึ้น ไม่เหลืออาหารเดิมไว้ในกระเพาะอาหาร (Montague, Watson, & Herbert, 2005)

1.2 การลดการปวดแผลในปาก โดยแพทย์จะพิจารณาให้ยาระงับปวดเฉพาะที่ (topical anesthetic) จากการประเมินความรุนแรงของแผลในปาก ยาที่ให้ ได้แก่ 0.15% Benzylamine hydrochloride-Difflam หรือ 2% viscous lidocaine อมกลั้วปาก หรือ 5% Lignocaine ointment ทาบริเวณแผล หรือ Benzocaine lozenges ใช้ช้อมก่อนรับประทานอาหาร เพื่อช่วยลดการระคายเคืองแผลที่ลิ้นและช่วยรักษาแผลที่ลิ้น (Glenny et al., 2010) ให้เด็กป่วยรับประทานอาหารทีละน้อยๆ เพื่อช่วยลดการระคายเคืองแผลที่ลิ้นขณะรับประทานอาหาร (วัชรินทร์ โพธิ์เมือง และคณะ, 2550; ศศิธร คงหอม, 2544)

1.3 ลดอาการปากแห้ง ได้แก่ การดื่มน้ำมากๆ ก่อนและหลังรับประทานอาหาร เนื่องจากการดื่มน้ำจะช่วยลดอาการปากแห้ง ทำให้ปากชุ่มชื้น (Grant, & Kravits, 2000; Sherry, 2002) และน้ำจะช่วยละลายสารให้รสในอาหารให้สัมผัสกับตุ่มรับรสดีขึ้น (Cheng, 2006) นอกจากนี้ การรับประทานอาหารอ่อนหรืออาหารเหลว ช่วยทำให้การรับรสดีขึ้น เนื่องจากอาหารอ่อนหรืออาหารเหลวมีส่วนประกอบของน้ำที่ช่วยในการละลายสารให้รสในอาหารให้สัมผัสกับตุ่มรับรสมากขึ้น (รุ่งตะวัน สุภาพผล, 2541)

2. การเพิ่มความเข้มข้นของสารให้รสโดยการเพิ่มเครื่องปรุงรสในอาหาร ทำให้เด็กป่วยโรคมะเร็งรับรสดีขึ้น ผลการศึกษาของวอลล์ และกาเบรียล (Wall, & Gabriel, 1983) พบว่าเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีระดับ threshold ของการรับรสสูงขึ้น ทำให้รับรสลดลงหรือรับรสชาติอาหารไม่ได้ ดังนั้น การเพิ่มเครื่องปรุงรสในอาหารโดยการเติมเกลือ พริกไทย มะนาว จึงเป็นการเพิ่มความเข้มข้นของสารให้รส เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เด็กป่วยรับรสดีขึ้น ผลการศึกษาของภาวิณี โอภาสศิริกุล (2546) พบว่าเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด 13 รายใน 18 ราย ระบุว่า การเพิ่มเครื่องปรุงรสในอาหารทำให้การรับรสดีขึ้น ผลการศึกษาของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) พบว่า มารดาของเด็กใช้วิธีเพิ่มเครื่องปรุงรสในอาหาร เพื่อให้เด็กป่วยรับรสอาหารที่เคยรับประทานได้ดีขึ้น

3. การเคลือบรส โดยการอมลูกอมไว้ในช่องปาก ทำให้เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสดีขึ้น เนื่องจากสารให้รสหวาน รสเปรี้ยว หรือรสเค็มในลูกอมที่มีความเข้มข้นสูง จะช่วยเคลือบรสอื่นๆ ในช่องปาก ทำให้การรับรสเพื่อนรส และรสขมที่เกิดขึ้นในช่องปากลดลง นอกจากนี้ยังการอมลูก

อมไว้ในช่องปากยังช่วยกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย ทำให้ช่องปากชุ่มชื้น และน้ำลายช่วยการละลายสารให้รส ในอาหารให้สัมผัสกับตัวรับรสมากขึ้น ทำให้การรับรสดีขึ้น (Cheng, 2006)

4. รับประทานอาหารที่มีกลิ่นหอมที่ชวนให้เด็กป่วยอยากรับประทานอาหารมากขึ้น จะทำให้เด็กป่วยรับรสดีขึ้น (กนกวรรณ ติลกสกุลชัย และชัยเลิศ พิษิตพรชัย, 2552) เนื่องจากเซลล์ประสาทรับรส และเซลล์ประสาทรับกลิ่นเป็นเซลล์ประสาทที่รับรู้ร่วมในระบบประสาท เมื่อเซลล์ประสาทรับกลิ่นถูกกระตุ้นจึงมีผลต่อเซลล์ประสาทรับรส (Guyton & Hall, 2006) สอดคล้องกับผลการศึกษาของทัวร์เนียร์ และคณะ (Tournier, Sulmont-Rosse, Se'mona, Vignon, Issanchou, & Guichard, 2009) ที่ทำทดลองหาความสัมพันธ์ของ ผิวนุ่มสัมผัส กลิ่นหอม และการรับรสในขนมคัสตาร์ด พบว่าขนมคัสตาร์ดที่นุ่ม และมีกลิ่นหอมทำให้สามารถรับรสหวานในขนมคัสตาร์ดเพิ่มมากขึ้น

5. การหลีกเลี่ยงอาหารที่มีกลิ่นฉุน ทำให้การรับรสของเด็กโรคมะเร็งดีขึ้น อาจเนื่องจากเด็กป่วยโรคมะเร็งจะถูกทำลายเซลล์ประสาทรับกลิ่นพร้อมกับทำลายเซลล์ประสาทการรับรส จากการได้รับยาเคมีบำบัด ทำให้การส่งและแปลผลสัญญาณประสาทเกี่ยวกับการรับกลิ่นเปลี่ยนแปลง (Hong et al., 2009) ส่งผลให้เด็กป่วยไวต่อการรับกลิ่นมากขึ้น โดยเฉพาะอาหารที่มีกลิ่นฉุน การที่เด็กป่วยได้รับกลิ่นฉุนของอาหารจะทำให้กระตุ้นให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนเพิ่มขึ้น ทำให้เด็กป่วยรับรสได้ลดลง (ภาวณิ โอภาสศิริกุล, 2546; Poompu, 2002)

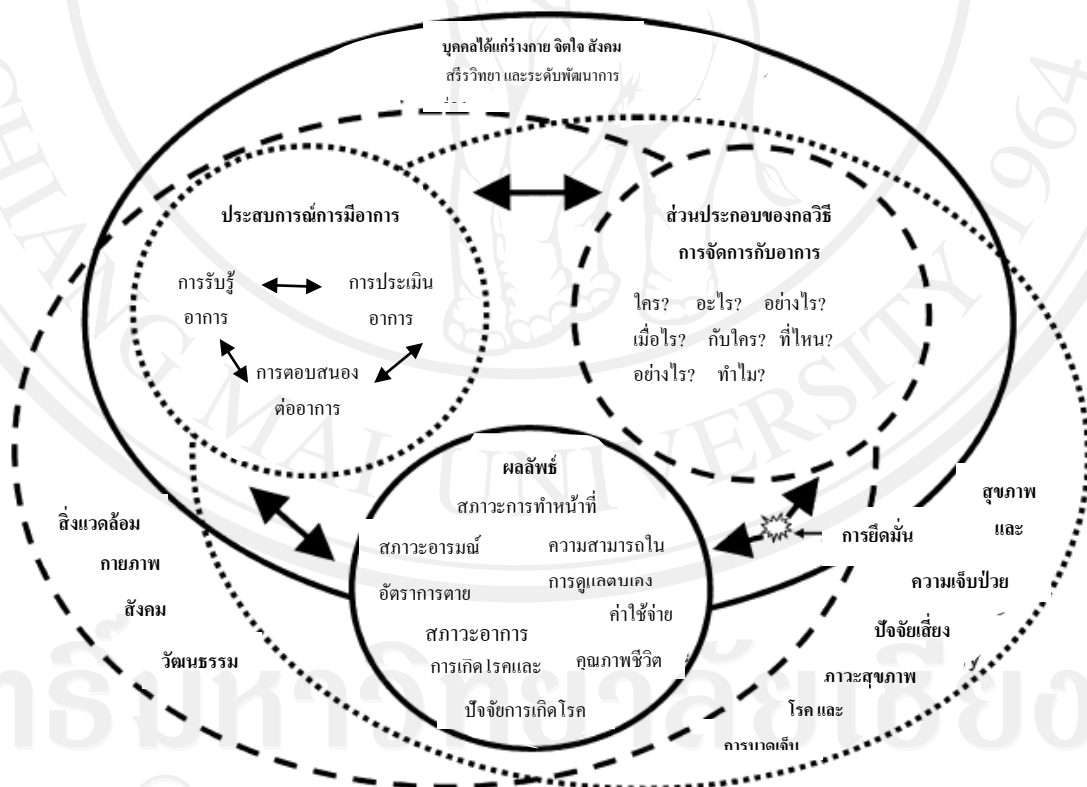
6. การรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มที่อุ่น อุณหภูมิของอาหาร มีความเกี่ยวข้องกับการรับรส เนื่องจากการรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มที่อุ่นจะกระตุ้นเซลล์ประสาท tractus solitaries ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยสารให้รส และการกระตุ้นด้วยอุณหภูมิ เมื่อเด็กป่วยรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มที่อุ่นจึงทำให้เกิดกระแสประสาทเช่นเดียวกับการกระตุ้นด้วยสารให้รส จึงทำให้การรับรสของเด็กป่วยดีขึ้น (ชูศักดิ์ เวชแพศย์, 2538; Cruz & Green, 2000; Guyton & Hall, 2006) โดยอุณหภูมิที่ 30 - 40 เซลเซียสทำให้เกิดการรับรสได้ดีที่สุด (ราตรี สุตทรวง, 2539) สอดคล้องกับผลการศึกษาของภาวณิ โอภาสศิริกุล (2546) พบว่าเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 13 รายใน 20 ราย ระบุว่าเครื่องดื่มที่อุ่นทำให้การรับรสดีขึ้น

7. การรักษาสุขอนามัยในช่องปากโดยการแปรงฟัน และบ้วนปากก่อนและหลังการรับประทานอาหารทุกครั้ง หรืออมกล้วปากด้วย 0.9% normal saline หลังรับประทานอาหาร ทำให้การรับรสดีขึ้น เนื่องจากการแปรงฟัน และการบ้วนปากจะช่วยให้อาหารหลุดออก และรสที่ไม่พึงประสงค์ ช่วยทำให้ช่องปากมีความชุ่มชื้น และกลิ่นและรสชาติของยาพิษ และน้ำยาบ้วนปากจะเคลือบรสอื่นๆ ที่ไม่พึงประสงค์ในช่องปากให้ลดลงนอกจากนี้การแปรงฟันและบ้วนปากก่อน และหลังรับประทานอาหารจะช่วยลดการสะสมของเชื้อแบคทีเรีย กล่าวคือเมื่อเชื้อแบคทีเรียที่สะสมในช่องปากทำปฏิกิริยากับเศษอาหารที่ติดอยู่ตามซอกฟันจะทำให้เกิดการกรดขึ้น กรดที่ละลายในน้ำลายทำให้เกิดการรับรู้รสเปรี้ยวในช่องปากตลอดเวลาทั้งที่ไม่มีอาหารในช่องปาก (ราตรี สุตทรวง, 2539) ผลการศึกษาของ เบอห์นฮาร์ดสัน และคณะ (Bernhardson et

al., 2007) ที่สัมพันธ์การจัดการกับการรับสเปลี่ยนแปลงด้วยตนเองของผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้การแปร่งฟัน และบ้วนปากก่อนและหลังรับประทานอาหารจัดการกับการรับสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น

### แนวคิดการจัดการกับอาการ

ดอดด์ และคณะ(Dodd, et al. 2001) ได้ให้ความหมายของอาการ (symptom) ไว้ว่า เป็นประสบการณ์ของแต่ละบุคคลที่สะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ทางร่างกาย จิตใจ สังคม การรับรู้ความรู้สึก หรือความคิด (cognitive) ของแต่ละบุคคล และได้เสนอแนวคิดการจัดการกับอาการว่า การจัดการกับอาการ (symptom management) เป็นการบรรเทาอาการ โดยการจัดการกับอาการเป็นความรับผิดชอบของผู้ป่วยและผู้ดูแลประกอบด้วย 3 องค์ประกอบหลักที่สัมพันธ์กัน ได้แก่ ประสบการณ์การมีอาการ (symptom experiences) กลวิธีการจัดการกับอาการ (symptom management strategies) และผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการ(outcomes) (Humphreys, et.al, 2008) ดังภาพที่ 4.4



ภาพที่ 4.4แนวคิดการจัดการกับอาการ ดัดแปลงจากแนวคิดการจัดการกับอาการของดอดด์ และคณะ(Dodd et al., 2001)

## ประสบการณ์การมีอาการ

ดอดด์ และคณะ(Dodd, et al. 2001) กล่าวว่าประสบการณ์การมีอาการคือความคิด ความเข้าใจของบุคคลต่อการเกิดอาการ ประกอบด้วย การรับรู้อาการ (perception of symptoms) การประเมินผลอาการ (evaluation of symptoms) การตอบสนองต่ออาการ (response to symptoms) โดยองค์ประกอบแต่ละองค์ประกอบในประสบการณ์การมีอาการนี้จะมีความสัมพันธ์กันแบบสองทิศทาง การรับรู้อาการหมายถึง การที่บุคคลสังเกตได้ว่าการเปลี่ยนแปลงไปจากสิ่งที่ตนเองเคยรู้สึก หรือเคยปฏิบัติ การประเมินผลอาการ เป็นการตัดสินใจของบุคคลเกี่ยวกับอาการ ในเรื่อง ความรุนแรง ตำแหน่ง ระยะเวลา ความถี่และผลกระทบ และการตอบสนองต่ออาการ คือ การที่บุคคลตอบสนองต่อการเกิดอาการในด้านร่างกาย จิตใจอารมณ์ สังคม และ/หรือ พฤติกรรม การตอบสนองต่ออาการใดอาการหนึ่งอาจมีการตอบสนองต่ออาการด้านใดด้านหนึ่ง หรือมากกว่า

ในการศึกษาประสบการณ์การมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยจะศึกษาการรับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลง ซึ่งเป็นการที่เด็กป่วยสังเกตได้ถึงอาการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากยาเคมีบำบัด การประเมินผลอาการรับรสเปลี่ยนแปลง ซึ่งเป็นการตัดสินใจของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ถึงระดับความรุนแรง ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ ช่วงเวลาที่เกิดอาการ ชนิดของอาการรับรสเปลี่ยนแปลง และผลกระทบของการเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลง และการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลง เป็นการที่เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด มีการเปลี่ยนแปลงในด้านร่างกาย จิตใจอารมณ์และด้านพฤติกรรมเมื่อมีอาการการรับรสเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น

## กลวิธีจัดการกับอาการ

ดอดด์ และคณะ(Dodd, et al. 2001) กล่าวว่าเป้าหมายของการจัดการกับอาการ เพื่อหลีกเลี่ยงหรือชะลอผลลบที่เกิดจากอาการด้วยวิธีการทางการแพทย์ การดูแลโดยบุคลากรวิชาชีพและการดูแลตนเอง การจัดการจะเริ่มจากการประเมินประสบการณ์การมีอาการจากมุมมองของบุคคล ตามด้วยการระบุจุดเน้นของวิธีการจัดการ ซึ่งเป็นการจัดการกับองค์ประกอบใดองค์ประกอบหนึ่งของประสบการณ์การมีอาการของบุคคลหรือมากกว่าหนึ่งองค์ประกอบ เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ต้องการอย่างใดอย่างหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งอย่าง การจัดการกับอาการเป็นกระบวนการที่เป็นพลวัตร มักต้องการเปลี่ยนแปลงกลวิธีจัดการตลอดเวลา องค์ประกอบในกลวิธีจัดการกับอาการประกอบด้วย ใครเป็นผู้ทำ ทำอะไร ทำอย่างไร ทำเมื่อไหร่ ทำกับใคร ทำที่ไหน ทำมากน้อยเพียงใด และทำทำไม โดยเป้าหมายของการจัดการไม่ได้มุ่งไปที่การจัดการเฉพาะบุคคลเท่านั้น ดอดด์ และคณะได้เพิ่มเติมว่ากลวิธีจัดการกับการอาเจียนถึงการจัดการกับสมาชิกในครอบครัวของบุคคล

ในการศึกษากลวิธีจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยจะทำการศึกษาวิธีการที่เด็กป่วย บิดามารดา และพยาบาลใช้เพื่อจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง

### ผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการ

ดอดด์ และคณะ(Dodd, et al. 2001) กล่าวว่า ผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการ เป็นผลลัพธ์ที่เกิดจากกลวิธีการจัดการกับอาการ หรือจากประสบการณ์การมีอาการของแต่ละบุคคล ผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการมี 8 ตัวชี้วัดได้แก่ สภาวะอาการ (symptom status) ความสามารถในการทำหน้าที่ของร่างกาย (functional status) สภาวะอารมณ์ (emotional status) การดูแลตนเอง (self-care) ค่าใช้จ่าย (costs) คุณภาพชีวิต (quality of life) และการเกิดโรคและปัจจัยการเกิดโรค (morbidity and co-morbidity) และอัตราการตาย (mortality)

ในการศึกษาผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยจะศึกษาเฉพาะสภาวะอาการรับรสเปลี่ยนแปลง และความสามารถในการทำหน้าที่ของร่างกายที่เกิดหลังจากจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเนื่องจากเป็นสิ่งที่เด็กป่วยโรคมะเร็งสามารถรับรู้และบอกได้ ในการศึกษาถึงสภาวะอาการรับรสเปลี่ยนแปลง หมายถึงความสามารถในการรับรสชาติของอาหาร และความสามารถในการทำหน้าที่ของร่างกาย หมายถึงความสามารถในการรับประทานอาหารและน้ำของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ตามการรับรู้ของเด็กป่วยโรคมะเร็งหลังจากการจัดการกับอาการโดยเด็กป่วยบิดามารดา และพยาบาล

นอกจากนี้ดอดด์ และคณะ (Dodd et al., 2001) ได้กล่าวว่าความรู้ทางการแพทย์พยาบาลในด้านบุคคล สุขภาพ และสิ่งแวดล้อม เป็นตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อประสบการณ์การมีอาการ กลวิธีการจัดการกับอาการ ผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการ (1) ตัวแปรด้านบุคคล ได้แก่ ร่างกาย จิตใจ สังคม และสรีรวิทยา รวมถึงระดับพัฒนาการและสมรรถนะของร่างกายซึ่งมีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ทำให้บุคคลมีมุมมองและการตอบสนองต่อประสบการณ์การมีอาการที่หลากหลาย (2) ตัวแปรทางด้านสุขภาพ หรือความเจ็บป่วย ประกอบด้วย ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการ ภาวะสุขภาพของบุคคล โรค และการบาดเจ็บ และ(3) ตัวแปรด้านสิ่งแวดล้อม เป็นลักษณะโดยรวมของสภาวะการณ์หรือบริบทของอาการที่เกิดขึ้น ประกอบด้วยสิ่งแวดล้อมทางกายภาพ สิ่งแวดล้อมทางสังคมทางเชื้อชาติและ สิ่งแวดล้อมทางวัฒนธรรม

## การจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

### ประสบการณ์การมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลง

ประสบการณ์การมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลงของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ตามแนวคิดการจัดการกับอาการของดอดด์ และคณะ (Dodd et al., 2001) และแนวคิดการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งของวิกแฮมและคณะ (Wickham et al., 1999) หมายถึงความคิดความเข้าใจของเด็กป่วย ต่อการเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลง ซึ่งครอบคลุมถึงการรับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลง การประเมินผลการเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลง และการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลง จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าความรู้เกี่ยวกับประสบการณ์การรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดยังมีน้อย พบเพียงการศึกษาที่เกี่ยวข้องในบางประเด็น และพบการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่ ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องครั้งนี้จะรวมถึงการศึกษาประสบการณ์การมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลงจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ด้วย เพื่อใช้เป็นแนวทางในการศึกษาประสบการณ์การมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ดังนี้

### การรับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลง

การรับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลงของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ตามแนวคิดการจัดการกับอาการของดอดด์ และคณะ (Dodd et al., 2001) และแนวคิดการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งของวิกแฮมและคณะ (Wickham et al., 1999) หมายถึงความคิดความเข้าใจของเด็กป่วยถึงการรับรู้เกี่ยวกับการรับรสหวาน รสเปรี้ยว รสเค็มและรสขมในอาหารและเครื่องดื่มเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมที่เคยรับรู้เกิดขึ้นขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัดและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลงมี 4 ชนิด ได้แก่ รับรสลดลง รับรสเพิ่มขึ้น รับรสขาดอาหารไม่ได้ และรับรสผิดแผกการศึกษาเกี่ยวกับการรับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งในประเทศพบเพียงการศึกษาของภาวิณี โอภาสศิริกุล (2546) ซึ่งศึกษาในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด อายุ 8-16 ปี จำนวน 20 ราย ผลการศึกษาพบว่าเด็กป่วยร้อยละ 55 รับรู้ว่ามีอาการรับรสเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น ชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลงที่พบมากที่สุดคือ รับรสขาดอาหารไม่ได้ (ร้อยละ 72.7) รองลงมาคือรับรสลดลงและรับรสเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 63.6) เด็กป่วยร้อยละ 27.3 มีการรับรสเปลี่ยนแปลงชนิดเดียว และร้อยละ 18.2 27.3 และ 27.3 มีการรับรสเปลี่ยนแปลง 2, 3 และ 4 ชนิด ตามลำดับ เด็กป่วยร้อยละ 45.5 รับรสลดลงในรสเปรี้ยวและรสเค็ม และร้อยละ 45.5 รับรสเพิ่มขึ้นในรสเปรี้ยวและรสเค็ม (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

การศึกษาในต่างประเทศพบเพียงการศึกษาของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) ซึ่งศึกษาการรับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด อายุ 2-17 ปี จำนวน 21 ราย ผล

การศึกษาพบว่าเด็กป่วยอายุ 4-17 ปี จำนวน 9 ราย รับรู้ว่าการรับรสเปลี่ยนแปลงเป็นอาการที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด เด็กป่วยรายงานว่าหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดอาหารที่เด็กป่วยคุ้นเคย หรือชอบรับประทานขาดรสชาติ หรือมีรสที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม โดยเด็กป่วยระบุว่า เนื้อสด ใต้กรอกและเนื้อไก่มีรสชาติที่เปลี่ยนไป น้ำมีรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ ขนมรสชาติไม่ดีเหมือนเดิม มันฝรั่งและข้าวมีรสจืด เด็กป่วยร้อยละ 17, 7, 6 และ 2 ได้รับรสขม รสเปรี้ยว รสเค็ม และรสหวานในน้ำดื่มตามลำดับ นอกจากนี้ผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ของเบอร์นฮาร์ดสัน และคณะ (Bernhardson, et al., 2007) พบว่าผู้ป่วยรายงานว่าหลังได้รับยาเคมีบำบัดรสชาติของอาหารหรือเครื่องดื่มได้เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมผู้ป่วยบางรายไม่สามารถแยกความแตกต่างของรสชาติได้ รู้สึกว่าภายในช่องปากมีรสเปรี้ยวและเค็มตลอดเวลาและการศึกษาของวิกแฮมและคณะ (Wickham et al., 1991) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่รายงานว่าชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลงที่พบคือร้อยละ 47 รับรสชาติอาหารไม่ได้ ร้อยละ 41 รับรสเผ็ดร้อน ผัด และร้อยละ 13 10 9 และ 5 รับรสลดลงในรสขม รสเค็ม รสหวาน และรสเปรี้ยว ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมีชนิดการรับรสเปลี่ยนแปลง 2 หรือ 3 ชนิดร่วมกัน (Wickham et al., 1999)

จะเห็นว่าการศึกษาทั้งในและต่างประเทศให้ความรู้เกี่ยวกับการรับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดว่าเป็นการรับรู้ของเด็กป่วยเกี่ยวกับรสชาติของอาหารและเครื่องดื่มที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมที่เคยรับรู้เกิดขึ้นหลังได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งการศึกษาของภาวิณี โอภาสศิริกุล (2546) พบว่าชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลงมี 4 ชนิด ได้แก่ รับรสลดลง รับรสเพิ่มขึ้น รับรสชาติอาหารไม่ได้ และรับรสเผ็ดร้อนชนิดของรสที่เพิ่มขึ้นและลดลงได้แก่ รสหวาน รสเปรี้ยว รสเค็ม และรสขม ส่วนการศึกษาของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) พบว่าชนิดของรสที่เปลี่ยนแปลงไปได้แก่ รสหวาน รสเปรี้ยว รสเค็ม และรสขมแต่ไม่ได้ศึกษาในเรื่องชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลง ความรู้ที่ได้สามารถใช้เป็นแนวทางในการศึกษาเรื่องการรับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งต่อไป

### **การประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลง**

การประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลงของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามแนวทางการจัดการกับอาการของดอดด์ และคณะ (Dodd et al., 2001) และแนวทางการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งของวิกแฮมและคณะ (Wickham et al., 1999) หมายถึงการตัดสินใจของเด็กป่วยเกี่ยวกับระดับความรุนแรง ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ ช่วงเวลาที่เกิดอาการชนิดของการรับรสเปลี่ยนแปลง และผลกระทบของการรับรสเปลี่ยนแปลง จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดยังมีความรู้ น้อย ในประเทศไทยพบเพียงการศึกษาของภาวิณี โอภาสศิริกุล (2546) พบว่าเด็กป่วยโรคมะเร็งร้อยละ 63.6 27.3 และ 9 รายงานว่าการรับรสเปลี่ยนแปลงมีความรุนแรงในระดับเล็กน้อย ปานกลาง และมากตามลำดับ เด็กป่วยร้อยละ 54.5 รายงานว่า

การรับรสเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นทันทีที่ได้รับยาเคมีบำบัด และที่เหลือร้อยละ 45.5 เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับยาเคมีบำบัด เด็กป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90.9) รายงานว่ามีอาการรับรสเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นนาน 5 วันและที่เหลือเกิดนาน 3 วัน การศึกษาในต่างประเทศของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) พบว่า เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ร้อยละ 43 บอกว่าการรับรสเปลี่ยนแปลงทำให้รับประทานอาหาร ไม่ได้หรือรับประทานอาหารได้ลดลงจะเห็นว่าผลการศึกษาในเด็กป่วยโรคมะเร็งของภาวิณี โอภาสศิริกุล (2546) ให้ความรู้เกี่ยวกับการประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลงในเรื่องความรุนแรง เวลาที่เริ่มเกิดอาการ และช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการ ผลการศึกษาในเด็กป่วยโรคมะเร็งของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) พบเพียงผลกระทบของการรับรสเปลี่ยนแปลง คือทำให้รับประทานอาหาร ไม่ได้หรือรับประทานอาหารได้ลดลง โดยไม่ได้ศึกษาครอบคลุมถึง ความรุนแรง เวลาที่เริ่มเกิดอาการ และช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการ

ส่วนศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเกี่ยวกับการประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลงพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 31.23 และ 15 รายงานว่าการรับรสเปลี่ยนแปลงมีความรุนแรงในระดับเล็กน้อย ปานกลาง และมาก ตามลำดับ (Wickham et al., 1999) มีระยะเวลาเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลง ประมาณ 4 วันถึง 14 สัปดาห์ (Bernhardson, Tishelman, & Rutqvist, 2007) เมื่อเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลง ทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารและเครื่องดื่มไม่ได้หรือลดลง (Bernhardson, et al., 2007; Wickham et al., 1999) จะเห็นว่าจากผลการศึกษาผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่ที่ได้รับเคมีบำบัดประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลง ทั้งความรุนแรง เวลาที่เริ่มเกิดอาการ และช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการแตกต่างจากผู้ป่วยเด็ก ซึ่งอาจเนื่องมาจากความต่างกันทั้งชนิดของโรคมะเร็ง และยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ดังนั้นความรู้ที่ได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่เกี่ยวกับการประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลงในเรื่องความรุนแรง เวลาที่เริ่มเกิดอาการ และช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการจึงไม่สามารถใช้เป็นแนวทางในการศึกษาในเด็กป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดได้แต่ผลการศึกษาทั้งในผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่และเด็กพบว่าเมื่อเกิดอาการรับรสเปลี่ยนแปลงขึ้นจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มไม่ได้หรือลดลง ซึ่งสามารถใช้เป็นแนวทางในการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลงในเรื่องผลกระทบของการรับรสเปลี่ยนแปลงต่อไปได้

#### การตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลง

การตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามแนวคิดการจัดการกับอาการของดอดด์ และคณะ (Dodd et al., 2001) และแนวคิดการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งของวิกแฮมและคณะ (Wickham et al., 1999) หมายถึงความวิตกกังวลของเด็กป่วยถึงการเปลี่ยนแปลงในด้านร่างกาย จิตใจอารมณ์และด้านพฤติกรรมเมื่อมีการการรับรสเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น ผลกระทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าความรู้เกี่ยวกับการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงยังมีน้อย

พบเพียงการศึกษาในในต่างประเทศของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) และการศึกษาในผู้ป่วย มะเร็งผู้ใหญ่ ผลการศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงด้านร่างกายพบเพียงว่าเมื่อเด็ก ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงขึ้นเด็กป่วยจะไม่อยากรับประทานอาหาร (Skolin et al., 2006) ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าผู้ป่วยรับประทาน อาหารลดลง กลืนอาหารได้ลำบากรู้สึกอ่อนเพลีย (Bernhardson, et al., 2007)

ผลการศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงด้านจิตใจ อารมณ์พบว่า เด็กป่วย โรคมะเร็งเกิดความทุกข์ทรมานจากการที่ได้รับรสชาติของอาหารที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมที่เคยรับรู้ โดยเฉพาะการรับรสหวานลดลง และรสชาติของอาหารที่พึงพอใจลดลง (Collin et al., 2000; Skolin et al., 2006) และพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่มีความทุกข์ทรมานจากรสชาติอาหารที่เปลี่ยนแปลงไป เบื่อหน่าย หรือขัดเคืองใจเนื่องจากปัญหาในการรับประทานอาหาร (Bernhardson, Tishelman, & Rutqvist, 2007) ผล การศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงด้านพฤติกรรมพบว่าเด็กป่วยโรคมะเร็งปฏิเสธ การรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มของโรงพยาบาล (Skolin et al., 2006) ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ใหญ่พบว่า ผู้ป่วยไม่อยากพูดคุยกับผู้อื่น มีการแยกตัวในการรับประทานอาหารจากครอบครัว และเพื่อน (Bernhardson, Tishelman, & Rutqvist, 2007)

จะเห็นว่าความรู้เกี่ยวกับการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยา เคมีบำบัดยังไม่ครอบคลุมทั้งการตอบสนองด้านร่างกาย ด้านจิตใจอารมณ์ และด้านพฤติกรรม แต่ความรู้ที่ ได้จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่โรคมะเร็งข้างต้นสามารถใช้เป็นแนวทางในการศึกษาการ ตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดให้ครอบคลุมในด้านต่อไป

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับประสบการณ์การมีอาหารรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ ได้รับยาเคมีบำบัดจะเห็นว่ายังมีน้อยและไม่ชัดเจน การศึกษาในเด็กป่วยโรคมะเร็งของภาวิณี โอภาสศิริกุล (2546) ให้ความรู้ในเรื่องการรับรู้การรับรสเปลี่ยนแปลงยังไม่ชัดเจน อาจเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างเป็นเด็ก ป่วยโรคมะเร็งต่างชนิดกันโรคมะเร็งบางชนิดไม่ได้ใช้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ทำให้ชนิด ขนาด และระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัดแตกต่างกัน ส่งผลให้เด็กป่วยรายงานประสบการณ์การมีอาหาร รับรสเปลี่ยนแปลงที่ต่างกันความรู้เกี่ยวกับการประเมินการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ ได้รับยาเคมีบำบัดให้ความรู้ในเรื่องความรุนแรง เวลาที่เริ่มเกิดอาการ และช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการแต่ ไม่ได้ศึกษาถึงผลกระทบของการรับรสเปลี่ยนแปลง และไม่ได้ศึกษาในเรื่องการตอบสนองต่อการรับรส เปลี่ยนแปลงทั้งด้านร่างกาย ด้านจิตใจอารมณ์ และด้านพฤติกรรม การศึกษาเกี่ยวกับประสบการณ์การมี อาหารรับรสเปลี่ยนแปลงในต่างประเทศของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) ให้ความรู้ในเรื่องการ รับรู้อาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเรื่องชนิดของรสที่เปลี่ยนแปลงไป แต่ไม่ได้ศึกษาชนิดของการรับรส

เปลี่ยนแปลง ให้ความรู้ในเรื่องการประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลงเพียงผลกระทบของการรับรสเปลี่ยนแปลง คือทำให้รับประทานอาหารและน้ำได้ลดลง แต่ไม่ได้ศึกษาครอบคลุมถึง ความรุนแรง เวลาที่เริ่มเกิดอาการ และช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการและให้ความรู้ในเรื่องการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงด้านร่างกาย จิตใจอารมณ์ และพฤติกรรม แต่ยังไม่ครอบคลุมในทุกประเด็นอาจเนื่องจากเป็น การศึกษาแบบสัมภาษณ์ใช้กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาจำนวนน้อย

### **การประเมินประสบการณ์การมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลง (Assessment of Taste Change Experienced)**

เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินประสบการณ์การมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลง พบเพียงแบบประเมิน การรับรสเปลี่ยนแปลงของภาวิณี โอภาสศิริกุล (2546) ซึ่งวัดเฉพาะการรับรู้การรับรสเปลี่ยนแปลง และการประเมินระดับความรุนแรงของการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น โดยแปลจากแบบประเมินของวิกแฮม และคณะ และได้นำไปใช้ในการศึกษาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ใน เด็กอายุ 8-16 ปี แบบประเมินประกอบด้วยคำถามปลายปิดจำนวน 6 ข้อ ลักษณะของข้อคำถามเป็นคำถาม เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงการรับรสหวาน รสเปรี้ยว รสเค็ม รสขม รับรสชาติอาหารไม่ได้ และรสเผ็ดร้อน และระดับความรุนแรงของการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น ลักษณะคำถามเป็นแบบมาตราวัด 4 ระดับ คือ ไม่เปลี่ยนแปลง เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย เปลี่ยนแปลงปานกลาง และเปลี่ยนแปลงมาก การแปลผลคะแนนคิด จากคะแนนรวมทั้งหมดของข้อคำถามการรับรสเปลี่ยนแปลงทั้ง 6 ข้อ คะแนนรวมมาก หมายถึง เกิดการ รับรสเปลี่ยนแปลงมาก คะแนนรวมน้อย หมายถึงเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงน้อย ได้ค่าความตรงของ เนื้อหาของเครื่องมือเท่ากับ 1 และค่าความเชื่อถือของเครื่องมือเท่ากับ .72

ในการศึกษาครั้งนี้ใช้แบบประเมินการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดของ ภาวิณี โอภาสศิริกุล (2546) ในการประเมินการรับรู้การรับรสเปลี่ยนแปลง ในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับ ยาเคมีบำบัด และใช้แนวคิดการจัดการกับอาการของดอดด์ และคณะ (Dodd et al., 2001) และแนวคิดการ รับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งของวิกแฮม และคณะ (Wickham et al., 1999) ร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเป็นกรอบในการสร้างเครื่องมือเพื่อประเมินการประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลง และประเมินการตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

### **กลวิธีการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง**

แนวคิดของดอดด์ และคณะ (Dodd et al., 2001) กลวิธีการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด หมายถึงความคิดความเข้าใจของเด็กป่วยถึงกลวิธีที่เด็กป่วย บิดา มารดา และพยาบาลใช้เพื่อทำให้การรับรสของเด็กป่วยดีขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับกลวิธีที่ทำให้เด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดรับรสดีขึ้นโดยตรง พบเพียงการศึกษาของภาวิณี

โอภาสศิริกุล (2546) ที่พบว่าวิธีที่เด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการบำบัดระบุว่าช่วยทำให้การรับรสดีขึ้น ได้แก่ การหลีกเลี่ยงอาหารที่มีกลิ่นฉุน (ร้อยละ 82.4) การรับประทานอาหารทีละน้อยแต่บ่อยครั้ง (ร้อยละ 76.5) การเพิ่มเครื่องปรุง (ร้อยละ 72.2) การแปรงฟันก่อนและหลังการรับประทานอาหาร (ร้อยละ 68.8) กลิ่นหอมของอาหาร (ร้อยละ 65) การรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มที่อุ่น (ร้อยละ 65) รับประทานอาหารอ่อนหรืออาหารเหลว (ร้อยละ 64.7) การดื่มน้ำก่อนรับประทานอาหาร (ร้อยละ 60) การบ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากก่อนและหลังรับประทานอาหาร (ร้อยละ 46.7) และการอมลูกอมไว้ในช่องปาก (ร้อยละ 23.5) (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) โดยไม่ได้บอกว่าใครเป็นผู้ทำกิจกรรมนั้น และผลการศึกษาของสโกลิน และคณะ (Skolin et al., 2006) พบเพียงว่าเมื่อเด็กป่วยโรคมะเร็งเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงขึ้น เด็กป่วยบอกมารดาถึงอาการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น และบอกให้มารดาเตรียมอาหารให้ หรือซื้ออาหารหรือเครื่องดื่มจากนอกโรงพยาบาลมาให้ และมารดาของเด็กป่วยเพิ่มเครื่องปรุงรสเพื่อเพิ่มรสชาติของอาหาร (Skolin et al., 2006)

ผลการศึกษาทบทวนวิธีการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่ที่ได้รับการบำบัด พบว่าผู้ป่วยรายบอกว่าแพทย์ และพยาบาลทำการประเมินอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย (Sherry, 2002) ซึ่งการประเมินอาการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการบำบัดมีความสำคัญ จะช่วยให้พยาบาลให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการดูแลตัวเองที่ถูกต้องเพื่อทำให้การรับรสของผู้ป่วยดีขึ้น (Rehwaltd et al., 2009) คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง ได้แก่ จัดแต่งอาหารให้มีความน่าสนใจ รักษาความชุ่มชื้นของปากโดยการพ่นน้ำ น้ำลายเทียม หรือน้ำเกลือ รับประทานอาหารทีละน้อยแต่บ่อยครั้ง รับประทานอาหารร่วมกับครอบครัวและเพื่อน ไม่รับประทานอาหาร 1-2 ชั่วโมงก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา และรับประทานอาหารหลังจากการรักษา 3 ชั่วโมง ควบคุมกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ (Rehwaltd et al., 2009; Sherry, 2002)

นอกจากนี้ผลการศึกษาของวัชรินทร์ โพธิ์เมือง (2550) เรื่องการจัดการกับอาการเยื่อช่องปากอักเสบจากเคมีบำบัดในเด็กป่วยโรคมะเร็งพบว่ากลวิธีการจัดการกับอาการเยื่อช่องปากอักเสบประกอบด้วย 1) การจัดการกับอาการโดยเด็กป่วย ได้แก่ การขอความช่วยเหลือจากบิดามารดา พยาบาล หรือแพทย์ การจัดการกับอาการด้วยตนเอง 2) การจัดการกับอาการโดยผู้ปกครอง ได้แก่ การบอกพยาบาล หรือแพทย์ การช่วยเหลือเด็กป่วยในการทำกิจกรรมต่างๆ เพื่อให้อาการเยื่อช่องปากดีขึ้น และ 3) การจัดการโดยพยาบาล ได้แก่ การประเมินแผลในช่องปาก การให้คำแนะนำ การช่วยให้อาการบรรเทาและ การดูแลเรื่องอาหารและน้ำดื่ม

จากความรู้ดังกล่าวสามารถใช้เป็นแนวทางในการศึกษาทบทวนวิธีการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งโดยเด็กป่วย บิดามารดา และพยาบาลได้ดังนี้

## 1. การจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงโดยเด็กป่วย

1.1 การขอความช่วยเหลือจากผู้อื่นเพื่อจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง โดยเด็กป่วยขอความช่วยเหลือโดยการบอกบิดามารดา พยาบาล หรือแพทย์ เกี่ยวกับการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น เด็กป่วยขอความช่วยเหลือจากบิดามารดาให้จัดเตรียมอาหารอ่อนหรือเหลว จัดเตรียมอาหารที่มีกลิ่นหอมหรือไม่มีกลิ่นจน จัดเตรียมอาหารหรือเครื่องดื่มที่อุ่นให้เพิ่มเครื่องปรุงรสในอาหารเช่น เกลือ น้ำปลา ซอส น้ำตาล และจัดหาลูกอมมาให้ (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) เตรียมหรือซื้ออาหารหรือเครื่องดื่มจากนอกโรงพยาบาลมาให้ (Skolin et al., 2006)

1.2 การจัดการกับอาการด้วยตนเอง เด็กป่วยจัดการให้การรับรสเปลี่ยนแปลงดีขึ้นด้วยตนเอง โดยการดื่มน้ำมากๆ ก่อนและขณะรับประทานอาหาร การอมลูกอมไว้ในช่องปากการแปรงฟันก่อนและหลังการรับประทานอาหาร เมื่อไม่มีข้อห้ามในการแปรงฟันด้วยตัวเองการบ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากก่อนและหลังการรับประทานอาหารด้วยตัวเอง (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

## 2. การจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลงโดยบิดามารดาเพื่อช่วยให้เด็กป่วยรับรสดีขึ้น(ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546) ได้แก่

2.1 การขอความช่วยเหลือจากผู้อื่น บิดามารดาขอความช่วยเหลือจากพยาบาลหรือแพทย์ เพื่อจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เหมาะสมร่วมกัน

2.2 การดูแลเรื่องอาหารและเครื่องดื่ม บิดามารดาจัดเตรียมอาหารอ่อนหรืออาหารเหลว จัดเตรียมอาหารที่มีกลิ่นหอม ไม่จัดอาหารที่มีกลิ่นฉุน จัดเตรียมอาหารหรือเครื่องดื่มที่อุ่นให้เด็กป่วยเพิ่มความเข้มข้นของสารให้รส โดยเพิ่มเครื่องปรุงรสในอาหารที่เด็กป่วยรับประทาน เช่น เกลือ น้ำปลา ซอส น้ำตาลจัดหาลูกอมให้เด็กป่วยกระตุ้นให้เด็กป่วยรับประทานอาหารที่ละน้อยแต่บ่อยครั้งกระตุ้นให้เด็กป่วยดื่มน้ำก่อนและขณะที่เด็กป่วยรับประทานอาหาร

2.3 การดูแลเรื่องความสะอาดในช่องปาก บิดามารดาดูแลหรือช่วยเหลือเด็กป่วยในการเตรียมแปรงสีฟันพร้อมยาสีฟันและกระตุ้นให้เด็กป่วยแปรงฟันก่อนและหลังการรับประทานอาหาร เมื่อไม่มีข้อห้ามให้แปรงฟันดูแลหรือช่วยเหลือในการเตรียมน้ำยาบ้วนปาก และคอยกระตุ้นให้เด็กป่วยบ้วนปากก่อนและหลังการรับประทานอาหาร

## 3. การจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลงโดยพยาบาล

3.1 การประเมินการรับรสเปลี่ยนแปลง พยาบาลสอบถามเด็กป่วยเกี่ยวกับการรับรสชาติของอาหาร หรือเครื่องดื่ม เมื่อเริ่มทราบว่าเด็กป่วยมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นทุกวัน หรือทุกแหว (Rehwaltdt et al., 2009)

3.2 การให้คำแนะนำวิธีการปฏิบัติตัวแก่เด็กป่วย เพื่อช่วยให้เด็กป่วยรับประทานอาหารได้มากขึ้น ได้แก่ การให้คำแนะนำในเรื่องการรับประทานอาหาร และการให้คำแนะนำเรื่องการรักษาความสะอาดในช่องปาก โดยให้เด็กป่วยรับประทานอาหารที่ละน้อยแต่บ่อยครั้ง ดื่มน้ำมากๆ ก่อนและขณะรับประทานอาหาร ไม่รับประทานอาหาร 1-2 ชั่วโมงก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และให้รับประทานอาหารหลังจากการรักษา 3 ชั่วโมงอมลูกอมไว้ในช่องปาก(Rehwaladt et al., 2009; Sherry, 2002) นอกจากนี้พยาบาลยังให้คำแนะนำในเรื่องการรักษาความสะอาดในช่องปาก โดยให้เด็กป่วยแปรงฟันก่อนและหลังการรับประทานอาหารเมื่อไม่มีข้อห้ามในการแปรงฟันบ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากก่อนและหลังการรับประทานอาหาร (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

3.3 การให้คำแนะนำวิธีการปฏิบัติตัวแก่บิดามารดา เพื่อช่วยให้การรับรสของเด็กป่วยดีขึ้น ได้แก่ ให้คำแนะนำในเรื่องการเตรียมอาหารและเครื่องดื่มน้ำสำหรับเด็กป่วย โดยให้จัดแต่งอาหารให้น้ำรับประทาน (Rehwaladt et al., 2009; Sherry, 2002) จัดเตรียมอาหารอ่อนหรืออาหารเหลวจัดเตรียมอาหารที่มีกลิ่นหอมจัดเตรียมอาหารหรือเครื่องดื่มที่อุ่นให้เด็กป่วยเพิ่มเครื่องปรุงรสในอาหารที่เด็กป่วยรับประทาน จัดหาอมลูกอมให้เด็กป่วยกระตุ้นให้เด็กป่วยรับประทานอาหารที่ละน้อยแต่บ่อยครั้งกระตุ้นให้เด็กป่วยดื่มน้ำมากๆ ก่อนและขณะที่เด็กป่วยรับประทานอาหารให้คำแนะนำในเรื่องการรักษาความสะอาดในช่องปาก โดยให้บิดามารดาจัดเตรียมแปรงสีฟัน พร้อมยาสีฟันและกระตุ้นให้เด็กป่วยแปรงฟันก่อนและหลังการรับประทานอาหาร เมื่อไม่มีข้อห้ามให้แปรงฟันดูแลหรือช่วยเหลือในการเตรียมน้ำยาบ้วนปาก และคอยกระตุ้นให้เด็กป่วยบ้วนปากก่อนและหลังการรับประทานอาหารภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

3.4 การช่วยให้เด็กป่วยรับรสดีขึ้น ได้แก่ การดูแลเรื่องอาหารและเครื่องดื่มสำหรับเด็กป่วย การดูแลเรื่องความสะอาดในช่องปาก และการลดอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด การดูแลเรื่องอาหารและเครื่องดื่มสำหรับเด็กป่วยโดยพยาบาลเป็นผู้ประสานงานกับโภชนากรให้จัดอาหารอ่อนหรืออาหารเหลว เครื่องดื่มที่อุ่นให้เด็กป่วย ไม่จัดอาหารที่มีกลิ่นฉุน จัดอาหารที่มีกลิ่นหอมมาให้ การดูแลเรื่องความสะอาดในช่องปาก โดยการเตรียมอุปกรณ์ในการทำ ความสะอาดช่องปาก ยาสีฟัน และน้ำยาบ้วนปากมาให้ การลดอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด โดยพยาบาลให้ยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียนเพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนหลังได้รับยาเคมีบำบัด หรือให้ยาชาเฉพาะที่เพื่อลดการปวดแผลในปาก ตามแผนการรักษาของแพทย์ (ภาวิณี โอภาสศิริกุล, 2546)

จากผลการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ว่าเมื่อมีการรับรสเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลงโดยขอความช่วยเหลือจากผู้อื่น และจัดการกับอาการด้วยตัวเองเพื่อให้การรับรสดีขึ้น นอกจากนี้เด็กป่วยยังได้รับความช่วยเหลือจากบิดามารดาในการดูแลเรื่องอาหารและเครื่องดื่ม และดูแลเรื่องความสะอาดในช่องปากเพื่อให้การรับรสของเด็กป่วยดีขึ้น ส่วนพยาบาลได้ให้การช่วยเหลือเด็กป่วยในเรื่อง การประเมินอาการรับรสเปลี่ยนแปลง การให้คำแนะนำ

ในการปฏิบัติตัวแก่เด็ก และบิดามารดาเมื่อเด็กเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลง และการทำกิจกรรมต่างๆ เพื่อให้การรับรสของเด็กป่วยดีขึ้น

### **การประเมินกลวิธีการจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลง (Assessment of Taste Change Management Strategies)**

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบเครื่องมือการประเมินกลวิธีการจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลง ในเด็กป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยจึงจะสร้างขึ้นจากกรอบแนวคิดการจัดการกับอาการของคอคัด และคณะ (Dodd et al., 2001) ร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับกลวิธีการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็ก และผู้ใหญ่โรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

#### **ผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง**

ผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ตามแนวคิดการจัดการกับอาการของคอคัดและคณะ (Dodd et al., 2001) หมายถึงความคิดความเข้าใจเกี่ยวกับความสามารถในการรับรสชาติของอาหาร และความสามารถในการรับประทานอาหารและดื่มน้ำของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด หลังจากได้รับการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง

ผลการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับผลลัพธ์ของการจัดการรับรสเปลี่ยนแปลงของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบเพียงผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่เกี่ยวกับผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง ในเรื่องสภาวะอาการ คือความสามารถในการรับรสชาติของอาหาร และความสามารถในการทำหน้าที่ของร่างกาย คือ ความสามารถในการรับประทานอาหารและดื่มน้ำ ของเรชวอลต์ และคณะ (Rehwaltdt et al., 2009) ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลของกลวิธีการดูแลตนเองเพื่อจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยโรคมะเร็งผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีการการรับรสเปลี่ยนแปลง จำนวน 42 ราย ก่อนและหลังให้คำแนะนำเกี่ยวกับกลวิธีการดูแลตนเองเพื่อจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง ผลการศึกษาพบว่า หลังจากให้คำแนะนำผู้ป่วยมีการดูแลตนเองเพื่อจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงเพิ่มมากขึ้น ผลลัพธ์ของกลวิธีการดูแลตนเองเพื่อจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง พบว่าทำให้ผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่รับรสชาติของอาหารและเครื่องดื่มได้ดีขึ้น และมีรับประทานอาหารและดื่มน้ำได้มากขึ้น

ดังนั้นจะเห็นว่าการทบทวนวรรณกรรมไม่มีผลการศึกษาผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในด้านสภาวะอาการ คือ ผู้ป่วยมีการรับรสชาติของอาหารและเครื่องดื่มได้ดีขึ้น ในด้านความสามารถในการทำหน้าที่ของร่างกาย คือ ทำให้ผู้ป่วย

รับประทานอาหารและน้ำได้มากขึ้นจากความรู้ดังกล่าวสามารถใช้เป็นแนวทางในการศึกษาผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในด้านสถานะอาการ และความสามารถในการทำหน้าที่ของร่างกายได้

#### **การประเมินผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง(Assessment of Taste Change Management Outcomes)**

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบเครื่องมือในการประเมินผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยจึงจะสร้างขึ้นจากกรอบแนวคิดการจัดการกับอาการของดอดด์และคณะ (Dodd et al., 2001) ร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง

#### **กรอบแนวคิดในการทำวิจัย**

ในการศึกษาการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งนี้ ผู้วิจัยใช้แนวคิดการจัดการกับอาการของดอดด์ และคณะ (Dodd et al., 2001) และแนวคิดการรับรสเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งของวิกแฮมและคณะ (Wickham et al., 1999) ร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเป็นกรอบในการศึกษา กล่าวคือ ประสพการณ์การมีอาการรับรสเปลี่ยนแปลงในเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นความคิดความเข้าใจถึงการเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงของเด็กป่วย โดยเด็กป่วยรับรู้การเกิดการรับรสเปลี่ยนแปลงจากการสังเกตถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น ในการรับรสชาติของอาหารที่รับประทานหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด เด็กป่วยประเมินผลการรับรสเปลี่ยนแปลงโดยการพิจารณาหรือตัดสินใจถึงความรุนแรง ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ ช่วงเวลาที่เกิดอาการ และผลกระทบของการรับรสเปลี่ยนแปลง และเด็กป่วยตอบสนองต่อการรับรสเปลี่ยนแปลง โดยมีการเปลี่ยนแปลงด้านร่างกาย จิตใจอารมณ์และพฤติกรรมเมื่อมีการรับรสเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น กลวิธีการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเพื่อให้เด็กป่วยรับรสได้ดีขึ้นตามความคิดความเข้าใจของเด็กป่วย ในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย วิธีการจัดการกับอาการโดยเด็กป่วย วิธีการจัดการกับอาการโดยบิดามารดา และวิธีการจัดการกับอาการโดยพยาบาล และผลลัพธ์ของการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง ในการศึกษาครั้งนี้คือ ความคิดความเข้าใจของเด็กป่วยถึงความสามารถในการรับรสชาติของอาหาร และความสามารถในการรับประทานอาหารและน้ำของเด็กป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด หลังจากการจัดการกับการรับรสเปลี่ยนแปลง