ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

Factors Associated with Cognitive Function in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Literature Review

กฤษดา ศรีสุวรรณ พย.บ. (Kritsada Srisuwan, B.N.S.)[1]
ชนกพร จิตปัญญา Ph.D. (Chanokporn Jitpanya, Ph.D.)[2]
ศิริพันธุ์ สาสัตย์ Ph.D. (Siriphan Sasat, Ph.D.)[2]

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเกี่ยวกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด กลุ่มตัวอย่างคืองานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด ที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ในสื่ออิเลกทรอนิกส์ ห้องสมุด และฐานข้อมูลต่างๆ ในต่างประเทศ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995 – 2011 จำนวน 17 เรื่อง เครื่องมือที่ใช้เก็บรวบรวมข้อมูลเป็นแบบสรุปงานวิจัยที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรม

ผลการสังเคราะห์งานวิจัย สรุปได้ว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด ได้แก่ อายุ สูตรของเคมีบำบัด ระยะเวลาการได้รับเคมีบำบัด ภาวะโลหิตจาง โรคร่วม ความเหนื่อยล้า และภาวะวิตกกังวล ผลการวิจัยนี้สามารถนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษา พัฒนางานวิจัยทางการพยาบาลและการพยาบาล เพื่อป้องกันลดโอกาสและความรุนแรงของการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด จัดการกับอุปสรรคในการฟื้นฟูผู้ป่วย จัดระบบบริการในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดรวมทั้งให้ความรู้การสร้างเสริมสุขภาพแก่ผู้ป่วย

คำสำคัญ : มะเร็งเต้านม การทำหน้าที่ด้านการรู้คิด เคมีบำบัด การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

Abstract

Cognitive function is a significant factor in breast cancer patients. Especially, incidence rates of cognitive dysfunctions in patients with breast cancer are more than 75%. Cognitive dysfunctions in patients lead to poor quality of life. This study was a systematic review and the purpose of this study was to examine studies that focused on cognitive functions, and factors associated with breast cancer patients. The samples were Seven-teen studies of published research from electronic media, libraries, and databases in western literature during 1995 to 2011. Data and characteristics of the studies were collected by an instrument developed based on a literature review.

[1] นักศึกษาปริญญาโท คณะพยาบาลศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
[2] ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะพยาบาลศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Results of the study yielded factors related to cognitive functions which were age, chemotherapy agents, dose and duration of treatment, anemia, comorbidity, fatigue and anxiety. Recommendation: The result of this study can be used as an evidenced base to improve nursing care and nursing research regarding cognitive functions in breast cancer patients.

Keywords : breast cancer, cognitive functions, chemotherapy, systematic literature review

บทนำ

ปัจจุบันการรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้น แต่ผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดมักพบปัญหาการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด (Schagen et al, 2001, 2002, 2006; O'Shaughnessy, 2003; Lee & Levine, 2003; Jansen et al., 2005) ร้อยละ 35-80 ของผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดจะมีการพร่องของการรู้คิดอย่างน้อยที่สุด 1 ด้าน เช่น ด้านความจำ สมาธิ ความสนใจ รวมทั้งความสามารถในการใช้ภาษาและการสื่อสาร ความพร่องของการรู้คิดพบได้ตั้งแต่ 1.9 ปี ถึง 10 ปี (Wefel et al., 2004; Schagen et al.,1999) Ahles & Saykin (2002) ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด cycle แรก พบว่าภายหลังการได้รับเคมีบำบัด ผู้ป่วยมีความบกพร่องของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดที่เห็นได้ชัดคือความจำ การสื่อสาร การพูด นอกจากนี้ Brezden et al. (2000) พบว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดมีการพร่องลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในด้านความจำ ความสามารถในการใช้ภาษา ทักษะใช้เหตุผล และการตัดสินใจ

การทำหน้าที่ด้านการรู้คิดเป็นการทำหน้าที่ของสมองระดับสูงที่ครอบคลุมการใช้เหตุผลการตัดสินใจ ความสนใจ สมาธิ ความฉลาด ความจำ การระลึกได้ ความสามารถทางด้านจิตประสาท ความคิดรวบยอด การใช้ภาษา และการเรียนรู้ (Jansen et al., 2005) ความผิดปกติของหน้าที่การรู้คิดมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง (Hess & Insel, 2007) Mehnert et al. (2007) พบว่าการพร่องของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัดที่ลดลง ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดเกิดความพร่องของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดส่งผลให้มีข้อจำกัดในความสามารถในการทำกิจกรรมต่างๆ ในแต่ละวันหรือการทำงานจำเป็นต้องพึ่งพาหรือได้รับความช่วยเหลือจากสมาชิกในครอบครัวในการทำกิจกรรมบางอย่าง เช่น การจัดเตรียมอาหารให้ การอาบน้ำ ซึ่งผู้ป่วยจะต้องมีการปรับรูปแบบการดำเนินชีวิต ต้องพึ่งพาผู้อื่นซึ่งมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (Von et al., 2009)

พยาบาลเป็นผู้ที่อยู่ใกล้ชิดผู้ป่วย จำเป็นต้องมีความรู้ความสามารถในการประเมินการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับปัญหา ความรุนแรงและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการพร่องการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในผู้ป่วยแต่ละราย วางแผนการพยาบาลได้เหมาะสม ลดปัจจัยต่างๆ ที่เป็นสิ่งกระตุ้นให้เกิดการพร่องการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด ติดตามเฝ้าระวังผลข้างเคียงการให้ยาร่วมบางชนิด ส่งเสริมกิจกรรมที่ช่วยป้องกันการเกิดการพร่องการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด รวมทั้งการให้คำแนะนำช่วยเหลือครอบครัวในการมีส่วนร่วมดูแลช่วยเหลือผู้ป่วย สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในผู้ป่วยมะเร็งมาก่อน

จากเหตุผลดังกล่าว ผู้วิจัยจึงมีความสนใจนำงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัดมาสังเคราะห์อย่างเป็นระบบ เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็นประโยชน์ในการหาแนวทางการป้องกัน ลดความรุนแรงของการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อสรุปองค์ความรู้ของการศึกษาเกี่ยวกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด



วิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา คือ รายงานวิจัยต่างประเทศที่ศึกษาการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัดที่เป็นภาษาอังกฤษ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995-2011 โดยสืบค้นรายงานการวิจัยดังนี้

1. กำหนดคำสำคัญ (Keywords) ประกอบด้วย มะเร็งเต้านม (breast cancer) การทำหน้าที่ด้านการรู้คิด (cognitive function) เคมีบำบัด (chemotherapy) ความเหนื่อยล้า (fatigue) ภาวะวิตกกังวล (anxiety)

2. กำหนดแหล่งสืบค้นข้อมูล ได้แก่ ห้องสมุดของสถาบันการศึกษาในระดับอุดมศึกษา หรือการตีพิมพ์ในวารสารต่างๆ ระบบฐานข้อมูลจากคอมพิวเตอร์ คือ CINAHL, EBSCO A- to-Z, Pub Med, ProQuest Dissertation and Thesis และ Science Direct

3. สกัดข้อมูลโดยการอ่าน และคัดเลือกเนื้อหาที่ตรงประเด็นที่ต้องการศึกษา มาสังเคราะห์ จัดระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ ตามเกณฑ์ของของสเตทเลอร์ (Stetler, 1998)

4. สังเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ของรายงานการวิจัย และนำผลการวิเคราะห์สรุปบรรยายเชิงเนื้อหา

5. เสนอผลการทบทวนวรรณกรรม โดยการอภิปรายผล ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะ แนวทางในการทำวิจัยต่อไป

เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล คือ แบบสรุปคุณลักษณะงานวิจัยที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น ประกอบไปด้วย ชื่อผู้แต่ง รูปแบบการวิจัย กรอบแนวคิด กลุ่มตัวอย่าง ปัจจัยที่ทำการศึกษา เครื่องมือที่ใช้วัด ผลการวิจัย ระดับข้อมูล หน่วยงานที่ทำการศึกษา ปีที่ตีพิมพ์ และการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด

ผลการศึกษา

1. ผลการสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด และคัดเลือกเนื้อหาที่ตรงกับประเด็นที่ต้องการศึกษามาสังเคราะห์ จำนวน 17 เรื่อง ประเมินความน่าเชื่อถือตามเกณฑ์ของสเตทเลอร์ (Stetler, 1998) ซึ่ง แบ่งเป็น 6 ระดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การประเมินระดับความน่าเชื่อถือของงานวิจัยตามเกณฑ์ของสเตทเลอร์ (Stetler, 1998)

ระดับงานวิจัย	ลักษณะหลักฐานเชิงประจักษ์	จำนวน (เรื่อง)
ระดับ 1	การสังเคราะห์ความรู้เชิงอภิมาน จากงานวิจัยแบบทดลองเชิงสุ่มทางคลินิก	7
ระดับ 2	การวิจัยเชิงทดลอง หรือการทดลองเชิงสุ่มทางคลินิก	2
ระดับ 3	การวิจัยเชิงทดลองที่ไม่มีการสุ่มทางคลินิก การทดลองในกลุ่มเดียวแบบวัดผลก่อน-หลัง การวิเคราะห์ผลแต่ละช่วงเวลาหรือ การวิจัยแบบไม่ทดลองชนิดมีกลุ่มเปรียบเทียบ	4
ระดับ 4	การวิจัยแบบไม่ทดลองทั้งในเชิงพรรณนาแบบหาความสัมพันธ์ การวิจัยเชิงคุณภาพหรือการรายงานกรณีศึกษา	3
ระดับ 5	การวิจัยแบบประเมินผลโครงการ การใช้ผลการวิจัยหรือแนวทางปฏิบัติ	1
ระดับ 6	การพัฒนาคุณภาพ หรือรายงานผู้ป่วยข้อเสนอแนะหรือความเห็นจากคณะกรรมการที่มีความเชี่ยวชาญในเรื่องนั้นๆ	0

2. จากการทบทวนรายงานการวิจัย พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด

ผู้แต่ง/ปี	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
Wieneke & Dienst (1995)	N = 28 คน - เป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 1 หรือ 2 - อายุ 18-55 ปี -ได้รับเคมีบำบัดสูตร CAF หรือสูตร CMF	1. กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 82 เป็นชนผิวขาว อายุเฉลี่ย 42 ปี ระยะเวลาการได้รับเคมีบำบัดเฉลี่ย 6.7 เดือน 2. สูตรเคมีบำบัดมีความสัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) 3. ระยะเวลาในการได้รับเคมีบำบัดมีความสัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) 4. ภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์ระดับต่ำกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด $r = 0.30$ ($p<0.05$)
van Dam et al. (1998)	N = 104 คน - เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 3 หรือ 4 - ได้รับเคมีบำบัดสูตรขนาดสูง (36 คน) - ได้รับเคมีบำบัดสูตรขนาดมาตรฐาน (34 คน) - ที่เหลือเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 ไม่ได้รับเคมีบำบัด	1. กลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรขนาดสูงมีความเสี่ยงต่อการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดขนาดมาตรฐาน 3.5 เท่า 2. กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรขนาดสูงมีความเสี่ยงต่อการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดมากถึง 8.2 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด
Brezden et al. (2000)	N = 107 - อายุ 25-70 ปี - แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 และ 2 ที่ได้รับเคมีบำบัด สูตรมาตรฐาน (31 คน) - ได้รับเคมีบำบัดครบแล้วอย่างน้อย 1 ปี (40 คน) - กลุ่มควบคุมมีสุขภาพดี (36 คน)	อายุเฉลี่ยของประชากรทั้ง 3 กลุ่ม 45.5 ปี กลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดมีการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในระดับปานกลาง หรือระดับรุนแรง มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p <.002$)
Ahles & Saykin (2002)	ทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ ในผู้รอดชีวิตมะเร็งเต้านมมากกว่า 2 ปีภายหลังการได้รับเคมีบำบัด	ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดได้แก่อายุ ระดับการศึกษา และสติปัญญา ภาวะวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้า ความเหนื่อยล้า พันธุกรรม ภาวะหมดประจำเดือน และผลกระทบของฮอร์โมน เช่น tamoxifen

ตารางที่ 2 (ต่อ) งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด

ผู้แต่ง/ปี	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
Schagen, Muller, Boogerd, & van Dam (2002)	N= 143 โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรขนาดสูง 34 คน กลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน CEF 36 คน CMF 39 คน และกลุ่มควบคุมเป็นกลุ่มที่มีสุขภาพดี 34 คน	- กลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด มีการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเคมีบำบัด - กลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรขนาดสูงมีการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสูตรมาตรฐาน - ไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้ากับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด เนื่องจากระยะเวลาในการประเมินภายหลังการรักษาครบแล้ว 2- 4 ปี ซึ่งภาวะวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้า มักเกิดขึ้นในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและการเริ่มรับการรักษา
O'Shaughnessy (2003)	review literature สืบค้นวรรณกรรมวารสารทางคลินิกที่ได้รับการตีพิมพ์ 5 เรื่อง	ความรุนแรงของการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด ขึ้นอยู่กับ 1. อายุ ระดับการศึกษาและการหมดประจำเดือนรวมทั้งความก้าวหน้าของโรค 2. เคมีบำบัดสูตรขนาดสูงมีความเสี่ยงในการเกิดการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดระดับรุนแรง เนื่องจากยามีความสามารถในการข้ามผ่าน blood brain barrier เกิดพิษต่อระบบประสาทได้มาก 3. ภาวะโลหิตจางมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด 4. การขาดฮอร์โมน Estrogen ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการจำ เรียนรู้ และการป้องกันภาวะสมองขาดเลือด 5. ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ การติดเชื้อ มีไข้ รักษาร่วม (ยาที่ใช้รักษาร่วม เช่นยาบรรเทาปวด ยาบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน ยาต้านภาวะซึมเศร้า) 6. ภาวะซึมเศร้า ภาวะวิตกกังวล
Tchen et al. (2003)	N= 210 คน โดยศึกษาที่แผนกผู้ป่วยนอก โดยแบ่งเป็น - กลุ่มทดลอง (110 คน) ได้รับเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานที่นิยมใช้รักษามะเร็งเต้านม อย่างน้อย 3 course ก่อนการประเมินครั้งแรก และประเมินระหว่าง 2 และ 6 สัปดาห์หลังจาก dose ที่ผ่านมา - กลุ่มควบคุม (100 คน) มีสุขภาพดี ประจำเดือนครั้งสุดท้าย 3-12 เดือน หรือหมดประจำเดือนไม่เกิน12 เดือน	อุบัติการณ์การลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของกลุ่มตัวอย่าง ส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลางหรือระดับรุนแรง 1. กลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดมีการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p< 0.05$) 2. การทำหน้าที่ด้านการรู้คิดมีความสัมพันธ์กับความเหนื่อยล้า ภาวะหมดประจำเดือน และคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ($p< 0.0001$)

ตารางที่ 2 (ต่อ) งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด

ผู้แต่ง/ปี	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
Wefel, Kayl & Meyers (2004)	การทบทวนความรู้เกี่ยวกับผลของการรักษามะเร็งกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด (Mini-review) จากบทความ และงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับผลของเคมีบำบัดที่มีต่อการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด	1. การได้รับรังสีรักษามีผลกระทบโดยตรงต่อ white matter และหลอดเลือดสมอง คือ รบกวนกระบวนการ demyelination และทำลายหลอดเลือดสมอง ผลของการได้รับรังสีรักษาเร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับการรักษาร่วมคือ corticosteroid มีการศึกษาพบว่า ร้อยละ80 ของผู้ป่วยมีการลดลงของความจำ 2. การได้รับเคมีบำบัดมีผลต่อระบบประสาทสมอง ส่วนใหญ่ร้อยละ 70-80 มีความผิดปกติด้านความจำ ร้อยละ 38 มีความยากลำบากในการบริหารหน้าที่การตัดสินใจ และร้อยละ 33 มีการพร่องของความสามารถในการเคลื่อนไหว 3. Bioimmunotherapy : ปฏิกิริยาการตอบสนองการอักเสบ การได้รับการรักษาด้วย Cytokine ร้อยละ 50 มีการพร่องลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด รวมทั้งมีภาวะซึมเศร้าและวิตกกังวล ผลการศึกษา ซึ่งอาการเหล่านี้มักเกิดขึ้น 2 สัปดาห์แรกของการรักษา 4. การได้รับฮอร์โมนรักษา : การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนในผู้หญิงส่งผลให้เกิดการพร่องลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด ในด้านความจำ การบริหารหน้าที่การตัดสินใจ
Jacobsen et al. (2004)	N=77 คน ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมภายหลัง 4 ปี หลังจากที่ได้รับเคมีบำบัดครบ	การเปลี่ยนแปลงของระดับฮีโมโกลบิน มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของความเหนื่อยล้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)
Cimprich, So, Ronis & Trask (2005)	- ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ ซึ่งเป็นมะเร็งระยะที่ 1 หรือ 2 โดยศึกษาในโรงพยาบาลระดับมหาวิทยาลัย - กลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 27 - 86 ปี - N =184 คน	1. อายุ มีความสัมพันธ์กับความสามารถในด้านสมาธิ ความสนใจ และความจำ ระดับปานกลางอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) กลุ่มอายุน้อยกว่ามีความสามารถในการรับรู้ ประสิทธิภาพของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดมากกว่ากลุ่มอายุมาก 2. ภาวะหมดประจำเดือนมีความสัมพันธ์กับความสามารถด้านการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด โดยผู้ที่หมดประจำเดือนมีความสามารถในการมีสมาธิความสนใจ ความจำน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่หมดประจำเดือนอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) 3. ระดับการศึกษามีความสัมพันธ์กับความสามารถด้านการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในระดับต่ำ โดยค่าความสัมพันธ์อยู่ระหว่าง 0.18 - 0.29 ($p<0.001$) 4. ผู้ที่มีปัญหาสุขภาพเรื้อรังมีคะแนนการรู้คิดระดับต่ำ และมีอาการรบกวนต่างๆ โดยร้อยละ 91 มีอาการรบกวนด้านอารมณ์ ร้อยละ 76 มีอาการนอนไม่หลับ และ ร้อยละ 75 มี อาการเหนื่อยล้า ซึ่งมีความสัมพันธ์ระดับสูงกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด

ตารางที่ 2 (ต่อ) งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด

ผู้แต่ง/ปี	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
Jansen et al. (2005)	สืบค้นจากฐานข้อมูลการตีพิมพ์บทความวิจัย ทบทวนบทความ และหนังสือตำรา	เคมีบำบัดทำให้เกิดการพร่องของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด โดยเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการผ่านเข้าสู่ระบบเลือดไปเลี้ยงสมองของยาเคมี 1. ภาวะโลหิตจางเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการพร่องการรู้คิด 2. การได้รับเคมีบำบัดมีผลต่อการขาดประจำเดือนในเพศหญิงเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเอสโตรเจน และพบว่าภายหลังการได้รับเคมีบำบัด 6-12 เดือน มักมีการขาดประจำเดือนและลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด 3. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องอื่นๆ ได้แก่ อายุ ระดับการศึกษา ระดับสติปัญญา การได้รับบาดเจ็บที่สมอง ภาวะเครียด ภาวะวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า และความเหนื่อยล้า โรคร่วมและการรักษา
Hess & Insel (2007)	N=70 (เอกสารฉบับเต็ม) ประกอบด้วยบทความวิจัยการทดลอง 34 เรื่อง บทความ 22 เรื่อง Meta analysis 2 เรื่อง บทความศึกษาระยะสั้น 12 เรื่อง	ปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดได้แก่ - ปัจจัยด้านร่างกายซึ่งเป็นผลมาจากการรักษา ได้แก่ การได้รับเคมีบำบัด รังสีรักษา สูตรเคมีบำบัดและระยะเวลาการได้รับเคมีบำบัด ยาที่ได้รับรักษาร่วม ภาวะโลหิตจาง - ปัจจัยด้านจิตสังคม ซึ่งเป็นผลมาจากการวินิจฉัยโรคได้แก่ ภาวะเครียด ภาวะซึมเศร้า ภาวะวิตกกังวล - ปัจจัยโดยตรง ได้แก่ อายุ ระดับการศึกษา สติปัญญา ความผิดปกติทางจิต
Vardy & Tannock (2007)	เป็นการทบทวนวรรณกรรม	ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการทำหน้าที่การรู้คิด ได้แก่ 1. ความเข้มของยาเคมีบำบัดและระยะเวลาในการได้รับยา ปริมาณยาเคมีบำบัดที่ใช้ และระยะเวลาที่ให้ยา จำนวนรอบของเคมีบำบัดมีอิทธิพลต่อการลดลงและความรุนแรงของการรู้คิด 2. ยาเคมีบำบัด สูตรยาเคมีบำบัดที่มีอิทธิพลต่อการรู้คิด ยาเคมีบางตัวเกิดพิษต่อระบบประสาท สูตรยาที่อาจมีผลต่อการรู้คิด ได้แก่ สูตร CMF เนื่องจากมีส่วนผสมของ anthracycline 3. ความเหนื่อยล้า เป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด และเป็นสิ่งรบกวนการทำหน้าที่ของผู้ป่วย ซึ่งความเหนื่อยล้าในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดแตกต่างจากความเหนื่อยล้าทั่วไป อาจเป็นผลมาจาก ภาวะโลหิตจาง การนอนไม่หลับ ($p < 0.01$) 4. ภาวะวิตกกังวล เกิดขึ้นตั้งแต่ เมื่อได้รับทราบการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง ผู้ป่วยมักมีความวิตกกังวล เกี่ยวกับโรค ความรุนแรงของโรค การรักษาซึ่งต้องมีการปรับเปลี่ยนแบบแผนการดำเนินชีวิต ความวิตกกังวลระดับสูงมีผลให้สมาธิ ความสนใจลดลง

ตารางที่ 2 (ต่อ) งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด

ผู้แต่ง/ปี	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา
Vardy & Tannock (2007)	เป็นการทบทวนวรรณกรรม	5. การรักษาด้วยฮอร์โมน ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับ tamoxifen ภายหลังการรักษาด้วยเคมีบำบัด มีการลดลงของการรู้คิด ในด้านความจำ 6. ยาแก้ปวดชนิด opioids ยาบรรเทาอาการอาเจียน ยากลุ่ม Glucocorticosteroids ลดการไหลเวียนเลือดในสมอง ซึ่งส่งผลต่อการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด 7. โรคร่วม มักเป็นโรคที่เกี่ยวกับการไหลเวียนเลือดเข้มข้น เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจ โรคเบาหวาน ผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นโรคอื่นร่วมด้วยจะมีความสามารถในความสนใจต่ำ
Mehnert et al. (2007)	N=47 - ผู้รอดชีวิตมะเร็งเต้านม - อายุ 18-60 ปี ภายหลังการได้รับเคมีบำบัดขนาดสูง จำนวน 24 คนและได้รับเคมีบำบัดขนาดมาตรฐาน 23 คน	1. ผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดร้อยละ 82 มีการรู้คิดลดลง 2. ผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรขนาดสูง มีความเหนื่อยล้าอย่างมีนัยสำคัญ ($p<.05$) 3. ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด มีความเหนื่อยล้า และมีคุณภาพชีวิตระดับต่ำในช่วงเวลาที่รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นเวลานานถึง 5 ปี
Fardell, Vardy, Johnston & Winocur (2011)	ทบทวนวรรณกรรมในผู้รอดชีวิตมะเร็งเต้านม	ปัจจัยทำนายการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด 1. Hemoglobin level มีความสัมพันธ์ทางบวกกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดอย่างมีนัยสำคัญ ($p<.05$) 2. ภาวะวิตกกังวล และภาวะเครียด มีความสัมพันธ์ทางบวกกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด ยิ่งมีภาวะวิตกกังวล เครียดมากจะยิ่งส่งผลให้เกิดการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด มากยิ่งขึ้น 3. การได้รับสูตรเคมีบำบัดขนาดสูงส่งผลให้เกิดการลดลงของการรู้คิดมากกว่าการได้รับเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน 4. ระยะเวลาการได้รับเคมีบำบัดเป็นเวลานาน (long courses) สูตรของยาเคมีบำบัด (โดยเฉพาะสูตร CMF ซึ่งมียา MTX เป็นส่วนประกอบ ซึ่งยา MTX ส่งผลให้เกิดพิษต่อระบบประสาทได้) และการได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน จะส่งผลให้เกิดการลดลงของการรู้คิดมากขึ้น 5. ลักษณะส่วนบุคคล ได้แก่ อายุ ผู้ที่มีอายุมากกว่าจะมีความสามารถในการรู้คิด การจดจำน้อยกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อย

อภิปรายผล

จากการทบทวนวรรณกรรม หลักฐานเชิงประจักษ์ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัดจำนวน 17 เรื่อง แสดงให้เห็นว่ามีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด ดังต่อไปนี้

1. อายุ มีความสัมพันธ์ทางลบกับการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ได้รับเคมีบำบัด พบว่าในกลุ่มที่อายุมากมีการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดในส่วนของสมาธิและความสนใจ ความจำระยะสั้นลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า (Cimprich et al., 2005)

2. สูตรของเคมีบำบัด พบว่าเคมีบำบัดที่มีสูตรความเข้มข้นสูง(Cyclophosphamide, Thiotepa, Carboplastin: CTC) เป็นสาเหตุทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาท (Saykin et al., 2003) ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร CTC มีการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด โดยเฉพาะความจำระยะสั้น การใช้เหตุผลตัดสินใจ และการใช้ภาษามากกว่าผู้ที่ได้รับยาสูตร Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil (CMF); Cyclophosphamide, Adriamycin (Doxorubicin), 5-Fluorouracil (CAF) และ Cyclophosphamide, Epirubicincin, 5-Fluorouracil (CEF) (Brezden et al., 2000; van Dam et al., 1998) การศึกษา Fardell et al., (2011) ที่สนับสนุนว่า เคมีบำบัดสูตร CMF อาจมีส่วนทำให้เกิดการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด เนื่องจาก Methotrexate เป็นยาที่เกิดพิษต่อระบบประสาท

3. ระยะเวลาการได้รับเคมีบำบัด มีความสัมพันธ์ทางลบกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด โดยพบว่าร้อยละ 85 ของผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดเป็นเวลาระยะเวลานานมากกว่า 2 ปี ทำให้มีการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด เกี่ยวกับความจำและการใช้ภาษา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดในระยะเวลาที่น้อยกว่า (Cull et al., 1996; van Dam et al., 1998; Schagen et al., 2002, 2006, Mehnert et al., 2007; Argyriou, 2011; Ahles et al., (2002) สอดคล้องกับการศึกษาของ Wieneke & Dienst (1995) พบว่า ระยะเวลาการได้รับเคมีบำบัดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด โดย courses เคมีบำบัดที่ยาวนาน จะทำให้มีการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดมากกว่า courses ที่สั้นกว่า

4. ภาวะโลหิตจาง ระดับของฮีโมโกลบิน มีความสัมพันธ์ทางลบกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด (Mancuso et al., 2006) โดยผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำจะสูญเสียความสามารถในการจดจำ การใช้เหตุผลและการตัดสินใจมาก

5. ภาวะโรคร่วม มีความสัมพันธ์ทางลบกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด ซึ่งมักเป็นโรคที่เกี่ยวกับระบบการไหลเวียนเลือด เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจ โรคเบาหวาน และการสูบบุหรี่ (Wefel et al, 2004; Hellwing, 2011) ผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นโรคอื่นร่วมด้วยจะมีความสามารถในความสนใจต่ำ (Von et al., 2009) การได้รับยาบางชนิด เช่น ยาบรรเทาอาการปวด ลดอาเจียน ซึ่งยาเหล่านี้เพิ่มการหลั่ง glucocorticosteroids ซึ่งลดการซึมผ่านเลือดเข้าสู่สมอง ทำให้สมองได้รับเลือดไปเลี้ยงลดลง ส่งผลต่อการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด ยาบางกลุ่มที่มีผลต่อการลดลงของการรู้คิด เช่นยากลุ่ม anticholinergic ซึ่งมีผลต่อความจำ (Hess & Insel, 2007)

6. ความเหนื่อยล้า มีความสัมพันธ์ทางลบกับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด ประมาณร้อยละ 75-90 ของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดตลอดช่วงระยะเวลาของการรักษา จะเกิดความเหนื่อยล้า (Mehnert et al., 2007) แม้ว่าภายหลังจากให้เคมีบำบัดครบ อาการความเหนื่อยล้าก็ยังคงมีอยู่ ซึ่งอาการเหนื่อยล้าเป็นปัญหาที่สำคัญที่ส่งผลต่อการลดลงของการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด (Vardy & Tannock, 2007) โดยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัด ความเหนื่อยล้ามักสัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดด้านความสนใจ ความจำ และการใช้เหตุผลในการตัดสินใจ (Hess & Insel, 2007; Mehnert et al., 2007; Vardy & Tannock, 2007)

7. ภาวะวิตกกังวล มีความสัมพันธ์ทางลบกับการทำหน้าที่ด้านรู้คิด ซึ่งเกิดขึ้นตั้งแต่ เมื่อได้รับทราบการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง ซึ่งเป็นสิ่งที่คุกคามผู้ป่วยทำให้เกิดภาวะเครียด โดยเฉพาะเมื่อทราบว่าจะเริ่มให้การรักษาด้วยเคมีบำบัด (Hess & Insel, 2007; Vardy & Tannock, 2007) ผู้ป่วยมักมีความวิตกกังวลเกี่ยวกับโรค ความรุนแรงของโรค การรักษาซึ่งเป็นการรับรู้เกี่ยวกับอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัด รวมทั้งต้องมีการปรับเปลี่ยนแบบแผนการดำเนินชีวิต ความวิตกกังวลระดับสูงมีผลให้สมาธิ ความสนใจลดลง ความสามารถในการใช้เหตุผลตัดสินใจลดลงไปด้วย (Lezak, 1995; Jansen et al., 2005) ผลของกระบวนการจากภาวะเครียดวิตกกังวล เป็นสาเหตุของการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ให้หลั่งสาร cytokines ซึ่งทำให้ความสามารถในการเรียนรู้ลดลง (Hess & Insel, 2007) เมื่อเกิดความวิตกกังวลเป็นระยะเวลานานทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าตามมา (Schumacher et al., 2002)

ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาที่ผ่านมายังมีข้อจำกัดในเรื่องเครื่องมือ เนื่องจากปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินการทำหน้าที่ด้านการรู้คิด คือ The Self-report Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Function Scale ซึ่งเป็นแบบรายงานตนเองของผู้ป่วยที่ใช้ประเมินหน้าที่การรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาโดยเฉพาะ มีงานวิจัยที่สนับสนุนว่าการใช้แบบประเมินนี้สามารถประเมินผู้ป่วยได้ครอบคลุม ตั้งแต่เริ่มการรักษา จนถึงผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

2. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ด้านการรู้คิดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัดยังมีตัวแปรที่พยาบาลสามารถจัดกระทำกับตัวแปรได้อย่างอิสระ เพื่อลดโอกาสและความรุนแรงของการลดลงของการรู้คิด เช่น แรงสนับสนุนทางสังคม ภาวะโรคร่วมและการรักษา อาจมีผลต่อการรู้คิดของผู้ป่วย และอาการข้างเคียงของยาที่ผู้ป่วยได้รับในการรักษา ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย

รายการอ้างอิง

Ahles, T.A., & Saykin, A. J. (2002). Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. **Clinical Breast Cancer, 3** (Suppl.3), S84-S90.

Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F., & Kalofonos, H. P. (2011). Either called “chemobrain” or “chemofog” the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. **Journal of Pain and Symptom Management, 41**(1), 126-139.

Brezden, C. B., Phillips, K-A., Abdolell, M., Bunston, T., & Tannock, I. F. (2000). Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology, 18**(14), 2695-2701.

Cimprich, B., So, H., Ronis, D. L., & Trask C. (2005). Pre-treatment factors related to cognitive function in women newly diagnosed with breast cancer. **Psycho-Oncology, 14**, 70–78.

Cull, A., Hay, C., Love, S B. Mackie, M. Smets, E., & Stewart, M. (1996). What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problem?. **British Journal of Cancer, 74**, 1674-1679.

Fardell, J. E., Vardy, J., Johnston, I. N., & Winocur, G. (2011). Chemotherapy and cognitive impairment: Treatment options. **Clinical Pharmacology and Therapeutics, 90**(3), 366-376.

Hellwing, J. P. (2011). Smoking and cognitive function. **Nursing for Women’s Health, 15**(1), 19.

Hess, L. M., & Insel, K. C. (2007). Chemotherapy-related change in cognitive function: A conceptual model. **Oncology Nursing Forum, 34**(5), 981-994.

Jacobsen, P. B. et al. (2004). Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. **Journal of Pain and Symptom Management, 28**(1), 7-18.

Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., & Dowling, G., Kramer, J. (2005). Potential mechanisms for chemotherapy-induced impairments in cognitive function. **Oncology Nursing Forum, 32**(6), 1151-1161.

Lee, A. Y., & Levine, M. N. (2003). Venous thromboembolism and cancer : Risks and outcomes. **Circulation, 107**, 17-21.

Lezak, M. D. (1995). **Neuropsychological assessment.** (3Ed.) New York: Oxford University.

Mehnert, A. et al. (2007). The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue & health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. **Patient Education & Counseling, 66**,108-118

O'Shaughnessy, J. (2003). Chemotherapy-related cognitive dysfunction in breast cancer. **Siminars in Oncology Nursing, 19**(4), 17-24.

Saykin, A. J., Ahles, T. A. & McDonald, B. C. (2003). Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, patho-physiological & neuroimaging perspective. **Seminar in Clinical Neuropsychiatry, 8**, 201-216.

Schagen, S. B., van Dam, F. S., Muller, M.J., Boogerd, W., Lindeboom, J., & Burning, P.F. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. **Cancer, 85**, 640-650.

Schagen, S. B., Hamburger, H. L., Muller, M. J., Boogerd, W., & van Dam, F. S. (2001). Neurophysiological evaluation of late-effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. **Journal of Neuro-Oncology, 51**, 159-165.

Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J., & van Dam, F. S. (2002). Late-effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in Breast cancer patients. **Annals of Oncology, 13**, 1387-1397.

Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J., & van Dam, F. S. (2006). Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. **Journal of the National Cancer Institute, 98**(23), 1742-1745.

Schumacher, A,. et al. (2002). Fatigue as an important aspect of quality of life in patients with acute myeloid leukemia**. Leukemia Research, 26**, 355–362.

Stetler, C.B. (1998). Utilization focused intergrative reviews in nursing service. **Appl Nurs Res, 11**(4), 195-206.

Tchen, N. et al. (2003). Cognitive function, fatigue, & menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Journal of Clinical Oncology, 21**(22), 4175-4183.

van Dam, F. S., Schagen S. B., Muller, M. J., Wall, W. B., Fortuyn, M.E., & Rodenhuis S. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. **Journal of the National Cancer Institute, 90**(3), 210-218.

Vardy, J., & Tannock, I. (2007). Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. **Critical Review in Oncology/Hematology, 63**, 183-202.

Von, D., Russell, K. M., Storniolo, A. M., & Carpenter, J. S. (2009). Cognitive dysfunction and its relationship to quality of life in breast cancer survivors. **Oncology Nursing Forum, 36**(3), 326-334.

Wefel, J. S., Kayl, A. E., & Mayers, C. A. (2004). Neuropsychological dysfunction associated with cancer & cancer therapies : A conceptual review of an emerging target. **British Journal of Cancer, 90,** 1691-1696

Wieneke, M. H., & Dienst, E. R. (1995). Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. **Psycho-Oncology, 4**, 61-66.