บทที่ 3
ระเบียบวิธีการวิจัย

1. ประชากรและตัวอย่าง

1.1 ประชากรเป้าหมาย (population) คือประชากรไทยที่รักษาด้วยวิธี chronic hemodialysis

1.2 ประชากรตัวอย่าง (sample) คือประชากรไทยที่รักษาด้วยวิธี chronic hemodialysis ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria) คือผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธี chronic hemodialysis ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป และทำสัปดาห์ละ 2 ครั้ง

1.4 เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออก (exclusion criteria) คือผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธี chronic hemodialysis ที่

ก. ไม่ได้ทำ hemodialysis สัปดาห์ละ 2 ครั้ง

ข. มีภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว

ค. มีไข้หรือภาวะติดเชื้อ

ง. เริ่มรักษาด้วยวิธี chronic hemodialysis น้อยกว่า 1 เดือน

จ. vascular access เป็นชนิด venovenous access

2. การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N = Z_{\alpha}^{2} \times \sigma^{2} / E^{2} = (1.96)^{2} (0.23)^{2} / (0.1)^{2} = 20$$

ดังนั้น ต้องใช้ขนาดตัวอย่างในการศึกษา อย่างน้อย 20 คน

α = 0.05

Z_{α} (two-tailed) = 1.96

σ^{2} = variance of previous data

E = acceptable error

3. วิธีการศึกษา

3.1 บันทึกข้อมูลผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ น้ำหนักและส่วนสูง สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง การตรวจร่างกายทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC, UA, BUN/Cr, Electrolyte, Ca/PO_4, 24 hour creatinine clearance

3.2 บันทึกข้อมูลวิธีการทำ HD ชนิดของ dialyzer เช่น membrane, surface area, in vitro urea clearance; vascular access ชนิด, ตำแหน่ง; dialysate และ blood flow rate; ส่วนประกอบของ dialysis solution เช่น Na, HCO_3, K, Ca; anticoagulant ชนิด,ขนาดที่ใช้

3.3 เครื่องมือ HD ใช้เครื่อง Fresenius 4008 E ซึ่งเป็นระบบ ultrafiltration control ใช้น้ำยา bicarbonate dialysis solution, dialyzer ชนิดและขนาดเช่นเดียวกับที่ใช้อยู่

3.4 วิธีการทำ HD ศึกษาในวันที่ทำ HD ครั้งที่สองของสัปดาห์ ชั่งน้ำหนักก่อนและหลังHD ระยะเวลาการทำ HD เท่ากับ 4-5 ชั่วโมง, dialysate flow rate เท่ากับ 500 หรือ800 ml/min, blood flow rate เท่ากับ 200–450 ml/min fistula needle ขนาด 15 G

3.5 การเจาะเลือดตรวจ BUN เจาะเลือดเพื่อวัด pre dialysis BUN จากปลายสายของ arterial line หลังแทง needle เข้า AV fistula ก่อนเข้าเครื่อง HD หลังการทำ HD ครั้งนี้ และครั้งต่อไป; เจาะเลือดเพื่อวัด BUN ที่เวลา 70 นาที และหลังหยุดทำ dialysis ทันที จาก arterial line port; เจาะเลือดเพื่อวัด equilibrated BUN หลังเสร็จสิ้นการทำ HD 30 นาที การเจาะเลือดแต่ละครั้งจะเก็บไว้ครั้งละ 2 ตัวอย่าง และใช้ค่าเฉลี่ยเป็นตัวแทนของค่า BUN ของการเจาะเลือดครั้งนั้น

3.6 การเก็บ dialysate หลังเริ่มทำ HD dialysate ทั้งหมดที่เกิดขึ้นจะออกทาง dialysate outlet ซึ่งจะต่อลงถังเก็บ 100 ลิตรซึ่งชั่งน้ำหนักไว้แล้ว เมื่อครบแต่ละชั่วโมงจะชั่งน้ำหนักลังเพื่อไว้คำนวณหาน้ำหนักของ dialysate และเทน้ำ dialysate ลงในถังเก็บรวมขนาด 200 ลิตร นอกจากนั้นที่เวลาทุก 1 ชั่วโมงจะเก็บน้ำ dialysate ที่จุดเวลานั้น 10 มิลลิลิตร 2 ตัวอย่างส่งตรวจระดับ urea และเมื่อเสร็จสิ้น HD แล้ว คน dialysate ในถัง 200 ลิตรทั้งหมดให้เข้ากัน สุ่มเก็บตัวอย่าง dialysate 10 มิลลิลิตร 2 ตัวอย่างอีกครั้งเพื่อเป็นตัวแทนของระดับ urea ของน้ำ dialysate ทั้งหมด น้ำหนักของ dialysate ที่เก็บได้จะนำไปคำนวณปริมาตรของ dialysate โดยค่า specific gravity 1.003 ที่ 32 องศาเซลเซียส[34] ค่าเฉลี่ยของตัวอย่าง dialysate 2 ตัวอย่างจะใช้เป็นตัวแทนของ urea ใน dialysate จากการเก็บครั้งนั้น และเพื่อลด bacterial contamination ระหว่างการใช้แต่ละครั้ง จะล้างถัง 100 และ 200 ลิตร ด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ

3.7 การประเมินค่า K in vivo ของ dialyzer โดยเจาะเลือดจาก arterial และ venous port หลังทำ HD 30 นาที แล้วคำนวณจากสูตรซึ่งปรับผลของ water content ที่มีในพลาสมาและเม็ดเลือดแดงดังสมการ 28

3.8 สร้างโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อใช้คำนวณค่า Kt/V ตามวิธีการของ VVDP UKM ชนิด variable V_E โดยโปรแกรมจะทำการคำนวณค่าซ้ำ (numerical iterative solution) เพื่อปรับค่า V_E และ G ภาษาคอมพิวเตอร์ที่ใช้คือ ภาษา C++ สร้างบนโปรแกรม C++ BUILDER for Windows ทำงานบน desktop computer

3.9 การคำนวณค่า eKt/V

3.9.1 Empirical Method

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำนวณ Kt/V(emp) โดยแทนค่า K, t, V โดยตรง ใช้ค่า K จาก in vivo dialyzer urea clearance คำนวณจากสมการ 28 และค่า V จาก anthropometric urea distribution volume จาก BEI-derived formula ดังสมการ 31

3.9.2 ใช้วิธีการของ VVDP UKM

คำนวณค่า V ดังวิธีที่ได้แสดงไว้ในภาคผนวก ก-ค โดยใช้ค่า K_{cu} เท่ากับ 800 ml/min และกำหนดให้ V_I :V_E เท่ากับ 2:1 ค่า K ใช้ค่าจากการคำนวณจากสมการ 28 แล้วจึงนำไปคำนวณค่า Kt/V (DP) โดยใช้ค่า equilibrated BUN (หลัง HD 30 นาที) แทนค่า post dialysis BUN

3.9.3 Single pool UKM โดยใช้สูตร second generation of natural logarithm ของ Daugirdas

คำนวณจากสมการ 33 หาค่า Kt/V(Dau) โดยใช้ค่า immediate post dialysis BUN และหาค่า Kt/V(Dau30) equilibrated BUN (หลัง HD 30 นาที) แทนค่า post dialysis BUN

3.9.4 Modified direct dialysate quantitative (mDDQ)

คำนวณจากสมการ 34-36 หาค่า Kt/V(Dtotal) โดยใช้ค่าปริมาณ urea ที่ถูกขจัดออก (U) จากผลคูณของค่าระดับ urea ที่ได้จากน้ำ dialysate ทั้งหมดกับปริมาตรน้ำ dialysate ทั้งหมด และหาค่า Kt/V(Dspot) โดยการ plot กราฟระหว่างค่าปริมาณ urea ที่ถูกขจัดออกในแต่ละชั่วโมง (Un)(คำนวณจากผลคูณของค่าระดับ urea ที่ได้จากน้ำ dialysate ที่ชั่วโมงนั้นคูณปริมาตรน้ำ dialysate ของชั่วโมงนั้น) กับเวลา จากนั้นหาสมการของเส้นแนวโน้ม (trendlines) ของกราฟโดยวิธีการ exponential estimation ทำให้สามารถหาค่าปริมาณ urea ที่ถูกขจัดออกทั้งหมด (U) จากการ integrate สมการของเส้นแนวโน้มที่ 0 ถึง 5 แล้วนำไปคำนวณค่า Kt/V(Dspot) จากสมการ 34-36 ต่อไป วิธีการคำนวณค่า U ของ Dspot แสดงไว้ในภาคผนวก ง ,ใช้ค่า equilibrated BUN จากตัวอย่างเลือดที่เก็บหลังเสร็จสิ้น HD 30 นาทีในการคำนวณ

3.9.5 Smye method คำนวณค่า C_{eq} จากวิธี Smye method ดังสมการ 37 แล้วจึงนำค่า C_{eq} ไปคำนวณค่า Kt/V(Sm) โดยใช้สูตร second generation of natural logarithm ของ Daugirdas จากสมการ 33

3.9.6 Rate adjustment method คำนวณจากสมการ 38 หาค่า Kt/V(Rate) โดยใช้ค่า Kt/V(Dau) และหาค่า Kt/V(Rate30) โดยใช้ค่า Kt/V(Dau30)

4. การรวบรวมข้อมูล

4.1 บันทึกข้อมูลผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ น้ำหนักและส่วนสูง สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง การตรวจร่างกายทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC, UA, BUN/Cr, Electrolyte, Ca/PO_4, 24 hour urine creatinine clearance

4.2 บันทึกข้อมูลวิธีการทำ HD ชนิดของ dialyzer, vascular access, dialysate และ blood flow rate,ส่วนประกอบของ dialysis solution, anticoagulant

4.3 ค่า BUN ในเลือดที่เวลาต่างๆ และใน dialysate

4.4 ค่า eKt/V ที่คำนวณได้จากวิธีต่างๆ

5. การวิเคราะห์ข้อมูล

5.1 วิธีมาตรฐานที่ใช้สำหรับเปรียบเทียบกับวิธีอื่น คือค่า eKt/V ที่คำนวณจากวิธีการของ modified direct dialysate quantitative โดยใช้ค่า equilibrated BUN จากตัวอย่างเลือดที่เก็บหลังเสร็จสิ้น HD 30 นาที และยังใช้ค่า eKt/V ที่คำนวณจากวิธีการของ VVDP UKM โดยใช้ค่า equilibrated BUN จากตัวอย่างเลือดที่เก็บหลังเสร็จสิ้น HD 30 นาทีเป็นตัวเปรียบเทียบอีกวิธีหนึ่งด้วย

5.2 ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่สร้างขึ้นในการปรับค่าและแทนค่าซ้ำ ๆ เพื่อแก้สมการใน VVDP UKM หาค่า V_E, G โดยกำหนดให้ค่า post dialysis BUN ที่คำนวณได้มีความแตกต่างจากค่า post dialysis BUN ที่วัดได้จริงน้อยกว่าร้อยละ 0.1

5.3 หาสมการของเส้นแนวโน้มของปริมาณยูเรียในน้ำยาไดอะลัยซิสทุก 1 ชั่วโมง เพื่อใช้ในการ integrate หาปริมาณยูเรียที่ออกมากับน้ำยาไดอะลัยซิสทั้งหมด โดยใช้ function ที่มีอยู่ในโปรแกรม Microsoft Excel

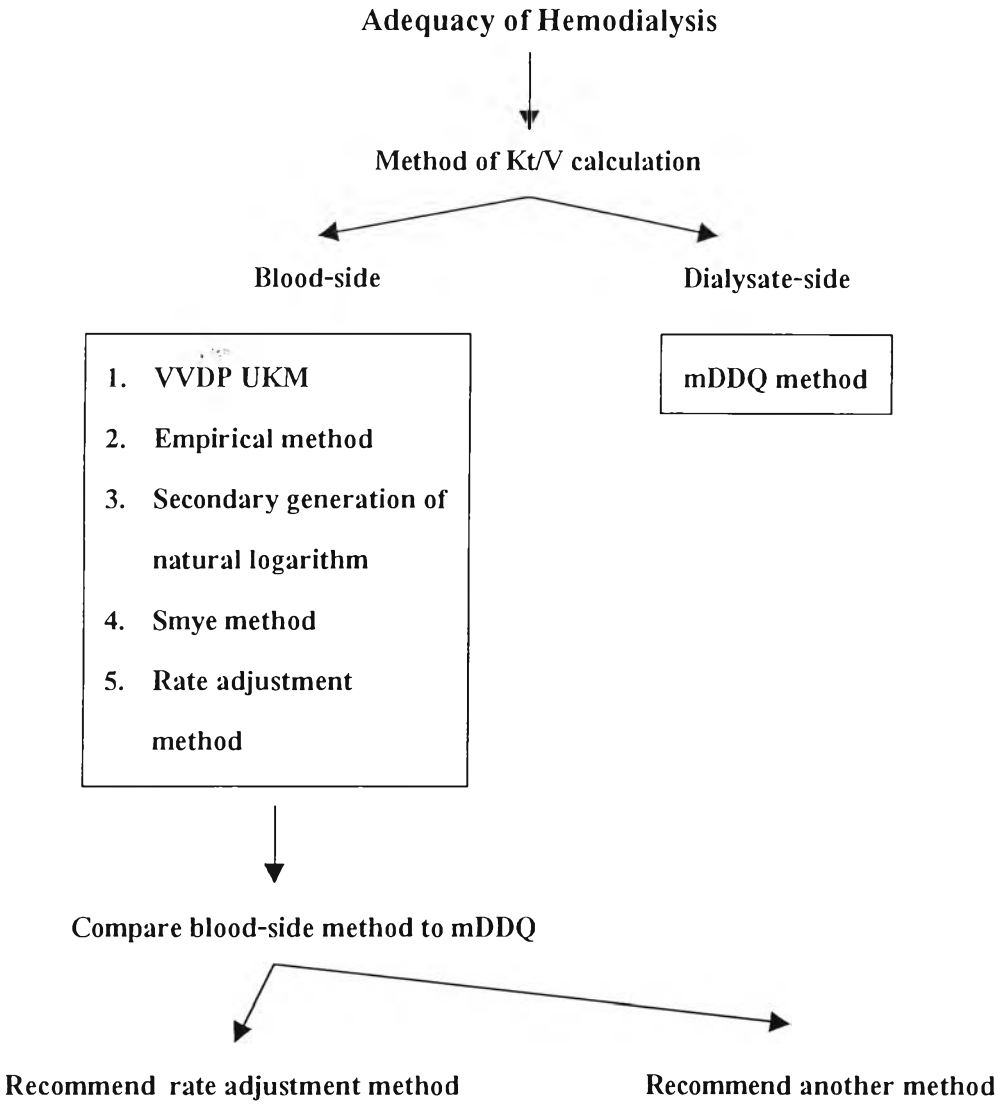
5.4 เปรียบเทียบความสัมพันธ์ของค่า eKt/V ที่คำนวณจากวิธีต่าง ๆ กับวิธี modified direct dialysate quantitative โดยใช้ค่าสถิติ Pearson correlation coefficient คำนวณจากโปรแกรม SPSS 7.5 for Windows

ใช้ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ได้สรุปแนวทางการวิจัยดังในภาพที่ 3.1

6. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

การวิจัยนี้ชอบด้วยจริยธรรม มนุษยธรรม และไม่เป็นการกระทำที่ผิดกฎหมาย เพราะเป็นการศึกษาผู้ป่วย chronic hemodialysis ซึ่งจำเป็นต้องตรวจวัดค่า Kt/V เป็นประจำทุกเดือนอยู่แล้ว การตรวจตัวอย่างเลือดเพื่อวัดระดับ BUN ใช้เลือดปริมาณไม่มากไม่ทำให้ผู้ป่วยซีดลง ส่วนการตรวจน้ำยา dialysate ไม่มีอันตรายต่อผู้ป่วยเพราะเป็นส่วนที่จะปล่อยทิ้งอยู่แล้ว รวมทั้งผู้วิจัยยังได้ทำใบแสดงความยินยอม (Informed consent) ให้ผู้ป่วยได้เข้าใจถึงข้อดีและข้อเสียก่อนการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย นอกจากนี้การศึกษานี้ได้ผ่านการตรวจสอบทางจริยธรรมเป็นที่เรียบร้อยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของคณะแพทย์ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 3.1 สรุปแนวทางการวิจัย