

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

Experimental research

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย คือ ประชากรไทยที่ป่วยเป็นโรคไตวายเรื้อรัง ที่ยังไม่ได้เข้ารับการล้างไตอย่างถาวร

ประชากรตัวอย่าง คือ ประชากรข้างต้น ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลตำรวจ

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป

การคัดเลือกผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป เพื่อต้องการศึกษาในผู้ใหญ่ ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยเด็ก นอกจากนี้สาเหตุต่าง ๆ ของโรคไตวายเรื้อรัง และธรรมชาติของโรคก็也将มีความแตกต่างกัน

2. ระดับครีเอตินินในเลือดมีค่าระหว่าง 3-8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ระดับครีเอตินินในเลือดมีค่าระหว่าง 3-8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เป็นระดับที่มีความเหมาะสมในการทำการศึกษามากที่สุด เนื่องจากระดับครีเอตินินในเลือดที่มีค่าน้อยกว่า 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มที่มีผลของความผิดปกติของโรคไตวายเล็กน้อยอาจมีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันไม่มาก สำหรับระดับครีเอตินินในเลือดที่มีค่ามากกว่า 8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จะเป็นกลุ่มที่มีความผิดปกติของโรคไตวายมากเกินไปซึ่งจะทำให้มีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันสูงมากขึ้นตามความรุนแรงของโรคด้วย และโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีความจำเป็นต้องเข้ารับการล้างไตในเวลาไม่นานก็จะมากขึ้นจนอาจทำให้ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษาไป

3. ระดับอัลบูมินในเลือดมีค่าตั้งแต่ 3.5 กรัม/เดซิลิตร ขึ้นไป

ระดับอัลบูมินในเลือดเป็นดัชนีหนึ่งที่บ่งบอกถึงภาวะโภชนาการของผู้ป่วย เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าภาวะทุพโภชนาการจะมีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรค จึงมีความจำเป็นต้องคัดเลือกผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการที่ดีพอสมควร

4. ผลการตรวจ HBsAg, AntiHBsAb, และ AntiHBcAb ในเลือดเป็นลบ

การศึกษานี้ต้องส่งตรวจหา AntiHBcAb ในเลือดด้วย เนื่องจากถ้าผลของ AntiHBcAb เป็นบวกอาจหมายถึง window period ของการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน , หลังจากการติดเชื้อแบบเฉียบพลันมา

นานหลายปีแล้ว AntiHBs ลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้ หรือเป็นการติดเชื้อเรื้อรังมานานหลายปี แต่ระดับ HBsAg ลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้ ซึ่งกรณีต่าง ๆ ดังกล่าวนี้อาจจะมีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรค

5.ไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน

ผู้ป่วยที่เคยฉีดวัคซีนนี้มาก่อนเมื่อได้รับการฉีดกระตุ้นอีกจะเกิดการตอบสนองชนิดที่เรียกว่า anamnestic response ได้ (ระดับภูมิคุ้มกันจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและมีค่าสูงมากกว่าผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน)

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา(exclusion criteria)

- 1.มีการติดเชื้อโรคเรื้อรัง เช่น วัณโรค , เอดส์ เป็นต้น
- 2.เป็นมะเร็งในระหว่างการศึกษา
- 3.รับประทานยากดภูมิคุ้มกัน

ทั้ง 3 ภาวะมีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเป็นอย่างมาก

4.มีผลข้างเคียงมากจากการฉีดวัคซีน

เช่น ภาวะ anaphylaxis reaction หรือ อื่น ๆ ที่มีอันตรายต่อผู้ป่วย

5.ระดับครีเอตินินในเลือดลดลงเหลือน้อยกว่า 3 มก/ดล

ในกรณีนี้ หมายถึง ตอนแรกที่เข้ามารับการศึกษาผู้ป่วยอาจเป็นเพียงไตวายเฉียบพลัน หรือ ไตวายเฉียบพลันแทรกซ้อนไตวายเรื้อรังที่เป็นเพียงเล็กน้อยจึงต้องตัดออกจากการศึกษาไป

6.มีความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาไต

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยระยะก่อนล้างไตเท่านั้นซึ่งระยะนี้จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ดีกว่าระยะล้างไตแล้ว

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาจะได้รับคำชี้แจงและทำความเข้าใจถึงโรคไตวายเรื้อรังที่ตนเองเป็นอยู่, ความจำเป็นและประโยชน์ในการเข้ารับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีน และให้ความยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษานี้

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้เราจะคำนวณขนาดตัวอย่างจากการใช้สูตร proportional two independent samples และอาศัยการศึกษาของ Mettang T.⁽⁸³⁾

$$n/\text{group} = \{ 2 (Z_\alpha + Z_\beta)^2 \bar{\pi} (1 - \bar{\pi}) \} / (\pi_c - \pi_t)^2$$

$$\bar{\pi} = (\pi_c + \pi_t) / 2$$

π_c = expected event in control group (IM) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.64

π_t = expected event in treatment group (ID) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.94

$$Z_\alpha = 0.05$$

$$Z_\beta = 0.84$$

แทนค่าต่าง ๆ ลงในสมการ

$$n/\text{group} = 22.76 \text{ ราย}$$

จำนวนผู้ป่วยที่ drop out กำหนดให้เป็น 10 % ของ n/group

∴ จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่จะต้องนำเข้ามารับการศึกษาคือ = 22.76 + 2.3 = 25 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

หลังจากที่ส่งเลือดตรวจ HBsAg, AntiHBsAb และ AntiHBcAb ด้วยวิธี ELISA (Cobas[®] core ; Roche) และผลเป็นลบแล้ว ผู้ป่วยจะถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี simple randomized ดังนี้

กลุ่มที่ 1 จะได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี EngerixB[®] เป็นวัคซีนชนิด

recombinant DNA ขนาด 0.5 มล (10 ไมโครกรัม) โดยแบ่งฉีดเป็น 0.1 มล

5 ตำแหน่งเข้าชั้นผิวหนังบริเวณต้นแขน รวมทั้งหมด 4 ครั้ง ในเดือนที่

0,1,2 และ 6 [total doses=40 ไมโครกรัม]

เข็มที่ใช้ฉีดคือ insulin syringe ขนาด 1.0 มล ฉีดโดยแพทย์เพียงคนเดียว

ตลอดการศึกษาคือ

(การที่ต้องแบ่งฉีดเป็นจุด ๆ ละ 0.1 มล เพราะเป็นปริมาณที่เหมาะสมในการฉีดเข้า

ชั้นผิวหนัง ถ้าฉีดด้วยปริมาณมากกว่านี้วัคซีนจะมีโอกาสเข้าไปอยู่ในชั้นใต้ผิวหนัง

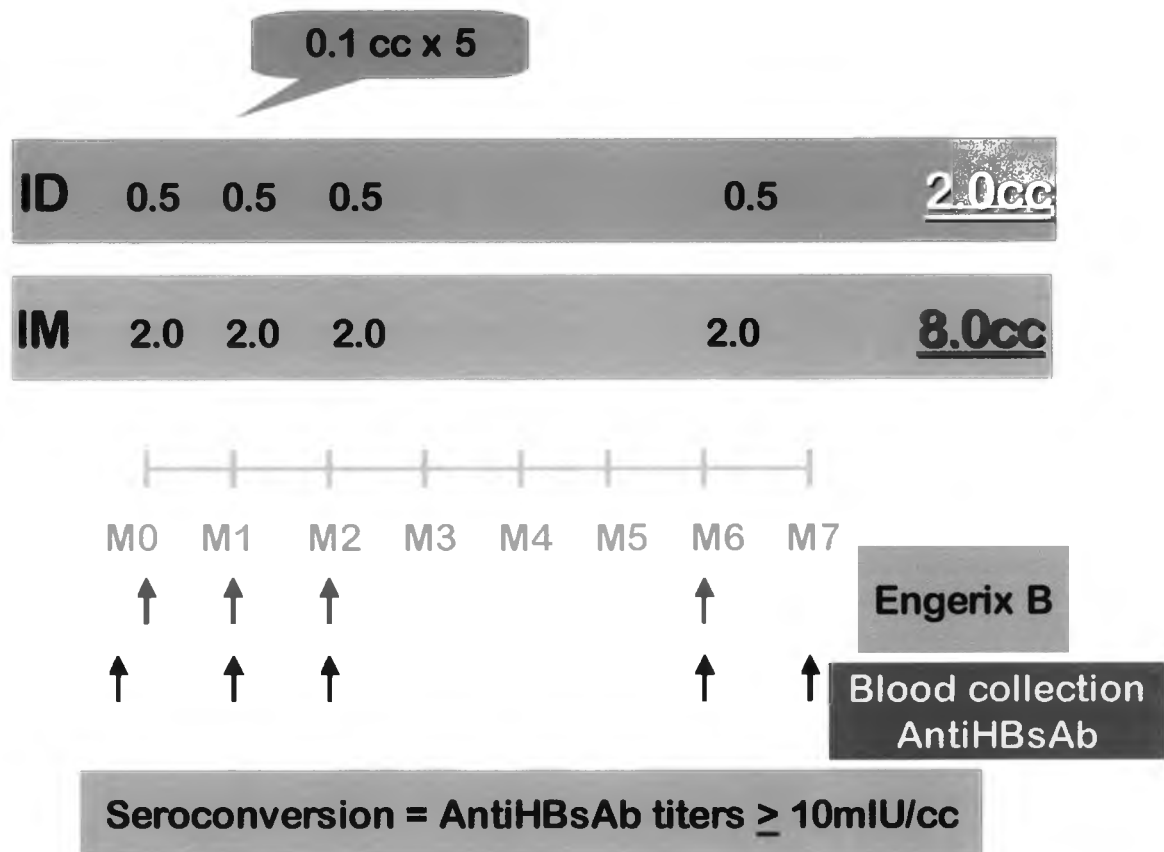
(subcutaneous) ได้ มีผลทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันลดลง)

กลุ่มที่ 2 จะได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เช่นกัน แต่ใช้ขนาด 2.0 มล

(40 ไมโครกรัม) โดยแบ่งฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อต้นแขน ข้างละ 1 มล รวมทั้งหมด

4 ครั้ง ในเดือนที่ 0,1,2 และ 6 [total doses=160 ไมโครกรัม]

จะเห็นได้ว่าในกลุ่มที่ 1 ซึ่งฉีดเข้าชั้นผิวหนังใช้ปริมาณวัคซีนน้อยกว่ากลุ่มที่ 2 ซึ่งฉีดเข้ากล้ามเนื้อเป็น 4 เท่า



รูปที่ 19 ภาพสรุปแสดงวิธีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ที่เข้ารับการศึกษาคือผู้ที่ได้รับการเก็บข้อมูลดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ, อายุ, โรคเบาหวาน , น้ำหนัก, ระดับครีเอตินินก่อนและหลังเข้ารับการศึกษ, อัลบูมินในเลือด, ความเข้มข้นของเลือด

2. ผล AntiHBs Ab ภายหลังจากที่ฉีดวัคซีนเข็มแรก 1, 2, 6 และ 7 เดือน ระดับ AntiHBsAb ตั้งแต่ 10 mIU/มล จะรายงานผลเป็นบวก (positive) และถือว่าเป็นระดับที่สามารถป้องกันไม่ให้เป็นโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ ระดับที่น้อยกว่า 10 mIU/มล จะรายงานผลเป็นลบ (negative) ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่ไม่สามารถป้องกันโรคนี้ได้

การวิเคราะห์ข้อมูล

การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น numerical data ที่มีการแจกแจงตามปกติ (normal distribution) ใช้ independent sample t-test , ส่วนข้อมูลที่เป็น category data ใช้ Chi-Square test ค่า $p < 0.05$ ถือว่าเป็นระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ