

3.2 วิธีดำเนินงานวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัยแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

1. การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย
2. การดำเนินการวิจัย
3. การวิเคราะห์และอภิปรายผล
4. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอน และวิธีดำเนินการวิจัยที่เหมาะสม และวางแนวทางการดำเนินงานได้อย่างถูกต้อง รัดกุม โดยผู้วิจัยได้ศึกษาถึงงานวิจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกัน เพื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในการดำเนินการวิจัย

1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย

การคัดเลือกโรงพยาบาลมีหลักเกณฑ์ดังนี้ คือ เป็นโรงพยาบาลที่มีความพร้อมและศักยภาพในการดำเนินการวิจัย ได้รับความยินยอมและการสนับสนุนจากผู้บริหารของโรงพยาบาล บุคลากรที่เกี่ยวข้องให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี และผู้ป่วยที่ต้องการศึกษามีจำนวนเพียงพอ ผู้วิจัยจึงเลือกดำเนินการวิจัยที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร ชั้นนี้ผู้วิจัยจะขออนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาล ซึ่งได้รับการอนุมัติเมื่อวันที่ 16 สิงหาคม พ.ศ. 2548

1.3 ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

- 1.3.1 ประชากร คือ ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรซึ่งเข้ารับการรักษาที่หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- 1.3.2 กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรซึ่งเข้ารับการรักษาที่หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2549
- 1.3.3 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (SD)^2}{D^2}$$

จากการศึกษาของ Lin และคณะ (2003) [15] เพื่อศึกษาผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 15 ราย พบว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวันนาน 12 สัปดาห์ มีค่า HOMA-IR ลดลง 1.1 ± 1.5 (mean \pm SD) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ (one-sided) ; $Z_\alpha = 1.64$

$\beta = 0.20$ (one-sided) ; $Z_\beta = 0.8$

D = ความแตกต่างของค่า HOMA-IR เฉลี่ยในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรก่อนและหลังได้รับยา Rosiglitazone

= 1.1

$$N = \frac{(1.64 + 0.8)^2 (1.5)^2}{(1.1)^2}$$

= 11 คน

เพื่อการแก้ปัญหาการออกจากการศึกษาของตัวอย่างศึกษา จึงสมควรคิดขนาดตัวอย่างเพิ่มอีกร้อยละ 10 (drop out = 10 %) ซึ่งควรเพิ่มขนาดตัวอย่างเป็น

$$N = 11 = \frac{12}{(1 - 0.1)} \text{ คน}$$

ดังนั้นจะต้องใช้ตัวอย่างในการวิจัย อย่างน้อย 12 คน

1.3.4 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

1.3.4.1 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ณ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2549 ที่มีคุณสมบัติครบดังเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมาแล้วอย่างน้อย 3 เดือน
3. เป็นผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยากลุ่ม thiazolidinedione (rosiglitazone หรือ pioglitazone) ตัวใดตัวหนึ่งมาก่อนภายใน 90 วันก่อนเริ่มการวิจัย
4. ไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2
5. มีภาวะการทำงานของตับปกติ
6. ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

1.3.4.2 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยที่ทำการล้างไตผ่านทางช่องท้อง ที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับหรือปรับเปลี่ยนยาที่มีผลต่อภาวะคืออินซูลินก่อนหรือระหว่างทำการวิจัย ได้แก่ β -blocker, corticosteroids, verapamil, diltiazem, phenytoin, thyroid hormone, risperidol, haloperidol, fibrate [52-53]
2. ผู้ป่วยที่มีโรคตับ (active liver disease) หรือผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ AST หรือ ALT หรือ AP สูงกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วย (serious major illness) หรือติดเชื้อรุนแรง (serious infection) ซึ่งอาจมีผลต่อการเข้าร่วมโครงการวิจัย
4. ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) หรือมีภาวะเจ็บแน่นหน้าอก (angina) หรือโรคหัวใจล้มเหลวระดับรุนแรง 3 หรือ 4 ตาม New York Heart Association (NYHA)
5. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางจิตใจ ความจำเสื่อม หรืออยู่ในสภาพที่ไม่สามารถรับรู้เข้าใจ หรือให้ข้อมูลต่างๆ ได้

1.3.4.3 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัยระหว่างการทําวิจัย

1. ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone เช่น อาการปวดหลัง ปวดศีรษะ ท้องเสีย ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นต้น จนไม่สามารถทนได้หรือมีระดับเอนไซม์ AST, ALT หรือ AP สูงเกินกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถปฏิบัติตามแบบแผนการวิจัยที่กำหนดได้ เช่น ทานยาไม่ครบตามกำหนด ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้อย่างสม่ำเสมอ เป็นต้น

1.4 จัดเตรียมอุปกรณ์ และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย

- 1.4.1 ยาเม็ด rosiglitazone maleate (Avandia[®]) ขนาด 4 มิลลิกรัม ของบริษัท GlaxoSmithKline
- 1.4.2 เวชระเบียนผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย
- 1.4.3 แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)
- 1.4.4 เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข)
- 1.4.5 หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ค)
- 1.4.6 เครื่องมือ Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) รุ่น Maltron BioScan 915/916 (ภาคผนวก ง)
- 1.4.7 แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm) (ภาคผนวก จ)
- 1.4.8 เครื่องมือตรวจวัดระดับอินซูลินในเลือด Packard รุ่น COBRA[™] II (Auto-gamma)
- 1.4.9 โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 12

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

2.1 ระยะเวลาในการวิจัย

ระยะที่ 1 : การเตรียมผู้ป่วย : คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย โดยเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาไตทางช่องท้องแบบถาวรและไม่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งได้รับการคัดกรองจากแพทย์ตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง จะได้รับคำอธิบายจากแพทย์และผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ วิธีการศึกษา ประโยชน์และผลเสียที่ผู้ป่วยอาจได้รับ รวมถึงความรู้เรื่องยาที่ใช้ในการวิจัย วิธีการรับประทานยา ความสำคัญของยาที่มีต่อโรค และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากยา rosiglitazone เพื่อให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจและให้ความร่วมมือในการรักษาตลอดการวิจัย ตลอดจนสามารถสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นพร้อมกับจับบันทึกและแจ้งแพทย์หรือผู้วิจัย จากนั้นให้ผู้ป่วยตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยอย่างอิสระ สำหรับผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัยให้ลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยประเมินความพร้อมและเตรียมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในรูปแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วยดังภาคผนวก ก ดังนี้

(1) ผลการตรวจร่างกายโดยผู้วิจัย ประกอบด้วย การวัดความดันโลหิต การชั่งน้ำหนัก การวัดส่วนสูง และการวัดแยกสัดส่วนของร่างกายผู้ป่วยด้วยเครื่อง BIA เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนการดำเนินการวิจัย ซึ่งก่อนการวัดด้วยเครื่อง BIA ทุกครั้งต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องมือ (calibrate) ด้วยเครื่อง MCR-1204 และต้องอ่านค่าความต้านทานและค่านำไฟฟ้าซึ่งแสดงถึงการทำงานของเครื่องให้ได้ตามข้อกำหนดดังนี้ [42]

$$\text{impedance} = 505 \pm 7R (498-512R)$$

$$\text{phase} = 7.7 \pm 0.4 \text{ Deg} (7.3-8.1 \text{ Deg})$$

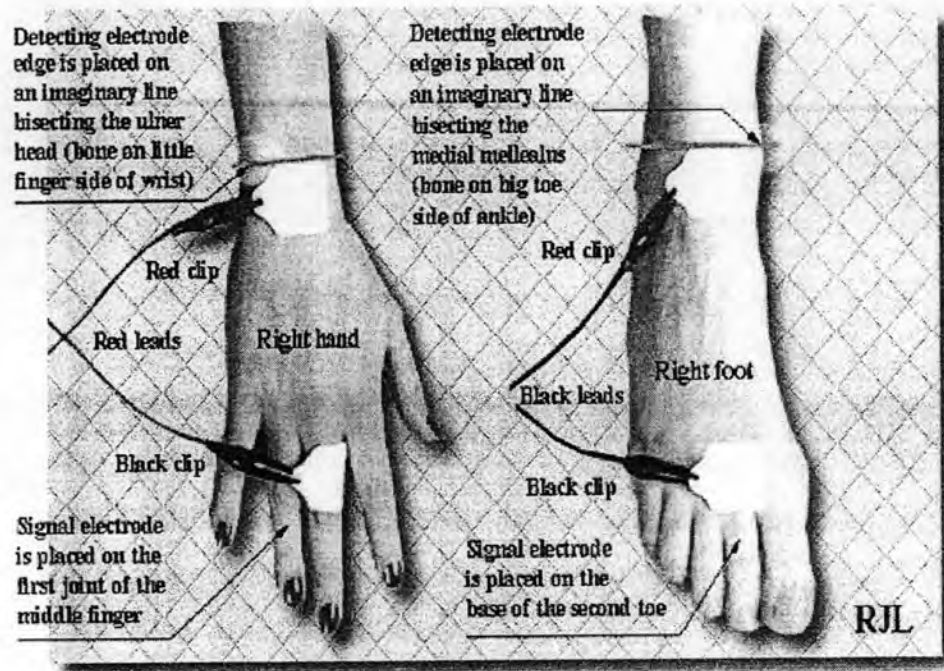
$$\text{resistance} = 500 \pm 7R (493-507R)$$

$$\text{reactance} = 67.7 \pm 4R (63.7-71.7R)$$

ให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับการปฏิบัติตนก่อนการตรวจวัดด้วยเครื่อง BIA โดยมีขั้นตอนดังนี้

- (1.1) ให้ผู้ป่วยถ่ายน้ำยาล้างไตออกจากช่องท้องให้หมดและชั่งน้ำหนักตัวขณะที่ไม่มีน้ำยาล้างไตในช่องท้อง
- (1.2) ให้ผู้ป่วยถอดรองเท้า และถุงเท้าข้างขวา (โดยทั่วไปแล้วจะทดสอบกับซีกขวาของร่างกาย) และนอนพักเป็นเวลา 5 นาที
- (1.3) ให้ผู้ป่วยนอนราบโดยกางแขนออกประมาณ 30 องศา และเท้าแยกจากกัน ถอดเครื่องประดับด้านที่ติดแผ่นอิเล็กโทรด (electrode) ออกให้หมด
- (1.4) ทำความสะอาดบริเวณที่จะติดแผ่นอิเล็กโทรดด้วยแอลกอฮอล์

- (1.5) ติดแผ่นอิเล็กโทรดบริเวณมือและเท้าข้างขวาตำแหน่งละ 2 แผ่น และเชื่อมต่อเครื่อง BIA กับแผ่นอิเล็กโทรดด้วยสายไฟสีแดงและสีดำ ดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 การประเมินแยกสัดส่วนร่างกายโดยวิธี BIA และวิธีการติดแผ่นอิเล็กโทรด

- (1.6) เปิดเครื่องและกรอกข้อมูล อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ลงในเครื่อง BIA
- (1.7) กดปุ่มเพื่อเริ่มการทำงานของเครื่อง ในขณะที่วัดผู้ป่วยจะต้องนอนนิ่งๆ หรือมีการขยับตัวน้อยที่สุด เครื่องจะใช้เวลาเก็บข้อมูลประมาณ 3 นาที เครื่องจะส่งสัญญาณว่าเก็บข้อมูลเสร็จสิ้น
- (1.8) วัดซ้ำอีกครั้งห่างจากครั้งแรกประมาณ 5 นาที แล้วนำค่าที่ได้มาเฉลี่ยและบันทึกค่าต่างๆที่วัดได้ ลงในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

(2) ผลการตรวจร่างกายทั่วไป (physical examination) โดยแพทย์ เพื่อประเมินภาวะบวม น้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลาย โดยแบ่งความรุนแรงออกเป็น 4 ระดับดังนี้ +1, +2, +3 และ +4

(3) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory data) ได้แก่ ระดับน้ำตาลและระดับอินซูลิน ในเลือดหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง ระดับเอนไซม์ตับ ระดับอัลบูมิน ระดับไขมันในเลือด ระดับฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริต

ระยะที่ 2 : การให้ยาและติดตามผล

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัยทุกคนจะได้รับยา rosiglitazone

ขนาดยาที่ใช้ได้แก่ 2 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัม แบ่งครึ่งเม็ด) วันละ 2 ครั้งหลังอาหารเช้าและเย็น นาน 12 สัปดาห์

เหตุผลที่เลือกให้ยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาของ Lin และคณะ [15] แสดงให้เห็นว่าการให้ยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการศึกษาของ Phillips และคณะ [27] แสดงให้เห็นว่าการให้ยา 4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้งสามารถลดภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้มากกว่ารูปแบบให้ครั้งเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ติดตามผู้ป่วยทุกเดือนรวม 4 ครั้งในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

2.2 โทรศัพทถึงผู้ป่วยทุกสัปดาห์ในช่วงสัปดาห์ที่ 0-12 เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา รวมถึงปัญหาต่างๆที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย พร้อมทั้งให้เบอร์โทรศัพท์ของผู้วิจัยแก่ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยติดต่อหากเกิดอาการผิดปกติหรือต้องการสอบถามข้อมูลใดๆจากผู้วิจัย

2.3 นัดผู้ป่วยเพื่อติดตามผลการวิจัยพร้อมรับยาในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยทุกครั้งที่นัดจะมีการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยดังตารางการติดตามประเมินผู้ป่วย (ตารางที่ 5)

2.4 การวิจัยจะสิ้นสุดเมื่อ

- 1) เมื่อทำการศึกษารอบทั้ง 2 ระยะ
- 2) ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา rosiglitazone จนไม่สามารถทนได้หรือมีระดับเอนไซม์ AST, ALT หรือ AP สูงเกินกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
- 3) เข้าเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออก
- 4) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถปฏิบัติตามแบบแผนการวิจัยที่กำหนดได้ เช่น ทานยาไม่ครบตามกำหนด, ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้อย่างสม่ำเสมอ เป็นต้น
- 5) ผู้ป่วยขอออกจากงานวิจัยไม่ว่าสาเหตุใดๆ

2.5 ระหว่างการวิจัยหากมีผู้ป่วยออกจากการวิจัยก่อนสิ้นสุดงานวิจัย ผู้วิจัยจัดบันทึกจำนวนพร้อมสาเหตุ

2.6 รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ การประเมินผลและสรุปผลการวิจัย

ตารางที่ 7 แสดงการติดตามประเมินผู้ป่วย

ตัวแปรที่ติดตาม/ระยะเวลา	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2 / สัปดาห์ที่ติดตาม		
		4	8	12
เซนต์ไบอินยอม	√			
Medical history	√			
General physical examination	√	√	√	√
Blood pressure	√	√	√	√
HOMA-IR	√	√	√	√
Chemistry profile (CBC, Lipid profiles, Liver function tests)	√	√	√	√
Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)	√	√	√	√
Adverse drug reactions	ติดตามตลอดการศึกษา			
Previous/Concomitant medication	บันทึกตลอดการศึกษา			

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และการอภิปรายผล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 12 วิเคราะห์ด้วยวิธี intention to treat analysis โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) และสถิติเชิงอนุมาน (non-parametric test) ดังต่อไปนี้

1. การวิเคราะห์ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±SD) ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และค่าพื้นฐานของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และวิเคราะห์ผลการวิจัย
2. การวิเคราะห์ใช้ Friedman test เปรียบเทียบข้อมูลระหว่าง baseline และค่าที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ภายในผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ ค่า HOMA-IR, ระดับความดันโลหิต, ระดับไขมันในเลือด, ระดับเอนไซม์ตับ, ความเข้มข้นเลือด, ปริมาณน้ำและไขมันในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อวัดด้วย BIA
3. การวิเคราะห์ใช้ Wilcoxon signed rank test เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่าง baseline และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาภายในผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ ค่า HOMA-IR, ระดับความดันโลหิต, ระดับไขมันในเลือด, ระดับเอนไซม์ตับ, ความเข้มข้นเลือด, ปริมาณน้ำและไขมันในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อวัดด้วย BIA
4. กำหนดระดับนัยสำคัญที่ $\alpha = 0.05$

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่ได้ ทั้งด้านผลการวิจัย การนำผลไปใช้ ข้อจำกัดในการวิจัย รวมทั้งข้อเสนอแนะ เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป

รูปที่ 12 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย สามารถสรุปได้ดังแผนภูมิ

