

บทที่ 4

ระเบียบวิธีวิจัย

คำถามการวิจัย

คำถามหลัก : การใช้ยาทา 1% terbinafine cream มีผลต่อการกำจัดเชื้อรา (Mycological cure) ในโรคเกลื้อนหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลของยาทา 1% terbinafine cream ต่อการกำจัดเชื้อราในผู้ป่วยโรคเกลื้อน ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental Research : Double-blinded, clinical-controlled trial)

ระเบียบวิธีวิจัย

- ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคเกลื้อนในประเทศไทย

- ประชากรตัวอย่าง (Sample)

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคเกลื้อน ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไปทุกราย ที่มาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก แผนกผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หลักเกณฑ์การคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มาตรวจที่แผนกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีลักษณะทางคลินิก เข้าได้กับโรคเกลื้อน และมีการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการว่าเป็นโรคนี้จริง โดยการวินิจฉัยโรคเกลื้อน อาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย และการทดสอบทางห้องปฏิบัติการตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

ประวัติ ผู้ป่วยมักให้ประวัติการเปลี่ยนแปลงของสีผิวเป็นวง บนร่างกาย ซึ่งอาจมีสีเข้มขึ้นหรืออาจลง มีขุยขาว และอาจคันได้บ้าง

การตรวจร่างกาย ลักษณะผื่นเป็นแผ่นราบมีขุยเล็กน้อย อาจพบมีสีดำ ขาว หรือแดงได้ ที่ส่วนบนของร่างกาย และอาจพบที่ แขน และบริเวณหน้าท้องได้

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยการวินิจฉัยโรค

1. การตรวจหาเชื้อรา ใช้การตรวจโดยใช้เทปกาวใสแปะบนผิวหนังเพื่อลอกขุย นำมาแปะบนสไลด์แก้วที่หยดน้ำยา methylene blue และนำไปดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบเชื้อราลักษณะเป็นเซลล์กลม (yeast cell) และสาขาราท่อนสั้นๆ (Popkess, 1963)
2. การวินิจฉัยเชื้อราโดยใช้ไฟ wood's lamp จะเห็นเป็นสีเหลืองทอง

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา

1. ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
2. มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับเกลื้อน ตามกฎเกณฑ์การวินิจฉัย
3. ตรวจพบเชื้อรา โดยใช้การใช้เทปกาวแปะบนผิวหนังเพื่อลอกขุย นำมาแปะบนสไลด์แก้วที่หยดน้ำยา methylene blue และนำไปดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบเชื้อราลักษณะเป็นเซลล์กลม (yeast cell) และสาขาราท่อนสั้นๆ (Popkess, 1963)
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัย โดยมีการเซ็นต์ใบยินยอมก่อนเข้าร่วมโครงการ

กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรืออยู่ในระยะให้นมบุตร
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อราโดยการรับประทาน ภายใน 6 สัปดาห์ที่ผ่านมา
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อราโดยการทาเฉพาะที่ ภายใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
4. ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา ยาเคมีบำบัด ยาต้านแบคทีเรีย และยาด้านไวรัส ภายใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา
5. ผู้ป่วยที่ไม่ต้องการเข้าร่วมโครงการวิจัย



ภาพที่ 7 แสดงลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยโรคเกาต์



ภาพที่ 8 แสดงลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยโรคเกาต์

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง

ใช้ Simple randomization ในการเลือกผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคเกลื้อนเข้ารับการรักษาด้วยยาทา 1%เทอร์บินาฟีน ทาวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์เทียบกับยาหลอกซึ่งแนะนำให้ทาโดยวิธีเดียวกัน โดยในการรักษาครั้งนี้ทั้งผู้วิจัยและผู้ป่วยต่างก็ไม่ทราบว่าจะได้รับการรักษาในกลุ่มใด ตามแบบการวิจัยแบบ double-blinded study เพื่อป้องกันอคติต่างๆในการแปลผลและการรักษา

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. ยาทา 1% terbinafine cream
2. ยาหลอกซึ่งเป็นครีมเบสชื่อ Supracream ซึ่งมีส่วนประกอบดังนี้

ในส่วนผสม 1 กรัมประกอบด้วย

- Sodium hydroxide solution min 32% : 340 µg.
- Silicon dioxide, highly dispersed (Aerosil 200) 1 mg.
- Sorbic acid 2 mg.
- Miglyol 812 neutral oil (MCT) 20 mg.
- Glycerin monostearate 30 mg.
- Viscous paraffine (mineral oil) 30 mg.
- Propylene glycol 50 mg.
- Polysorbate-40 80 mg.
- Cetylstearyl alcohol 90 mg.
- White vaseline (White petrolatum) 320 mg.

(เนื่องจากไม่สามารถหาครีมที่มีส่วนประกอบที่แท้จริงของยาทา 1% terbinafine cream มาใช้เป็นยาหลอกได้ จึงได้เลือกครีมเบสชนิดนี้ขึ้นมาแทน เพราะแม้ว่าจะมีส่วนประกอบหลายชนิดแต่ทั้งในแง่ปริมาณและความเข้มข้นไม่เพียงพอ ที่จะทำการฆ่าเชื้อได้เลย โดยยาทั้งสองกลุ่มได้ทำการบรรจุไว้ในหลอด ที่มีความเหมือนกันทุกประการ และมีการติดเครื่องหมายไว้ทุกหลอด เพื่อบอกถึงกลุ่มยาที่ได้ ซึ่งเครื่องหมายเหล่านี้จะไม่มีการเปิดเพื่อดูกลุ่มยาจนกว่าจบการวิจัย)

ขั้นตอนการวิจัย

1. ศึกษาหลักการ ขั้นตอนวิธีการวินิจฉัยโรคเกาต์
2. รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์ ที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. ตรวจยืนยันด้วยแสงไฟ wood's lamp และตรวจทางห้องทดลอง ด้วยการใช้น้ำยา methylene blue
4. ติดต่อผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยและยืนยันว่าเป็นโรค เข้าร่วมโครงการวิจัย
5. ชี้แจงทำความเข้าใจกับผู้ป่วยในจุดประสงค์ของการศึกษา และขอความร่วมมือในการเข้าร่วมโครงการวิจัย
6. ผู้ป่วยลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัยในแบบฟอร์มที่เตรียมไว้
7. บันทึกรายละเอียด ตำแหน่ง จำนวน และลักษณะของโรคเกาต์ ไว้เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในภายหลัง
8. ทำการสุ่มตัวอย่างด้วยวิธี simple randomization เพื่อเลือกผู้ป่วยเพื่อให้การรักษาด้วย 1% terbinafine cream และยาหลอก โดยที่ผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าได้รับยาชนิดใด โดยแนะนำวิธีการทายา ดังนี้ ให้ทายาบางๆ ตลอดครั้งตัวบนจากคอถึงเอว และแขนทั้ง 2 ข้าง วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันนาน 2 สัปดาห์
9. นัดผู้ป่วยตามระยะเวลาที่กำหนด (รวมทั้งหมด 6 ครั้ง คือ สัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 4, 8, 12) รวมระยะเวลาการติดตามประเมินผลทั้งหมดเป็นเวลา 3 เดือน เพื่อรับยาและบันทึกการเปลี่ยนแปลงในด้านต่างๆ ต่อไปนี้ โดยที่ผู้บันทึกจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างไร เพื่อป้องกันอคติ
 - 1.) จำนวนพื้นที่ของผื่น สีผื่น และอาการคัน ที่เปลี่ยนแปลง ภายหลังรับการรักษา โดยจะเปรียบเทียบกับรอยโรคและลักษณะอาการที่ได้บันทึกไว้ก่อนการรักษา
 - 2.) การเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการ
 - 3.) บันทึกความสม่ำเสมอในการใช้ยา และปัญหาต่างๆ ที่อาจมีผลต่อความร่วมมือของผู้ป่วยในการรักษา

การติดตามและการประเมินผล

การประเมินผลการรักษา จะเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของทั้งสองกลุ่ม ในด้านต่างๆ ต่อไปนี้

1. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิก โดยเปรียบเทียบขนาดพื้นที่ของผื่น สีของผื่น และอาการคัน ทั้งก่อนและหลังการรักษา โดยการแปลผลกำหนดให้ การหายไปของอาการ คือ การที่ รอยโรคและอาการต่างๆของผู้ป่วยหายไป เว้นแต่ อาการค้างขาวซึ่งจะไม่แปลผลจากอาการนี้ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงใช้ระยะเวลานานมาก การแปลผลจึงใช้จากอาการอื่นๆ และผลทาง ห้องปฏิบัติการเป็นหลัก
2. Mycological cure rate โดยจะวัดการหายไปของเชื้อราภายหลังการรักษา โดยใช้การตรวจ โดยกล้องจุลทรรศน์ โดยการรายงานผลได้แบ่งเป็น 3 กลุ่มดังต่อไปนี้
 1. การหายอย่างสมบูรณ์ (Completely cure) ได้แก่ การหายโดยไม่พบรอยโรคหลงเหลืออยู่ รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่พบเชื้อรา
 2. การหายโดยที่ยังสามารถพบรอยโรคหลงเหลือได้ (Cure) ได้แก่ การหายที่ยังคงพบรอยโรคอยู่ แต่ทั้งนี้การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่พบเชื้อรา
 3. การไม่หาย (Not cure) ได้แก่ การที่ยังคงพบรอยโรคอยู่ รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบเชื้อรา

สำหรับการประเมินการกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาใช้ข้อกำหนดดังนี้

1. การที่พบรอยโรคขึ้นใหม่หลังจากการที่อาการของโรคดีขึ้นหลังการรักษา
2. การที่ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเชื้อราหลังจากการที่ไม่สามารถตรวจพบภายหลังการรักษา

ความพร้อมที่จะทำการวิจัย

ห้องปฏิบัติการหน่วยตรวจวิทยา ซึ่งมีความพร้อมในด้านเครื่องมือ และบุคลากรในการทำการ ตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การรวบรวมข้อมูล

ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยลงในแฟ้มประวัติ โดยระบุ หมายเลขซึ่งตรงกับหมายเลขที่ชุดยาที่ผู้ป่วยได้รับไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำค่าที่ได้มาเพื่อหาความสำคัญทางสถิติ ในด้านการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก และการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 1% terbinafine cream เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก โดยใช้การคำนวณสถิติชนิด Chi-square method, Student T-test และ Nonparametric test

ปัญหาทางจริยธรรม

ในการศึกษาครั้งนี้ในการรักษาด้วย 1% terbinafine cream ซึ่งเคยมีการศึกษาว่าได้ผลดี มีความปลอดภัยสูง และสะดวกในการใช้ จึงไม่น่ามีผลเสียต่อผู้ป่วย รวมทั้งการศึกษาต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย และมีความเต็มใจเข้าร่วมโครงการจากผู้ป่วย

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

การวิจัยนี้ทำในกลุ่มคนปกติ ที่ไม่มีโรคประจำตัว หรือรับประทานยาประจำ จึงมีข้อจำกัดในการนำไปใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว หรือรับประทานยาประจำอื่นๆร่วมด้วย

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา 1% terbinafine cream ซึ่งน่าจะมีผลดีในแง่ระยะเวลาการรักษาสั้น และโอกาสกลับเป็นซ้ำต่ำ จากฤทธิ์ของยาซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเชื้อรา (fungicidal) เพียงกลุ่มเดียว ซึ่งแตกต่างจากยาทาต้านเชื้อราที่มีอยู่เดิม ซึ่งถ้าการรักษาได้ผลดี อาจเป็นแนวทางใหม่ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเกลื้อน

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

สำหรับในการศึกษานี้ คงใช้วิธีติดตามผู้ป่วยค่อนข้างนาน และอาการของโรคไม่ร้ายแรง หรือเป็นปัญหามากนัก จึงอาจมีปัญหาในการสูญเสียผู้ป่วยจากสาเหตุต่างๆได้ ในช่วงของการรักษา จึงต้องชี้แจงทำความเข้าใจอย่างละเอียดแก่ผู้ป่วยและพยายามดูแลเรื่องความร่วมมือต่างๆในการรักษา เพื่อความสำเร็จในการศึกษานี้