

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ประชากรและตัวอย่าง (Population and samples)

ประชากรศึกษา : ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับการบริบาล ณ.หน่วยบริบาลทารกแรกเกิด
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การเลือก

- ทารกแรกเกิดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์
- มีภาวะหยุดหายใจ หมายถึง ทารกไม่มีการหายใจเกิดขึ้นนานกว่าหรือเท่ากับ 20 วินาที และหรือมีการหยุดหายใจที่ทำให้หัวใจเต้นช้ากว่า 100 ครั้งต่อนาที และหรือมีอาการตัวเขียว (cyanosis) ร่วมด้วย ทั้งนี้ ภาวะเหล่านี้ต้องเกิดขึ้นถี่กว่า 4 ครั้งใน 3 ชั่วโมงติดกัน
- สาเหตุการหยุดหายใจเกิดจากภาวะเกิดก่อนกำหนดเพียงอย่างเดียว (Apnea of prematurity)
- ได้รับการยินยอม เพื่อทำการรักษาจากผู้ปกครอง

เกณฑ์การไม่เลือก

- มีสาเหตุอื่นทำให้เกิดภาวะหยุดหายใจ ได้แก่
 1. มีความผิดปกติของระบบประสาท , มีภาวะเลือดออกในสมอง ตั้งแต่ grade 3 ขึ้นไป
 2. มีการติดเชื้อ
 3. มีความผิดปกติทาง Metabolic
 4. มีโรคหัวใจ
 5. มีภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ

จำนวนประชากร

กำหนดระดับความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูล = 95%

$$Z_{\alpha} = Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

สูตร

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ/d^2}{p}$$

= success rate ของการรักษาภาวะหยุดหายใจที่ไม่ทราบสาเหตุ ในทารกเกิดก่อนกำหนดด้วยยา theophylline ขนาดต่ำ

กำหนด interval = 90-100% (95%)

$$Q = 1 - 0.95 = 0.05$$

$$d = \text{acceptable error} = 0.1$$

แทนค่า

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.95) (0.05)}{(0.1)^2}$$

$$= 18 \text{ คน}$$

drop out rate = 10%

จำนวนประชากร = 18+2 = 20 คน

3.2 ขั้นตอนในการทำวิจัย

1. ทารกที่เข้าตามเกณฑ์เลือกจะต้องได้รับการตรวจเพื่อขจัดสาเหตุอื่น ที่อาจทำให้เกิดภาวะหยุดหายใจ ดังนี้

1.1 ตรวจสมองด้วยเครื่องเสียงความถี่สูง (cranial ultrasound)

1.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

- ตรวจนับเม็ดเลือด (Complete blood count)
- ตรวจปัสสาวะ (urine examination)
- ตรวจน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid examination)
- เพาะเชื้อจาก เลือด, ปัสสาวะ และน้ำไขสันหลัง
- ตรวจหาระดับน้ำตาลในเลือด
- ตรวจระดับแคลเซียมในเลือด
- ตรวจระดับ electrolyte ในเลือด

1.3 ฟังเสียงหัวใจ ถ้าพบเสียงหัวใจผิดปกติ จะนำไปตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจ (Echocardiogram)

1.4 ถ่ายภาพรังสีปอดและหัวใจ

1.5 วัดอุณหภูมิร่างกาย

2. นำทารกที่เข้าตามเกณฑ์ทั้งหมดหลังจากตัดสาเหตุอื่นแล้วเข้ารับการรักษาด้วยยา theophylline ขนาดต่ำ ดังนี้

- ยาขนาดเริ่ม (loading dose) ด้วย 2.5 mg/kg ทางหลอดเลือดดำ
- ขนาดคงระดับยา (maintenance dose) ด้วย 1 mg/kg ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง

โดยยา theophylline ที่ใช้ ผลิตโดยบริษัท Atlantic บรรจุ vial ขนาด 10 cc 250 mg ประกอบด้วย ยา theophylline 225 mg

3. ทารกจะได้รับการติดตามหลังการให้การรักษาดังนี้ เครื่อง System VI/VIS™ Infant Monitor ของบริษัท Air-shields Vickers Medical จาก สหรัฐอเมริกา ติดตั้งกับทารกและทำการวัดผล ดังนี้

3.1 ECG แสดง - กราฟคลื่นไฟฟ้าหัวใจบนจอภาพ
- อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที)

3.2 การหายใจ แสดง - อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)
- ระยะเวลาของการหยุดหายใจ
- จำนวนครั้งของการหยุดหายใจ

3.3 ความอึดตัวของออกซิเจนในเลือด

3.4 สัญญาณเตือน เมื่อ

- อัตราการเต้นของหัวใจเร็วหรือช้ากว่าที่กำหนด

โดยในการทดลอง จะกำหนด อัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดเท่ากับ 160 ครั้ง/นาที
อัตราการเต้นของหัวใจต่ำสุดเท่ากับ 100 ครั้ง/นาที

- อัตราการหายใจเร็วหรือช้ากว่าที่กำหนด

โดยในการทดลอง จะกำหนดอัตราการหายใจสูงสุดเท่ากับ 80 ครั้ง/นาที
อัตราการหายใจต่ำสุดเท่ากับ 0 ครั้ง/นาที

- ระยะเวลาของการหยุดหายใจ สามารถบันทึกได้ตั้งแต่ 5 ถึง 30 วินาที

โดยในการทดลอง จะกำหนดให้สัญญาณเตือนดังเมื่อ ระยะเวลาของการหยุดหายใจ นานกว่า 20 วินาที

- ความอึดตัวของออกซิเจนในเลือด ต่ำกว่าที่กำหนด

โดยในการทดลองจะกำหนด ความอึดตัวของออกซิเจนในเลือดต่ำสุดเท่ากับ 90%

- แผ่นบันทึกข้อมูล (Probe) ที่ติดกับตัวทารกหลุด หรือติดไม่แน่น

ในการบันทึกข้อมูลจะใช้ 2 วิธี คือ

1.) Pneumobar คือ Histogram ที่แสดงเหตุการณ์ของภาวะหยุดหายใจและเหตุการณ์ของภาวะหยุดหายใจร่วมกับอัตราการเต้นของหัวใจช้าลง ที่เกิดขึ้นในแต่ละช่วงเวลา โดยจะบันทึกข้อมูลติดต่อกันเป็นเวลา 12 ชั่วโมง รวม 72 ชั่วโมง

2.) Pneumoxybar คือกราฟแสดงภาวะหยุดหายใจ หรือภาวะหยุดหายใจร่วมกับอัตราการเต้นของหัวใจช้าลง และกราฟเปอร์เซ็นต์ ความอึดตัวของออกซิเจนในเลือดที่สัมพันธ์กับภาวะหยุดหายใจในขณะนั้น โดยจะบันทึกข้อมูลติดต่อกันเป็นเวลา 12 ชั่วโมง รวม 72 ชั่วโมง

- 3.) ทั้ง Pneumobar และ Pneumoxybar ที่บันทึกไว้เป็นเวลานาน 72 ชั่วโมงของการศึกษาซึ่งเครื่องจะพิมพ์ข้อมูลที่บันทึกไว้โดยอัตโนมัติ จะถูกรวบรวมให้ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้อ่านแปลผล เพื่อขจัดอคติซึ่งอาจเกิดขึ้นจากผู้ทำการทดลอง
- 4.) ควบคุมอุณหภูมิร่างกายด้วยตู้อบเด็ก (infant incubator) โดยใช้ระบบ servo control ควบคุมอุณหภูมิผิวหนังไว้ที่ 36.5°C
- 5.) ตรวจวัดระดับยา theophylline ในเลือด หลังฉีดยาขนาดเริ่ม (loading dose) ที่ 24.48 และ 72 ชั่วโมง โดยเก็บตัวอย่างเลือดก่อนให้ยาครั้งต่อไป (trough level) หรือเมื่อมีการเกิดผลข้างเคียงของยา theophylline หรือ มีการกลับเป็นซ้ำของภาวะหยุดหายใจ โดยการเจาะเลือดจากเส้นเท้าของทารก ใส่ capillary tube 8 หลอด เป็นจำนวนเลือด 0.8 มล. ส่งตรวจหาระดับ theophylline ในเลือดที่หน่วยนิติพยาธิวิทยา ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยทำการตรวจด้วยวิธี Fluorescent Polarization Immunoassay (FPIA)
- 6.) ตรวจหาน้ำตาลในปัสสาวะ ทุกวันในเวลาเดียวกันด้วย Labstix
- 7.) จะประเมินผลการรักษาทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 72 ชั่วโมงและให้การจัดการดังนี้
- 7.1 กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
 - จะเพิ่มขนาดยา theophylline หรือให้การช่วยหายใจ และหยุดการทดลอง
 - 7.2 กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา
 - หลังจากเก็บข้อมูลจนครบ 72 ชั่วโมง จะให้ยา theophylline ต่อในขนาดเดิมและทำการบันทึกข้อมูล จนครบ 1 สัปดาห์ จึงหยุดการศึกษา
 - ในการทดลอง จะมีแบบประเมินการรักษา โดยแพทย์ผู้ดูแล ดังนี้
 1. การประเมินก่อนการรักษา (Pre-treatment evaluation)
 2. การประเมินหลังการรักษา 12 ชั่วโมง
 3. การประเมินหลังการรักษา 24 ชั่วโมง
 4. การประเมินหลังการรักษา 36 ชั่วโมง
 5. การประเมินหลังการรักษา 48 ชั่วโมง
 6. การประเมินหลังการรักษา 60 ชั่วโมง
 7. การประเมินหลังการรักษา 72 ชั่วโมง
 8. การประเมินก่อนทำการหยุดการศึกษาเมื่อครบ 1 สัปดาห์
- โดยตัวอย่างของใบประเมิน ได้รวบรวมไว้ในภาคผนวก

3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

การเก็บข้อมูลจะเก็บจากใบประเมินผลก่อนและหลังการรักษา ซึ่งได้รับการประเมินทุก 12 ชั่วโมง โดยเก็บข้อมูลทั่วไป อัตราการหยุดหายใจ ระดับยา theophylline ในเลือดและผลข้างเคียงจากการใช้ยา การเก็บข้อมูลจะกระทำโดยผู้วิจัย และจะถูกรวบรวมไว้ในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาคำนวณและวิเคราะห์ผล

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ในการศึกษานี้ เป็นการวิเคราะห์อัตราการตอบสนองและอาการข้างเคียงของการใช้ยาที่ระยะเวลาต่างๆ กัน คือ ที่ 24,48,72 ชั่วโมง โดยการวิเคราะห์ ดังนี้

1. ลักษณะข้อมูลทั่วไป - วิเคราะห์เชิงพรรณนา
2. ความแตกต่างของจำนวนครั้งของการหยุดหายใจ กับเวลาในช่วง 72 ชั่วโมงแรกหลังการรักษา - วิเคราะห์ข้อมูลโดย Wilcoxon Matched Pairs Test
3. ผลการเปรียบเทียบระดับยา theophylline ในเลือด ในช่วงเวลา 72 ชั่วโมงแรกหลังการรักษา - วิเคราะห์ข้อมูลโดย Paired T-test
4. ผลข้างเคียงของการใช้ยา theophylline ขนาดต่ำ - วิเคราะห์เชิงพรรณนา