

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

Diagnostic test study

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย : ผู้ป่วยที่มีการทำงานของต่อมหมวกไตบกพร่อง โดยที่มีประวัติโรคต่อมหมวกไตหรือมีประวัติมีอาการความดันโลหิตต่ำจากการขาดฮอร์โมนคอร์ติโคสเตอรอยด์ ร่วมกับมีระดับของคอร์ติซอลต่ำและตอบสนองต่อการให้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์

ประชากรตัวอย่าง : ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยโรคต่อมไต้สมองทั้งก่อนหรือหลังการผ่าตัดรวมทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคบริเวณใกล้เคียงกับต่อมไต้สมองที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไต้สมอง

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา (Inclusion Criteria)

- มีอายุระหว่าง 16-60 ปี
- มีโรคทางต่อมไต้สมองทั้งที่ได้รับการผ่าตัดแล้วหรือไม่ได้รับการผ่าตัดหรือเป็นโรคบริเวณใกล้เคียงกับต่อมไต้สมองที่มีผลต่อการทำงานของต่อมไต้สมอง
- หรือมีประวัติให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มานานมากกว่า 4 สัปดาห์
- หรือมีอาการ/อาการแสดงหรือสงสัยภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง (Adrenal insufficiency)
- ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่นำเข้ามาในการศึกษา (Exclusion Criteria)

- ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจหรือหัวใจวาย
- ผู้ป่วยที่มีโรคลมชัก
- ผู้ป่วยที่มีโรคทางจิตเวช

เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง

- ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทดสอบการทำงานของต่อมหมวกไตทั้ง 3 วิธีโดยมีลำดับของการตรวจแบบสุ่มเป็น 2 แบบ
- การตรวจทดสอบที่ 1 ทำการตรวจด้วยวิธี 1 ไมโครกรัม ACTH แล้วตามด้วย 250 ไมโครกรัม ACTH ในวันเดียวกัน ต่อไปทำการทดสอบความทนต่ออินสุลิน ในวันอื่นภายใน 2 สัปดาห์
- การตรวจทดสอบที่ 2 ทำการทดสอบความทนต่ออินสุลิน แล้วนัดผู้ป่วยอีกครั้งภายใน 2 สัปดาห์มาทำการทดสอบด้วย 1 ไมโครกรัม ACTH และ 250 ไมโครกรัม ACTH ในวันเดียวกัน

การทดสอบ จะทำการตรวจโดยนัดผู้ป่วยมา 2 ครั้งห่างกันไม่เกิน 2 สัปดาห์ โดยจะเป็นการทดสอบความทนต่ออินซูลินหนึ่งครั้งและอีกครั้งจะเป็นการทดสอบการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนคอร์ติโคโทรปิน

ขั้นตอนการทำการทดสอบ

- 1.คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ และแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงโครงการทำการวิจัยในครั้งนี้อย่างละเอียดของการทำงานวิจัยเพื่อให้ผู้ป่วยตัดสินใจในการเข้าโครงการ
- 2.นัดผู้ป่วยมาทำการทดสอบ โดยในวันที่ทำการทดสอบนั้นจะอธิบายให้ผู้ป่วยทราบรายละเอียดอีกครั้งหนึ่งและให้ผู้ป่วยลงชื่อยินยอมให้ทำการทดสอบในการทำการวิจัยครั้งนี้
- 3.ผู้ป่วยจะได้รับการนัดให้มาทำการทดสอบ 2 ครั้ง ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยที่จะเป็นการทดสอบความทนต่ออินซูลินหนึ่งครั้ง และจะเป็นการทดสอบการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนคอร์ติโคโทรปินอีกครั้ง โดยที่ทำการทดสอบการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนคอร์ติโคโทรปินจะทำในตอนเช้าในขนาด 1 ไมโครกรัม และ 250 ไมโครกรัมในตอนบ่าย ในการทำการทดสอบทั้งหมดจะกระทำที่แผนกผู้ป่วยนอก ตึก ภาปร. ชั้น 3
- 4.การเตรียมผู้ป่วย ในการทดสอบความทนต่ออินซูลินนั้น ผู้ป่วยจะต้องมีการงดน้ำและอาหารหลังเที่ยงคืนในคืนวันก่อนที่จะมาทำการทดสอบ ส่วนการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนคอร์ติโคโทรปิน นั้นไม่ต้องงดน้ำและอาหาร
- 5.การนัดผู้ป่วยมาทำการทดสอบนั้นจะนัดทำสลับกันไปในผู้ป่วยแต่ละรายเรียงตามลำดับ เช่น รายที่ 1 จะทำการทดสอบความทนต่ออินซูลินก่อน รายที่ 2 จะทำการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนคอร์ติโคโทรปินก่อน รายที่ 3 จะทำการทดสอบความทนต่ออินซูลินก่อน เป็นต้น
6. ในการทำการทดสอบความทนต่ออินซูลิน (insulin tolerance test)

เริ่มทำ 8:00 น. โดยผู้ป่วยจะต้องงดน้ำและอาหารหลังเที่ยงคืนก่อนมาโรงพยาบาลในตอนเช้าให้ผู้ป่วยปัสสาวะก่อนให้เรียบร้อย ให้น้ำเกลือรอมอล 500 ml. โดยใช้ venous catheter เบอร์ 20 ต่อกับข้อต่อ 3 ทาง (three way) ที่จุดเริ่มต้นเก็บตัวอย่างเลือด 2 หลอด ส่งตรวจคอร์ติซอลและน้ำตาล เป็นจุดที่ 1 แล้วฉีดอินซูลิน ขนาด 0.1 ยูนิท/กก. ทางหลอดเลือดดำ เจาะเลือดตรวจน้ำตาลทุก 15 นาทีจนกว่าผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาลต่ำกว่า 40 มก.% ที่จุดที่น้ำตาลในเลือดมีค่าต่ำกว่า 40 มก.% เก็บตัวอย่างเลือดตรวจระดับคอร์ติซอลในขณะนั้นและเก็บตัวอย่างเลือดตรวจระดับคอร์ติซอลอีกครั้งที่ 60 นาทีหลังจากนั้นก็สิ้นสุดของการทำการทดสอบความทนต่ออินซูลิน

ในการเจาะเลือดตรวจน้ำตาลทุก 15 นาทีนั้นจะเก็บเลือดสำหรับตรวจคอร์ติซอลไว้ด้วยทุกครั้งแต่จะเก็บส่งตรวจเฉพาะจุดที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำตามที่กำหนด เพราะต้องรอผลการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดจึงต้องมีการเก็บตัวอย่างเลือดเอาไว้ก่อน และระหว่างการทำการ

ทดสอบจะมีการวัดความดันโลหิตและชีพจรเป็นระยะ รวมทั้งมีการเตรียม 50%glucose 50 ซี.ซี. เอาไว้สำหรับแก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำกรณีที่ฉุกเฉิน

7. ในการนัดผู้ป่วยมาทำการทดสอบในครั้งที่ 2 เริ่มทำการทดสอบตอน 8:00 น. เริ่มต้นโดยการที่ใช้ venous catheter เบอร์ 20 ต่อเข้ากับ injection plug แล้วหล่อด้วย heparin เจ็จจาง 1ซี.ซี.ต่อ 250ยูนิต

เก็บตัวอย่างเลือดตรวจคอร์ติซอล(cortisol)ที่จุดเริ่มต้นเป็นจุดที่ 1 หลังจากนั้นฉีดฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน ขนาด 1 ไมโครกรัมเข้าหลอดเลือดดำแล้วหล่อด้วย heparin (การเตรียมการเจ็จจางด้วยการใช้ฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน 250 ไมโครกรัมในน้ำเกลืออนอร์มอล100ซี.ซี.โดยที่จะเป็นการผสมใหม่ทุกครั้งที่มีการทำการทดสอบ)

เก็บตัวอย่างเลือดตรวจคอร์ติซอล(cortisol)ที่ 20 นาทีเป็นจุดที่ 2 โดยใช้วิธี double syringe หลังเก็บตัวอย่างเลือดแล้วหล่อด้วย heparin

เก็บตัวอย่างเลือดตรวจคอร์ติซอล(cortisol)ที่ 30 นาทีเป็นจุดที่ 3 โดยใช้วิธี double syringe หลังเก็บตัวอย่างเลือดแล้วหล่อด้วย heparin

เก็บตัวอย่างเลือดตรวจคอร์ติซอล(cortisol)ที่ 60 นาทีเป็นจุดที่ 4 โดยใช้วิธี double syringe หลังเก็บตัวอย่างเลือดแล้วหล่อด้วย heparin

ให้ผู้ป่วยพักและเริ่มทำการทดสอบใหม่ตอนบ่าย

เก็บตัวอย่างเลือดตรวจคอร์ติซอล(cortisol)ที่จุดเริ่มต้น เป็นจุดที่5 โดยใช้วิธี double syringe หลังเก็บตัวอย่างเลือดแล้วหล่อด้วย heparin ฉีดฮอร์โมน อะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน ขนาด 250 ไมโครกรัมเข้าหลอดเลือดดำแล้วหล่อด้วย heparin

เก็บตัวอย่างเลือดตรวจคอร์ติซอล(cortisol)ที่30นาที เป็นจุดที่ 6 โดยใช้วิธี double syringe หลังเก็บตัวอย่างเลือดแล้วหล่อด้วย heparin

เก็บตัวอย่างเลือดตรวจคอร์ติซอล(cortisol)ที่60นาที เป็นจุดที่ 7 โดยใช้วิธี double syringe หลังเก็บตัวอย่างเลือดแล้วหล่อด้วย heparin

ถอด venous catheter เป็นเสร็จสิ้นการทดสอบ

ระยะเวลาการศึกษา

-ใช้เวลาเก็บข้อมูลผู้ป่วย 12 เดือน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

จากข้อมูลที่มีอยู่เดิมโดย K.Tordjman ในปี ค.ศ. 1995ได้ทำการศึกษาไว้โดยที่ในการศึกษาผู้ป่วย 26 รายพบว่าการใช้ ACTH 250 ไมโครกรัมนั้นมี ความไว/ความจำเพาะ=30/100 และในกรณีที่ใช้ ACTH 1 ไมโครกรัมจะมีความไว/ความจำเพาะ=100/88จึงนำมาคำนวณค่าตัวอย่างจากค่า ความไวแล้วจึงค่อยหาค่าจำนวนจริงจากค่าความไว จากการเทียบกับวิธีมาตรฐาน

อีกครั้งแต่เนื่องจากวิธีมาตรฐานมีค่า ความไวใกล้เคียง 100% ค่าที่คำนวณได้จึงถือว่าเป็นค่าตัวอย่างได้

$$n = Z\alpha^2 p(1-p)/D^2$$

$$Z\alpha^2 = 1.96$$

$$p = 0.1$$

$$q = 0.9$$

$$D = 0.15$$

$$pq = 0.09$$

$$n = (1.96)^2 \times 0.1(0.9)/(0.15)^2$$

$$= 15.36 = 16 \text{ คน}$$

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

- บันทึกข้อมูลพื้นฐาน
- ชักประวัติและตรวจร่างกายหลังจากอธิบายให้ผู้ป่วยทราบรายละเอียดของการทดสอบ
- เจาะเลือดตรวจระดับ คอร์ติซอล(cortisol)ก่อนการทำการทดสอบการฉีดฮอร์โมน อะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน เข้าหลอดเลือดดำแล้วเจาะเลือดตรวจคอร์ติซอล(cortisol) ในการทำการทดสอบการกระตุ้นด้วยฮอร์โมน อะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน
- เจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลและคอร์ติซอลก่อนฉีดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ เจาะเลือดตรวจน้ำตาลทุก 15 นาทีจนกว่าผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาลต่ำกว่า 40 มก.% หรือมีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำก็จะเจาะเลือดตรวจระดับคอร์ติซอลในขณะนั้นและอีก 60 นาทีต่อมาอีกครั้ง
- เปรียบเทียบผลการศึกษาในแต่ละกลุ่มเทียบกับวิธีมาตรฐาน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลของผู้ที่เข้าการศึกษาทุกรายจะบันทึกแบบฟอร์มและเก็บข้อมูลเข้าคอมพิวเตอร์เพื่อที่จะได้นำมาศึกษาและวิเคราะห์ต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ two by two table test เพื่อหาค่า ความไวและความจำเพาะของแต่ละวิธี

ใช้ ROC เพื่อหา diagnostic cut-off point ของ cortisol