การเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวัน กับการให้ธาตุเหล็กทุกวันในการรักษาภาวะโลหิตจางในหญิงวัยเจริญพันธุ์

น.ส.ศศินิภา ตรีทิเพนทร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Efficacy of iron supplements given on alternate days versus consecutive days in the treatment of iron deficiency anemia in women of reproductive age: non-inferiority, randomized controlled trial

Miss Sasinipa Trithiphen

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวัน กับการให้ธาตุเหล็กทุกวันในการรักษาภาวะโลหิตจางในหญิงวัยเจริญพันธุ์
โดย	น.ส.ศศินิภา ตรีทิเพนทร์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปวีณา สุสัณฐิตพงษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพิมพ์ใจ นิภารักษ์)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ศศินิภา ตรีทิเพนทร์ : การเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวัน กับการให้ธาตุเหล็กทุกวันในการรักษาภาวะโลหิตจางในหญิงวัยเจริญพันธุ์. (Efficacy of iron supplements given on alternate days versus consecutive days in the treatment of iron deficiency anemia in women of reproductive age: non-inferiority, randomized controlled trial) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ

ที่มา : แนวทางการรักษาโลหิตจางจากการขาดเหล็ก มักแบ่งให้ยาเสริมธาตุเหล็กเป็นวันละ 2-3 ครั้ง แต่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็กแต่ยังไม่มีภาวะซีด แสดงให้เห็นว่าการให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน ทำให้มีการดูดซึมธาตุเหล็กที่ดีกว่า การแบ่งให้หลายมื้อทุกวัน

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันวันละครั้ง ว่าไม่ด้อยไปกว่า การให้ยาธาตุเหล็กทดแทนทุกวัน ในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

วิธีการศึกษา : การศึกษาปลายเปิดแบบสุ่ม ที่แสดงความไม่ด้อยกว่า ในผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 18-50 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก สุ่มเลือกวิธีรับประทานยาเป็น ferrous sulphate 400 mg วันละครั้ง วันเว้นวัน หรือ ferrous sulphate 200 mg วันละ 2 ครั้ง ทุกวัน โดยศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน (Hb) เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL ที่วันที่ 30 หลังการรักษา และมีวัตถุประสงค์ทุติยภูมิได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ Hb เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL ที่วันที่ 30 ระดับ Hb

ผลการศึกษา : ผู้เข้าร่วมวิจัย 43 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กวันเว้นวัน 21 คน และได้รับยาทุกวัน 22 คน หลังการรักษาไป 30 วัน สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ Hb เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL เท่ากับ 57.1% และ 63.6% (95%CI -0.34 to 0.22, *P* = 0.282) ซึ่งไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันไม่ด้อยไปกว่าการให้ยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีระดับ Hb เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL เท่ากับ 100% และ 90.9% ตามลำดับ (95%CI -0.07 to 0.27, *P* = 0.006) และเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 90 วันหลังการรักษาพบว่าระดับHb และ ferritin ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* = 0.574) และ (*P = 0.280*)

สรุปผล : การให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน อาจเป็นทางเลือกที่น่ามาใช้ในการรักษาภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก โดยเลือกใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ต้องการเพิ่มระดับของฮีโมโกลบินอย่างรวดเร็ว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

ปีการศึกษา 2563 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

6270065030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Iron deficiency anemia, alternate-day, ferritin, hepcidin

Sasinipa Trithiphen : Efficacy of iron supplements given on alternate days versus consecutive days in the treatment of iron deficiency anemia in women of reproductive age: non-inferiority, randomized controlled trial. Advisor: Assoc. Prof. NOPPACHARN UAPRASERT

Introduction and aim: Although recent studies demonstrated greater iron absorption with alternate-day single dosing(AD) compared to conventional twice-daily split dosing(CD), there have been no studies evaluating long-term efficacy between these two schemes treatment of IDA . This open-label, non-inferiority, RCT (TCTR20200614001) primarily aims to evaluate efficacy between AD of iron supplements versus CD in reproductive-aged women with IDA.

Methods: Women aged 18-50 years with IDA were eligible. Patients randomized in AD were given single doses of ferrous sulfate 400 mg on alternate days, while CD were given ferrous sulfate 200 mg twice daily. The primary outcome was the proportion of patients with >= 2 g/dL hemoglobin (Hb) increase at day 30 (D30) post-treatment. The secondary outcomes were the proportion of patients with >= 1 g Hb increase at D30; Hb and sF at D30 and D90; and incidence of adverse events.

Results: Of 43 in preliminary analysis, 21 and 22 were randomized to AD and CD, respectively. There were no statistical differences in pretreatment Hb (8.23 vs. 8.49 g/dL, *P* = 0.576) and sF (6.02 vs. 6.78 µg/L, *P* = 0.552) between AD and CD, respectively. At D30, the proportions of patients with >= 2 g/dL Hb increase were 57.1% vs 63.6% (95%CI (-0.34 to 0.22), *P* = 0.282 for non-inferiority), while the proportions of patients with >= 1 g/dL Hb increase were 100% vs 90.9% (95%CI (-0.07 to 0.27), *P* = 0.006, for non-inferiority) in AD and CD, respectively. There were statistical differences in Hb at D30 (*P* = 0.046) but no statistical differences at D90 (*P* = 0.574) and sF (D30; *P* = 0.235, and D90; *P* = 0.280) between AD and CD, respectively.

Conclusions: Alternate-day single dosing of iron supplements may be an alternative treatment for IDA, especially in patients who do not require a rapid correction of anemia. This trial is actively enrolling

Field of Study: Medicine Student's Signature .....

Academic Year: 2020 Advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี ด้วยความเมตตากรุณา ในการให้การอบรมสั่งสอน ให้คำแนะนำ และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณคณาจารย์สาขาวิชาโลหิตวิทยาทุกท่าน และน้องแพทย์ประจำบ้าน ที่ให้ความร่วมมือในการส่งผู้ป่วยมาเข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงพยาบาลและเจ้าหน้าที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกโลหิตวิทยาทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีในการเก็บตัวอย่างเลือด และอำนวยความสะดวกให้กับผู้ป่วย

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา และขอบคุณน้องสาว ที่เป็นกำลังใจให้เสมอมา

ศศินิภา ตรีทิเพนทร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

..... ค

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

สารบัญ ..... ฉ

สารบัญตาราง ..... ฌ

สารบัญรูปภาพ ..... ญ

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย 1

1.2 คำถามของการวิจัย 2

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย 2

1.4 สมมุติฐาน 3

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย 3

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น 4

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย 4

1.8 รูปแบบการวิจัย 4

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ 5

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม 5

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย 6

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย 6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และมาตรการแก้ไข 6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 7
2.1 ระบาดวิทยา 7
2.2 เมตาบอลิสมของธาตุเหล็ก และภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก 7
2.3 การศึกษาที่เกี่ยวข้อง 10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 12
3.1 รูปแบบการวิจัย 12
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย 12
3.3 ขนาดตัวอย่าง 13
3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย 14
3.5 การรวบรวมข้อมูล 16
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล 17
บทที่ 4 ผลการวิจัย 19
4.1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลก่อนการศึกษา 19
1) ประชากรที่นำมาศึกษา 19
2) คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา 20
4.2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากการตรวจติดตามครั้งที่ 1 23
4.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากการตรวจติดตามครั้งที่ 2 29
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ 37
5.1 อภิปรายผล 37
5.2 สรุปผล 40
5.3 ข้อดีของการศึกษานี้ 41
5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้ 41
5.5 ข้อเสนอแนะ 41

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บรรณานุกรม..... 42

ประวัติผู้เขียน..... 2

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐาน (demographic characteristics) และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา..... 21

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังเริ่มการรักษาไป 30 วัน (P-values by independent sample T-test)..... 27

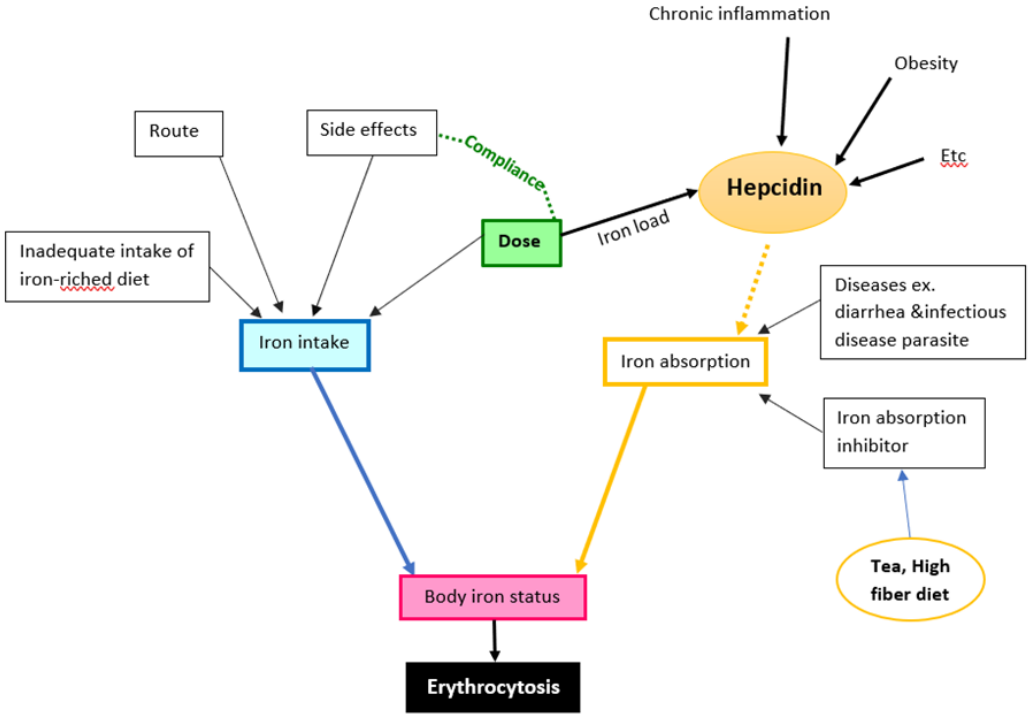
ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังเริ่มการรักษาไป 90 วัน (P-values by independent sample T-test)..... 31

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย



3

รูปภาพที่ 2 แสดงการรักษาสมดุลของธาตุเหล็กในร่างกาย[6,3](ดัดแปลงจากหมายเลขอ้างอิง 3และ 6) 8

รูปภาพที่ 3 แสดงความรุนแรงของการขาดธาตุเหล็ก9, 10 (ดัดแปลงจากข้อมูลอ้างอิงที่ 9,10) 9

รูปภาพที่ 4 แสดงขั้นตอนการดำเนินการวิจัย 16

รูปภาพที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย จำแนกตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา 19

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) เป็นสาเหตุของภาวะโลหิตจางที่พบได้มากที่สุดในโลก แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก ที่ผ่านมามักให้ ferrous sulfate ซึ่งมีธาตุเหล็ก 60 mg 1 เม็ดวันละสามครั้ง หรือเทียบเท่า elemental iron dose ประมาณ 180 mg iron dose ต่อวัน โดยการแบ่งให้เป็นหลายมื้อ เพื่อลดอาการอันไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารที่อาจเกิดจากการรับประทานยา

กลไกในการดูดซึมของธาตุเหล็กในทางเดินอาหารมี hepcidin เป็นกุญแจสำคัญในการควบคุม โดย hepcidin เป็น hormone ที่สร้างออกมาจากตับและหลั่งเป็นช่วงเวลา และถูกกระตุ้นได้จากปริมาณเหล็กในกระแสเลือด ซึ่ง hepcidin มีผลทำให้ธาตุเหล็กดูดซึมได้ลดลงตามสรีรวิทยาของเซลล์

มีการศึกษา 3 การศึกษาในช่วง 5 ปีที่ผ่านมาดังแสดงในบททบทวนวรรณกรรม เริ่มมีการเปรียบเทียบการให้ธาตุเหล็ก ferrous iron ทุกวันตามแนวทางการรักษาแบบเดิม และการให้ ferrous iron วันเว้นวัน ซึ่งสอดคล้องกับ กลไกควบคุมการดูดซึมของเหล็กของ hepcidin พบว่าการให้ธาตุเหล็กแบบวันเว้นส่งผลให้ hepcidin หลั่งน้อยกว่า และมีการดูดซึมธาตุเหล็กได้ดีกว่าการให้ทุกวัน นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์จากการกินยาน้อยกว่าอีกด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็น การศึกษาในผู้หญิงที่ขาดธาตุเหล็กแต่ยังไม่มีโลหิตจาง แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้หญิงที่มีโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การศึกษานี้จึงทำเพื่อศึกษาเปรียบเทียบการรักษาภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กระหว่างการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวันว่ามีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าการให้ธาตุเหล็กทุกวันแบบเดิม และอาจช่วยลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการรับประทานยาได้มากกว่า โดยทำในอาสาสมัครผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กโดยอาจเปลี่ยนแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กในอนาคต

1.2 คำถามของการวิจัย

<u>คำถามหลัก (Primary research question)</u>

การตอบสนองต่อการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินของการให้ยาเสริมธาตุเหล็กทดแทนแบบในขนาดวันเว้นวันในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กป่วยที่ซีดจากภาวะขาดเหล็ก ไม่ด้อยไปกว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบยาทุกวันหรือไม่

Is the efficacy of alternative-day dose iron supplements in the treatment of iron deficiency anemia in women of reproductive age not inferior to consecutive-day dose?

<u>คำถามรอง (Secondary research question)</u>

การให้ยาเสริมธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กไม่ด้อยไปกว่าการให้ยาเสริมธาตุเหล็กทุกวันหรือไม่

Is the alternative-day dose iron supplement increase hemoglobin level in the treatment of iron deficiency anemia in women of reproductive age not inferior to consecutive-day dose?

การให้ยาเสริมธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวันมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับ serum ferritin ในผู้ป่วยโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กไม่ด้อยไปกว่าการให้ยาเสริมธาตุเหล็กทุกวันหรือไม่

Is the alternative-day dose iron supplement increase serum ferritin level in the treatment of iron deficiency anemia in women of reproductive age not inferior to consecutive-day dose?

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

<u>วัตถุประสงค์ปฐมภูมิ (Primary objective)</u>

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวันกับการให้ธาตุเหล็กทดแทนทุกวันที่ระยะเวลา 1 เดือน ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก

<u>วัตถุประสงค์ทุติยภูมิ (Secondary objectives)</u>

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือกับ 1 g/dL ที่ระยะเวลา 1 ดือน

2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินที่ระยะเวลา 3 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเสริมธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวันกับการให้ธาตุเหล็กเสริมทุกวัน

3. เพื่อเปรียบเทียบจำนวนของผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินกลับมาเป็นปกติที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังเริ่มทำการศึกษาระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

4. เพื่อเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของ serum ferritin ที่ 1 เดือน และ 3 เดือนในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

5. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงจากการได้รับยาเสริมธาตุเหล็กทระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

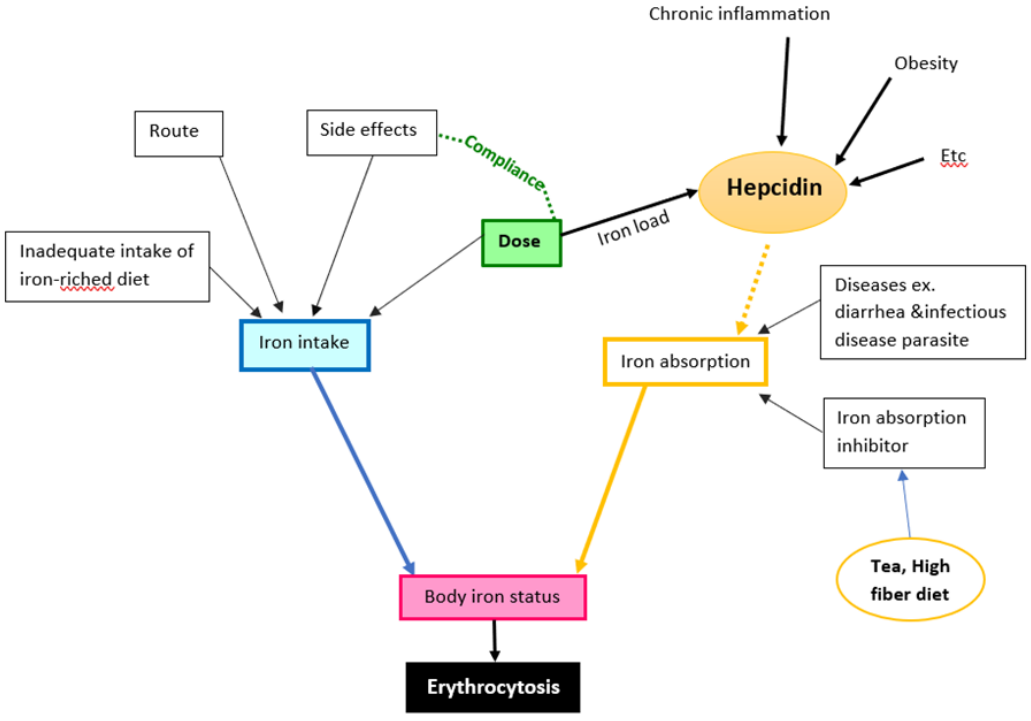
6. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ compliance ของการรับประทานธาตุเหล็กเสริม ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

1.4 สมมุติฐาน

การให้ยาเสริมธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ไม่ด้อยไปกว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบทุกวัน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ในระหว่างการทำวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัย จะต้องไม่ใช้ยาเสริมอาหารอื่นๆนอกจากที่แพทย์สั่ง

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- Iron deficiency anemia หมายถึง ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก โดยกำหนด Hb < 12 g/dL or decreased in Hb level > 2 g/dL (if baseline Hb was known) และ serum ferritin < 30 mcg/L

- Response to iron supplement หมายถึง Hb increased ≥ 2 g/dl from pre-treatment levels at day 30 of treatment

- Major chronic disease ได้แก่ โรคหัวใจที่มีน้ำท่วมปอดอยู่ หรือการทำงานของหัวใจ ejection fraction < 50%, โรคไตที่มีอัตราการกรองของไตหรือ creatinine clearance < 60%, โรคเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้โดยมี HbA1C >8 % และโรคมะเร็งทุกชนิด

- Iron supplement หมายถึง ยาเสริมธาตุเหล็ก โดยในการวิจัยนี้ ใช้ ferrous sulphate (200mg/tablet) หรือ ferrous fumarate (200mg/tablet) ที่มี elemental iron 65mg Fe ต่อเม็ด

- การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบทางเดินอาหารจากการรับประทานธาตุเหล็ก ใช้ Nausea vomiting score/grading[1] โดยมีรายละเอียดดังนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Score/Grade 0	No nausea, no vomiting
Score/Grade 1	Nausea present, no vomiting
Score/Grade 2	Nausea present, vomiting present
Score/Grade 3	Vomiting > 2 episodes in 30 min

- Hemoglobin (Hb) หมายถึงระดับความเข้มข้นของเลือด

1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ therapeutic trial เป็น non-inferiority, randomized controlled trial

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรับประทานยา

2. ซักประวัติทั่วไปตามแบบบันทึกข้อมูล และเจาะตรวจเลือดเพิ่มเติมนอกจาก ferritin ได้แก่ reticulocyte count และ Hb typing (ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา)

3. ผู้ป่วยที่ถูก included เข้ามาในการศึกษา จะถูก computerized randomization ด้วยวิธี block 4 randomization เพื่อให้ treatment group ทั้งสองกลุ่มมีจำนวนเท่ากัน เนื่องจาก sample size มีปริมาณไม่มาก[2] และ computerized pick up block of randomization เพื่อเลือกชุดให้กับอาสาสมัคร ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มแรกเป็น intervention group จะได้รับการรักษาโดย ferrous sulfate/ferrous fumarate (200 mg) 2 tab OD วันเว้นวัน ซึ่งเป็นขนาดทดลองที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ติดกันนาน 90 วัน และผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ 2 เป็น control จะได้รับการรักษาภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก โดย ferrous sulfate/fumarate (200 mg) 1 tab วันละสองครั้ง หลังอาหาร เช้าและเย็น ซึ่งเป็นขนาดปกติที่ใช้รักษาในปัจจุบัน นาน 90 วัน เช่นเดียวกัน

4. ติดตาม CBC เพื่อดู Hb ที่ 0, 30 และ 90 วัน โดยคลาดเคลื่อนได้ 3 วันสำหรับที่ 30 วัน และคลาดเคลื่อนได้ 7 วันสำหรับ 90 วัน และติดตาม ferritin ที่ 30 วัน โดยแต่ละครั้งจะเก็บตัวอย่างเลือดประมาณ 5-10 ml และนำส่งที่ห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยา ชั้น 3 อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ รพ. จุฬาลงกรณ์

5. สอบถามผลข้างเคียงจากการกินยา ferrous sulphate อันได้แก่ อาการคลื่นไส้อาเจียน (ให้คะแนนเป็น scale symptom) อาการปวดท้อง หรือปวดศีรษะ (ให้คะแนนเป็น pain score) อาการคล้ายจะเป็นหวัด และอาการอื่นๆ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุน คาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียต่อตัวอย่าง ไม่ก่อให้เกิดอันตราย การตรวจเลือดเพื่อการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติ มีความเสี่ยงเล็กน้อยเช่น เกิดเลือดออกมากหรือจ้ำเลือด ซึ่งโอกาสเกิดน้อย และไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต โดยจะมีการเจาะเลือดด้วยความระมัดระวัง อาจจะมีอาการข้างเคียงจากการรับประทานยา ferrous sulphate ได้บ้าง แต่คาดว่าอาการข้างเคียงนั้น น้อยกว่าขนาดยาปกติที่ผู้ป่วยจะได้รับอยู่แล้ว และการวิจัยนี้มีการขอความ

อนุญาตยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนและตอบข้อสงสัยของผู้ที่ได้รับเชิญเข้าร่วมการวิจัย โดยมีการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร จึงคาดว่าน่าจะไม่มีปัญหาด้านจริยธรรม

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. เนื่องจากงานวิจัยนี้ต้องให้ผู้ป่วยกินยาวันเว้นวัน จึงอาจมีผลต่อ compliance ในการกินยาบ้าง จะแก้ปัญหาโดยการแนะนำ อธิบาย ทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด และใช้ปฏิทิน หรือ mobile application ในการ remind ให้ผู้ป่วยกินยาอย่างถูกต้อง

2. ปัญหาจำนวนผู้ป่วยไม่เพียงพอ แม้ว่าภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กจะเป็นภาวะซีดที่พบได้บ่อย แต่ว่าสามารถรักษาโดยแพทย์ทั่วไปและแพทย์สาขาอื่นๆ ได้ จึงเก็บข้อมูลได้ยากเพราะมักได้รับการรักษาก่อนเข้าร่วมงานวิจัยและสุ่มเลือกวิธีการรักษาแล้ว

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ทำให้ได้ทราบว่า ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กด้วย alternate day and daily dose นั้น ดีไม่ต่างไปกับ conventional dose ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน และอาจมี GI side effect ซึ่งเป็น side effect สำคัญของผู้ป่วยที่กิน iron supplement น้อยกว่า อาจทำให้ compliance ในการกินยาดีกว่า จากผลข้างเคียงที่น้อยลง และใช้ปริมาณเม็ดยาน้อยกว่า ซึ่งอาจเปลี่ยนแนวทางการรักษาภาวะ iron deficiency anemia ในอนาคต ต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และมาตรการแก้ไข

เนื่องจากงานวิจัยชิ้นนี้ต้องมีการติดตามผู้ป่วยที่ 1 เดือน และ 3 เดือน รวมถึงทำในช่วงโรคระบาดของโคโรนาไวรัสที่ไม่เอื้ออำนวยต่อการเดินทางมาโรงพยาบาล ซึ่งอาจจะมีผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหลังกินยาครบแล้ว loss follow up หรือหายไประหว่างการศึกษา ทางแก้คือ

1. โทรศัพท์ไป remind หากผู้ป่วยไม่ได้มาตรวจตามนัด
2. สำหรับเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลซึ่งได้เข้าร่วมโครงการจากการคัดกรอง แต่ไม่สะดวกมาตรวจเนื่องด้วยการทำงานตามนโยบาย work from home หรือติดภารกิจผู้ป่วย อำนวยความสะดวกโดยให้ผู้ป่วยเจาะเลือดไว้ในวันที่มาทำงานที่โรงพยาบาล ซักถามอาการข้างเคียงทางโทรศัพท์ และสั่งยาไว้ให้ผู้ป่วยมารับในเวลาที่สะดวก

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ระบาดวิทยา

ภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) เป็นสาเหตุของภาวะโลหิตจางที่พบได้บ่อยที่สุดทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้หญิงและเด็ก ข้อมูลจาก U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ตั้งแต่ปี 2003-2010 พบภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กนี้ประมาณร้อยละ 15 ในเด็ก ร้อยละ 11 ในวัยรุ่นหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ และประมาณร้อยละ 9 ของผู้ใหญ่ (เพศหญิงอายุ 20-49 ปี)[3]

สำหรับระบาดวิทยาในประเทศไทย จากการศึกษาของ Saranya และคณะ[4] จากการคัดกรองบุคลากรสาธารณสุขในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งของภาคอีสานของประเทศไทยจำนวน 2,519 คน พบว่าปริมาณประจำเดือนที่มากกว่าปกติ ถือเป็นปัจจัยที่มีความเสี่ยงสูงของภาวะขาดธาตุเหล็กอย่างมีนัยสำคัญ โดยในกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงสูงนี้ ยังพบอุบัติการณ์ของภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กสูงถึงร้อยละ 60 นอกจากนี้การศึกษาของ Sarakul และคณะ[5] ในปี 2018 ในกลุ่มนักเรียนชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายของจังหวัดนครศรีธรรมราช รายงานอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร้อยละ 5.7 ซึ่งถือเป็นสาเหตุที่พบมากที่สุดของภาวะโลหิตจางที่ตรวจพบทั้งหมด และมีอุบัติการณ์ของภาวะขาดเหล็กโดยไม่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วยอีกร้อยละ 16

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

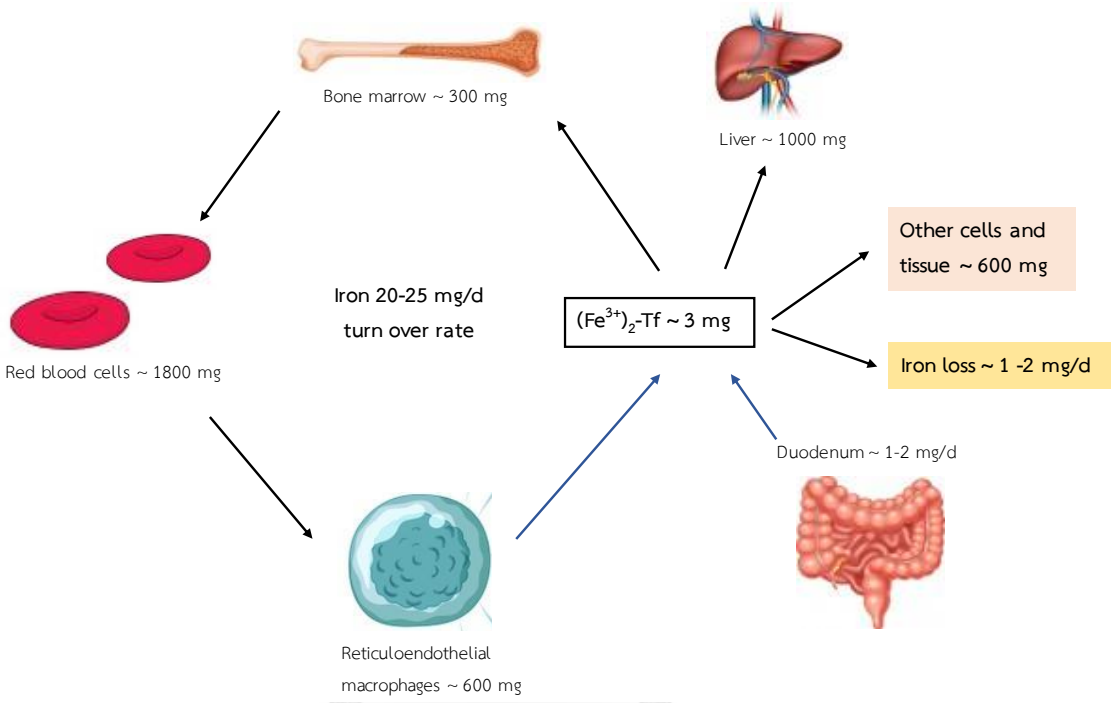
2.2 เมตาบอลิสมของธาตุเหล็ก และภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก

จากพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ของภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก และการรักษาสมดุลของธาตุเหล็กในร่างกาย (iron homeostasis) ธาตุเหล็กมีความจำเป็นต่อการสังเคราะห์ heme ในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง และยังเป็นส่วนประกอบของเอนไซม์และปฏิกิริยา oxidation ที่สำคัญต่างๆในร่างกายจำนวนมาก

ธาตุเหล็กส่วนใหญ่จะอยู่ในฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง นอกจากนั้นมีบางส่วนอยู่ที่ตับและเนื้อเยื่ออื่นๆ โดยธาตุเหล็กในร่างกาย โดยธาตุเหล็กในร่างกายได้รับมาจาก 2 ทาง คือ จากการนำธาตุเหล็กในเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุกลับมาใช้ใหม่ (red blood cell turn over) ซึ่งเป็นทางหลัก ประมาณ 600 mg และ มีเพียง 1-2 mg/day ของธาตุเหล็กเท่านั้นที่ได้มาจากการดูดซึมของลำไส้ และประมาณ 25 มิลลิกรัมของเม็ดเลือดแดง จะถูกกำจัดและสร้างใหม่ในแต่ละวัน โดยเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุจะถูกกำจัดโดย reticuloendothelial macrophage และร่างกายจะได้รับธาตุเหล็กมา

ใหม่ในแต่ละวันประมาณ 1-2 มิลลิกรัม จากอาหารและการดูดซึมที่ลำไส้เป็นหลัก เพื่อทดแทนธาตุเหล็กที่สูญเสียไปทางผนังลำไส้และการผลัดเซลล์ผิวหนัง รวมถึงการมีประจำเดือนของเพศหญิง

รูปภาพที่ 2 แสดงการรักษาสมดุลของธาตุเหล็กในร่างกาย[6,3](ดัดแปลงจากหมายเลขอ้างอิง 3และ 6)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ธาตุเหล็ก ดูดซึมผ่านลำไส้ผ่านกลไกสองอย่าง[7] คือ

1) Non-heme iron (inorganic iron) จะเปลี่ยนจาก ferric (Fe^{3+}) เป็น ferrous (Fe^{2+}) โดย duodenal ferric reductase หลังจากนั้นจะดูดซึมที่ apical membrane ผ่าน divalent metal transporter-1 (DMT1) และเข้าสู่ portal circulation ผ่าน ferroportin เป็นกลไกหลัก

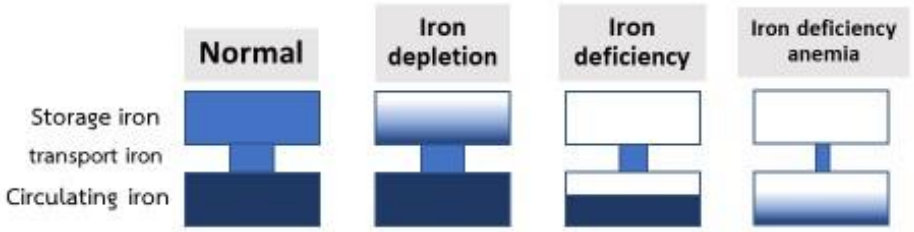
2) Heme iron ดูดซึมผ่าน heme carrier protein-1 (HCP-1)

เมื่อผ่านการดูดซึมทั้งสองกลไก ธาตุเหล็กในรูป ferrous ที่ดูดซึมเข้ามาจะถูก hephaestin ซึ่งเป็น ferroxidase เปลี่ยนให้กลายเป็น ferric จึงไปจับกับ transferrin เพื่อขนส่งไปในกระแสเลือด ไปเก็บยังเซลล์ปลายทางที่ต้องการ และเก็บไว้ที่ hepatocyte ในรูปของ ferritin เมื่อต้องการนำออกมาใช้จะขนส่งออกจากเซลล์ต่างๆ ผ่าน ferroportin

Ferroportin เป็น transmembrane iron export protein พบได้บนเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ (duodenum), hepatocyte และ macrophage ทำหน้าที่นำเหล็กออกจากเซลล์บุหนังลำไส้รวมถึงออกจาก hepatocyte เพื่อเข้าสู่กระแสเลือด และปล่อยเหล็กออกมาจาก macrophage

การดูดซึมของธาตุเหล็กที่ลำไส้และการเก็บสะสมของธาตุเหล็กมีตัวควบคุมทั้ง store regulator and erythroid regulator โดย hepcidin เป็นกรดอะมิโนที่สร้างจากตับ และทำหน้าที่เป็นฮอร์โมน ถือเป็นตัวควบคุมหลักใน iron metabolism โดย hepcidin จะจับกับโปรตีน ferroportin ทำให้ ferroportin ย่อยสลายตัวเองไปผ่านกระบวนการ phosphorylation ดังนั้นจึงเป็นการไปยับยั้งไม่ให้เหล็กที่อยู่ภายในเซลล์ hepatocyte และ macrophage เข้าสู่กระแสเลือดได้ นอกจากนี้ยังเป็นการยับยั้งการดูดซึมธาตุเหล็กที่บริเวณลำไส้ด้วย[3, 8] ซึ่งการสร้าง hepcidin ที่ตับ ถูกกระตุ้นได้จาก ปฏิกิริยาการอักเสบติดเชื้อ มะเร็ง ภาวะเจ็บป่วย และที่สำคัญคือปริมาณธาตุเหล็กในพลาสมาที่เพิ่มขึ้น

ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก มีสาเหตุหลักมาจากการสูญเสียธาตุเหล็กจากการเสียเลือดเรื้อรัง และสาเหตุอื่นๆรองลงมา เช่น ดูดซึมธาตุเหล็กได้ลดลงจาก inflammatory bowel disease หรือ อาหารบางอย่าง ได้รับธาตุเหล็กจากอาหารไม่เพียงพอในกลุ่มเด็กขาดสารอาหาร อย่างไรก็ตามสองสาเหตุหลังนี้พบได้น้อย และควรหาการสูญเสียเลือดร่วมด้วยเสมอ



	Normal	Iron depletion	Iron deficiency	Iron deficiency anemia
Marrow iron	2-3+	0-1+	0	0
Serum ferritin	50-200	< 20	< 15	< 15
Transferrin Saturation	30-50	NL	< 20	< 10
Anemia	No	No	No	Yes
RBC morphology	Normal	Normal	Normal	Hypochromic microcytic

รูปภาพที่ 3 แสดงความรุนแรงของการขาดธาตุเหล็ก9, 10 (ดัดแปลงจากข้อมูลอ้างอิงที่ 9,10)

จากรูปภาพที่ 3 การขาดธาตุเหล็ก สามารถแบ่งความรุนแรงได้เป็น 3 ระยะ[9] โดยเริ่มจาก storage iron คือ ferritin และ hemosiderin ลดลงหรือหมดไป เริ่มมีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนที่ต้องใช้ธาตุเหล็กได้แต่ serum iron และ transferrin saturation รวมถึง ระดับ hemoglobin ในเลือดยังคงปกติ หากเป็นมากขึ้นในลำดับถัดมา iron deficiency จะเริ่มมี serum iron และ transferrin saturation ต่ำ และเริ่มมีภาวะซีดตามมาเป็นอย่างสุดท้าย หรือ iron deficiency anemia

สำหรับการรักษาภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก ยาเสริมธาตุเหล็กชนิดรับประทาน (oral iron supplement) ถูกแนะนำให้ใช้เป็นการรักษาลำดับแรกโดยทั่วไปในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กแบบไม่ซับซ้อนมานานนับสิบปี โดยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งสหรัฐอเมริกา (American Society of Hematology) แนะนำขนาดของ elemental iron dose 100-200 mg ต่อวัน[3] และสมาคมโลหิตวิทยาของอังกฤษ (British Society of Hematology) แนะนำขนาดของ elemental iron dose ในผู้ป่วยโลหิตจางขณะตั้งครรภ์เริ่มต้นประมาณ 200 mg ต่อวัน[10] ในทางปฏิบัติจึงแบ่งการให้ iron supplement เป็น 2-3 มื้อ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร

2.3 การศึกษาที่เกี่ยวข้อง

ในปี 2013 จากการศึกษาของ Charlotte และคณะ ที่มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของการบริโภคธาตุเหล็กต่อระดับของ hepcidin ในระหว่างวัน โดยวันแรกให้อาสาสมัครรับประทาน iron deficient diet และวันที่สองให้ ferrous fumarate ที่มี elemental iron 65 mg วันละ 2 เม็ด ในช่วงเช้า และเจาะเลือดตรวจระดับ hepcidin ที่เวลาต่างๆกัน คือ 8.00, 11.00, 13.00 และ 16.00 พบว่า hepcidin มีระดับที่สูงขึ้นระหว่างวันเป็นลักษณะ diurnal variation โดยระดับ hepcidin ในช่วงบ่ายมักจะสูงกว่าช่วงเช้า ทั้งในวันที่ได้และไม่ได้รับประทานธาตุเหล็ก แต่ในวันที่ได้รับประทานธาตุเหล็ก ระดับของ hepcidin มีแนวโน้มจะสูงกว่าตลอดทั้งวัน ไปถึงเช้าวันถัดไป อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ระดับ hepcidin ในอาสาสมัครเพศหญิงมีแนวโน้มที่สูงกว่าอาสาสมัครเพศชาย ซึ่งผลนี้สอดคล้องกันกับการศึกษาของ Wang และคณะ[11] ที่รายงานว่า การให้ธาตุเหล็กทดแทนยังมีผลต่อการหลั่ง hepcidin ที่เพิ่มขึ้นระหว่างวันอีกด้วย

หลังจากนั้นในปี 2015 Moretti และคณะ[12] ได้ทำการศึกษาใน ผู้หญิง 54 คน ที่วินิจฉัยว่ามีภาวะ iron depletion โดยมีระดับ plasma ferritin < 20 mg/L แต่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ทำการศึกษาโดย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1. ให้ ferrous ขนาด 40, 60, 80, 160 และ 240 มิลลิกรัม ที่ติดสารรังสีตามลำดับในช่วงเช้า 2 วัน พบว่าอาสาสมัครมีปริมาณ plasma hepcidin สูงขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง และมีการดูดซึมเหล็กในวันถัดไปได้ลดลงในช่วงบ่ายวันเดียวกันและเช้าวันรุ่งขึ้นหลังรับประทานยา และพบว่า ferrous ขนาดเพียง 40-80 mg เป็นขนาดที่ทำให้เหล็กดูดซึมได้ดีที่สุด
2. ให้ ferrous ขนาด 60 mg วันละสองครั้ง และวัดระดับของ plasma hepcidin และการดูดซึมธาตุเหล็ก พบว่า ในช่วงบ่ายของวันและช่วงเช้าวันถัดไปหลังได้รับยาธาตุเหล็กในมื้อบ่ายมีระดับ plasma hepcidin ที่สูงขึ้น และการดูดซึมของธาตุเหล็กลดลง
3. ให้ ferrous ขนาด 60 mg วันละ 3 เม็ด โดยแบ่งให้เป็นช่วงเช้า 2 เม็ด และช่วงบ่าย 1 เม็ด เพื่อดูว่ามีการดูดซึมดีกว่าการให้ธาตุเหล็ก 60 mg 2 เม็ด ในช่วงเช้า ซึ่งเป็นผลที่ได้จากการศึกษาในข้อที่ 1 หรือไม่ และพบว่าผลไม่แตกต่างกัน จึงสรุปว่าการให้เหล็กแบบวันละหนึ่งครั้งมี iron bioavailability ที่ดีกว่า การให้เหล็กวันละสองครั้ง

จากการศึกษาทั้ง 3 วิธี จึงเป็นหลักฐานที่สนับสนุนการใช้ธาตุเหล็กในปริมาณที่ลดลง (40-80 mg) และหลีกเลี่ยงการให้ยาแบบแบ่งให้เช้า เย็น เพื่อประสิทธิภาพในการดูดซึมที่ดีที่สุด นอกจากนี้ระดับของ plasma hepcidin ในระหว่างวัน ยังเป็นผลที่สนับสนุนการให้ยาธาตุเหล็กวันละครั้งอีกด้วย อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ใช้เวลาติดตามในช่วงสั้นๆ เป็นสัปดาห์ แต่ยังไม่มีผลการศึกษาระยะยาว และเป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วย iron depletion ที่ไม่มีซีดร่วมด้วย

ต่อมาในปี 2017 Stoffel และคณะ[13] ทำการศึกษาที่คล้ายคลึงกันใน iron depleted woman เช่นเดียวกัน โดยเปรียบเทียบระหว่าง การให้ ferrous 60 mg od แบบ consecutive day 14 วัน และ alternate day 28 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ ferrous แบบ alternate day มี total iron absorption มากกว่า และมีระดับ serum hepcidin น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และ เปรียบเทียบระหว่างการให้ ferrous 120 mg วันละครั้ง และ ferrous 60 mg วันละสองครั้ง พบว่ากลุ่มที่ให้วันละสองครั้งมีระดับ serum hepcidin ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบ non-inferiority, randomized controlled study, unblinded

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (study population)

ผู้ป่วยเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กและเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้หญิงอายุอยู่ระหว่าง 18-50 ปี

2. ได้รับการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็กในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยมีเกณฑ์วินิจฉัยคือ Hb < 10 g/dL หรือ Hb ลดลงจากเดิม > 2 g/dL หากทราบระดับ Hb เดิมของผู้ป่วย ร่วมกับ serum ferritin < 30 mcg/L และยังไม่ได้เริ่มการรักษา

3. ไม่ได้รับเลือดหรือบริจาคเลือดในช่วง 4 เดือนที่ผ่านมา

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

1. สงสัย หรือมีประวัติโรคประจำตัวที่เป็น major chronic disease ได้แก่ โรคหัวใจที่มีน้ำท่วมปอดอยู่ หรือการทำงานของหัวใจ ejection fraction < 50%, โรคไตที่มีอัตราการกรองของไตหรือ creatinine clearance < 60% โรคเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้โดยมี HbA1C >8 % โรคมะเร็งทุกชนิดที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนการวินิจฉัยโลหิตจางจากการขาดธาตเหล็กภายใน 1 ปี หรือกำลังได้รับการรักษาอยู่

2. อยู่ในช่วงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง

Target population ผู้หญิงอายุระหว่าง 18-50 ปี ที่มีภาวะ iron deficiency anemia

Sample population ผู้หญิงอายุระหว่าง 18-50 ปี ที่มีภาวะ iron deficiency anemia และไม่เคยได้รับการรักษา ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้การสุ่มตัวอย่างโดยการกำหนดจำนวนไว้ก่อน (quota sampling) และเลือกวิธีให้การรักษาวิธี block randomization (4 sampling/block)

3.3 ขนาดตัวอย่าง

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรของ non-inferiority trial[14]

$$n = f(\alpha, \beta) \times [\pi s \times (100 - \pi s) + \pi e \times (100 - \pi e)] / (\pi s - \pi e - d)2$$

$$\text{โดย } f(\alpha, \beta) = [\Phi\text{-}1(\alpha) + \Phi\text{-}1(\beta)]2$$

πs หมายถึง เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่ม control หรือ standard group

πe หมายถึง เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่คาดว่าจะตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่ม intervention หรือ treatment group

d หมายถึง non-inferiority margin

Φ-1 หมายถึง cumulative distribution function of a standardized normal deviate

จาก retrospective data ในรพ.จุฬาลงกรณ์ คนไข้ผู้หญิงที่มีประจำเดือนอายุ 18-50 ปีที่เป็น Iron deficiency anemia และได้รับการรักษาด้วย ferrous sulphate (200) 1x2 นาน 3 เดือน มีการตอบสนองที่ระยะเวลา 1 เดือน จำนวน 9/12 คน คิดเป็น 75% ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย ferrous sulphate(200) 2x1 วันเว้นวัน นาน 3 เดือน มีการตอบสนองที่ระยะเวลา 1 เดือน จำนวน 5/5 คน คิดเป็น 100% แต่คาดว่าอัตราการตอบสนองอาจลดเหลือ 85% จึงคิด

แทนค่า $\pi s = 75$

แทนค่า $\pi e = 85$

แทนค่า d = non-inferiority margin = 15% (โดย response rate ของ experiment arm ไม่ต่ำกว่า 15% ของ control arm คือ 75-15 = 60%)

α is type I error แทนค่า $\alpha = 0.05$

β is type II error, meaning 1- β is power แทนค่า $\beta = 0.1$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

N = 44 คนต่อ treatment arm

ในระหว่างการศึกษาอาจมีคนไข้ loss of follow up ร้อยละ 10

ดังนั้นจำนวณคนไข้ต่อ arm = 44 /0.9 = 49 คนต่อ treatment arm

Total N = 98 คน

3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก ผ่านการประเมิน inclusion และ exclusion criteria และยังไม่ได้เริ่มการรักษา จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยมีขั้นตอนดังนี้

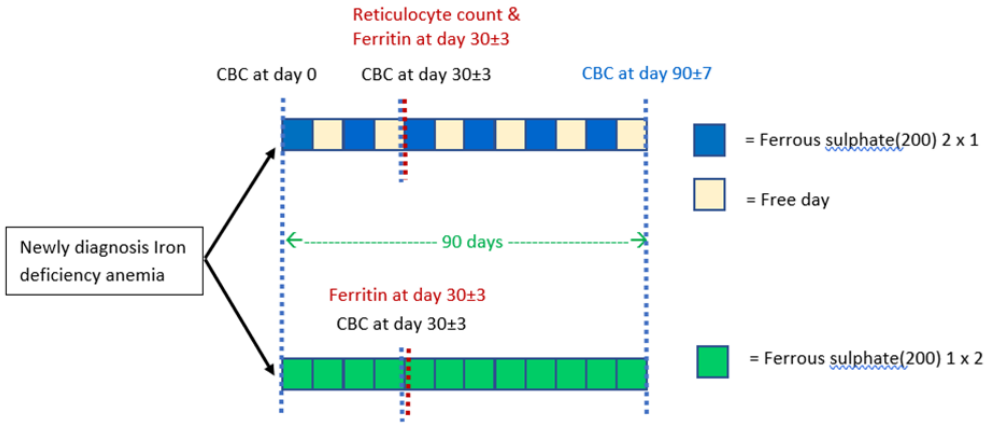
1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ที่มา และขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรับประทานยา พร้อมมีเอกสารอธิบายสำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมโรงการ และให้ผู้ป่วยลงนามในใบยินยอม
2. ซักประวัติทั่วไปที่เพิ่มเติมจาก inclusion และ exclusion criteria ตามแบบบันทึกข้อมูล อันได้แก่ อาการจากภาวะซีด (anemic symptom) โรคประจำตัว ประวัติลักษณะของประจำเดือน และประวัติการเสียเลือดเรื้อรังอื่นๆ น้ำหนัก ส่วนสูง และเจาะตรวจเลือดเพิ่มเติมนอกจาก ferritin ได้แก่ serum iron, TIBC, reticulocyte count และ Hb typing (ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา)
    a. หากผู้ป่วยมีประวัติประจำเดือนมาปริมาณมากหรือนานผิดปกติจะได้รับการส่งปรึกษาภาควิชาสูตินรีเวชเพื่อตรวจเพิ่มเติมและรักษาตามความเหมาะสม
    b. หากผู้ป่วยมีประวัติที่ทำให้สงสัยการเสียเลือดเรื้อรังทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการปวดท้อง ประวัติมะเร็งในครอบครัว หรืออื่นๆ จะได้รับการส่งตรวจอุจจาระเพิ่มเติม และ/หรือ ปรึกษาแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารตามความเหมาะสม ทั้งนี้ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา
3. ผู้ป่วยที่ถูกนำเข้ามาในการศึกษา จะถูก computerized randomization ด้วยวิธี block randomization เพื่อให้ treatment group ทั้งสองกลุ่มมีจำนวนเท่ากัน เนื่องจาก sample size มีปริมาณไม่มาก[2] และ computerized pick up block of randomization เพื่อเลือกชุดให้กับอาสาสมัคร โดยผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มแรกเป็น intervention group จะได้รับการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รักษาโดย ferrous sulfate/ferrous fumarate (200 mg) 2 tab OD วันเว้นวัน ซึ่งเป็นขนาดทดลองที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ติดกันนาน 90 วัน และผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ 2 เป็น control จะได้รับการรักษาภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก โดย ferrous sulfate/fumarate (200 mg) 1 tab วันละสองครั้ง หลังอาหาร เช้า และเย็น ซึ่งเป็นขนาดปกติที่ใช้รักษาในปัจจุบัน นาน 90 วัน เช่นเดียวกัน

4. ตรวจติดตามผู้ป่วยครั้งที่ 1 ที่ระยะเวลา 30 วัน คลาดเคลื่อนได้ 3 วัน โดยซักถามอาการทั่วไปหลังกินยา สอบถามผลข้างเคียงจากการกินยา ferrous sulphate อันได้แก่ อาการคลื่นไส้อาเจียน (ให้คะแนนเป็น scale symptom ตามคำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัยที่กล่าวไว้ในเบื้องต้นแล้ว) อาการปวดท้อง หรือปวดศีรษะ (ให้คะแนนเป็น pain score) อาการคล้ายจะเป็นหวัด และอาการอื่นๆ ติดตาม complete blood count เพื่อดู Hb, ติดตาม ferritin รวมถึง reticulocyte count, serum iron และ TIBC โดยจะเก็บตัวอย่างเลือดประมาณ 5-10 mL และนำส่งที่ห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยา ชั้น 3 อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ รพ.จุฬาลงกรณ์
5. ตรวจติดตามผู้ป่วยครั้งที่ 2 ที่ระยะเวลา 90 วัน คลาดเคลื่อนได้ 7 วัน ซักถามอาการทั่วไปและผลข้างเคียงจากการกินยาธาตุเหล็ก โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผู้ป่วยมีผลข้างเคียงมาก่อนในการตรวจติดตามครั้งแรก ติดตาม complete blood count เพื่อดู Hb และติดตาม ferritin
6. หากมีอาการคลื่นไส้อาเจียนตั้งแต่ grade 1 ขึ้นไป และยังไม่หาย จัดให้มีการติดต่อแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง เพื่อแจ้งอาการไม่พึงประสงค์ และ ผู้ป่วยจะได้รับยา domperidone (10 mg/tablet) 1 tab per oral prn for nausea/vomiting 15 tablet หากรับประทานยาบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนแล้วไม่ดีขึ้น อาจพิจารณา switch ชนิดของ ferrous supplement ได้ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

รูปภาพที่ 4 แสดงขั้นตอนการดำเนินการวิจัย



3.5 การรวบรวมข้อมูล

1. สถานที่เก็บข้อมูล: สาขาวิชาโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์
2. ผู้เก็บข้อมูล: แพทย์ผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูล ทั้งจากผู้ป่วยที่เป็นผู้ตรวจรักษาเอง ผู้ป่วยของแพทย์และอาจารย์แพทย์ท่านอื่น โดยเลือกการรักษาให้ผู้ป่วยตามลำดับจาก randomization block ที่ได้กำหนดไว้แล้วล่วงหน้าด้วยคอมพิวเตอร์

   ผู้บันทึกข้อมูล: แพทย์ผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้บันทึกข้อมูลทั้งหมด ในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) โดยบันทึก ณ วันที่ผู้ป่วยมาตรวจ หรือบันทึกย้อนหลังโดยอ้างอิงข้อมูลจาก electronic medical record (EMR) กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ ใช้โปรแกรม SPSS (IBM SPSS Statistics 22) และ NCSS 2021 ในการวิเคราะห์

3. เก็บตัวอย่างผู้ป่วยจาก

   a. ผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 18-50 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กที่มารับการตรวจที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกโลหิตวิทยา และห้องตรวจผู้ป่วยนอกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมถึงคลินิกพิเศษนอกเวลาราชการ สาขาโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

   b. ข้อมูลตรวจสุขภาพของบุคลากรสังกัดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี 2562-2563 โดยคัดกรองผู้ที่มีภาวะซีดแบบ hypochromic microcytic anemia และยังไม่ได้ตรวจเพิ่มเติม มา

เจาะเลือดเพื่อหาสาเหตุของอาการซีดและเชิญชวนเข้าโครงการวิจัยหากเข้าได้ตาม inclusion criteria

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติทั่วไปโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22 และวิเคราะห์ข้อมูลและ non-inferiority statistics โดยใช้โปรแกรม NCSS 2021

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI ใช้ descriptive statistics แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย unpaired T-test สำหรับสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการจากภาวะซีด (anemic symptom) รวมถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีประวัติการเสียเลือดเรื้อรังนำมาก่อน (chronic blood loss) ซึ่งเป็น categorical data ใช้ descriptive statistics แสดงผลเป็น ร้อยละ (%) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยวิธี Fisher's Exact test ในการบอก patient characteristics ของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม

2. Baseline laboratory profile ได้แก่ ferritin, serum iron, TIBC รวมถึง CBC parameter และ reticulocyte count เป็น continuous data ใช้ descriptive statistic แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย unpaired T-test

3. การตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทั้งสองกลุ่ม หรือประสิทธิภาพของการรับประทานยา ใช้ สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นตามเกณฑ์ที่กำหนด (proportion) คำนวณความแตกต่างทางสถิติด้วย non-inferiority statistic ทั้งที่ 30 วัน และ 90 วันหลังจากรับประทานยา โดยกำหนด non-inferiority margin 15% รายงานผลเป็น 95% CI และกำหนด significant P value < 0.05

4. การเปรียบเทียบระดับของ hemoglobin, ferritin รวมถึง reticulocyte count และ iron parameter และ CBC parameter ก่อนการรักษา และหลังการรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่ม ทั้งที่ 30 และ 90 วัน โดยแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มสองกลุ่มที่ไม่เกี่ยวข้องกันด้วย unpaired T-test

5. ประเมินผลข้างเคียงจากการรับประทานยาธาตุเหล็กทั้งสองกลุ่ม โดยคิดเป็นสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการรับประทานยา (proportion) แสดงผลเป็น ร้อยละ (%) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยวิธี Fisher's Exact test

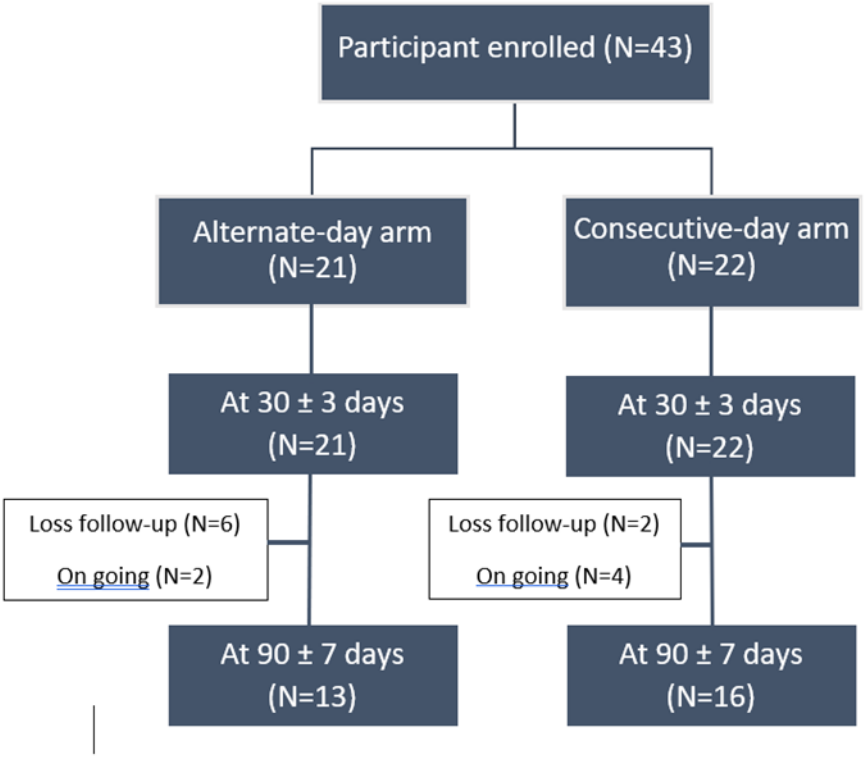
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4
ผลการวิจัย

4.1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลก่อนการศึกษา

1) ประชากรที่นำมาศึกษา

ทำการศึกษาอยู่ในช่วงระหว่างเดือน ตุลาคม 2562 ถึง ปัจจุบัน (เมษายน 2564) โดยเป็นผู้ป่วยใหม่หญิง อายุระหว่าง 18-50 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก และมารับการรักษาต่อที่สาขาวิชาโลหิตวิทยา รวมถึงผู้ป่วยที่ได้จากการ คัดกรองภาวะซีดจากการตรวจสุขภาพประจำปี ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย รวมทั้งสิ้น 43 คน



รูปภาพที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย จำแนกตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้เข้ามาในโรงการวิจัยมีทั้งหมด 43 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการให้ธาตุเหล็กวันเว้นวัน จำนวน 21 คน และได้รับการรักษาโดยการให้ยาธาตุเหล็กทุกวันจำนวน 22 คน ผู้ป่วยทุกรายมาเจาะเลือดติดตามผลครั้งที่ 1 ที่ระยะเวลา 30 วัน ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน (alternate-day dose) มีผู้ป่วยที่หายไปจากการศึกษา หรือมาติดตามการรักษาไม่ตรงนัด จำนวน 6 ราย และยังมีผู้ป่วยอีก 2 รายอยู่ระหว่างรอติดตามการรักษาที่

ระยะเวลา 90 วัน สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน (consecutive-day dose) มีผู้ป่วยที่หายไปจากการศึกษา ไม่ได้มาติดตามตามนัดจำนวน 2 ราย และมีผู้ป่วยอีก 4 รายอยู่ระหว่างรอติดตามการรักษาที่ระยะเวลา 90 วัน

2) คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษา ทั้งหมดเป็นเพศหญิง อายุน้อยที่สุด 18 ปี อายุมากที่สุด 50 ปี เมื่อจำแนกตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา โดยลักษณะข้อมูลกระจายตัวแบบสมมาตร รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± SD) และคำนวณความมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยวิธี independent sample T-test โดยกำหนดข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) พบว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน (alternate-day) 40.9 ปี ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 7.5 อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน (consecutive-day) 38.05 ปี ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 8.9 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.265$) เกือบทั้งหมดยังมีประจำเดือนอยู่ มีเพียง 1 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันที่เข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนแล้ว body mass index (BMI) เฉลี่ย ของกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน 24.5 kg/m2 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 4.07 BMI เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวันเท่ากับ 23.47 kg/m2 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 4.34 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นดียวกัน ($P = 0.491$)

มีการบันทึกโรคประจำตัวของผู้ป่วย โดยที่พบได้ในกลุ่มการศึกษานี้ได้แก่ โรคเบาหวานที่ควบคุมน้ำตาได้ดี (diabetes mellitus; DM) โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) ไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) และมีผู้ป่วยโรคลมชัก (epilepsy) ที่ควบคุมอาการได้, ผู้ป่วย hypothyroid, ผู้ป่วย non-toxic multinodular goiter, ผู้ป่วย fibroadenoma ซึ่งเป็นเนื้องอกเต้านมชนิดไม่ร้ายแรง, ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และผู้ป่วย Gittleman's disease อย่างละ 1 คน

สำหรับประวัติที่เกี่ยวข้องกับภาวะซีดจากการธาตุเหล็กนั้นเช่น สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะซีด เมื่อเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีประวัติเสียเลือดเรื้อรัง พบว่าจากผู้ป่วยที่มาเข้าการศึกษาทั้งหมด มี 58.1% ที่มีประวัติเสียเลือดเรื้อรัง และไม่มีประวัติเสียเลือดเรื้อรังชัดเจนอีก 41.9% โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน มีประวัติเสียเลือดเรื้อรังนำมาก่อน 66.7% และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน มีประวัติเสียเลือดเรื้อรังนำมาก่อน 50% แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม โดยประวัติเสียเลือดเรื้อรังที่ซักประวัติได้ เกือบทั้งหมดเป็นเสียเลือดจากการมีประจำเดือนปริมาณมาก หรือมานานผิดปกติ มีเพียง 1 คน ที่เป็นประวัติเสียเลือดเรื้อรังจากแผลที่บริเวณทวารหนัก (rectal ulcer) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้มีประวัติเสีย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เลือดเรื้อรัง จะได้รับการคัดกรองจากประวัติ และส่งตรวจ stool occult blood หรือส่งปรึกษาสาขาวิชานรีเวชวิทยาเพิ่มติมตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐาน (demographic characteristics) และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา

Variables	Alternate-day (N=21)	Consecutive-day (N=22)	P-values
Age (years)	40.90 ± 7.51	38.05 ± 8.97	0.265
Height (cm)	157.85 ± 4.48	159.44 ± 6.90	0.439
Body weight (kg)	60.53 ± 12.74	58.19 ± 11.11	0.534
BMI (kg/m^2)	24.50 ± 4.07	23.47 ± 4.34	0.491
Hemoglobin (g/dL)	8.23 ± 1.18	8.49 ± 1.83	0.576
Hematocrit (%)	28.44 ± 3.11	28.76 ± 5.13	0.806
MCV (fL)	66.97 ± 7.15	66.11 ± 7.90	0.714
RDW (%)	19.28 ± 2.43	19.84 ± 2.89	0.509
Platelet count (x 10^3/µL)	433 ± 84	365 ± 121	0.040
WBC (x 10^3/µL)	7.05 ± 2.15	5.96 ± 2.26	0.117
Reticulocyte (x10^3/µL)	51.77 ± 14.85	54.21 ± 15.92	0.634
Ferritin (µg/L)	6.01 ± 3.03	6.78 ± 5.08	0.552
Serum iron (µg/dL)	19.62 ± 4.48	27.8 ± 25.55	0.218
TIBC (µg/dL)	421.12 ± 49.76	444.46 ± 63.04	0.260
Anemic symptoms (%)	14.3%	22.7%	0.698
Chronic blood loss (%)	66.7%	50%	0.358

Chulalongkorn University

ในส่วนของผลทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก และ complete blood count รวมถึง iron parameter ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ระดับความเข้มข้นโลหิต (hemoglobin) ต่ำที่สุด 4.9 g/dL และ สูงที่สุด 11 g/dL ค่าเฉลี่ยของ hemoglobin ของผู้ป่วยทั้งหมด 8.36 g/dL ซึ่งเมื่อแยกตามกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน มีค่าเฉลี่ยของ hemoglobin 8.23 g/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.18 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแบบทุกวัน มีค่าเฉลี่ยของ hemoglobin 8.49 g/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.83 และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม (*P = 0.576*) ในแง่ของระดับธาตุเหล็กสะสมในเลือด (serum ferritin) ต่ำที่สุด 1.27 µg/L และ สูงที่สุด 25.68 µg/L ค่าเฉลี่ยของ hemoglobin ของผู้ป่วยทั้งหมด 8.36 g/dL ซึ่งเมื่อแยกตามกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน มีค่าเฉลี่ยของ ferritin 6.01 µg/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 3.03 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแบบทุกวัน มีค่าเฉลี่ยของ ferritin 6.78 µg/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 5.08 และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม (P = 0.552)

สำหรับ parameter อื่นๆ ที่สำคัญ ส่วนใหญ่แล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยแจกแจงตามกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันและกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวันได้ดังนี้ คือ mean corpuscular volume (MCV) 66.97 ± 7.15 vs. 66.11 ± 7.90 fL (*P = 0.714*), RBC distribution width (RDW) 19.28 ± 2.43 vs. 19.84 ± 2.89 % (*P = 0.509*), white blood cell (WBC) 7.05 ± 2.15 vs. 5.95 ± 2.26 x 10^3/µL (*P = 0.117*), reticulocyte count 51.77 ± 14.85 vs. 54.21 ± 15.92 x 10^3/µL (*P = 0.634*), serum iron 19.62 ± 4.48 vs. 27.8 ± 25.55 x 10^3/µL (*P = 0.218*) และ TIBC 421.12 ± 49.76 vs. 444.46 ± 63.04 x 10^3/µL (*P = 0.260*) แต่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเกล็ดเลือด (platelet) 433 ± 84 x 10^3/µL vs. 365 ± 121 x 10^3/µL (*P = 0.040*)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

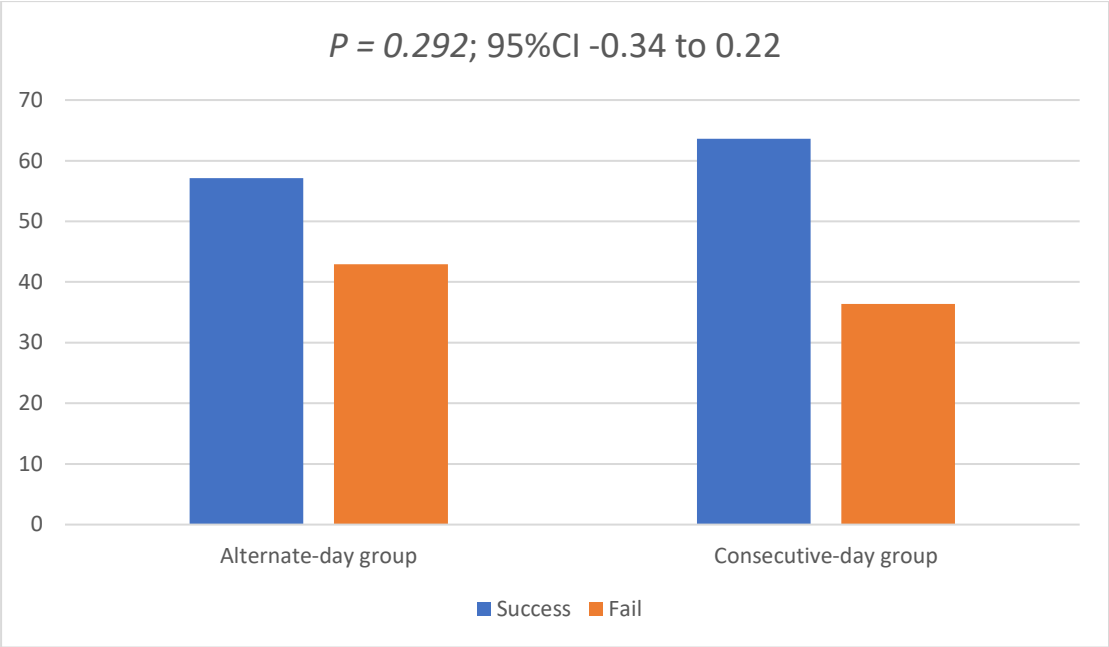
กรณีที่มีระดับ MCV ต่ำกว่าที่ควรเป็นเมื่อเทียบกับระดับของ hemoglobin หรือประวัติเดิมเคยมีระดับ MCV ต่ำอยู่เดิม แม้จะไม่มีอาการซีด แพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาส่ง hemoglobin typing ซึ่งในการศึกษานี้ได้ส่ง hemoglobin typing 24 คน คิดเป็น 55.8% โดยผลทั้งหมดเป็นพาหะธาลัสซีเมียหรือผลปกติ แต่ไม่มีผู้ป่วยที่ซีดจากโรคธาลัสซีเมีย

4.2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากการตรวจติดตามครั้งที่ 1

จากข้อมูลที่ได้ในการติดตามผู้ป่วยที่ระยะเวลา 30 วัน คลาดเคลื่อนได้ 3 วัน เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวันกับการให้ธาตุเหล็กทดแทนทุกวันที่ระยะเวลา 1 เดือน ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์ปฐมภูมินั้น วิเคราะห์โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มเลือกตั้งแต่แรกเริ่มโครงการ (intention to treat analysis) ใช้วิธีการทางสถิติด้วย non-inferiority test ของประชากรสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (two independent proportions)

โดยดูสัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ที่มีระดับของ hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน 21 คน มีจำนวน 12 คนที่มีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL คิดเป็น 57.1% และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน 22 คน มีจำนวน 14 คนที่มีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL คิดเป็น 63.6% ซึ่งไม่สามารถสรุปได้ว่า การให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวัน ไม่ด้อยไปกว่า การให้ธาตุเหล็กแบบทุกวัน (not accept non-inferiority) เมื่อวิเคราะห์ด้วย Farrington and Manning's likelihood score test[15] ซึ่งเป็นวิธีหนึ่งสำหรับ non-inferiority test สำหรับประชากรสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน โดยกำหนด non-inferiority margin 15% พบว่า 95% confidence interval (95%CI) คร่อม -0.15 โดย *P = 0.282* และ 95% CI (-0.34 to 0.22) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 แต่เมื่อวิเคราะห์ผลด้วยวิธี chi-square test ทั่วไป สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL นั้น ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (*P = 0.760*)

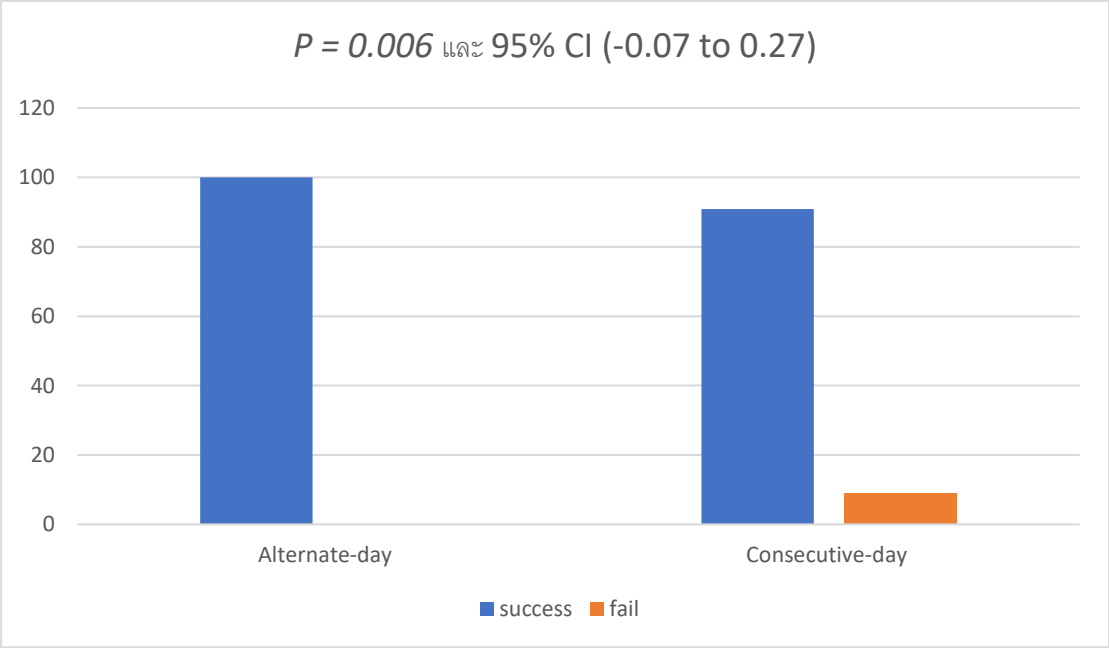
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



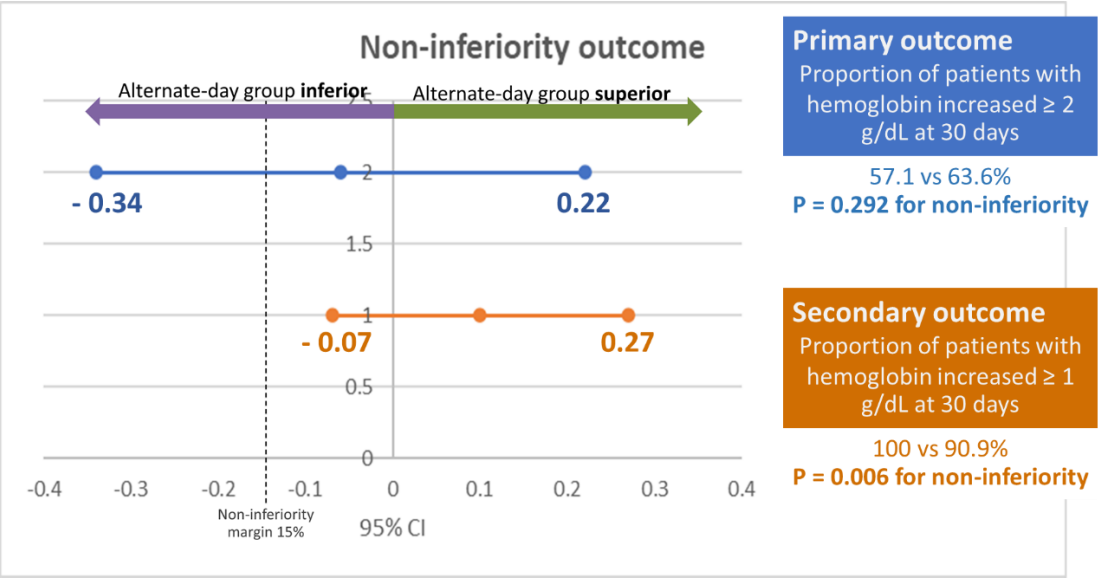
แผนภูมิที่ 1 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL (success bar) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันว้นวัน และได้รับยาธาตุเหล็กทดแทนทุกวัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สำหรับวัตถุประสงค์ทุติยภูมิ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2 เมื่อดูสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณ hemoglobin หลังการรักษา เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL แล้วนั้น พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน 21 คน ทุกคนมีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL คิดเป็น 100% และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน 22 คน มีจำนวน 20 คนที่มีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL คิดเป็น 90.9% ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ด้วย Farrington and Manning's likelihood score test และกำหนด non-inferiority margin = 15% สามารถสรุปได้ว่าการให้ธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน ไม่ด้อยไปกว่า การให้ธาตุเหล็กแบบทุกวัน ในการทำให้ระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 g/dL ที่ระยะเวลา 1 เดือน (accept non-inferiority) โดยมี *P = 0.006* และ 95% CI (-0.07 to 0.27) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 ซึ่งสอดคล้องกับ การวิเคราะห์ผลด้วย chi-square test ทั่วไป ที่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P = 0.488*)



แผนภูมิที่ 2 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL (success bar) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันว้นวัน และได้รับยาธาตุเหล็กทดแทนทุกวัน



แผนภูมิที่ 3 แสดง non-inferiority outcome ของผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL(primary outcome) และผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL(secondary outcome) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และได้รับยาธาตุเหล็กทดแทนทุกวัน; P-value for non-inferiority

จากตารางที่ 2 ตารางแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังเริ่มการรักษาไป 30 วัน เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับของ ferritin ที่ ระยะเวลา 30 วันนี้ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ ferritin เฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กวันเว้นวัน เท่ากับ 38.19 µg/L ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 25.63 และในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กทุกวัน ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 47.29 µg/L ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 22.4 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (*P = 0.235*)

ค่าเฉลี่ยของระดับ hemoglobin ที่ระยะเวลา 30 วัน เท่ากับ 10.41 g/dl ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.13 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.3 g/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.72 ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเล็กน้อย (*P = 0.046*)

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังเริ่มการรักษาไป 30 วัน *(P-values by independent sample T-test)*

Variables	Alternate-day (N=21)	Consecutive-day (N=22)	P-values
Hemoglobin (g/dL)	10.41 ± 1.13	11.3 ± 1.72	0.046
Hematocrit (%)	34.76 ± 3.22	36.53 ± 4.85	0.175
MCV (fL)	74.28 ± 6.50	74.15 ± 7.62	0.955
RDW (%)	25.02 ± 3.14	24.04 ± 4.51	0.528
Platelet count (x 10^3/µL)	371 ± 99	294 ± 105	0.019
WBC (x 10^3/µL)	6.85 ± 1.86	5.98 ± 2.51	0.209
Reticulocyte (x 10^3/µL)	59.3 ± 14.06	65.62 ± 35.89	0.556
Ferritin (µg/L)	38.19 ± 25.63	47.29 ± 22.40	0.235
Serum iron (µg/dL)	86.41 ± 94.45	74.37 ± 55.34	0.750
TIBC (µg/dL)	362.90 ± 83.08	346 ± 47.95	0.614

สำหรับ parameter อื่นๆที่เปลี่ยนแปลงไป หลังได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กครบ 1 เดือน ส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่า

- ค่าเฉลี่ยของฮีมาโตคริต (Hematocrit; Hct) เท่ากับ 34.76% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 3.22 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 36.53% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 4.85 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน (*P = 0.175*)
- ค่าเฉลี่ยของ mean corpuscular volume (MCV) เท่ากับ 74.28 fL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 6.5 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 74.15 fL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 7.62 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน (*P = 0.955*) ซึ่งเพิ่มขึ้นประมาณ 10 fL เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา คือ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 66.97 fL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 7.15 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย

ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 66.11 fL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 7.9 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน

- RBC distribution width (RDW) ที่ระยะเวลา 30 วันหลังการรักษา เท่ากับ 25.02% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 3.14 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 24.04% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 4.51 ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (*P = 0.528*) พบว่า RDW กว้างขึ้นในเดือนแรก เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา คือ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ19.28% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 2.43 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 19.84% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 2.89 ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ซึ่ง RDW ที่กว้างขึ้นเล็กน้อยในเดือนแรกนี้ สอดคล้องกันกับระดับปริมาณเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count)
- ปริมาณเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) เฉลี่ยที่ระยะเวลา 30 วันหลังการรักษา เท่ากับ 59.30 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 14.06 x 10^3/µL ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 65.62 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 35.89 x 10^3/µL ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (*P = 0.556*) พบว่าสูงขึ้นหรือมีภาวะ reticulocytosis เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา คือค่าเฉลี่ยเท่ากับ 51.77 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 14.85 x 10^3/µL นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 54.21 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 15.92 x 10^3/µL ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน
- ค่าเฉลี่ยของเกล็ดเลือด (platelet) ที่ระยะเวลา 30 วันหลังการรักษา เท่ากับ 371 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 99.77 x 10^3/µL ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 294 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 105.31 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน พบว่าเกล็ดเลือดมีแนวโน้มต่ำลง เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาที่มีสามารถมี reactive thrombocytosis ได้จากพยาธิสภาพของภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก คือ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 433 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 84 x 10^3/µL ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และ ค่าเฉลี่ย 365 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 121.18 x 10^3/µL ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

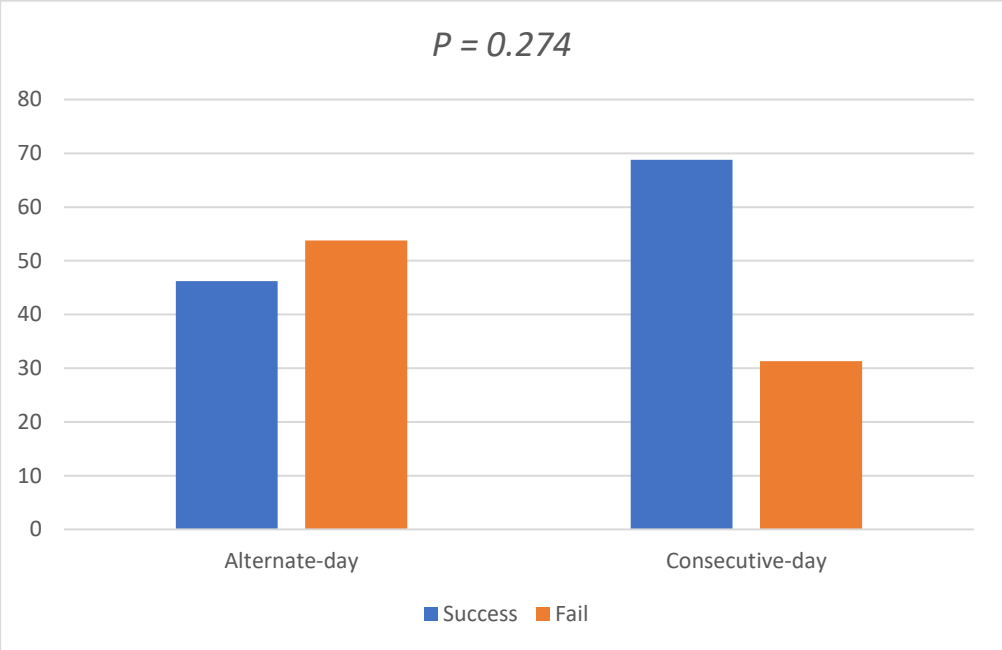
- ค่าเฉลี่ยของ serum iron ที่ระยะเวลา 30 วันหลังการรักษา เท่ากับ 86.41 µg/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 94.45 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 74.37 µg/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 55.34 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น สอดคล้องไปกับ ferritin ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา คือค่าเฉลี่ยเท่ากับ 19.62 µg/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 4.48 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 27.8 µg/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 25.25 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน

อีกหนึ่งวัตถุประสงค์ทุติยภูมิ คือ การติดตามดูผลข้างเคียงจากการได้รับยาธาตุเหล็ก ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน มีผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร 6 คน จากทั้งหมด 21 คน คิดเป็น 28.6% และในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน มีผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร 7 คน จากทั้งหมด 22 คน คิดเป็น 31.8% โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม (*P = 1*) ผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารทั้งหมดที่พบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม คืออาการคลื่นไส้อาเจียน เกือบทั้งหมดเป็น grade 1 คือมีอาการคลื่นไส้ แต่ไม่มีอาเจียน พบ grade 2 คือมีอาการคลื่นไส้ และอาเจียนร่วมด้วย 1 คน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน อาการสามารถบรรเทาได้ด้วยการกินยาบรรทาอาการคลื่นไส้อาเจียน (domperidone) พบ grade 3 คือมีอาการอาเจียนมาก แทบทุกครั้งหลังกินอาการในช่วง 1 สัปดาห์แรก และอาการไม่ดีขึ้นหลังได้รับยา domperidone 1 คน จึงมาพบแพทย์ก่อนนัด ได้เปลี่ยนยี่ห้อของยาเสริมธาตุเหล็กจาก ferrous sulphate เป็น ferrous fumarate ในขนาด elemental iron ที่เทียบเท่ากัน หลังเปลี่ยนตัวยา ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาต่อได้จนครบช่วงเวลาของการให้ยา และอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กทั้งสองกลุ่ม จะเป็นอยู่เฉพาะช่วงสัปดาห์แรก และอาการดีขึ้นแล้วเมื่อมาพบแพทย์ที่ระยะเวลา 30 วัน

4.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากการตรวจติดตามครั้งที่ 2

จากข้อมูลที่ได้ในการติดตามผู้ป่วยที่ระยะเวลา 90 วัน คลาดเคลื่อนได้ 7 วัน เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวันกับการให้ธาตุเหล็กทดแทนทุกวัน ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก ณ เวลาปัจจุบัน มีผู้ป่วยที่ติดตามถึงระยะเวลาการตรวจติดตามครั้งที่ 2 ทั้งสิ้น 29 คน โดยในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน มี

ผู้ป่วยหายไประหว่างการตรวจติดตามที่ 30 วัน และ 90 วัน ทั้งสิ้น 6 คน คิดเป็น 28.5% และยังไม่ถึงเวลาตรวจติดตาม 2 คน รวมมีผู้ป่วยที่ตรวจติดตามที่ระยะเวลา 90 วันในปัจจุบัน ทั้งสิ้น 13 คน และในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน มีผู้ป่วยที่หายไประหว่างการตรวจติดตามที่ 30 วัน และ 90 วัน ทั้งสิ้น 2 คน คิดเป็น 9.1% และยังไม่ถึงเวลาตรวจติดตาม 4 คน รวมมีผู้ป่วยที่ตรวจติดตามที่ระยะเวลา 90 วันในปัจจุบันแล้ว ทั้งสิ้น 16 คน หากคิดเฉพาะผู้ป่วยที่หายไปจากการศึกษาแล้ว ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.232) โดยวิเคราะห์โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มเลือกตั้งแต่แรกเริ่มโครงการ (intention to treat analysis)



Chulalongkorn University

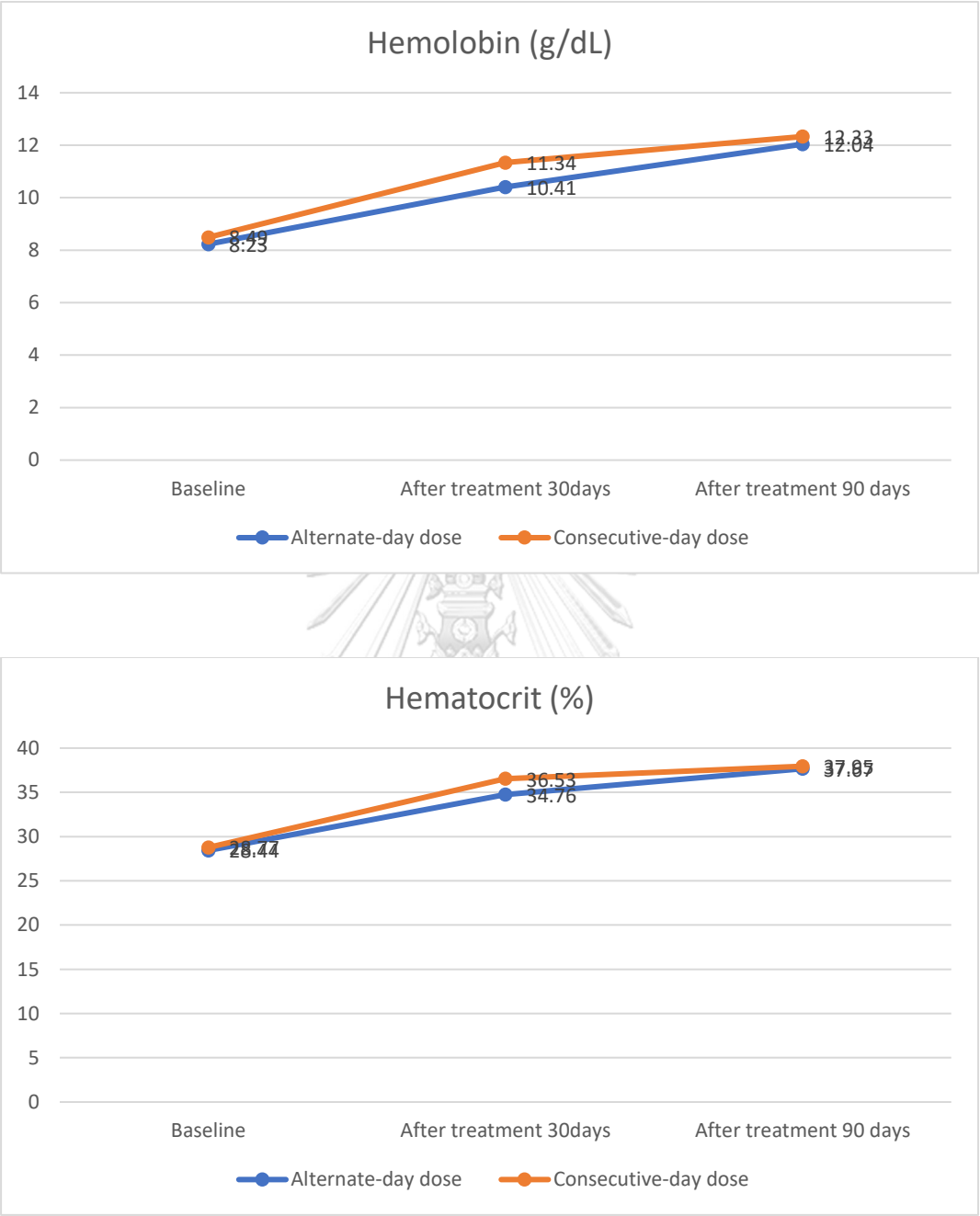
แผนภูมิที่ 4 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin กลับเป็นปกติที่ระยะเวลา 90 วัน หรือสิ้นสุดการรักษา ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และได้รับยาธาตุเหล็กทุกวัน

จากแผนภูมิที่ 3 ที่ระยะเวลา 90 วัน ศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นเม็ดเลือดแดง (hemoglobin) เข้าสู่ปกติ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กทดแทนแบบวันเว้นวัน มีสัดส่วนของผู้ที่มีระดับ hemoglobin ปกติ 6 คน จากทั้งหมด 13 คน คิดเป็น 46.2% ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กทดแทนแบบทุกวัน มีสัดส่วนของผู้ที่มีระดับ hemoglobin ปกติ 11 คน จากทั้งหมด 16 คน คิดเป็น 68.8% ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ด้วย Fisher's Exact test แล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม (*P = 0.274*)

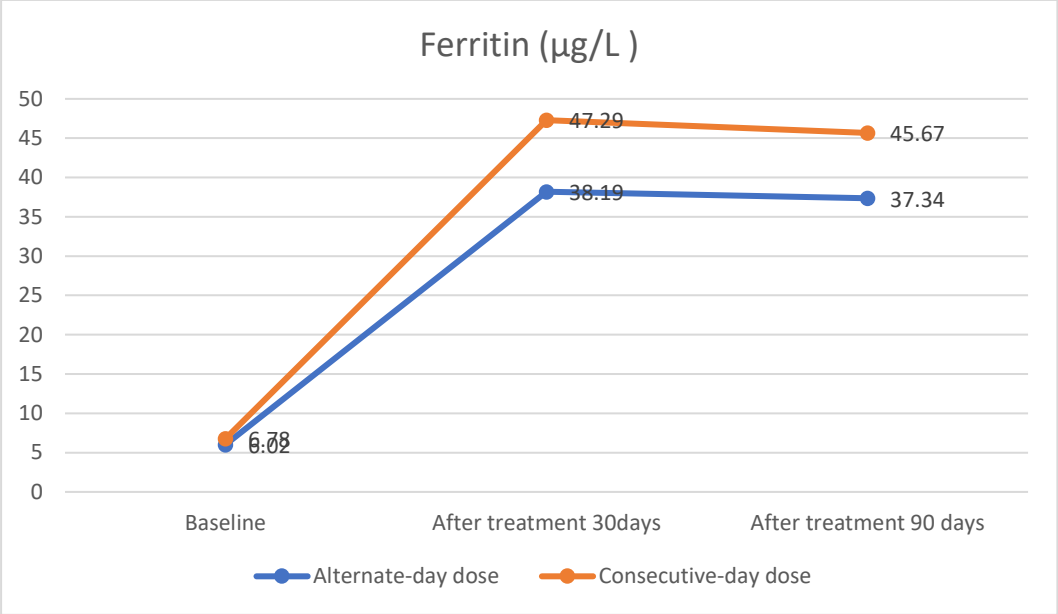
ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังเริ่มการรักษาไป 90 วัน *(P-values by independent sample T-test)*

Variables	Alternate-day (N=13)	Consecutive-day (N=16)	P-values
Hemoglobin (g/dL)	12.04 ± 1.00	12.33 ± 1.55	0.574
Hematocrit (%)	37.67 ± 2.80	37.95 ± 4.15	0.837
MCV (fL)	83.73 ± 5.78	79.48 ± 8.84	0.148
RDW (%)	17.58 ± 2.67	17.00 ± 2.08	0.518
Platelet count (x 10^3/µL)	304 ± 79	263 ± 70	0.164
WBC (x 10^3/µL)	6.48 ± 1.38	6.26 ± 2.11	0.747
Reticulocyte (x 10^3/µL)	60.09 ± 26.64	51.12 ± 10.17	0.381
Ferritin (µg/L)	37.34 ± 13.20	45.67 ± 23.73	0.280
Serum iron (µg/dL)	49.75 ± 14.7	70.62 ± 32.51	0.120
TIBC (µg/dL)	354.50 ± 64.99	309.87 ± 65.74	0.194

จากตารางที่ 3 ซึ่งแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังเริ่มการรักษาไป 90 วัน ค่าเฉลี่ยของระดับ hemoglobin ที่ 90 วัน ซึ่งเป็นระยะเวลาสิ้นสุดการรักษา เพิ่มขึ้นจนอยู่ในระดับปกติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยค่าเฉลี่ยของ hemoglobin ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบวันเว้นวัน เท่ากับ 12.04 g/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1 และค่าเฉลี่ยของ hemoglobin ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบทุกวัน เท่ากับ 12.33 g/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.55 โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P = 0.574*) เช่นเดียวกับระดับธาตุเหล็กสะสม (serum ferritin) ที่อยู่ในระดับปกติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในแผนภูมิที่ 6 โดยค่าเฉลี่ยของ serum ferritin ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบวันเว้นวัน เท่ากับ 37.34 µg/L ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 13.2 และค่าเฉลี่ยของ serum ferritin ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบทุกวัน เท่ากับ 45.67 µg/L ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 23.73 โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P = 0.280*) เช่นกัน



แผนภูมิที่ 5 แสดงแนวโน้มของระดับ hemoglobin และ hematocrit จากแรกรับ, หลังการรักษา 30 วัน และหลังการรักษา 90 วันตามลำดับ

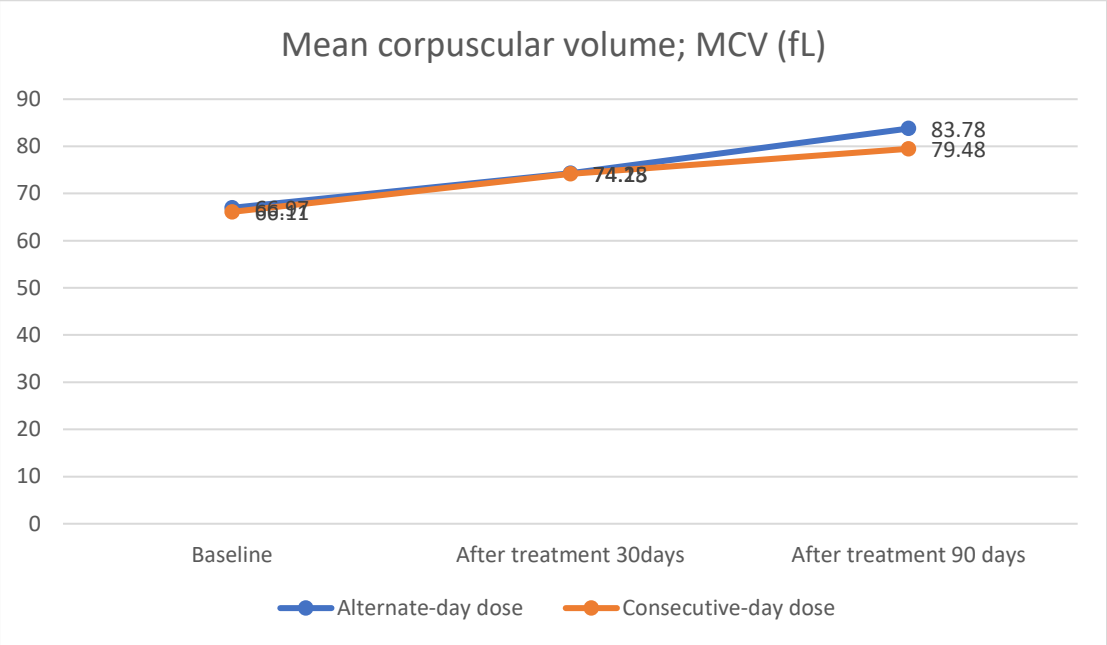


แผนภูมิที่ 6 แสดงแนวโน้มของระดับ serum ferritin จากแรกรับ, หลังการรักษา 30 วัน และหลังการรักษา 90 วันตามลำดับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สำหรับ parameter อื่นๆนั้น พบว่า

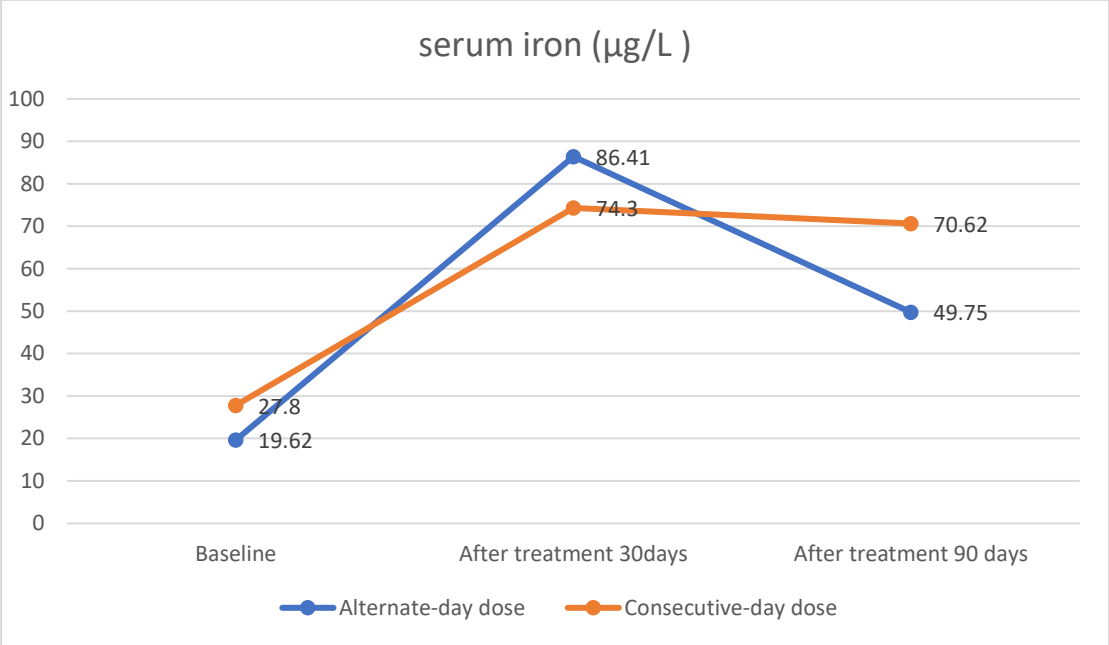
- ค่าเฉลี่ยของ mean corpuscular volume (MCV) เท่ากับ 83.73 fL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 5.78 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 79.48 fL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 8.84 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน (*P = 0.148*) ซึ่ง ใหญ่ขึ้นกว่าเมื่อหลังรักษาที่ 30 วัน คือ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 74.28 fL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 6.5 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 74.15 fL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 7.62 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 7



แผนภูมิที่ 7 แสดงแนวโน้มของระดับ mean corpuscular volume จากแรกรับ, หลังการรักษา 30 วัน และหลังการรักษา 90 วันตามลำดับ

- RBC distribution width (RDW) ที่ระยะเวลา 90 วันหลังการรักษา เท่ากับ 17.5% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 2.67 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 17% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 2.08 ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (*P = 0.518*) พบว่า RDW แคบลงกว่าทั้งตอนก่อนรักษาและหลังรักษา 30 วัน โดยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน ก่อนการรักษา ค่าเฉลี่ยของ RDW เท่ากับ 19.28% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 2.43, หลังรักษา 30 วัน ค่าเฉลี่ยของ RDW เท่ากับ 25% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 3.14 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ก่อนการรักษา ค่าเฉลี่ยของ RDW เท่ากับ 19.84% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 2.89, หลังรักษา 30 วัน ค่าเฉลี่ยของ RDW เท่ากับ 24.04% ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 4.51 ซึ่ง RDW เล็กลงน่าจะเป็นจากภาวะ anisocytosis ในคนไข้ที่ซีดจากการขาดธาตุเหล็กดีขึ้น และที่ระยะเวลา 90 วัน ภาวะ reticulocytosis ที่เป็นการตอบสนองช่วงแรกของการรักษาด้วยยาธาตุเหล็ก ก็เริ่มไม่มีให้เห็นแล้วเช่นกัน
- ปริมาณเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) เฉลี่ยที่ระยะเวลา 90 วันหลังการรักษาเท่ากับ 60.09 x103/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 26.64 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 51.12 x103/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.17 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P = 0.381)
- ค่าเฉลี่ยของเกล็ดเลือด (platelet) ที่ระยะเวลา 90 วันหลังการรักษา เท่ากับ 304 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 79 x 10^3/µL ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และ ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 263 x 10^3/µL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 70 x 10^3/µL ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน พบว่าเกล็ดเลือดมีแนวโน้มต่ำลง อีกเล็กน้อยเมื่อเทียบกับหลังการรักษา 30 วัน
- ค่าเฉลี่ยของ serum iron ที่ระยะเวลา 90 วันหลังการรักษา เท่ากับ 49.75 µg/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 14.70 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และค่าเฉลี่ยเท่ากับ 70.62 µg/dL ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 32.51 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับที่ระยะเวลาหลังการรักษา 30 วัน แต่ยังคงพอๆเดิมในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 8

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



แผนภูมิที่ 8 แสดงแนวโน้มของระดับ serum iron จากแรกรับ, หลังการรักษา 30 วัน และหลังการรักษา 90 วันตามลำดับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง body mass index รวมถึงผลการตรวจเบื้องต้นทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับความเข้มข้นโลหิต ทั้ง hemoglobin และ hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), RBC distribution width (RDW), white blood cell (WBC), ระดับธาตุเหล็กสะสมทั้ง ferritin และ serum iron, TIBC ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กทุกวัน มีการกระจายตัวแบบปกติ และมีค่าเฉลี่ยของข้อมูลดังกล่าว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีความแตกต่างกัน คือมีเพียงค่าเกล็ดเลือด (platelet) ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการภาวะ reactive thrombocytosis จากการมีเลือดออกเรื้อรังซึ่งพบในสัดส่วนที่สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน แต่ปริมาณเกล็ดเลือดที่สูงกว่าไม่ได้มีผลต่อการตอบสนองต่อการรับประทานธาตุเหล็ก จึงไม่ส่งผลกระทบต่อผลการศึกษา สำหรับภาวะซีดอื่นที่อาจมาแสดงด้วยสัณฐานวิทยาของเม็ดเลือดแดง แบบที่มีเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็กและติดสีจาง (hypochromic microcytic) เช่น โรคธาลัสซีเมียนั้น สามารถแยกออกจากการศึกษาได้ เนื่องจากได้เจาะตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน (hemoglobin typing) แล้วพบว่าผู้ป่วยที่ได้เจาะตรวจในการศึกษานี้ทุกคน หากมีความผิดปกติจะเป็นเพียงพาหะธาลัสซีเมีย ซึ่งไม่อธิบายภาวะซีด

สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการจากภาวะซีด (anemic symptom) ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กทุกวันเท่ากับ 14.3% vs. 22.7% ตามลำดับ (P = 0.698) และ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีประวัติเสียเลือดเรื้อรังนั้นมีแนวโน้มสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน แต่ไม่พบความสำคัญทางสถิติ 66.7% vs. 50% ตามลำดับ (P = 0.358) นอกจากนี้ สาเหตุของการเสียเลือดเรื้อรังที่พบได้ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนั้นเหมือนกัน คือเกือบทั้งหมดเป็นการเสียเลือดจากประจำเดือนที่มามากหรือนานผิดปกติ จึงอนุมานได้ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้รับการสุ่มเลือกวิธีการรักษานั้นมีความคล้ายคลึงกัน

ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษาแรกเริ่ม มีจำนวนทั้งสิ้น 43 คน โดยแยกเป็น 21 คนในกลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และ 22 คนในกลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กทุกวัน ซึ่งจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าที่คาดหวังไว้ประมาณ 50% มีอายุเฉลี่ยประมาณ 40 ปี ค่าความเข้มข้นเม็ดเลือดแดง (hemoglobin) ประมาณ 8 g/dL และระดับธาตุเหล็กสะสม (ferritin) ประมาณ 6 µg/L

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เมื่อนัดมาติดตามครั้งแรกที่ระยะเวลา 30 วัน คลาดเคลื่อนได้ 3 วัน พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมี adherence ในการรับประทานยาดี ตามวัตถุประสงค์ปฐมภูมิที่ตั้งไว้ กลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันมีอัตราการตอบสนองโดยวัดจากระดับของ hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL 57.1% (จำนวนผู้ป่วย 12 ราย จาก 21 ราย) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน มีอัตราการตอบสนอง 63.6% (จำนวนผู้ป่วย 14 ราย จาก 22 ราย) ไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ตามสมมุติฐานที่วางไว้ได้ว่า การให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันมีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า การให้ยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน [*P = 0.282*; 95%CI (-0.34 to 0.22)] เมื่อคิดด้วย non-inferior strategy ที่กำหนด non-inferiority margin 15% แต่เมื่อวิเคราะห์ผลด้วยวิธี chi-square test สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL นั้น ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างสองกลุ่ม (*P = 0.760*) ซึ่งอาจจะอธิบายสาเหตุที่ไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ที่ไม่ด้อยกว่านี้ได้จากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่น้อยกว่าที่คำนวณได้และวางแผนไว้ ประมาณ 50% แต่หากกำหนดอัตราการตอบสนองโดยวัดจาก hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL ที่ระยะเวลา 30 วัน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน มีอัตราการตอบสนอง 100% ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน มีอัตราการตอบสนอง 90.9% ซึ่งเมื่อคำนวณด้วย non-inferior statistic พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย 95%CI ไม่คร่อม -0.15 [*P = 0.006*; 95%CI (-0.07 to 0.27)] ซึ่งสอดคล้องไปในทางเดียวกับผลทางสถิติด้วย chi-square test ที่พบว่าไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P = 0.488*)

ที่กล่าวมาข้างต้น เป็นการดูประสิทธิภาพโดยอัตราการตอบสนอง แต่เมื่อมาพิจารณาระดับของการตอบสนอง โดยพิจารณาจาก ระดับ hemoglobin และ serum ferritin พบว่า เมื่อเทียบจากระดับ hemoglobin ก่อนการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน ค่าเฉลี่ยของระดับ hemoglobin ที่ 30 วันหลังได้รับยาเท่ากับ 10.41 g/dL (SD = 1.13) ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และเท่ากับ 11.3 g/dL (SD = 1.72) ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กทุกวัน ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (*P = 0.046*) อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามการรักษาไปจนถึง 90 วัน พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ hemoglobin ที่ 90 วันหลังได้รับยาเท่ากับ 12.04 g/dL (SD = 1.00) ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และเท่ากับ 12.33 g/dL (SD = 1.55) ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กทุกวัน ซึ่งไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (*P = 0.574*) ซึ่งผลนี้ เป็นไปในทางเดียวกับ การเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin กลับมาเป็นปกติที่ระยะเวลา 90 วัน ซึ่งพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับยาแบบวันเว้นวัน กับกลุ่มที่ได้รับยาทุกวันเช่นกัน คิดเป็น 46.2% vs. 68.8% (*P = 0.274*)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ในส่วนของระดับ serum ferritin พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ serum ferritin ที่ 30 วันหลังการรักษา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน เทียบกับกลุ่มได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน 38.19 ± 25.63 vs. 47.29 ± 22.40 (*P = 0.235*) เช่นเดียวกันกับ ค่าเฉลี่ยของระดับ serum ferritin ที่ 90 วันหลังทำการรักษา 37.34 ± 13.20 vs. 45.67 ± 23.73 (*P = 0.28*) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน

สำหรับผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหาร พบว่าไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม โดยพบได้ 28.6% ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน และ 31.8% ในกลุ่มที่ได้รับยาธาตุเหล็กแบบทุกวัน แต่ไม่ได้มีความแตกต่างสำหรับมีนัยสำคัญ (*P = 1*) ส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียง grade 1 มีเพียง 1 รายที่เป็น grade 2 ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบวันเว้นวัน และ 1 รายเป็น grade 3 ในกลุ่มที่ได้รับยาทุกวัน

ซึ่งการศึกษานี้ สามารถอธิบายได้ด้วย ผลการศึกษาในอดีตที่ค้นพบว่า การให้เหล็กวันละ 1 ครั้งมีการดูดซึมที่ดีกว่าการให้เหล็กวันละ 2 ครั้ง เนื่องจาก ในช่วงบ่ายของวันและช่วงเช้าวันถัดไปหลังได้รับยาธาตุเหล็กในมื้อบ่าย มีระดับ plasma hepcidin ที่สูงขึ้น และการดูดซึมของธาตุเหล็กลดลง[12, 13] แต่การศึกษาเดิม เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin ลดลง แต่ไม่มีภาวะซีดและยังไม่มีการศึกษาอื่นที่ทำในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก ก่อนเริ่มทำการศึกษานี้ให้เปรียบเทียบ

อย่างไรก็ตาม ในช่วงปีที่ผ่านมาซึ่งเป็นเวลาที่กำลังดำเนินการวิจัย มีการศึกษาโดย Nicole et al. ในปี 2020[16] ทำในผู้ป่วยเพศหญิงวัยเจริญพันธ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก จำนวนผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัย 19 คน ระดับ hemoglobin เฉลี่ย 11.5 g/dL และระดับ ferritin เฉลี่ย 10 µg/L โดยการให้ธาตุเหล็กขนาด 100 และ 200 mg ที่ วันที่ 2, วันที่ 3 (consecutive-day) และ วันที่ 5 (alternate-day) เพื่อต้องการศึกษาการดูดซึมของธาตุเหล็ก (fractional iron adsorption) และระดับ serum hepcidin เปรียบเทียบระหว่างการให้ธาตุเหล็กวันเว้นวัน (alternate-day) และทุกวัน (consecutive-day) พบว่า ระดับ serum hepcidin จะสูงขึ้นที่ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานธาตุเหล็ก และกลับเป็นปกติที่ 48 ชั่วโมง ทั้งสองกลุ่ม สอดคล้องกับระดับ serum hepcidin ที่เมื่อวันที่ 3 จะสูงกว่าวันที่ 2 (*P < 0.001*) และวันที่ 5 (*P < 0.01*) หรือสูงกว่าในผู้ป่วยที่กินยาแบบ consecutive-day เมื่อเทียบกับ alternate-day นอกจากนี้ การดูดซึมของธาตุเหล็ก (fractional iron adsorption) ในช่วงที่เป็น alternate-day จะดีกว่าช่วงที่เป็น consecutive-day ประมาณ 40-50% (*P < 0.001*) ด้วย หากเปรียบเทียบกับการศึกษาวิจัยของผู้เขียนแล้ว มีความสอดคล้องที่สามารถอธิบายผลการศึกษาที่ 3 เดือน และผลการศึกษาที่การให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันไม่ด้อยไปกว่าการให้ยาทุกวัน ในแง่การเพิ่มระดับ hemoglobin ได้มากกว่า

หรือเท่ากับ 1 g/dL ได้ที่ระยะเวลา 30 วันได้ แต่การศึกษาที่นำมาอ้างถึง ความรุนแรงของภาวะซีดของอาสาสมัครในงานวิจัยน้อยกว่าในงานศึกษาปัจจุบันของผู้เขียน (ค่าเฉลี่ยของระดับ hemoglobin 11.5 vs 8 g/dL) และวัตถุประสงค์ของการศึกษาของผู้เขียนต้องการดูการตอบสนองการรักษาในทางคลินิกระยะยาว ซึ่งอาจไม่สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพจากการดูดซึมและระดับของ serum hepcidin ได้โดยตรง

จากเหตุผลสนับสนุนข้างต้น ทำให้ผู้ศึกษาวิจัยเชื่อว่า ในแง่ของประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก การให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันในเคสที่เหมาะสม เช่น ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการโลหิตจางที่รุนแรงและไม่ต้องการเพิ่มระดับของฮีโมโกลบินภายในระยะเวลาอันรวดเร็ว การให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน สามารถใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กได้

5.2 สรุปผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่ม (randomized controlled trial) แรกที่ทำเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน ว่าไม่ด้อยไปกว่า การให้ยาธาตุเหล็กทุกวัน โดยติดตามถึงระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งผลที่ออกมาพบว่า หากคิดประสิทธิภาพ ที่ระดับ hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL หลังรับประทานยา 30 วัน จะไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันไม่ด้อยไปกว่าการให้ยาธาตุเหล็กทุกวัน แต่หากคิดประสิทธิภาพที่ระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 g/dL หลังรับประทานยา 30 วัน จะสามารถสรุปได้ว่า การให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวันไม่ด้อยไปกว่าการให้ยาธาตุเหล็กทุกวัน ซึ่งสอดคล้องกับผลอื่นๆที่ศึกษาในงานวิจัยนี้ ว่าระดับ hemoglobin และ ferritin สุดท้ายหลังกินยาไปถึง 90 วันหรือสิ้นสุดการรักษา ไม่แตกต่างกัน ซึ่งผลนี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่สามารถอธิบายเหตุและผลได้

ดังนั้นการให้ยาธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน จึงสามารถใช้เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก โดยเลือกใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ต้องการเพิ่มระดับของ hemoglobin อย่างรวดเร็ว และอาจเปลี่ยนแนวทางการรักษาได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังได้จำนวนอาสาสมัครไม่ครบตามที่คำนวณไว้ จึงอาจจะทำให้ power ของผลการวิเคราะห์ไม่มากพอที่จะสรุปผลจาก primary outcome ทางผู้วิจัยจึงยังทำการศึกษาในอาสาสมัครต่อในปัจจุบัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

เป็นการศึกษาชนิดไปข้างหน้าแบบสุ่ม เลือกผู้ป่วยจากเวชปฏิบัติจริงที่เป็นกลุ่มที่พบได้มาก คือผู้ป่วยหญิงที่มีการเสียเลือดประจำเดือนมาก และมีวัตถุประสงค์ของการศึกษาที่ต้องการดูการตอบสนองทางคลินิคจริง และติดตามการรักษานาน 90 วัน จึงคิดว่ามีความน่าเชื่อถือ และผลการศึกษาสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้จริงกับแนวทางการรักษาผู้ป่วย

5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้

- ยังไม่สามารถเก็บจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาได้ตามที่ต้องการและคำนวณไว้ ผลการศึกษาที่ไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จึงอาจจะยังไม่สรุปได้จาก power ที่ไม่มากพอ

- เนื่องจากการศึกษานี้ ทำในช่วงเวลาที่มีการระบาดของไวรัสโคโรนาอย่างต่อเนื่อง จึงทำให้มีอาสาสมัครหลายรายขาดการติดต่อ หรือมาตรวจได้ไม่ตรงตามนัดและออกจากการศึกษาไป

5.5 ข้อเสนอแนะ

- เก็บจำนวนอาสาสมัครเพิ่มให้ครบตามที่ได้คำนวณไว้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บรรณานุกรม

1. Honarmand A, Safavi M, Chegeni M, Hirmanpour A, Nazem M, Sarizdi SH. Prophylactic antiemetic effects of Midazolam, Ondansetron, and their combination after middle ear surgery. J Res Pharm Pract. 2016;5(1):16-21.

2. Efird J. Blocked randomization with randomly selected block sizes. International journal of environmental research and public health. 2011;8(1):15-20.

3. Narla M, Powers JM. Acquired underproduction anemias. American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition: American Society of Hematology; 2019. p. 0.

4. Pongudom S, Tantiworawit A. Prevalence and Risk Factors of Iron Deficiency Anemia Amongst High Risk Health Care Workers in Udonthani Hospital, Thailand. Blood. 2015;126(23):5590.

5. Sarakul O, Kotepui M, Marasa R, Thepwarin W. Anemia and Iron Deficiency Anemia in High School Girls in Nakhon Si Thammarat, Thailand. 2018. 2018;36(3):8.

6. Freepik | Graphic Resources for everyone [Internet]. Freepik. 2021 [cited 18 April 2021]. Available from: https://www.freepik.com/home

7. Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(6):400-23.

8. Brittenham GM. Chapter 35 - Pathophysiology of Iron Homeostasis. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editors. Hematology (Seventh Edition): Elsevier; 2018. p. 468-77.

9. Ganz T. Iron Deficiency and Overload. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC, editors. Williams Hematology, 10e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021.

10. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. British Journal of Haematology. 2012;156(5):588-600.

11. Wang X, Yuan B, Yokoyama M, Liu P. Rapid increase in serum iron level after oral iron intake as an indicator of duodenal iron absorption and inverse regulation of

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

iron absorption by hepcidin expression. Translational Surgery. 2018;3(4):69-74.

12. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood. 2015;126(17):1981-9.

13. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2017;4(11):e524-e33.

14. Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome non-inferiority trial. [Online] Available from: https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/ [Accessed Thu Apr 15 2021].

15. Farrington and Manning's likelihood score test [Internet]. NCSS . NCSS; Available from: https://ncss-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/PASS/Non-Inferiority_Tests_for_the_Difference_Between_Two_Proportions.pdf

16. Nicole US, Christophe Z, Gary MB, Diego M, Michael BZ. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. Haematologica. 2020;105(5):1232-9.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ศศินิภา ตรีทิเพนทร์
วัน เดือน ปี เกิด	24 มีนาคม 2532
สถานที่เกิด	โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2550 - 2555 แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ พ.ศ. 2559 - 2561 วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ทั่วไป คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล พ.ศ. 2562 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด และนิสิตปริญญาโท สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	888/173 คอนโด HIVE sathorn ถนนกรุงธนบุรี แขวงคลองต้นไทร เขตคลองสาน กรุงเทพ 10600
ผลงานตีพิมพ์	S Trithiphen, P Vatesatogkit, P Vatesatogkit, T Ngarmukos, T Ngarmukos, P Chandanamattha, P Chandanamattha, S Apiyasawat, S Apiyasawat, EGATstudy, P6583 Prevalence of long QT interval in thailand and its association with all cause and cardiovascular mortality from a long-term cohort study, European Heart Journal, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz746.1171

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University