

การศึกษาเชิงทดลองเพื่อดูการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดีในเลือดหลังให้วิตามินดีสาม
ในขนาด 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต และ 6000 ยูนิตต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชัก
ที่ได้รับยากันชัก และมีภาวะพร่องวิตามินดี หรือภาวะขาดวิตามินดี

นางสาวภรณ์ กนกโรจน์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF THREE DIFFERENT DOSES OF ORAL CHOLECALCIFEROL (1000 IU, 3000 IU
AND 6000 IU DAILY) ON SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D CHANGES AMONG
EPILEPSY PATIENTS WITH HYPOVITAMINOSIS D: A RANDOMIZED PROSPECTIVE STUDY

Miss Poranee Ganokroj



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเชิงทดลองเพื่อดูการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดีในเลือด
หลังให้วิตามินดีสามในขนาด 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต และ 6000 ยู
นิตต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชัก และมีภาวะพร่อง
วิตามินดี หรือภาวะขาดวิตามินดี

โดย

นางสาวภรณ์ กนกโรจน์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พิเศษ แพทย์หญิง ลลิตา วัฒนะจรรยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พิเศษ แพทย์หญิง ลลิตา วัฒนะจรรยา)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์ ดำรงวิทย์ สุขะจินตนากาญจน์)

ภรณ์ กนกโรจน์ : การศึกษาเชิงทดลองเพื่อดูการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดีในเลือดหลังให้วิตามินดีสามในขนาด 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต และ 6000 ยูนิตต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชัก และมีภาวะพร่องวิตามินดี หรือภาวะขาดวิตามินดี (EFFECT OF THREE DIFFERENT DOSES OF ORAL CHOLECALCIFEROL (1000 IU, 3000 IU AND 6000 IU DAILY) ON SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D CHANGES AMONG EPILEPSY PATIENTS WITH HYPOVITAMINOSIS D: A RANDOMIZED PROSPECTIVE STUDY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
หลัก: ผศ. พิเศษ พญ. ลลิตา วัฒนะจรรยา, 64 หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดี (25(OH)D) ในเลือดหลังการให้วิตามินดีสามในขนาดต่างๆ ระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักกลุ่มที่มีผลเร่งปฏิกิริยาไซโตโครมพี 450 (enzyme inducing antiepileptic drugs, EIAEDs) และผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักกลุ่มที่ไม่มีผลเร่งปฏิกิริยาไซโตโครมพี 450 (non-EIAEDs) เพื่อประมาณขนาดของวิตามินดีสามที่เหมาะสม ในการรักษาภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักกลุ่มเหล่านี้

วิธีการวิจัย การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม และมีการปกปิดผู้เข้าร่วมโครงการในผู้ป่วยคลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องวิตามินดี หรือภาวะขาดวิตามินดีมาทำการแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามประเภทยากันชักที่ได้รับเป็นกลุ่ม EIAEDs และกลุ่ม non-EIAEDs โดยในแต่ละกลุ่มจะถูกสุ่มแบ่งเป็นกลุ่มย่อยอีก 3 กลุ่มเพื่อให้วิตามินดีสามในขนาด 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต และ 6000 ยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ตรวจวัดระดับ 25(OH)D ตั้งต้นและเมื่อสิ้นสุดการศึกษา และทำการเปรียบเทียบระดับ 25(OH)D ในแต่ละกลุ่มย่อย

ผลการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 210 คน เป็นเพศหญิงร้อยละ 58 อายุเฉลี่ย 38.6±10.9 ปี ระดับดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.0±3.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีจำนวน 202 คน (ร้อยละ 96.2) โดยระดับ 25(OH)D เฉลี่ยเท่ากับ 17.7±6.3 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับ 25(OH)D เฉลี่ยเฉพาะกลุ่ม EIAEDs (126 คน) เท่ากับ 16.5±6.2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งน้อยกว่ากลุ่ม non-EIAEDs (84 คน)(19.4±6.1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าในกลุ่ม non-EIAEDs มีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม EIAEDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อได้รับวิตามินดีสามในขนาด 3000 ยูนิตและ 6000 ยูนิตต่อวัน โดยมีค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีที่เพิ่มขึ้นคือ 14.2±5.9 และ 23.3±9.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ เปรียบเทียบกับกลุ่ม EIAEDs ที่เพิ่มขึ้น 8.8± 4.6 และ 14.3±7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ทั้งนี้ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ได้แก่ ระดับ 25(OH)D ตั้งต้น อายุ ชนิดของยากันชัก และขนาดวิตามินดีที่ได้รับ การให้วิตามินดีสามในขนาด 3000 ยูนิตต่อวันสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ให้มากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่ม non-EIAEDs และร้อยละ 20 ของผู้ป่วยกลุ่ม EIAEDs ในขณะที่วิตามินดีสามขนาด 6000 ยูนิตต่อวันสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ให้มากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในผู้ป่วยกลุ่ม non-EIAEDs และ EIAEDs ได้ร้อยละ 95 และร้อยละ 65 ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา ภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีพบมากในผู้ป่วยคลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยโดยไม่ขึ้นกับชนิดยากันชักที่ได้รับ การแก้ไขภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีของผู้ป่วยเหล่านี้ควรให้ วิตามินดีสามในขนาดอย่างน้อย 6000 ยูนิตต่อวันในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก non-EIAEDs และให้ขนาดที่สูงขึ้นสำหรับผู้ที่ได้รับยากันชักกลุ่ม EIAEDs ทั้งนี้เพื่อป้องกันภาวะหรือโรคต่างๆที่อาจเกิดขึ้นจากภาวะพร่องวิตามินดีในอนาคต

ภาควิชา อายุรศาสตร์ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5774062130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: EPILEPSY / ANTIPILEPTIC DRUGS / VITAMIN D DEFICIENCY / ASIAN

PORANEE GANOKROJ: EFFECT OF THREE DIFFERENT DOSES OF ORAL CHOLECALCIFEROL (1000 IU, 3000 IU AND 6000 IU DAILY) ON SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D CHANGES AMONG EPILEPSY PATIENTS WITH HYPOVITAMINOSIS D: A RANDOMIZED PROSPECTIVE STUDY. ADVISOR: ASST. PROF. LALITA WATTANACHANYA, 64 pp.

Objective: To characterize the effect of three different doses of vitamin D₃ supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) changes in epilepsy patients receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs (EIAEDs) versus patients receiving non enzyme-inducing antiepileptic drugs (non-EIAEDs), and to determine the prevalence of and risk factors for hypovitaminosis D among Thai patients with epilepsy

Method: A single-blinded prospective, randomized study undertaken at epilepsy clinic of King Chulalongkorn Memorial Hospital. The patients with hypovitaminosis D were included and divided into two groups according to the type of AEDs use. Patients receiving each AEDs type were randomly assigned to receive vitamin D₃ 1000, 3000 or 6000 IU once daily. The mean increment in serum 25(OH)D levels were measured at 16 weeks.

Results: A total of 210 epilepsy patients were included, 58% were females, mean age was 38.6±10.9 years, and mean BMI was 23.0±3.5 kg/m². The overall mean baseline 25(OH)D level was 17.7±6.3 ng/mL (EIAEDs:16.5±6.2 versus non-EIAEDs:19.4±6.1 ng/mL) with 96.2% of the patients had 25(OH)D levels of less than 30 ng/mL. One hundred and twenty-seven patients were enrolled in the treatment phase of the study. The mean increment in serum 25(OH)D at 16 weeks in patients receiving vitamin D₃ 1000, 3000, and 6000 IU once daily in EIAEDs-treated patients were 0.9±2.6, 8.8±4.7 and 14.3±7.0 ng/mL, compared to 1.8± 4.6, 14.2±5.9 and 23.8±9.6 ng/mL in non-EIAEDs-treated group. Ninety-five percent of non- EIAEDs group and 65% of EIAEDs group who were supplemented with 6000 IU of vitaminD₃ daily could achieve a 25(OH)D level of greater than 30 ng/mL. Only half of patients in 3000 IU (non-EIAEDs group), one-sixth of patients in 3000 IU (EIAEDs group) and none of the patients in 1000 IU (EIAEDs and non-EIAEDs group) could meet this goal. Significant factors affecting the change in serum 25(OH)D levels were baseline 25(OH)D level, age, type of AEDs use and dose supplemented.

Conclusion: Hypovitaminosis D is highly prevalent in Thai patients with epilepsy regardless of the type of AEDs use. Patients who are on AEDs should be considered for a vitamin D supplementation with at least 6000 IU daily. A higher dose of the supplementation may be necessary for the patients on EIAEDs for correcting low vitamin D level to prevent reduction in BMD and other hypovitaminosis D-related conditions.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากได้รับการสนับสนุนจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงลลิตา วัฒนะจรรยา อาจารย์ประจำหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ท่านได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาพร้อมให้ความเมตตา ความช่วยเหลือในทุกๆด้านมาโดยตลอด ทำให้โครงการวิจัยสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณ กองทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความสนับสนุนการดำเนินงานของโครงการวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์ชูศักดิ์ ลิ้มทัย อาจารย์หัวหน้าศูนย์เป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักครบวงจรโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ที่ให้ความกรุณาอนุญาตให้ผู้วิจัยเข้าพบผู้ป่วยโรคลมชัก

ขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกผู้ป่วยโรคลมชักทุกท่าน โดยเฉพาะคุณประดิษฐ์ อุ่นภักดิ์ และ คุณบุษกร สุขเอม ที่ช่วยเหลือและเอื้ออำนวยความสะดวกตลอดการทำวิจัย

ขอขอบคุณ นางสาวณัฐนิชา ห่วงงาม เจ้าหน้าที่นักวิทยาศาสตร์และนักวิจัยประจำศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านเบาหวาน ฮอริโมน และเมตะบอลิสม แห่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ช่วยให้คำปรึกษาตลอดจนช่วยเหลืองานวิจัยนี้มาตั้งแต่ต้นด้วยความเอาใจใส่ และมุนานะ จนช่วยให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงได้อย่างดี

ขอขอบคุณ นักเทคนิคการแพทย์ห้องปฏิบัติการพิเศษ อปร.11 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ คุณวัชรระ ศิริสุวรรณ และคุณประไพ ศรีสวัสดิ์ รวมถึง คุณเผด็จ นันทพันธ์ นักเทคนิคการแพทย์ ประจำฝ่ายเวชศาสตร์ชั้นสูตร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความทุ่มเทและใส่ใจงานการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ พยาบาล เจ้าหน้าที่หน่วยงานเวชระเบียน ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ขอขอบพระคุณ ผู้ป่วยในโครงการทุกท่านที่ให้ความไว้วางใจ และเสียสละเวลาอันมีค่า ในการเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา พี่ชาย พี่สาว และ เพื่อนๆ ที่เป็นกำลังสำคัญตลอดการดำเนินงานวิจัยนี้

สารบัญ

หน้า

| | |
|---|----|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | จ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ฉ |
| สารบัญ..... | ช |
| สารบัญตาราง..... | ญ |
| สารบัญรูปภาพ..... | ฎ |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ | ฏ |
| บทที่ 1 | 1 |
| บทนำ..... | 1 |
| ความสำคัญและที่มาของการวิจัย..... | 1 |
| คำถามของการวิจัย..... | 6 |
| วัตถุประสงค์งานวิจัย | 6 |
| สมมติฐาน..... | 7 |
| ข้อตกลงเบื้องต้น..... | 7 |
| กรอบแนวคิดงานวิจัย | 8 |
| การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย | 9 |
| ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย | 9 |
| อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข..... | 9 |
| บทที่ 2 | 10 |
| ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง | 10 |
| บทที่ 3 | 19 |
| วิธีดำเนินงานวิจัย | 19 |

| | |
|---|----|
| รูปแบบการวิจัย | 19 |
| ระเบียบวิธีการวิจัย | 19 |
| หลักเกณฑ์การคัดเลือกประชากร..... | 19 |
| ขนาดตัวอย่าง | 20 |
| ขั้นตอนการทำวิจัย..... | 21 |
| การรวบรวมข้อมูล | 24 |
| ข้อจำกัดในการวิจัย..... | 25 |
| การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย..... | 25 |
| การวิเคราะห์ข้อมูล | 25 |
| บทที่ 4 | 26 |
| ผลการวิเคราะห์ข้อมูล | 26 |
| คุณลักษณะของประชากรในระยะเริ่มต้นการศึกษา | 26 |
| ผลการศึกษาในระยะทดลอง..... | 31 |
| บทที่ 5 | 41 |
| อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ..... | 41 |
| สรุปและอภิปรายผลการวิจัย | 41 |
| ข้อดีของการศึกษา..... | 42 |
| ข้อดีของการศึกษา | 42 |
| ข้อสรุปการนำไปใช้..... | 43 |
| แนวทางในการศึกษาต่อเนื่องในอนาคต | 43 |
| รายการอ้างอิง | 44 |
| ภาคผนวก ก..... | 48 |
| เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย | 48 |

| | |
|---|----|
| (Information sheet for research participant)..... | 48 |
| ภาคผนวก ข..... | 57 |
| เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย..... | 57 |
| ภาคผนวก ค..... | 60 |
| แบบสอบถามข้อมูลผู้ป่วย (Case record form)..... | 60 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ | 64 |



สารบัญตาราง

หน้า

| | |
|--|----|
| ตารางที่ 1 แสดงผลการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของผู้ป่วยลมชักที่เข้ากันชักรับ อุบัติการณ์ของภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี | 12 |
| ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาของ Offermann และคณะ..... | 14 |
| ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D ของ การศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมา..... | 16 |
| ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองระดับ 25(OH)D ในเลือดจำนวน 210 คน..... | 27 |
| ตารางที่ 5 แสดงเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย โดยแยกตามชนิดของกลุ่มยากันชักที่ ผู้ป่วยได้รับ | 29 |
| ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับ 25(OH)D พื้นฐาน..... | 30 |
| ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม การศึกษาทั้ง 6 กลุ่ม..... | 33 |
| ตารางที่ 8 แสดงระดับ 25(OH)D เฉลี่ยที่ติดตั้ง สัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 16 ในแต่ละกลุ่ม การศึกษา | 36 |
| ตารางที่ 9 ผลการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยของระดับ 25(OH)D ที่เพิ่มขึ้นที่ 16 สัปดาห์ ในแต่ละกลุ่ม ย่อยโดยวิเคราะห์เปรียบเทียบทั้งก่อนหลังได้วิตามินดีของแต่ละกลุ่ม และวิเคราะห์แยกเฉพาะ กลุ่มขนาดวิตามินต่างๆ (dose group) และกลุ่มชนิดยากันชัก (drug group)..... | 38 |
| ตารางที่ 10 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D มากกว่าหรือเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อ มิลลิลิตร หลังได้รับวิตามินดีสามขนาดต่างๆที่ 16 สัปดาห์ | 39 |
| ตารางที่ 11 แสดงผลวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลกับการเปลี่ยนแปลงระดับ 25(OH)D ในเลือดหลังให้ วิตามินดีสามในผู้ป่วยลมชักที่รับประทานยากันชักและมีภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาด วิตามินดี | 40 |

สารบัญรูปภาพ

หน้า

| | |
|--|----|
| รูปที่ 1 แสดงกระบวนการเมตะบอลิซึมของวิตามินดีในร่างกาย | 2 |
| รูปที่ 2 แสดงเมตะบอลิซึมของวิตามินดีและกลไกของยาที่รบกวน)ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิง ที่ 6(..... | 4 |
| รูปที่ 3 แสดงผลการศึกษาของ Pascussi เพื่อดูผลของยากุ่มต่างๆที่มีผลเร่งปฏิกิริยาเอนไซม์ใน เซลล์ตับ (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)..... | 5 |
| รูปที่ 4 กรอบความคิดการวิจัย..... | 8 |
| รูปที่ 5 แผนภูมิวงกลมแสดงสัดส่วนของระดับ 25(OH)D ในผู้ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองระดับ 25(OH)D จำนวน 210 คน..... | 27 |
| รูปที่ 6 แผนภูมิแสดงการแจกแจงของผู้ป่วยตั้งแต่คัดกรองเข้าการศึกษาถึงการแบ่งกลุ่มย่อยเพื่อ รับวิตามินดีสามขนาดต่างๆ | 32 |
| รูปที่ 7 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D หลังให้วิตามินดีสามในแต่ละกลุ่ม ย่อย..... | 37 |

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

| | |
|-------------------------|---|
| Vitamin D ₃ | วิตามินดีสาม หรือ Cholecalciferol |
| 25(OH)D | 25-hydroxyvitamin D |
| 1,25(OH) ₂ D | 1,25-dihydroxyvitamin D |
| AEDs | Antiepileptic drugs |
| EIAEDs | Enzymatic-inducing antiepileptic drug |
| non-EIAEDs | Non-enzymatic-inducing antiepileptic drug |
| ng/mL | nanograms per milliliter |
| นก.ต่อ มล. | นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร |
| มก.ต่อ ดล. | มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร |
| IQR | Interquartile range |
| SD | Standard deviation |
| HT | Hypertension |
| T2DM | Diabetes mellitus type 2 |
| DLP | Dyslipidemia |
| CKD | Chronic kidney disease |
| CNTD | Connective tissue disease |
| wk | Week |
| kg/m ² | Kilogram per meter ² |
| U/L | Unit per liter |
| mg/dL | Milligram per deciliter |

บทที่ 1

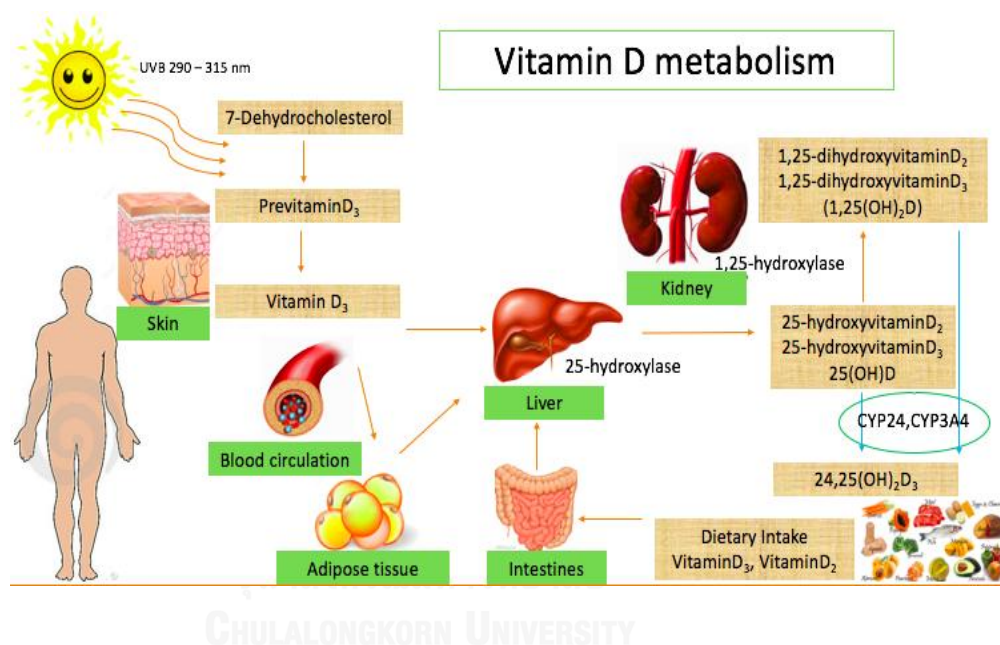
บทนำ

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

วิตามินดีเป็นวิตามินที่มีส่วนสำคัญเกี่ยวข้องกับสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดและมีส่วนควบคุมกระบวนการสร้างกระดูกให้เป็นไปอย่างปกติ ร่างกายสามารถสังเคราะห์วิตามินดีได้เองที่ผิวหนัง เมื่อได้รับรังสียูวีบี (UVB) ร่วมกับทางอาหารที่รับประทาน วิตามินดีประกอบด้วย 2 รูปแบบคือวิตามินดีสองและวิตามินดีสาม โดยวิตามินดีสองได้จากพืช เช่นยีสต์ (UV irradiated yeast sterol ergosterol) หรือเห็ด (sun-exposed mushrooms) ส่วนวิตามินดีสามได้จากการสังเคราะห์วิตามินดีจากแสงแดดที่ผิวหนัง โดยสารตั้งต้นคือ 7-dehydrocholesterol หรือได้จากผลิตภัณฑ์จากสัตว์คือปลาบางชนิด (oil-rich fish) เช่นปลาเซลมอน ปลาแมคคาเรล ปลาแฮริง เป็นต้น เมื่อร่างกายได้รับวิตามินดี (วิตามินดีสองและหรือวิตามินดีสาม) ไม่ว่าจะจากแหล่งใดก็ตาม จะเข้าสู่กระแสเลือดโดยการรวมตัวกับโคไลไมครอน (chylomicrons) เข้าสู่ระบบน้ำเหลืองและระบบหลอดเลือดดำ จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็น 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ที่ตับโดยเอนไซม์ vitamin D-25-hydroxylase (25-OHase) จากนั้นจะถูกเมตาบอลิซึมที่ไตโดยเอนไซม์ 25(OH)D-1alpha-hydroxylase (CYP27B1) ได้เป็น 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ (active form) 1,25(OH)₂D จะจับกับตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor; VDR) ที่เซลล์ ในอวัยวะต่างๆ ให้ผลที่หลากหลายเช่น ผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์ต่างๆ การสร้างหลอดเลือด การหลั่งอินซูลิน การสร้างเรตินเป็นต้น ร่างกายจะมีกระบวนการควบคุมสมดุลของวิตามินดีในร่างกายเองโดยการที่ 1,25(OH)₂D เอง สามารถกระตุ้นการทำงานของ 24-hydroxylase (24-OHase, CYP24R) เพื่อเปลี่ยน 25(OH)D และ 1,25(OH)₂D ให้เป็น 24,25(OH)₂D และ 1,24,25(OH)₃D ซึ่งเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive forms) กระบวนการเมตาบอลิซึมของวิตามินดีในร่างกาย แสดงดังรูปที่ 1

จะเห็นได้ว่าปัจจัยที่มีผลต่อระดับวิตามินดีในร่างกายได้แก่ ปริมาณการได้รับรังสียูวีบี ซึ่งจะขึ้นกับช่วงเวลาของวัน มุมตกกระทบของแสงอาทิตย์และฤดูกาล ตำแหน่งทางภูมิศาสตร์ของถิ่นที่อยู่อาศัย มลภาวะสิ่งแวดล้อม การทาครีมกันแดด หรือชนิดของเสื้อผ้าที่สวมใส่ สีผิว อายุ ภาวะอ้วน การดูดซึมวิตามินดีที่ลำไส้ โรคหรือภาวะที่รบกวนกระบวนการเมตาบอลิซึมของวิตามินดี เช่น โรคตับ โรคไตและโรคทางพันธุกรรม หรือยาบางชนิดที่ทำให้มีความผิดปกติของการเมตาบอลิซึมวิตามินดี เป็นต้น

ถ้าร่างกายสังเคราะห์วิตามินดีที่ผิวหนังได้น้อย ร่วมกับการรับประทานวิตามินดีที่ไม่เพียงพอ หรือมีความผิดปกติ ของกระบวนการเมตะบอลิซึมของวิตามินดีก็จะทำให้เกิดการขาดวิตามินดีได้ ซึ่งถ้าเป็นรุนแรงจะทำให้เกิดโรคริคเกต (rickets) ในเด็ก และโรคกระดูกอ่อน (osteomalacia) ในผู้ใหญ่ การขาดวิตามินดีพบว่าอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในผู้ใหญ่ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการล้ม นอกจากนี้ยังพบว่าการมีวิตามินดีที่ไม่เพียงพอ มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลายอย่าง เช่น โรคมะเร็งบางชนิด โรคเบาหวาน หรือโรคหลอดเลือดแดง เป็นต้น[1, 2]



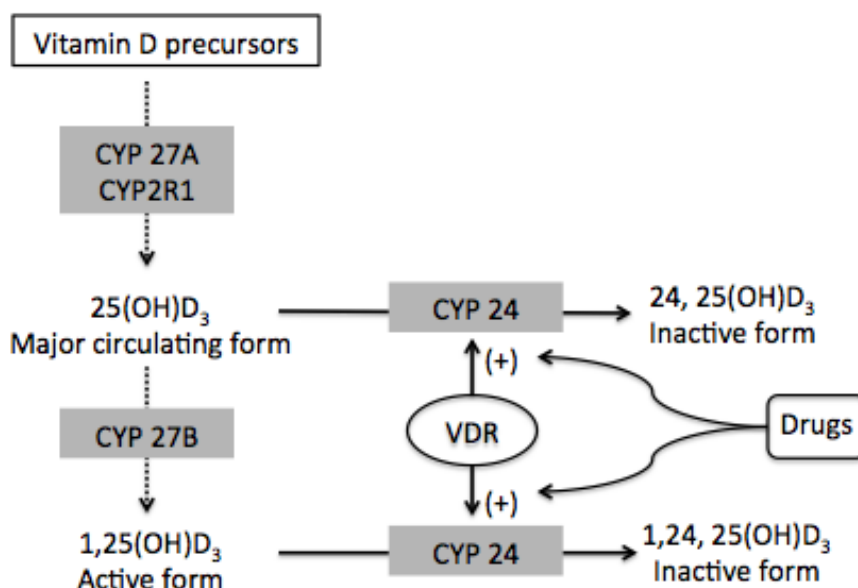
รูปที่ 1 แสดงกระบวนการเมตะบอลิซึมของวิตามินดีในร่างกาย

การประเมินสถานะวิตามินดีในร่างกายจะใช้ระดับ 25(OH)D ปัจจุบันเกณฑ์ของระดับ 25(OH)D ที่กำหนดว่ามีการขาดวิตามินดี หรือเกณฑ์ของระดับ 25(OH)D ที่เหมาะสมมีความแตกต่างกันในแต่ละองค์กร เนื่องจากมีกลุ่มเป้าหมายประชากรที่แตกต่างกันโดย Institute of Medicine (IOM) ประเทศสหรัฐอเมริกาจะอิงประชากรทั่วไป ในขณะที่ของสมาคม Endocrine Society ประเทศสหรัฐอเมริกา จะอิงประชากรกลุ่มเสี่ยงหลัก โดยทั่วไปในประชากรที่สุขภาพดี แนะนำให้ระดับวิตามินดีอยู่ที่มากกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร[3] ถ้าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกบาง หรือกระดูกหัก แนะนำให้ระดับวิตามินดีอยู่ที่มากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร[2]

ผู้ป่วยโรคลมชักจัดเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการขาดวิตามินดี นอกเหนือจากความเสี่ยงที่พบได้ในประชากรทั่วไปแล้ว ยังพบว่ายาที่ใช้รักษาโรคลมชัก คือ ยากันชักนั้นก็มีความสัมพันธ์กับการขาดวิตามินดีด้วย อุบัติการณ์ของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชักแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มอายุ และกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา โดยในเด็กมีรายงานอุบัติการณ์ของการขาดวิตามินดีร้อยละ 4-75 [4] ส่วนการศึกษาอุบัติการณ์ของการขาดวิตามินดีในผู้ใหญ่มีรายงานไม่มาก โดยการศึกษาล่าสุดของ Teagarden และคณะ[4] ในผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 596 คน อายุเฉลี่ย 41 ปี ช่วงปี พ.ศ. 2551-2554 ประชากรในการศึกษาเป็นคนผิวขาวร้อยละ 55 คนผิวดำร้อยละ 34 คนเอเชียร้อยละ 2 คนฮิสพานิคร้อยละ 7 และไม่ทราบข้อมูลร้อยละ 7 พบอุบัติการณ์ของภาวะขาดวิตามินดี (25(OH)D น้อยกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ร้อยละ 45 และ อุบัติการณ์ของภาวะพร่องวิตามินดี (25(OH)D เท่ากับ 20-29 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ร้อยละ 31 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักกลุ่มที่มีผลเร่งปฏิกิริยาเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450 enzymatic inducer antiepileptic drugs; EIAEDs) จะมีระดับวิตามินดีที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้ยากันชักกลุ่มอื่น

สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเฉพาะมีเพียงการศึกษาของ อ.คณิตพงษ์ และคณะ[5] จากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในปี พ.ศ. 2556 ที่ทำการศึกษแบบตัดขวาง (cross-sectional study) เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่าง Bsm1 polymorphism ของตัวรับวิตามินดี และมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคลมชัก ที่อาศัยอยู่ที่จังหวัดสงขลา จำนวน 94 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยยาฟิโนลโตอิน ทำการเก็บข้อมูลระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2555 โดยได้มีการตรวจวัดระดับ 25(OH)D ด้วยเทคนิค high performance liquid chromatography (HPLC) เมื่อเริ่มการศึกษาพบว่าผู้มีระดับ 25(OH)D น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร มีจำนวน 2 คน ระดับ 25(OH)D อยู่ระหว่าง 20 -29 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 16 คน

ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักกลุ่มที่เร่งปฏิกิริยาเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ได้แก่ ยาฟิโนลโตอิน (phenytoin) ยาฟิโนบาบิทอล (phenobarbital) และยาคาบามาซิพีน (carbamazepine) พบว่ายากกลุ่มนี้ จะรบกวนกระบวนการเมตะบอลิสมของวิตามินดี โดยยาจะมีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 และ ไซโตโครมพี 24 (CYP24) ทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปของวิตามินดีจาก 25(OH)D และ 1,25(OH)₂D เป็น 24,25 (OH)₂D และ 1,24,25(OH)₃D ตามลำดับ ซึ่งเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ทำให้ 1,25(OH)₂D ลดลง ส่งผลให้การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง และเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ จะส่งผลให้เกิดภาวะฮัยเปอร์พาราไทรอยด์แบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) ทำให้เกิดการสลายแคลเซียมออกจากกระดูกมากขึ้น กลไกของยากันชักที่มีผลต่อเมตะบอลิสมของวิตามินดี แสดงดังรูปที่ 2

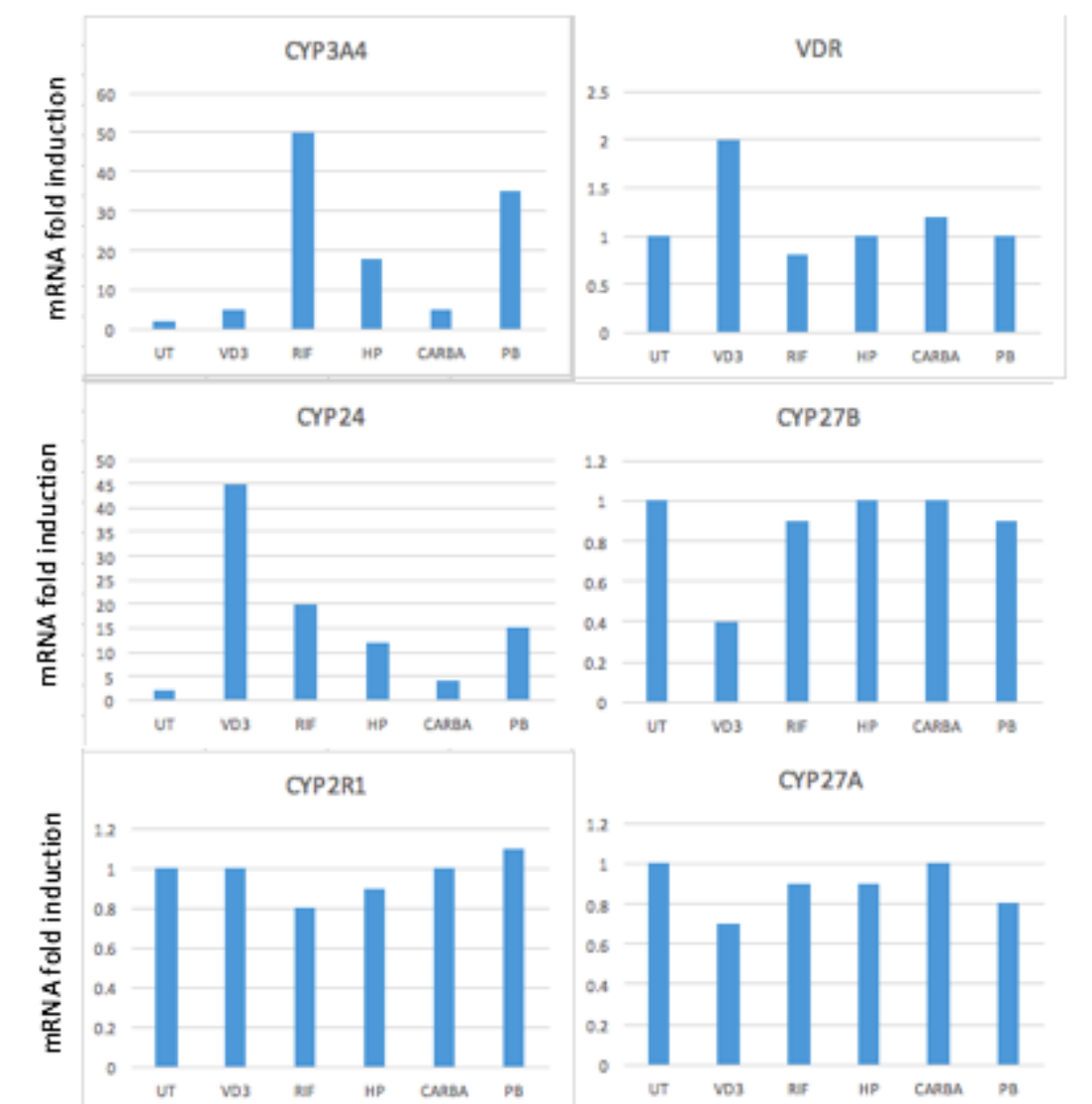


รูปที่ 2 แสดงเมแทบอลิซึมของวิตามินดีและกลไกของยาที่รบกวน (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่6)

Pascussi และคณะ[6] ทำการศึกษาวิจัยในเซลล์ตับมนุษย์ ในปี ค.ศ. 2005 เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงเอนไซม์ CYP3A4, CYP24, CYP27A, CYP27B, CYP2R1 และ VDR ผลการศึกษาพบว่า ยากลุ่มที่มีผลแรงปฏิกริยาเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP24 เรียงตามลำดับจากมากไปน้อยคือ ยาไรแฟมพิซิน (RIF), ยาฟิโนบาบิทอล (PB), ยาไฮเปอร์ฟอรีน (HP), และยาคาบามาซีพิน (CARBA) โดยตรวจพบระดับ mRNA ของ CYP24 เพิ่มขึ้น 20 เท่าจากยาไรแฟมพิซิน 12 เท่าจากยาฟิโนบาบิทอล และ 11 เท่าจากยาคาบามาซีพินแสดงดังรูปที่ 3

ผู้ป่วยโรคลมชักที่มีภาวะขาดวิตามินดีที่รุนแรงจะเกิดโรคระดูกอ่อนได้เหมือนผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ[7-10] ซึ่งการให้วิตามินดีเสริมสามารถทำให้ภาวะดังกล่าวดีขึ้น มีการศึกษาเชิงทดลองหลายการศึกษา[11-14] พบว่าการให้วิตามินดีเสริมอย่างเดียว หรือร่วมกับแคลเซียมสามารถทำให้มวลกระดูกเพิ่มขึ้น โดยผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่ จะมีภาวะขาดวิตามินดี นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเชิงทดลอง แบบมีกลุ่มควบคุม[15] และแบบไม่มีกลุ่มควบคุม[16] ในผู้ป่วยโรคลมชักที่มีการขาดวิตามินดี ที่แสดงให้เห็นว่าการให้วิตามินดีเสริมสามารถลดจำนวนครั้งของการชักได้ โดยพบแนวโน้มการลดลงมากในกลุ่มที่ระดับวิตามินดีในเลือดสูงกว่า

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการขาดวิตามินดี นอกจากจะรับได้ประโยชน์ในด้านของกระดูกและกล้ามเนื้อแล้ว ซึ่งอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และยังอาจมีผลช่วยปรับเปลี่ยนความรุนแรงของโรคลมชักด้วย



รูปที่ 3 แสดงผลการศึกษาของ Pascussi เพื่อดูผลของยากกลุ่มต่างๆที่มีผลเร่งปฏิกิริยาเอนไซม์ในเซลล์ตับ (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

โดยปัจจุบันคำแนะนำในการให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยโรคลมชัก ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบันโดยสมาคมต่อมไร้ท่อของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้เพิ่มขนาดวิตามินดีเสริมเป็น 2-3

เท่า ของคนปกติ คือ 3000-6000 หน่วยต่อวัน โดยต้องการให้มีระดับ 25(OH)D มากกว่าหรือเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร[2]

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนว่าระดับวิตามินดีที่เหมาะสม ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรเป็นเท่าใด และไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับขนาดวิตามินดีเสริมที่เหมาะสมโดยเฉพาะยังขาดการศึกษาใน ประชากรชาวเอเชีย ซึ่งอาจจะมีปัจจัยทางพันธุกรรม ที่เกี่ยวข้องกับทั้งการเมตะบอลิซึมของยากันชัก และวิตามินดีที่แตกต่างจากคนเชื้อชาติอื่น

คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary research question)

การเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในเลือดหลังการให้วิตามินดีเสริมในขนาด 1000 หน่วย 3000 หน่วย และ 6000 หน่วยต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักและมีภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีเป็นเท่าไร

คำถามรอง (Secondary research question)

1. การเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในเลือดหลังการให้วิตามินดีเสริมขนาด 1000 หน่วย 3000 หน่วย และ 6000 หน่วยต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักกลุ่มที่เร่งปฏิบัติการยาไฮโดโครมพี 450 (EIAEDs) และยากันชักกลุ่มที่ไม่ได้เร่งปฏิบัติการยาไฮโดโครมพี 450 (non-EIAEDs) มีความแตกต่างกันอย่างไร
2. ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีเสริมในขนาด 1000 หน่วย 3000 หน่วย และ 6000 หน่วยต่อวัน แล้วมีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นจนมากกว่าหรือเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นร้อยละเท่าไร
3. ความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักเป็นเท่าไร

วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในเลือดหลังการให้วิตามินดีเสริมขนาด 1000 หน่วย 3000 หน่วย และ 6000 หน่วยต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักและมีภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี

สมมติฐาน

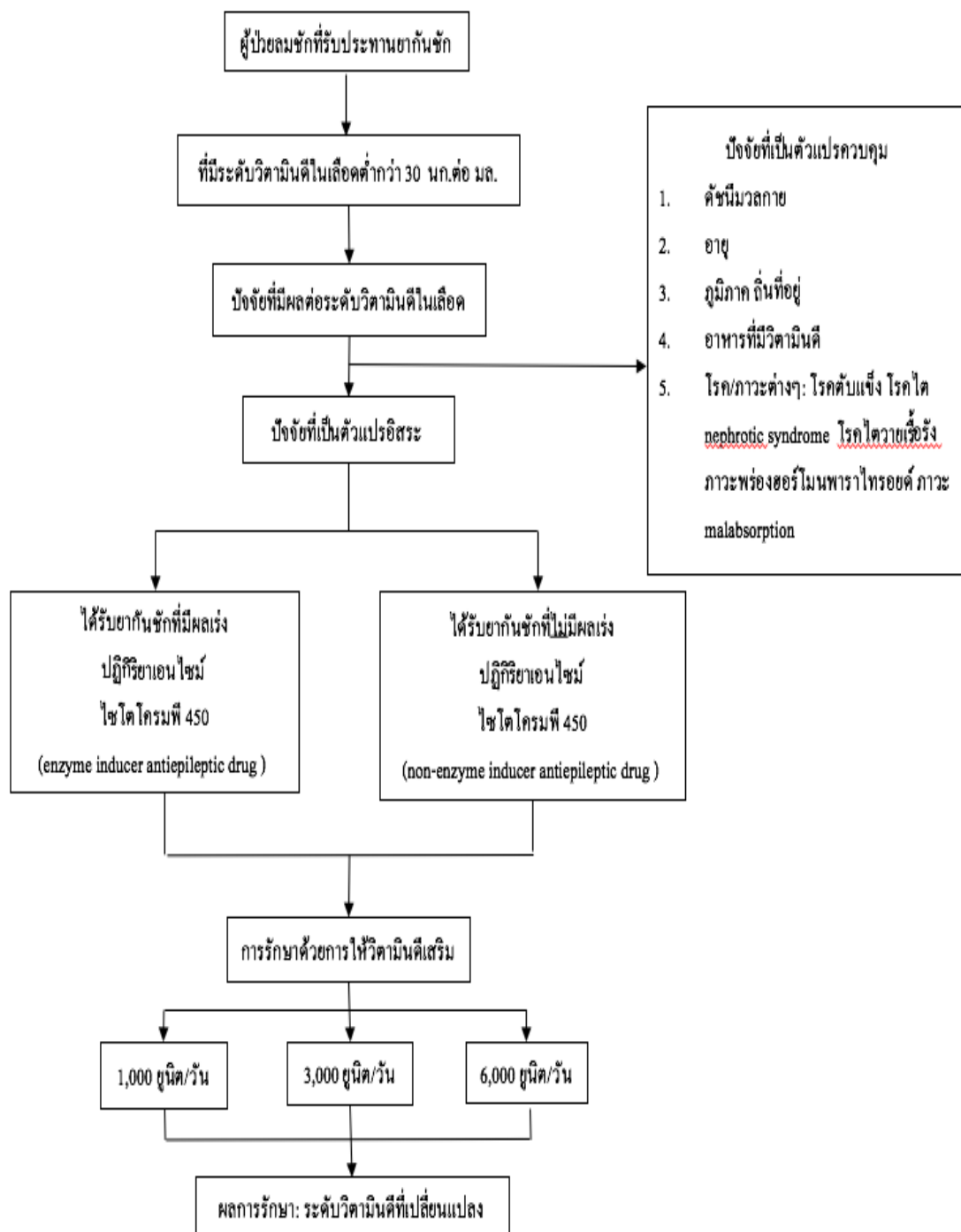
การเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในเลือดหลังการให้วิตามินดีเสริมขนาด 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต และ 6000 ยูนิตต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักกลุ่ม EIAEDs และ ยากันชักกลุ่ม non-EIAEDs มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี



กรอบแนวคิดงานวิจัย



รูปที่ 4 กรอบแนวคิดงานวิจัย

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

Vitamin D deficiency ภาวะขาดวิตามินดี คือ มีระดับ 25(OH)D ในเลือดน้อยกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

Vitamin D insufficiency ภาวะพร่องวิตามินดี คือ มีระดับ 25(OH)D ในเลือด 20 -29 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

Vitamin D sufficiency ภาวะวิตามินดีที่เพียงพอ คือ มีระดับวิตามินดีในเลือดมากกว่าหรือ เท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

- 1) ทราบข้อมูลทางระบาดวิทยาของภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินดีของผู้ป่วยโรคลมชักที่มารับการรักษา ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 2) ประเมินขนาดของวิตามินดีเสริมที่เหมาะสม ที่ควรให้ในผู้ป่วยโรคลมชัก เพื่อรักษาภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินดี ให้มีระดับ 25(OH)D มากกว่าหรือเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
- 3) ศึกษาการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดีในเลือดหลังการให้วิตามินดีสามขนาดต่างๆ เพื่อนำมาประเมินการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D ในเลือด แทนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อช่วยลดค่าใช้จ่ายของการตรวจวิเคราะห์ระดับ 25(OH)D ซึ่งมีราคาแพงและมีตรวจเฉพาะในโรงพยาบาลบางแห่ง

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

- 1) การออกจากการศึกษาวิจัยไปก่อนจะจบการวิจัย เช่น อุปสรรคจากการเดินทางของผู้ป่วยที่อยู่ไกล โดยมาตรการในการแก้ไขคือ
 - การโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วย หรือนัดหมาย
 - สนับสนุนค่าใช้จ่ายในการเดินทาง
 - นัดหมายวันที่ผู้ป่วยสะดวกมาตรวจติดตาม
- 2) ความสม่ำเสมอของการรับประทานวิตามินดีเสริม มาตรการในการแก้ไขคือ
 - แจ้งความสำคัญในการได้รับวิตามินอย่างสม่ำเสมอและโทรศัพท์
 - สอบถามการรับประทานวิตามินดี ทุก 2-4 สัปดาห์

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีพบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก โดยความชุกจะแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ กลุ่มอายุ และความเสี่ยงที่จำเพาะ เช่น ชาวฮิสพานิก แอฟริกันอเมริกัน และชาวผิวขาวที่อาศัยอยู่ในสหรัฐอเมริกา พบความชุกเฉลี่ยอยู่ในช่วงร้อยละ 30-50 โดยความชุกจะเพิ่มมากขึ้น ในชาวฮิสพานิกและแอฟริกันอเมริกัน ภาวะพร่องวิตามินดีพบมีเพิ่มขึ้นในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุ โดยพบความชุกเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 20- 100[2] ในผู้สูงอายุที่อาศัยอยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา และกลุ่มประเทศในทวีปยุโรป

สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี โดย อ.ละออ และคณะ[17] ได้ทำการศึกษาในประชากรไทย จำนวน 2641 คน ซึ่งมีช่วงอายุ 15 - 98 ปี ในระหว่างปี พ.ศ. 2551 - พ.ศ. 2552 โดยประชากรที่อยูในการศึกษาอาศัยอยู่ในภูมิภาคต่างๆ ได้แก่ กรุงเทพมหานคร 280 คน ภาคกลาง 591 คน ภาคเหนือ 585 คน ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 593 คน และภาคใต้ 592 คน พบว่าความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีในประชากรที่อาศัยอยู่ในจังหวัด กรุงเทพมหานคร ภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ คิดเป็น ร้อยละ 64.6 ร้อยละ 43.1 ร้อยละ 39.1 ร้อยละ 34.2 และ ร้อยละ 43.8 ตามลำดับ โดยในการศึกษานี้วัดระดับ 25(OH)D ด้วยวิธี Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LCMS/MS)

การศึกษาความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชักที่รับประทานยากันชักในอดีตมีหลายการศึกษา โดยการศึกษาแรกๆ ได้แก่การศึกษาของ Hahn และคณะ[18] ในปี พ.ศ. 2515 ประเทศสหรัฐอเมริกา ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคลมชัก 48 คน ที่รับประทานยากันชัก 2 ชนิด ร่วมกัน คือยาฟีนอบาบิทอล (phenobarbital) และยาฟีนิลไฮแดนโทอิน (phenylhydantoin) กับคนปกติ 38 คน ทำการตรวจระดับ 25(OH)D₂ และ 25(OH)D₃ ด้วยวิธี competitive protein-binding radioassay พบผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก มีภาวะพร่องวิตามินดีร้อยละ 33 และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ร้อยละ 19 โดยพบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ อีก 10 ปี ถัดมา ผู้วิจัยกลุ่มเดิมได้ทำการศึกษาโดยตรวจระดับวิตามินดี ด้วยวิธีการตรวจแบบ competitive protein-binding assay[19] ซึ่งสามารถตรวจสอบสารเมตะบอไลต์ต่างๆของวิตามินดีได้ โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคลมชัก 12 คน และคนทั่วไป 18 คน ผลการตรวจระดับ 25(OH)D และระดับ 24,25(OH)₂D พบมีค่าต่ำลงร้อยละ 38 (p value น้อยกว่า 0.001) และร้อยละ 75 (p value น้อยกว่า 0.001) ตามลำดับ ในผู้ป่วยโรคลมชักเปรียบเทียบกับคนทั่วไป สำหรับผลการตรวจ

1,25(OH)₂D พบมีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 27 เมื่อเปรียบเทียบกับคนทั่วไป หรือการศึกษาของ Teagarden และคณะ[4] ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 596 คน ในระหว่างปี พ.ศ. 2551 - พ.ศ. 2554 ในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลการศึกษาพบความชุกของภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 45 และพบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับ 25(OH)D เฉลี่ย ระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักที่มีผลเร่งปฏิกิริยาเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (EIAEDs) และผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักที่ไม่มีผลเร่งปฏิกิริยาเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (non-EIAEDs) โดยมีความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีในผู้ป่วยที่ใช้ยา EIAEDs ร้อยละ 54 และผู้ป่วยที่ใช้ยา non-EIAEDs ร้อยละ 37 ซึ่งในการศึกษานี้ประกอบด้วยประชากรหลากหลายเชื้อชาติ โดยมีประชากรชาวเอเชียอยู่ประมาณร้อยละ 2

สำหรับการศึกษาในทวีปเอเชีย Xin He[20] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยลมชักเด็กที่อายุน้อยกว่า 18 ปี จำนวน 363 คน ในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ระหว่างปี พ.ศ. 2556 - พ.ศ. 2557 ซึ่งไม่เคยได้รับยากันชักมาก่อน เปรียบเทียบกับคนทั่วไปจำนวน 159 คน โดยตรวจระดับ 25(OH)D₃ และ 24,25(OH)₂D₃ ด้วยวิธี High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย จะมีระดับ 25(OH)D₃ และระดับเมตะบอไลท์ของวิตามินดี 24,25(OH)₂D₃ ต่ำกว่ากลุ่มคนทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบมีสัดส่วนของ 24,25(OH)₂D₃ ต่อ 25(OH)D₃ สูงกว่ากลุ่มคนทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ดูผลของชนิดยากันชักที่ได้รับกับระดับวิตามินดี โดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักเพียง 1 ชนิด (monotherapy) มาแบ่งเป็นกลุ่มตามชนิดของยากันชักที่ได้รับเป็นกลุ่มที่ได้รับยาที่มีผลกระตุ้นเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (EIAEDs) จำนวน 76 คน และกลุ่มที่ไม่มีผลกระตุ้นเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (non-EIAEDs) จำนวน 135 คน พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม EIAEDs มีระดับ 25(OH)D₃ ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม non-EIAEDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีผล 24,25(OH)₂D₃ และ สัดส่วนของ 24,25(OH)₂D₃ ต่อ 25(OH)D₃ ใกล้เคียงกับกลุ่ม non-EIAEDs หลังจากนั้นได้ทำการศึกษาต่อเนื่องในระยะติดตาม โดยติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับยากันชักและทำการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการที่ 2 เดือน หลังจากเริ่มรับยากันชัก ผลการศึกษาในระยะติดตามมีผู้ป่วยจำนวน 51 คน มีระดับ 25(OH)D₃ และ 24,25(OH)₂D₃ ลดลงต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาและเปรียบเทียบกับกลุ่มคนทั่วไป ผลสัดส่วนของ 24,25(OH)₂D₃ ต่อ 25(OH)D₃ หลังได้รับยากันชักมีสัดส่วนเพิ่มสูงกว่าก่อนได้รับยาและสูงกว่าในกลุ่มคนทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ให้ข้อสรุปว่าทั้งตัวโรคลมชัก และยากันชักมีผลต่อระดับวิตามินดีในเลือดที่ลดลงในผู้ป่วยลมชัก โดยยากันชักมีผลลดระดับวิตามินดีในเลือดมากกว่าโดยเฉพาะยากันชัก EIAEDs จะมีผลลดระดับวิตามินดีในเลือดมากกว่ายากันชัก non-EIAEDs อย่างมีนัยสำคัญ

Menon และคณะ[21] ในประเทศอินเดีย เมื่อปี พ.ศ. 2553 ทำการศึกษาระยะยาว (Longitudinal study) ในผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 144 คน ตรวจระดับวิตามินดีด้วยวิธี competitive

radioimmunoassay พบภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 68 ภาวะพร่องวิตามินดี ร้อยละ 22 และมีผู้ที่มีวิตามินดีเพียงพอ ร้อยละ 10 ภายหลังจากติดตามผู้ป่วยใน 2 กลุ่มแรก เป็นเวลา 6 เดือน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ติดตามต่อเนื่อง 31 คน พบภาวะขาดวิตามินดีจำนวนร้อยละ 65 ภาวะพร่องวิตามินดีร้อยละ 29 และ ภาวะวิตามินดีเพียงพอร้อยละ 6 อีกการศึกษาหนึ่งในภูมิภาคเอเชียเมื่อไม่นานมานี้ โดย Jung-Hyun Baek และคณะ[22] ในปี พ.ศ. 2557 ศึกษาในผู้ป่วยลมชักเด็กในประเทศเกาหลีใต้ จำนวน 143 คน พบความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินดีร้อยละ 37

สำหรับประเทศไทย อ.คณิตพงษ์ และคณะ[23] จากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ทำการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงและความชุกของภาวะกระดูกบาง ด้วยการตรวจความหนาแน่นกระดูก และศึกษาสถานะของระดับวิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยตรวจระดับ 25(OH)D ด้วยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) ผลการศึกษาพบว่าในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 123 คน มีความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินดีร้อยละ 23.6 รายละเอียดของการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินดีในการศึกษาต่างๆ แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงผลการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของผู้ป่วยลมชักที่เข้ากันชักรับ
อุบัติการณ์ของภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี

| การศึกษาที่อ้างอิง/ผลการศึกษา | คณิตพงษ์ และคณะ ปี พ.ศ. 2552 [23] | Baek, J, H และ คณะ ปี พ.ศ. 2557 [22] | Teagarden และ คณะ ปี พ.ศ.2557 [4] |
|--|--|---|--|
| ประชากรเชื้อชาติ (จำนวนคน) | ชาวไทย (123 คน) | ผู้ป่วยลมชักเด็กชาว เกาหลีใต้ (143คน) | ชาวผิวขาวร้อยละ 55 ผิวดำร้อยละ 34 ชาวฮิสพานิคร้อยละ 7 ชาวเอเชียร้อยละ 2 และไม่ทราบ ข้อมูลร้อยละ 7 (รวม 596 คน) |
| ระดับ 25 (OH)D ในเลือด เฉลี่ย±SD (เครื่องมือ/เทคนิคการ ตรวจวัด) | 39.2 ± 13.0 นก. ต่อมล. (HPLC, Agilent) | 25(OH)D ₃ 34.26 ± 10.93 นก.ต่อมล. (ไม่มีระบุวิธีตรวจ เป็นการศึกษาแบบ ย้อนหลัง) | 22.5±11.9 นก. ต่อมล. (ไม่มีระบุวิธีตรวจ เป็นการศึกษาแบบ ย้อนหลัง) |

| | | | |
|---|--|--|---|
| ความชุกของภาวะพร่องวิตามินดี และภาวะขาดวิตามินดี | ร้อยละ 23.6 (29/123) (ภาวะพร่องวิตามินดี ร้อยละ 20.3 ภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 3.3) | ร้อยละ 37 (53/143) ภาวะพร่องวิตามินดี ร้อยละ 28 ภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 9.1 | ร้อยละ 76 ภาวะพร่องวิตามินดี ร้อยละ 45 ภาวะขาดวิตามินดี ร้อยละ 31 |
| ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินดี | ความสัมพันธ์ในทางเดียวกัน (positive correlation): การได้รับยากันชักชนิดเดียว (monotherapy) | ความสัมพันธ์แบบผกผันกัน (negative correlation) ได้แก่ อายุ ชนิดของยากันชักที่เป็น EIAEDs และระยะเวลาที่ใช้ยากันชักนานกว่า 2 ปี | - |

การศึกษาที่ผ่านมาที่ทำเป็นการศึกษาเชิงทดลองเกี่ยวกับการให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยลมชักส่วนใหญ่จะดูผลของการให้วิตามินดีต่อการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกเป็นหลัก โดยเป็นการดูผลในระยะยาว เช่น 1-2 ปี โดยไม่ได้มีการควบคุมการได้วิตามินเสริมต่างๆในช่วงระหว่างการศึกษา และเป็นการศึกษาเมื่อ 20-35 ปีที่ผ่านมา[24-26] ซึ่งการตรวจวัดระดับวิตามินดียังใช้เครื่องตรวจวิธีเก่า ซึ่งมีความแม่นยำน้อยกว่าเครื่องที่ใช้ตรวจวัดในปัจจุบัน รวมถึงมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อย หรือข้อมูลพื้นฐานมีความแตกต่างกันมากเป็นต้น และไม่ได้ทำการศึกษาโดยแยกวิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักต่างกลุ่มกันออกจากกัน

การศึกษาที่ดูผลของการให้วิตามินดีในขนาดต่างๆ ในผู้ป่วยที่รับประทานยากันชักแล้วตรวจติดตามผลการตอบสนอง โดยดูระดับการเพิ่มขึ้นของวิตามินดีในเลือดในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา มีดังต่อไปนี้

Offermann และคณะ[11] ในปี พ.ศ. 2522 ที่ประเทศเยอรมนี ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบติดตามไปข้างหน้า (prospective controlled study) ในผู้ป่วยลมชักผู้ใหญ่ที่ได้รับยากันชัก จำนวน 95 คน และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยากันชัก 24 คน ทำการศึกษาโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่ไม่ได้รับยากันชักและไม่ได้รับยาวิตามินดี กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่ได้รับยากันชักแต่ไม่ได้ยาวิตามินดี และอีก 3 กลุ่มเป็นผู้ป่วยที่ได้ยากันชักและได้รับวิตามินดีสาม (cholecalciferol) ในขนาดต่างๆกัน คือ 1500 ยูนิต 5000 ยูนิต และ 10000 ยูนิตต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 9 เดือน ทั้งนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่ใช้ยาหลากหลายชนิดและจำนวนแตกต่างกัน บางรายได้ชนิด

ยาที่มีผลแรงปฏิกริยาไฮโดโครมพี 450 ได้แก่ ยาฟีนิลโตอิน (phenytoin) ยาฟีนอบาบิทอล (phenobarbital) และพรีมิดอน (primidone) และบางรายใช้ยาที่ไม่มีผลแรงปฏิกริยา ได้แก่ ซักซีนีไมด์ (succinimide) และ ไดโพรพิลอะซิเตต/เดพาकिन (dipropylacetate/depakene) รวมถึงบางรายใช้ยาทั้งสองแบบร่วมกัน ทั้งนี้ใช้การตรวจวิเคราะห์ระดับ 25(OH)D ในเลือดโดยเทคนิคการตรวจ competitive protein binding assay ผลของการศึกษาระดับ 25(OH)D ตั้งต้นก่อนให้วิตามินดีในผู้เข้าการศึกษาทั้งหมดมีค่ามัธยฐาน (median) ของระดับ 25(OH)D เท่ากับ 6.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และเท่ากับ 7.3 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในกลุ่มควบคุม โดยเมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D น้อยกว่า 15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่ามีจำนวนร้อยละ 90 ในกลุ่มผู้ป่วย ซึ่งมากกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ยากันชักซึ่งพบร้อยละ 69 ผลการตรวจวัดระดับ 25(OH)D หลังการรักษาที่ 3 เดือนและ 9 เดือนแสดงดังตารางที่ 2 การศึกษานี้สรุปผลว่าขนาดของยาวิตามินดีที่แนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันภาวะพร่องวิตามินดีคือขนาดยาที่อยู่ระหว่าง 5000 ยูนิตและ 10000 ยูนิตต่อสัปดาห์ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D ในการศึกษาที่มีความแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆค่อนข้างมาก ซึ่งไม่มีคำอธิบายที่ชัดเจน อีกทั้งการศึกษานี้ไม่ได้แยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้และไม่ได้ยากันชักกลุ่มที่มีผลแรงปฏิกริยาเอนไซม์ไฮโดโครมพี 450 ซึ่งอาจมีผลต่อผลการตอบสนองต่อการให้วิตามินดีเสริม

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาของ Offermann และคณะ

| กลุ่มการศึกษาขนาด วิตามินดีที่ได้รับ (ยูนิตต่อสัปดาห์) | กลุ่มที่ 1 | กลุ่มที่ 2 | กลุ่มที่ 3 | กลุ่มที่ 4 | กลุ่มที่ 5 |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| วิตามินดี ที่ได้รับ (ยูนิตต่อสัปดาห์) | - | - | 1500 | 5000 | 10000 |
| ค่ามัธยฐานของระดับ วิตามินดี เดือน 0 (นก.ต่อ มล.) | 8 | 7 | 8 | 7 | 6 |
| ค่ามัธยฐานของระดับ วิตามินดี เดือน 3 (นก.ต่อ มล.) | 13 | 10 | 20 | 50 | 60 |
| ค่ามัธยฐานของระดับ วิตามินดี เดือน 9 (นก.ต่อ มล.) | 10 | 9 | 18 | 55 | 75 |

หมายเหตุ กลุ่มที่ 1 ไม่ได้รับยากันชัก กลุ่มที่ 2,3,4 และ 5 ได้รับยากันชัก

Hahn และ คณะ[12] ในปี พ.ศ. 2522 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ทำการศึกษาโดยการให้วิตามินดีสามในขนาด 4000 ยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 4 เดือน ในผู้ป่วยลมชักที่มีโรคกระดูกอ่อน (osteomalacia) จำนวน 6 ราย กับกลุ่มผู้ป่วยปกติ จำนวน 15 ราย ผลการศึกษาพบระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่ม โดยในกลุ่มผู้ป่วยมีระดับ 25(OH)D เฉลี่ย เพิ่มขึ้นจาก 8.6 ± 0.8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็น 62.6 ± 9.3 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและในกลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้นจาก 19.2 ± 1.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็น 54 ± 8.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร การศึกษานี้สรุปผลว่าการให้วิตามินดีสามในขนาด 4000 ยูนิตต่อวันเพียงพอสำหรับการรักษาภาวะขาดวิตามินดีให้เป็นปกติได้ในระยะเวลา 4 เดือน ข้อดีของการศึกษานี้คือผู้ป่วยในการศึกษาน้อยและขนาดวิตามินดีที่ใช้ในการศึกษามีเพียงขนาดเดียวและการศึกษาจำเพาะอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการขาดวิตามินดีที่รุนแรงเท่านั้น

Collins และคณะ[27] ทำการศึกษาวิจัยเชิงทดลองในปี พ.ศ. 2533 ในประเทศไอร์แลนด์ ในผู้ป่วยโรคลมชักในเด็ก และผู้ใหญ่จำนวน 32 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกลมชัก 18 คน และเป็นผู้ป่วยที่อยู่สถานพักฟื้น 14 คน ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยากันชักที่มีผลแรงปฏิกริยาเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 โดยทำการศึกษาโดยแบ่งเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกให้วิตามินดีสามในรูปผสมกับวิตามินเอในผู้ป่วยทุกคน และตรวจติดตามและปรับขนาดของยาจนระดับวิตามินดีมากกว่าหรือเท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากนั้นให้การรักษาด้วยวิตามินดีสามในขนาดต่างๆกันในช่วงที่ติดตามต่อเนื่องอีก 1 ปี การศึกษานี้สรุปว่าขนาดของวิตามินดีที่เหมาะสมในผู้ป่วยลมชักที่ได้รับยากันชักกลุ่มที่มีผลแรงปฏิกริยาเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 อยู่ระหว่าง 400-4000 ยูนิตต่อวัน โดยร้อยละ 78 ของผู้ป่วยมีระดับวิตามินดีที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อได้วิตามินดีสามเสริมในขนาด 2400 ยูนิตต่อวันเป็นเวลา 8 เดือน การศึกษานี้มีข้อดีคือ เกณฑ์ระดับวิตามินดีที่ต้องการยังใช้ที่ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งต่ำกว่าระดับที่แนะนำในปัจจุบัน

Pedera และ คณะ[26] ในปี พ.ศ. 2543 ประเทศสเปน ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้วิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชัก 30 คน กับกลุ่มควบคุม 30 คน โดยศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และผลการประเมินความหนาแน่นกระดูกด้วยการทำอัลตราซาวด์กระดูกส่วนระยะเท้า (phalangeal bone) โดยให้วิตามินดีสาม 120000 ยูนิต ครั้งเดียว แล้วตรวจติดตามระดับ 25(OH)D ที่ 1 เดือน โดยตรวจระดับวิตามินดีด้วยวิธี Radio-immunoassay (D3-RIA-CT kit) ผลการศึกษาพบระดับ 25(OH)D ตั้งต้นในกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 22 ± 12.1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 31.2 ± 8.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ โดยร้อยละ 36 ในกลุ่มผู้ป่วยมีระดับวิตามินดีตั้งต้นน้อยกว่า 15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายหลังการให้วิตามินดีตรวจพบระดับวิตามินดีเพิ่มขึ้นถึง 88 ± 25 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในกลุ่มผู้ป่วย และผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับ 25(OH)D มากกว่า 15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

Mikati และคณะ[13] ที่ประเทศเลบานอน ทำการศึกษาวิจัยเชิงทดลอง โดยมีกลุ่มควบคุมแบบติดตามไปข้างหน้า ในปี พ.ศ. 2544 – พ.ศ. 2546 ในผู้ป่วยโรคลมชักผู้ใหญ่จำนวน 78 คน โดยร้อยละ 71 ได้รับยากันชักกลุ่มที่แรงปฏิริยาเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 และมีค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในเลือด 18 นาโนกรัมต่อมิลลิตรให้วิตามินดีสอง (ergocalciferol) ในขนาด 4000 หน่วยต่อวัน เปรียบเทียบกับการให้ขนาด 4000 หน่วยต่อวัน ติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี โดยจุดประสงค์ของการศึกษานี้ต้องการดูการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกที่ 1 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้วิตามินดีขนาด 4000 หน่วยต่อวัน จะมีมวลกระดูกเพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ขนาดน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อดูข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D พบว่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 53 ในกลุ่มที่ได้วิตามินดีขนาด 4000 หน่วยต่อวัน และร้อยละ 150 ในกลุ่มที่ได้วิตามินดีขนาด 4000 หน่วยต่อวัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้มีการแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้ และไม่ได้ยากันชักกลุ่มที่มีผลแรงปฏิริยาเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 และไม่มีการบอกถึงความสม่ำเสมอของการได้รับวิตามินเสริม ระหว่างการศึกษาในช่วง 1 ปี

สรุปผลการศึกษาที่ผ่านมาที่มีการให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยโรคลมชักแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D ของการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมา

| ผู้ทำการศึกษา | กลุ่มประชากร | ระเบียบวิธีวิจัย | การเปลี่ยนแปลงของระดับ 25 (OH)D (นก.ต่อ มล.) |
|---|--|---|---|
| Hahn T. Calcif Tiss Intl[12] พ.ศ. 2522 สหรัฐอเมริกา | ผู้ป่วยลมชักที่มีโรค osteomalacia 6 คน เทียบกับกลุ่มควบคุม 15 คน | วิตามินดีสาม 4000 หน่วยต่อวัน เป็นเวลา 4 เดือน | ตั้งต้น: 8.6 ± 0.8 vs 19.2 ± 1.6 เดือนที่ 3: 62.6 ± 9.3 vs 54.0 ± 8.0 |
| G.Offerman, Epilepsia[11] พ.ศ. 2522 เยอรมนี | ผู้ป่วยลมชักผู้ใหญ่ 95 คน และ เด็ก 83 ราย กลุ่มควบคุม 40 คน | วิตามินดีสาม 1500 หน่วย 5000 หน่วย หรือ 10000 หน่วย ต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 9 เดือน | กลุ่มศึกษาผู้ใหญ่ ตั้งต้น: 6.9 เดือนที่ 9: 1500 หน่วย: 15 5000 หน่วย: 55 10000 หน่วย: 70 |

| | | | |
|--|---|---|--|
| Collins N, QJ Med[27] พ.ศ. 2534 ไอร์แลนด์ | ผู้ป่วยลมชัก 18 คน และคนปกติ 14 คน | ระยะที่ 1: ให้ วิตามินดีสามขนาด 400 ยูนิตต่อวัน และ ปรับขนาดขึ้น ต่อเนื่องจนได้ระดับ 25(OH)D \geq 20 นก. ต่อ มล. แล้วหยุดการปรับ ขนาดของวิตามินดี ระยะที่ 2: ให้ วิตามินดีสาม ใน ขนาดสุดท้ายนั้น ต่อเนื่อง 12 เดือน | ระดับวิตามินดีขึ้นมาสู่ ระดับเพียงพอ (\geq 20 นก.ต่อ มล.) หลังจาก ได้รับวิตามินดีในช่วง ขนาด 4000- 400 ยูนิตต่อวัน โดยร้อยละ 75 ใช้ขนาด 2400 ยูนิตต่อวัน |
| Mikati, M. A. Neurology[13] พ.ศ. 2549 เลบานอน | ผู้ป่วยโรคลมชัก 78 คน (ร้อยละ 71 ได้รับ EIAEDs) | วิตามินดีสอง 400 หรือ 4000 ยูนิตต่อ วัน เป็นเวลา 1 ปี | 400 ยูนิต: 13.1 \pm 6.2 เป็น 17.5 \pm 7.3 4000 ยูนิต: 13.8 \pm 8.1 เป็น 26.3 \pm 9 |

สำหรับประเทศไทย ยังไม่เคยมีการศึกษาที่ดูระดับการเปลี่ยนแปลงของวิตามินดีหลังการให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยโรคลมชักมาก่อน แต่พบมีผลการศึกษาในประชากรทั่วไป ได้แก่ การศึกษาโดย อ.หทัยกาญจน์ และคณะ[28] ในปี พ.ศ. 2551 ได้ทำการศึกษาเพื่อดูผลของความแตกต่างกันของสารพันธุกรรมที่เป็นตัวกำหนดโปรตีนตัวจับกับโมเลกุลวิตามินดี (vitamin D binding protein gene, DBP gene) ในแต่ละบุคคลว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D, 25(OH)D₃ และ 25(OH)D₂ หลังการได้รับวิตามินดีเสริมหรือไม่ และทำการเปรียบเทียบผลระหว่างการได้รับวิตามินดีสอง และวิตามินดีสาม ผลการศึกษาในประชากรปกติจำนวน 39 คน ซึ่งได้รับการแบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่มเพื่อได้รับวิตามินดีสอง 19 คน และได้รับวิตามินดีสาม 20 คน โดยได้รับขนาดของวิตามินดีที่เท่ากันคือ 400 ยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม มีแนวโน้มของระดับวิตามินดี total 25(OH)D เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสอง โดยมีระดับวิตามินดีที่เพิ่มขึ้นจากพื้นฐานในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม และวิตามินดีสองเป็น 15.9 \pm 4.3 และ 7.8 \pm 2.2 นาโนโมลต่อลิตร (p value เท่ากับ 0.08) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผลของความแตกต่างของสารพันธุกรรมที่เป็นตัวกำหนด

โปรตีนตัวจับกับโมเลกุลวิตามินดี (vitamin D binding protein gene, DBP gene) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีเฉพาะกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสามเท่า นั้น โดยในกลุ่มวิตามินดีสองไม่มีความแตกต่างกันของผลวิตามินดีที่เปลี่ยนแปลงในคนที่มีสารพันธุกรรมแตกต่างกัน การศึกษานี้ตรวจวัดระดับวิตามินดี ด้วยวิธี Liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS/MS)

อีกการศึกษาหนึ่งเกี่ยวกับการตรวจวัดระดับวิตามินดีหลังให้วิตามินดีเสริมในประชากรไทย โดยผู้วิจัยกลุ่มเดียวกัน[29] ทำการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีทั่วไป เพื่อศึกษาผลของการให้วิตามินดีเสริม ต่อการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมของร่างกาย โดยประเมินผลด้วยการวัดสัดส่วนของร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมได้แก่ระดับน้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose) อินซูลิน (Insulin) และระดับน้ำตาลสะสม HbA1c ทำการศึกษาโดยแบ่งประชากรในการศึกษาเป็น 3 กลุ่ม เป็นกลุ่มที่ให้วิตามินดีสองในขนาด 20000 ยูนิตต่อวัน กลุ่มที่ 2 ให้วิตามินดีสามในขนาด 15000 ยูนิตต่อวัน และกลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มควบคุม คือไม่ได้รับวิตามินดี เป็นระยะเวลา 3 เดือน ทำการตรวจระดับวิตามินดี และสารเมตาบอลิซึมของวิตามินดี (Total 25(OH)D, 25(OH)D₂, 25(OH)D₃) ด้วยเทคนิคการตรวจ LCMS/MS ผลการศึกษาพบระดับวิตามินดี Total 25(OH)D ที่เดือนที่สามมีค่าสูงสุดในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสาม รองลงมาเป็นกลุ่มวิตามินดีสอง และกลุ่มควบคุมเรียงตามลำดับดังนี้ 39.3 ± 5.7 , 38.0 ± 5.0 และ 25.6 ± 5.8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบชนิด Prospective randomized study

ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (Target Population) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

- 1) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักกลุ่ม EIAEDs คือผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักกลุ่มที่แรงปฏิกริยาไฮโดโครมพี 450 ซึ่งตรวจติดตามรักษาที่คลินิกโรคลมชัก รพ. จุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 โดยยากันชักกลุ่ม EIAEDs ได้แก่ ยาฟิไนลโตอิน (phenytoin) ยาฟิโนบาบิทอล (phenobarbital) ยาคาบามาซิพีน (carbamazepine) และยาโทพิราเมต (topiramate)
- 2) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักกลุ่ม non-EIAEDs คือผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่กลุ่มที่แรงปฏิกริยาไฮโดโครมพี 450 ซึ่งตรวจติดตามที่คลินิกโรคลมชัก รพ. จุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 โดยยากันชักในกลุ่ม non-EIAEDs ได้แก่ ยาโซเดียมวาลโพรเอท (Sodium valproate) ยาเลวีทิราซิแตม (Levetiracetam) และ ยาลาโมทีจีน (Lamotigine)

หลักเกณฑ์การคัดเลือกประชากร

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยโรคลมชักเชื้อชาติไทยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยที่มีค่าดัชนีมวลกาย อยู่ระหว่าง 18 – 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
- 3) ผู้ป่วยที่รับประทานยากันชักในกลุ่ม EIAEDs หรือกลุ่ม non-EIAEDs กลุ่มใดกลุ่มหนึ่งเท่านั้น

- 4) ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักขนาดเดิมมาอย่างต่อเนื่องมาไม่น้อยกว่า 1 ปี และสามารถควบคุมอาการชักได้ โดยได้รับการยืนยันสถานะของโรคจากแพทย์เฉพาะทางอายุศาสตร์ประสาทวิทยา
- 5) ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีคือมีระดับ 25(OH)D น้อยกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเช่นโรคไตเสื่อมที่มีระดับค่าการทำงานของไตน้อยกว่าร้อยละ 30 (eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที), โรคไตเนฟโรติก (nephrotic syndrome), ผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือมี ปัญหาการดูดซึมของลำไส้ (malabsorption)
- 2) ผู้ป่วยที่มีแคลเซียมในเลือดสูงกว่าขอบบนของช่วงค่าปกติ
- 3) ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยมีกระดูกหัก โรคกระดูกพรุน หรือกระดูกบางผิดปกติ
- 4) ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีเสริมอยู่ก่อนเข้าการศึกษา

ขนาดตัวอย่าง

จากสูตรขนาดตัวอย่าง และการคำนวณ (Sample size determination)

$$N = \left[\frac{2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(x_1 - x_2)^2} \right] S^2$$

อ้างอิงจากการศึกษาของ Mikati และคณะ[13] ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในเลือด ก่อนและหลังการรักษา 1 ปี ด้วยขนาดยา 400 ยูนิตต่อวัน และ 4000 ยูนิตต่อวัน ผลการศึกษาวิจัยพบว่าระดับวิตามินดี ในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 13.1±6.2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็น 17.5±7.3 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (P< 0.001) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้วิตามินดีขนาด 400 ยูนิตต่อวัน ส่วนกลุ่มที่ได้ วิตามินดีขนาด 4000 ยูนิตต่อวัน พบระดับวิตามินดีในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 13±8.1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็น 26.3±9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (P<0.001)

- α = ความสามารถในการควบคุมความน่าจะเป็นของความผิดพลาดประเภทที่ 1 (Probability of a type I error) = 0.05
- β = ความสามารถในการควบคุมความน่าจะเป็นของความผิดพลาดประเภทที่ 2 (Probability of a type II error) = 0.20

| | | |
|----------------|---|--|
| S | = | Pooled Standard deviation of both comparison groups = 7.75 |
| X | = | ค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีที่เปลี่ยนแปลงในแต่ละกลุ่มการศึกษา |
| X ₁ | = | 4.4 |
| X ₂ | = | 12.5 |
| N | = | จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มการศึกษา |

$$\text{แทนค่าในสูตร} \quad N = \frac{2(1.96 + 0.84)^2 (7.75)^2}{(4.4 - 12.5)^2}$$

$$= 14.3$$

คำนวณโอกาสของ drop out อีกร้อยละ 20 ด้วยสูตร

$$N = n/(1-\text{drop out rate}) = 14.3/(1-0.2) = 17.8$$

$$\text{สรุปจำนวนศึกษาต่อกลุ่ม (N)} = 18$$

$$\times 6 \text{ กลุ่ม} = 108$$

ขั้นตอนการทำวิจัย

ผู้วิจัยยื่นโครงการศึกษาต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนเพื่อพิจารณาโครงการ และเริ่มดำเนินงานหลังจากที่โครงการศึกษาได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนแล้วเท่านั้น

ขั้นตอนการคัดเลือกประชากรกลุ่มเป้าหมาย และสุ่มประชากรเพื่อเข้าการศึกษา

1. เริ่มต้นด้วยการศึกษาและคัดกรองกลุ่มประชากรเป้าหมายได้แก่ ผู้ป่วยคลินิกโรคลมชัก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ด้วยวิธีสืบค้นประวัติผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่คลินิกโรคลมชัก ทั้งนี้จะต้องได้รับการอนุญาตในการสืบค้นข้อมูลจากคณะกรรมการบริหารโรงพยาบาล และแพทย์ประจำคลินิกโรคลมชัก
2. คัดเลือกประชากรที่เข้าได้กับเกณฑ์ของการศึกษาวิจัยจากกลุ่มประชากรเป้าหมายจากข้อมูลที่ปรากฏในเวชระเบียนด้วยเกณฑ์ของการคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria) ข้อที่ 1 - 4 และผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องไม่มี คุณสมบัติที่เข้าได้กับเกณฑ์อื่นๆของเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) ทั้งหมด โดยผู้ป่วยที่รับประทาน ยากันชักกลุ่ม EIAEDs ร่วมกับกลุ่ม non-EIAEDs จะไม่นำเข้าร่วมการศึกษา และผู้ป่วยคนหนึ่งที่เข้าเกณฑ์การศึกษา อาจ

รับประทานยากันชัก 1 ชนิด หรือมากกว่า 1 ชนิดร่วมกันได้ โดยเป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกันเท่านั้นไม่ข้ามกลุ่มกัน

3. ตั้งเป้าหมายจำนวนของประชากรคัดกรองเบื้องต้นให้ได้จำนวนมากกว่าจำนวนประชากรที่จะใช้ในโครงการศึกษาวิจัยอย่างน้อยครึ่งถึงหนึ่งเท่าตัว ซึ่งผลการคำนวณขนาดตัวอย่างทั้งหมดเท่ากับ 108 คน ดังนั้นจำนวนประชากรคัดกรองเบื้องต้นที่ควร ได้เท่ากับ 162-216 คน ทั้งนี้กำหนดเป้าหมายของจำนวน ประชากรคัดกรองไว้ ประมาณ 200 คน
4. คณะผู้ทำวิจัยขอความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยจากกลุ่มประชากรคัดกรองด้วยตนเอง โดยขออนุญาตแพทย์ประจำคลินิกโรคลมชัก เพื่อเข้าพบผู้ป่วยที่คัดเลือกไว้ในกลุ่มประชากรคัดกรองเบื้องต้นผู้ทำวิจัย แนะนำตนเอง พร้อมทั้งชี้แจงข้อมูลรายละเอียดโครงการศึกษาวิจัย และขั้นตอนการดำเนินการศึกษา ทั้งหมดของผู้เข้าร่วมโครงการ พร้อมทั้งแจกเอกสารชี้แจงรายละเอียดดังกล่าวให้ผู้ป่วยลมชักนำกลับไป ประกอบการพิจารณาตัดสินใจเข้าร่วมโครงการศึกษา
5. ผู้ป่วยที่ตัดสินใจเข้าร่วมโครงการหลังจากรับทราบและเข้าใจขั้นตอนของการศึกษาวิจัย โดยละเอียดแล้ว ให้ผู้ป่วยลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed consent) ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยรับทราบว่าสามารถแจ้งถอนตัวออกจากโครงการได้ตลอดเวลาเมื่อต้องการ
6. ผู้ป่วยจะได้รับการชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง และเจาะเลือด เพื่อเก็บตัวอย่างซีรัมและพลาสมา เพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการระดับ 25(OH)D พื้นฐาน หากพบว่าผู้ป่วยผู้ใดมีผลระดับวิตามินดีอยู่ในเกณฑ์เพียงพอคือ มากกว่า หรือเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิเมตร จะถูกคัดออก เนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์ของการคัดเข้าข้อที่ 5
7. ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจระดับ 25(OH)D ในเลือด และเข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมดแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามกลุ่มของยากันชักที่ได้รับประทานอยู่ เป็นกลุ่ม EIAEDs และกลุ่ม non-EIAEDs และในแต่ละกลุ่มชนิดยาแบ่งเป็น 3 กลุ่มย่อย ด้วยวิธีแบบสุ่ม (randomization) ด้วยเทคนิค block randomization ในแต่ละกลุ่มย่อยจะได้รับวิตามินดีสามขนาด 1000 ยูนิต, 3000 ยูนิต หรือ 6000 ยูนิตต่อวัน รวมเป็น 6 กลุ่มการศึกษาย่อย ทั้งนี้ผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าตนเองได้รับวิตามินดีขนาดเท่าใด

ขั้นตอนการศึกษาเชิงทดลองโดยให้วิตามินดีสามขนาด 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต หรือ 6000 ยูนิตต่อวัน ในแต่ละกลุ่มประชากรที่ได้จากการสุ่ม เป็นเวลา 16 สัปดาห์

1. ก่อนเริ่มต้นให้ผู้ป่วยรับประทานวิตามินดีสาม ผู้ทำวิจัยจะซักประวัติ และซักถามข้อมูลเพิ่มเติมอื่นๆ ตามแบบบันทึกข้อมูล (case record form)

2. ผู้ป่วยจะได้รับการชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง และเจาะเลือดเพื่อเก็บตัวอย่างซีรัมและพลาสมา เพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดูระดับแคลเซียม ฟอสเฟต ครีเอตินิน อัลบูมิน อัลคาไลน์ ฟอสฟาเทส และตรวจระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่เริ่มต้น เพื่อประเมินว่าไม่มีข้อห้ามของการได้รับวิตามินดีเสริม และจะทำการตรวจระดับค่าต่างๆทั้งหมดนี้อีกครั้งที่หลังสิ้นสุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 16
3. ผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับวิตามินตามฉลากที่ทำการสุ่มหมายเลขไว้แล้วจึงให้ผู้ป่วยรับประทานวิตามินตามฉลากที่บรรจุอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาการศึกษาวิจัย
4. ผู้ทำวิจัยนัดหมายผู้ป่วยรวม 3 ครั้ง
 - ครั้งที่ 1 ที่เริ่มต้น
 - ให้วิตามินดีสามในครั้งแรกรวมถึงอธิบายวิธีรับประทานและอธิบายอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ พร้อมทั้งวิธีปฏิบัติตัวหากมีอาการผิดปกติ
 - ครั้งที่ 2 ที่สัปดาห์ที่ 8
 - รับประทานสามต่อเนื่อง ในขนาดเดิม
 - เก็บตัวอย่างซีรัมและพลาสมาของผู้ป่วย เพื่อส่งตรวจระดับ 25(OH)D
 - นับจำนวนเม็ดวิตามินดีสามที่เหลือ
 - ครั้งที่ 3 ที่สัปดาห์ที่ 16
 - รับประทานสามต่อเนื่อง ในขนาดเดิม
 - เก็บตัวอย่างซีรัมและพลาสมาของผู้ป่วย เพื่อส่งตรวจระดับ 25(OH)D
 - นับจำนวนเม็ดวิตามินดีสามที่เหลือ
5. ผู้ทำวิจัยโทรศัพท์สอบถามผู้ป่วยเพื่อย้ำเตือนความสม่ำเสมอในการรับประทานวิตามินดี (compliance) ทุก 2 - 4 สัปดาห์ สอบถามและบันทึก อาการไม่พึงประสงค์จากการได้วิตามินดีเสริม (ถ้ามี)
6. การเก็บรักษาสิ่งส่งตรวจจะเก็บไว้ที่ไว้ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส ณ ห้องปฏิบัติการ ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านเบาหวาน ฮอรโมน และเมตาบอลิสม แห่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (Excellent Center for Diabetes, Hormone and Metabolism, King Chulalongkorn Memorial Hospital) แล้วจึงจัดส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพร้อมกัน เมื่อรวบรวมสิ่งส่งตรวจจนครบจากผู้ป่วยทุกคน เพื่อลดความคลาดเคลื่อนจากการตรวจวิเคราะห์ต่างเวลา
7. การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ นำส่งสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยในโครงการพร้อมกัน เพื่อลดความคลาดเคลื่อนของผลการตรวจวิเคราะห์ ด้วยเทคนิคต่างๆดังนี้

- 1) ตรวจระดับ 25(OH)D ด้วยเทคนิค chemiluminescent assay (CLIA, Diasorin) ซึ่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการพิเศษ อาคารอปร.ชั้น 11 ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาฯ ภายใต้อำนาจรับผิดชอบของนักเทคนิคการแพทย์/นักวิทยาศาสตร์ เพียง 1 ท่าน โดยมีผลค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรภายในการทดสอบ และระหว่างการทำทดสอบ (Intra-variable assay coefficient variation และ Inter-variable assay coefficient variation) เท่ากับ 4.32%, 6.69% สำหรับ ค่าขอบล่าง และ 1.84%, 5.48% สำหรับ ค่าขอบบน ตามลำดับ
- 2) ตรวจทางห้องปฏิบัติการระดับแคลเซียม ฟอสเฟต ครีเอตินิน อัลบูมิน อัลคาไลฟอสฟาเทส ที่ห้องปฏิบัติการกลาง ฝ่ายเวชศาสตร์ชั้นสูงตร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยเทคนิควิธีการตรวจแบบ enzymatic Spectrophotometer ภายใต้อำนาจรับผิดชอบของนักเทคนิคการแพทย์และนักวิทยาศาสตร์เพียง 1 ท่าน
- 3) ตรวจระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนด้วยเทคนิคการตรวจ electrochemiluminescence immune assay (ECLIA) ห้องปฏิบัติการพิเศษ อาคารอปร.ชั้น 11 ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาฯ ภายใต้อำนาจรับผิดชอบของนักเทคนิคการแพทย์/นักวิทยาศาสตร์ เพียง 1 ท่าน
- 4) การนัดหมายผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย นัดพบที่คลินิกโรคลมชัก หรือที่หน่วยต่อมไร้ท่อ และเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาฯ โดยกำหนดวันนัดหมายอาจคลาดเคลื่อนจากกำหนดวันตรงตามที่ครบ 8 สัปดาห์ และ วันที่ครบ 16 สัปดาห์ ตามความสะดวกของผู้ป่วย โดยให้คลาดเคลื่อนภายในไม่เกิน 14 วันก่อนหรือหลังนับจากวันครบกำหนด

การรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยดำเนินการขออนุญาตการใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยยื่นเอกสาร ขออนุญาตการใช้ข้อมูลพร้อมทั้งต้องได้รับเอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยจาก สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ก่อนเริ่ม ดำเนินการวิจัย

เก็บข้อมูลของผู้ร่วมวิจัยโดยใช้แบบบันทึก (Case Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ถิ่นที่อยู่อาศัย อาชีพ กิจกรรมกลางแจ้ง

2. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคลมชัก ได้แก่ ระยะเวลาการเป็นโรคลมชัก ระยะเวลาที่ได้รับยากันชัก ชนิดและขนาด ของยากันชักที่ได้รับ การควบคุมโรคลมชักได้หรือไม่ โรคร่วมอื่นๆ และ ยาอื่นๆ ที่ได้รับทั้งหมด
3. ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณการได้รับแคลเซียม หรือวิตามินดี โดยประเมินปริมาณแคลเซียม และวิตามินดีเฉลี่ย ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน โดยใช้แบบสอบถามย้อนหลัง 7 วันเป็นเครื่องมือ ประเมินเพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงปริมาณที่เปรียบเทียบกันได้ ดังตารางในภาคผนวก

ข้อจำกัดในการวิจัย

อาจมีการขาดการตรวจติดตามต่อเนื่องของผู้ป่วย ทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน

การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ผู้วิจัยให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนผู้ป่วยเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย และผู้วิจัยจะเก็บความลับของผู้ป่วยโดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วยได้

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ อายุ อาชีพ โรคร่วม ระดับอาการ และการควบคุมโรคลมชักเป็นต้น โดยใช้ค่าสถิติวิเคราะห์ต่างๆเช่น ร้อยละ หรือเปอร์เซ็นต์, ค่ากลาง (median) และใช้ chi-square test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ
 2. วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณได้แก่ อายุ ระยะเวลาของโรคลมชัก ระยะเวลาของการรับประทานยากันชักจำนวนและขนาดของยากันชักที่ได้รับ และระดับวิตามินดีในเลือด โดยใช้สถิติ Independent-t-test สำหรับเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณ
 3. วิเคราะห์ความสัมพันธ์ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ระดับวิตามินดีในเลือดที่เพิ่มขึ้น และขนาดของวิตามินดีที่ได้รับ โดยใช้ Linear regression analysis กำหนดค่า P value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ
- โดยวิเคราะห์ผลข้อมูลทั้งหมดจากโปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ SPSS version 20.0

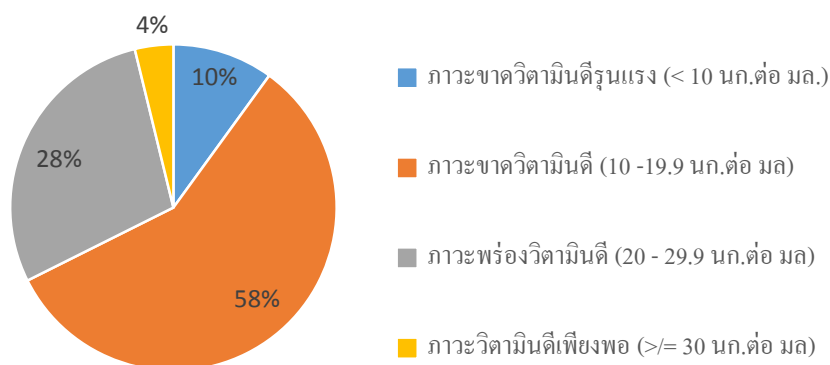
บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

คุณลักษณะของประชากรในระยะเริ่มต้นการศึกษา

คัดเลือกประชากรในการศึกษาจากผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามตามการรักษาที่คลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2558 จำนวน 2640 คน ด้วยวิธีสืบค้นประวัติผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ตามเกณฑ์ของการคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออก ได้จำนวนผู้เข้าเกณฑ์การศึกษาเบื้องต้น 618 คน ทำการสอบถามความสนใจในการเข้าร่วมโครงการ ได้ผู้ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองระดับ 25(OH)D ในเลือดจำนวน 210 คน ผลการตรวจพบผู้ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 202 คน คิดเป็นร้อยละ 96.2 และมีผู้ที่มีระดับ 25(OH)D ตั้งแต่ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ขึ้นไป จำนวน 8 คน ผู้ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แบ่งเป็นผู้ที่มีภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (25(OH)D น้อยกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) จำนวน 21 คน คิดเป็นร้อยละ 10 ผู้ที่มีภาวะขาดวิตามินดี (25(OH)D 10-19.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) จำนวน 121 คน คิดเป็นร้อยละ 57.6 และผู้ที่มีภาวะพร่องวิตามินดี (25(OH)D 20-29.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) จำนวน 60 คน คิดเป็นร้อยละ 28.6 โดยจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D ในช่วงต่างๆ แสดงดังแผนภูมิวงกลมที่ 5

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองระดับ 25(OH)D จำนวน 210 คน คือเป็นเพศหญิง 121 คน คิดเป็นร้อยละ 57.6 อายุเฉลี่ย 38.6 ± 10.9 ปี (ช่วงอายุ 16-67 ปี) ระยะเวลาเฉลี่ยของการวินิจฉัยโรคลมชัก 20.6 ± 11.1 ปี (ช่วง 1-59 ปี) ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.02 ± 3.54 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และระดับ 25(OH)D เฉลี่ย 17.7 ± 6.3 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ประชากรส่วนใหญ่อาศัยอยู่ที่กรุงเทพมหานคร และภาคตะวันตก คิดเป็นร้อยละ 67 ที่เหลือกระจายตัวอยู่ในภูมิภาคต่างๆ ได้แก่ ภาคใต้ ร้อยละ 10 ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคตะวันออก และภาคกลาง ภูมิภาคละร้อยละ 5 แสดงดังตารางที่ 4



รูปที่ 5 แผนภูมิวงกลมแสดงสัดส่วนของระดับ 25(OH)D ในผู้ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองระดับ 25(OH)D จำนวน 210 คน

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองระดับ 25(OH)D ในเลือดจำนวน 210 คน

| ข้อมูลทางคลินิกพื้นฐาน | |
|--|------------|
| ปัจจัย | ผลการศึกษา |
| เพศหญิง; จำนวน (ร้อยละ) | 121 (57.6) |
| อายุเฉลี่ย; ปี±SD | 38.6±10.9 |
| ดัชนีมวลกายเฉลี่ย; กิโลกรัมต่อตารางเมตร±SD | 23.02±3.54 |
| ภูมิลำเนาตามภูมิภาค; จำนวน (ร้อยละ) | |
| ภาคเหนือ | 12 (5.7) |
| ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ | 12 (5.7) |
| ภาคตะวันออก | 11 (5.2) |
| ภาคใต้ | 23 (11) |
| ภาคตะวันตก | 70 (33.3) |
| ภาคกลาง | 10 (4.8) |
| กรุงเทพมหานคร | 72 (34.3) |
| ระยะเวลาเฉลี่ยของโรคลมชัก; ปี±SD | 20.57±11.3 |

| ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน | |
|---|----------------|
| ระดับ 25(OH)D เฉลี่ย; นก.ต่อ มล.±SD | 17.7±6.3 |
| จำนวนผู้ที่มีระดับ 25(OH)D น้อยกว่า 30 นก.ต่อ มล.; จำนวน (ร้อยละ) | 202 (96.2) |
| จำนวนผู้ที่มีระดับ 25(OH)D (นก.ต่อ มล.); จำนวน (ร้อยละ) | |
| น้อยกว่า 10 | 21 (10) |
| 10-19.9 | 121 (57.6) |
| 20-29.9 | 60 (28.6) |
| ตั้งแต่ 30 | 8 (3.8) |
| ระดับแคลเซียมเฉลี่ย; มก.ต่อ ดล.±SD | 8.90±0.4 |
| ระดับฟอสเฟตเฉลี่ย; มก.ต่อ ดล.±SD | 3.60±0.6 |
| ระดับครีเอตินินเฉลี่ย; มก.ต่อ ดล.±SD | 0.80±0.19 |
| ค่ามัธยฐานของระดับอัลบูมิน; กรัมต่อเดซิลิตร (IQR) | 4.4 (4.2, 4.6) |
| ระดับอัลคาไลน์ฟอสฟาเทสเฉลี่ย; ยูนิตต่อลิตร±SD | 74.6±25.2 |
| ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเฉลี่ย; พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร±SD | 29.2±12.9 |

IQR, interquartile range; SD, standard deviation

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานแยกตามชนิดของกลุ่มยากันชักที่ได้รับ พบว่าผู้ที่ได้รับยากันชักกลุ่ม EIAEDs มีระดับ 25(OH)D เฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่ม non-EIAEDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (16.5 ± 6.2 และ 19.4 ± 6.1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ) นอกจากนี้ พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และระดับอัลคาไลน์ฟอสฟาเทส ในกลุ่ม EIAEDs มีค่ามากกว่ากลุ่ม non-EIAEDs ส่วนค่าเฉลี่ยของแคลเซียมในเลือดของกลุ่ม non-EIAEDs สูงกว่ากลุ่ม EIAEDs รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย โดยแยกตามชนิดของกลุ่มยากันชักที่ผู้ป่วยได้รับ

| ข้อมูลทางคลินิกพื้นฐาน | | | | |
|---|-----------------|--------------------------|---------------------------------|-------------|
| ปัจจัย / กลุ่มผู้ป่วย | รวม (210 คน) | กลุ่ม EIAEDs (126 คน) | กลุ่ม non- EIAEDs (84 คน) | P- value |
| เพศหญิง; จำนวน (ร้อยละ) | 121 (57.6) | 66 (52.4) | 55 (65.5) | 0.06 |
| อายุเฉลี่ย; ปี±SD | 38.6±10.9 | 39.40±9.64 | 37.05±12.93 | 0.32 |
| ดัชนีมวลกายเฉลี่ย; กิโลกรัมต่อตาราง เมตร±SD | 23.02±3.54 | 20.83±3.53 | 22.88±3.64 | 0.59 |
| ระยะเวลาเฉลี่ยของโรค ลมชัก; ปี±SD | 20.57±11.3 | 21.89±10.60 | 18.67±11.66 | 0.04 |
| ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน | | | | |
| ระดับ 25(OH)D เฉลี่ย; นก.ต่อ มล. ±SD | 17.7±6.3 | 16.5±6.2 | 19.4±6.1 | 0.001 |
| จำนวนผู้ที่มีระดับ 25(OH)D (นก.ต่อ มล.); จำนวน (ร้อยละ) | 21 (10) | 9 (15.1) | 2 (2.4) | 0.004 |
| น้อยกว่า 10 | 121 (57.6) | 70 (55.6) | 51 (60.7) | |
| 10-19.9 | 60 (28.6) | 35 (27.8) | 25 (29.8) | |
| ตั้งแต่ 20 ขึ้นไป | 8 (3.8) | 2 (1.6) | 6 (7.1) | |
| ระดับแคลเซียมเฉลี่ย; มก.ต่อ ดล.±SD | 8.90±0.4 | 8.9±0.4 | 9.1±0.4 | 0.002 |
| ระดับฟอสเฟตเฉลี่ย; มก.ต่อ ดล.±SD | 3.60±0.6 | 3.6±0.6 | 3.7±0.6 | 0.79 |
| ระดับครีเอตินินเฉลี่ย; มก.ต่อ ดล.±SD | 0.80±0.19 | 0.78±0.18 | 0.83±0.21 | 0.07 |

| | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| ค่ามัธยฐานของ ระดับอัลบูมิน; กรัมต่อ เดซิลิตร (IQR) | 4.4 (4.2, 4.6) | 4.4 (4.2, 4.6) | 4.4 (4.1, 4.6) | 0.13 |
| ระดับอัลคาไลน์ฟอสฟา เทสเฉลี่ย; ยูนิตต่อ ลิตร±SD | 74.6±25.2 | 84±25.1 | 59.4±16.5 | <0.001 |
| ระดับพาราไทรอยด์ ฮอร์โมนเฉลี่ย; พิโคกรัม ต่อมิลลิลิตร±SD | 29.2±12.9 | 31.1±12.9 | 26.2±12.4 | 0.007 |

IQR, interquartile range; SD, standear deviation

พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับ 25(OH)D พื้นฐานแบบแปรผกผันได้แก่ ผู้ที่ได้รับยากันชักกลุ่ม EIAEDs เพศหญิง ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ส่วนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับ 25(OH)D พื้นฐานแบบไปในทิศทางเดียวกัน ได้แก่ ระดับแคลเซียม และระดับครีเอตินินในเลือด รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับ 25(OH)D พื้นฐาน

| ปัจจัยพื้นฐาน | Pearson correlation | Estimated coefficient of regression (95% CI) | P-value |
|---|---------------------|--|---------|
| กลุ่มยากันชัก (EIAEDs เทียบกับ non-EIAEDs) | -0.225 | -2.89 (-4.60, -1.18) | 0.001 |
| เพศ (หญิง เทียบกับ ชาย) | -0.194 | -2.47 (-4.18,-0.76) | 0.005 |
| ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน | -0.183 | -0.09 (-0.16, -0.02) | 0.010 |
| ระดับแคลเซียม | 0.264 | 3.98 (1.91, 6.31) | <0.001 |
| ระดับครีเอตินิน | 0.311 | 10.98 (6.31, 14.43) | <0.001 |

ผลการศึกษาในระยะทดลอง

จากจำนวนผู้ที่ได้รับการคัดกรองระดับ 25(OH)D พื้นฐาน 210 คน คัดผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D เพียงพอออก จำนวน 8 คน คงเหลือผู้ที่คัดเข้ามาในการศึกษาในระยะทดลอง จำนวน 202 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มตามชนิดยากันชักที่ได้ เป็นกลุ่ม EIAEDs จำนวน 124 คน และกลุ่ม non-EIAEDs จำนวน 78 คน

สุ่มเลือกผู้ป่วยจากแต่ละกลุ่มโดยเริ่มต้นจาก 2 กลุ่มใหญ่ข้างต้น แล้วแบ่งเป็น 3 กลุ่มย่อยตามขนาดของวิตามินดีสามที่จะได้รับ (1000 ยูนิต 3000 ยูนิต หรือ 6000 ยูนิตต่อวัน) รวมเป็น 6 กลุ่มย่อย โดยให้ได้จำนวนผู้ที่ศึกษาอย่างน้อยกลุ่มละ 18 คน ตามจำนวนตัวอย่างที่ได้คำนวณไว้ เพื่อให้ได้ระดับความเชื่อมั่นของการศึกษาอยู่ที่ร้อยละ 80

สุ่มคัดเลือกผู้ป่วยแบบ block randomized เพื่อรับวิตามินดีในขนาดต่างๆกัน มีรายละเอียดดังนี้

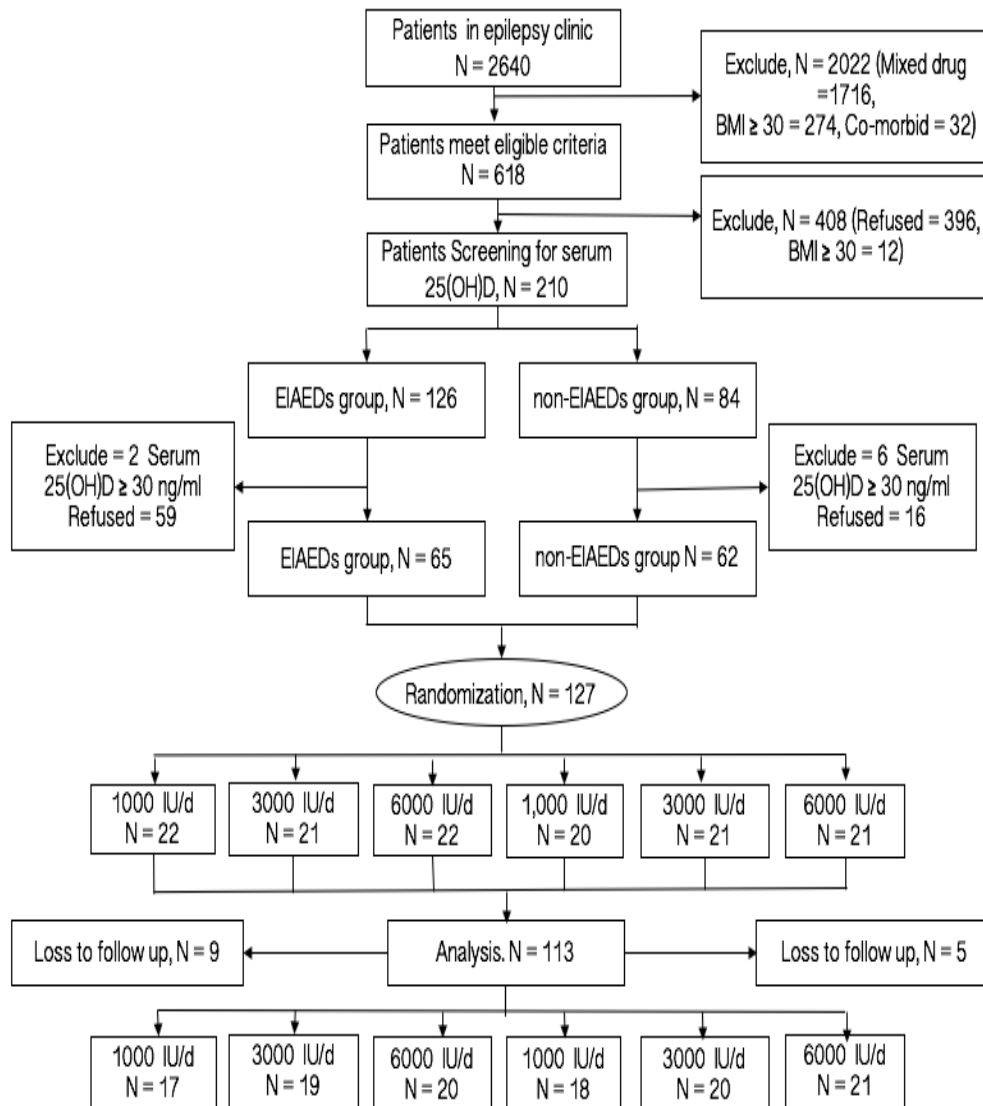
ผู้ป่วยในกลุ่ม EIAEDs

- | | |
|--|-------|
| 1) ได้รับวิตามินดีสาม 1000 ยูนิตต่อวัน จำนวน | 22 คน |
| 2) ได้รับวิตามินดีสาม 3000 ยูนิตต่อวัน จำนวน | 21 คน |
| 3) ได้รับวิตามินดีสาม 6000 ยูนิตต่อวัน จำนวน | 22 คน |

ผู้ป่วยในกลุ่ม non-EIAEDs

- | | |
|--|-------|
| 1) ได้รับวิตามินดีสาม 1000 ยูนิตต่อวัน จำนวน | 20 คน |
| 2) ได้รับวิตามินดีสาม 3000 ยูนิตต่อวัน จำนวน | 21 คน |
| 3) ได้รับวิตามินดีสาม 6000 ยูนิตต่อวัน จำนวน | 21 คน |

ทำการตรวจระดับ 25(OH)D ทั้งหมด 3 ครั้ง คือช่วงคัดกรองก่อนให้วิตามินดีสาม และหลังจากได้วิตามินดีสาม 8 สัปดาห์ และ 16 สัปดาห์ ข้อมูลและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 6 กลุ่ม แสดงดังตารางที่ 7



รูปที่ 6 แผนภูมิแสดงการแจกแจงของผู้ป่วยตั้งแต่คัดกรองเข้าการศึกษาถึงการแบ่งกลุ่มย่อยเพื่อรับวิตามินดีสามขนาดต่างๆ

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม การศึกษาทั้ง 6 กลุ่ม

| ปัจจัย | กลุ่ม EIAEDs (65 คน) | | | กลุ่ม non- EIAEDs (62 คน) | | | P-value |
|---|----------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | 1000 (22 คน) | 3000 (21 คน) | 6000 (22 คน) | 1000 (20 คน) | 3000 (21 คน) | 6000 (21 คน) | |
| เพศหญิง; จำนวน (ร้อยละ) | 11 (50) | 10 (47.6) | 9 (40.9) | 14 (70) | 15 (71.4) | 14 (66.7) | 0.187 ^a |
| อายุเฉลี่ย; ปี±SD | 41.5± 8.5 | 37.8± 8.4 | 41.3± 9.1 | 34.7± 10.2 | 37.4± 12. | 36.1± 12.7 | 0.193 ^c |
| ดัชนีมวลกาย เฉลี่ย; กิโลกรัมต่อ ตารางเมตร ±SD | 22.2± 2.5 | 23.6± 3.3 | 23.6± 3.6 | 23.6± 3.6 | 21.8± 3.5 | 23.3± 3.4 | 0.311 ^c |
| ภูมิภาค; จำนวน (ร้อยละ) | | | | | | | 0.701 ^b |
| ภาคเหนือ | 0 (0) | 1 (4.8) | 1 (4.5) | 0 (0) | 3 (14.3) | 2 (9.5) | |
| ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ | 1 (4.5) | 1 (4.8) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.8) | 1 (4.8) | |
| ภาคตะวันออก | 1 (4.5) | 2 (9.5) | 1 (4.5) | 0 (0) | 1 (4.8) | 2 (9.5) | |
| ภาคใต้ | 0 (0) | 5 (23.8) | 1 (4.5) | 5 (25) | 2 (9.5) | 2 (9.5) | |
| ภาคตะวันตก | 10 (45.5) | 6 (28.6) | 7 (31.8) | 5 (25) | 6 (28.6) | 7 (33.3) | |
| ภาคกลาง | 1 (4.5) | 1 (4.8) | 2 (9.1) | 2 (10) | 1 (4.8) | 0 (0) | |
| กทม. | 9 (40.9) | 5 (23.8) | 10 (45.5) | 8 (40) | 7 (33.3) | 7 (33.3) | |

| | | | | | | | |
|--|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|
| ระยะเวลาเป็น โรคลมชัก; ปี±SD | 25.7± 10.4 | 22.4± 8.0 | 21.9± 10.4 | 16.6± 9.2 | 18.7± 10.4 | 16.4± 11.5 | 0.019 ^c |
| จำนวนยากัน ชัก; จำนวน (ร้อยละ) | | | | | | | 0.628 ^a |
| 1 ชนิด | 13 (59.1) | 15 (71.4) | 16 (72.7) | 14 (82.4) | 15 (75) | 13 (61.9) | |
| มากกว่า 1 ชนิด | 9 (40.9) | 6 (28.6) | 6 (27.3) | 3 (17.6) | 5 (25) | 8 (38.1) | |
| ระดับ 25(OH)D เฉลี่ย; นก.ต่อ มล.±SD | 16.9± 5.2 | 19.5± 4.3 | 13.9± 4.2 | 17.5± 4.7 | 17.5± 4.6 | 16.8± 4.8 | 0.012 ^c |
| จำนวนผู้ที่มี ระดับ 25(OH)D (นก.ต่อ มล.); จำนวน (ร้อย ละ) | | | | | | | 0.139 ^b |
| น้อยกว่า 10 | 1 (4.5) | 0 (0) | 5 (23.8) | 1 (4.8) | 0 (0) | 1 (4.8) | |
| 10-19.9 | 15 (68.2) | 12 (60) | 14 (66.7) | 15 (71.4) | 14 (63.6) | 15 (71.4) | |
| 20-29.9 | 6 (27.3) | 8 (40) | 2 (9.5) | 5 (23.8) | 8 (36.4) | 5 (23.8) | |
| ระดับพารา ไทรอยด์ ฮอร์โมนเฉลี่ย; | 30.2± 8.9 | 26.8± 11 | 31.1± 13.6 | 28.5± 12.8 | 24.9± 14.4 | 25.8± 11 | 0.482 ^c |

| | | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| พีโคกรัมต่อ มิลลิลิตร±SD | | | | | | | |
| ระดับ แคลเซียม เฉลี่ย; มก.ต่อ ดล.±SD | 8.9± 0.5 | 9.1± 0.4 | 8.8± 0.3 | 9.2± 0.4 | 8.9± 0.3 | 8.9± 0.4 | 0.030 ^c |
| ระดับฟอสเฟต เฉลี่ย; มก.ต่อ ดล.±SD | 3.9± 0.6 | 3.6± 0.7 | 3.5± 0.5 | 3.6± 0.6 | 3.5± 0.6 | 3.6± 0.7 | 0.399 ^c |
| ค่ามัธยฐาน ของระดับอัลบู มิน; กรัมต่อ เดซิลิตร (IQR) | 4.4 (4.3, 4.7) | 4.3 (4.1, 4.7) | 4.4 (4.2, 4.55) | 4.4 (4.3, 4.68) | 4.5 (4.35, 4.5) | 4.4 (4.1, 4.6) | 0.621 ^d |
| ระดับอัล คาไลน์ฟอสฟา เทสเฉลี่ย; ยูนิิตต่อลิตร ± SD | 86± 29.8 | 59.9± 13.1 | 80.5± 17.4 | 61.2± 17.4 | 88.1± 28.0 | 55.9± 13.0 | <0.001 ^c |
| ระดับครีเอติ นินเฉลี่ย; มก. ต่อ ดล.±SD | 0.77± 0.15 | 0.78± 0.18 | 0.85± 0.13 | 0.77± 0.14 | 0.87± 0.26 | 0.81± 0.14 | 0.294 ^c |
| ค่ามัธยฐานปริ มาณแคลเซียม ที่รับประทาน; มิลลิกรัมต่อวัน (IQR) | 460 (417.1, 527.8) | 460 (417.1, 474.3) | 431.4 (417.1, 510) | 470.7 (420.7, 526.1) | 460 (431.4, 502.9) | 460 (431.4, 502.9) | 0.747 ^d |
| ค่ามัธยฐาน ปริมาณวิตามิน ดีที่ รับประทาน; | 14.3 (7.1, 49.98) | 14.3 (0, 42.9) | 14.3 (10.7, 28.6) | 28.6 (1.78, 57.1) | 14.3 (0, 28.6) | 14.3 (7.1, 42.9) | 0.725 ^d |

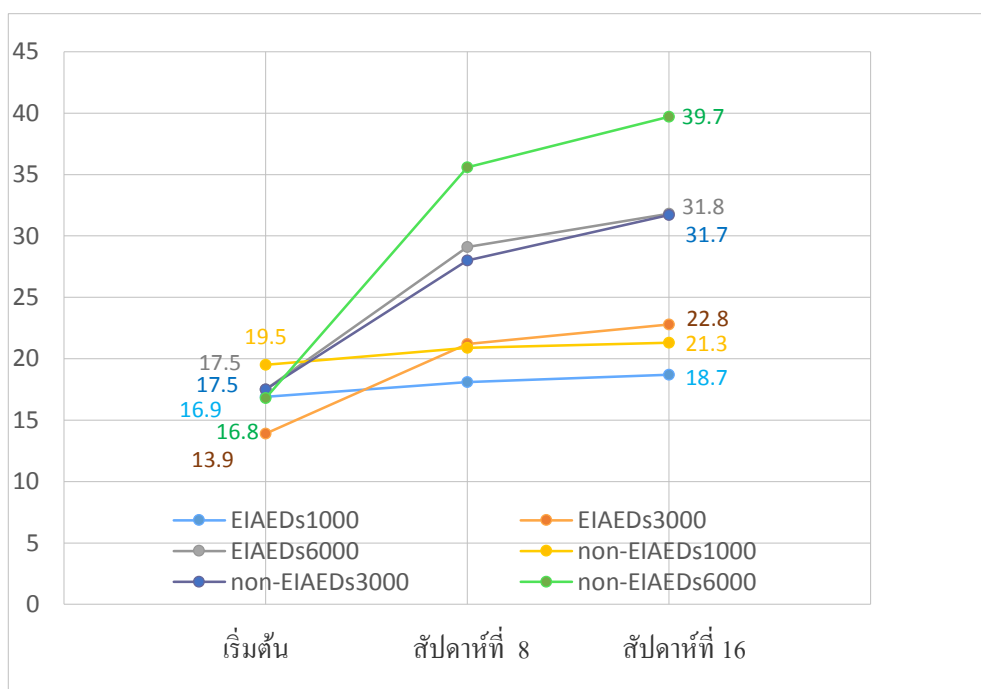
| | | | | | | | |
|--|------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| ยูนิตต่อวัน ^e (IQR) | | | | | | | |
| ค่ามัธยฐานปริมาณชั่วโมงที่ได้รับแสงแดดต่อวัน (IQR) | 0.5 (0.19, 2.25) | 0.5 (0.1, 1.0) | 0.5 (0, 1.25) | 0.5 (0.35, 1.0) | 0.25 (0, 0.5) | 0.5 (0, 2.0) | 0.508 ^d |
| สูญบุหรื, จำนวนคน (ร้อยละ) | 2 (9.1) | 4 (19) | 1 (4.5) | 1 (5) | 1 (4.8) | 3 (14.3) | 0.576 ^b |

a: P-value โดย chi-square test; b: P-value โดย Fisher exact test; c: P-value โดย t- test; d: P-value โดย Mann-Whitney U test; e: 1 ยูนิตเท่ากับ 100 กรัม; f: ช่วงเวลาที่ได้รับแสงแดด ตั้งแต่เวลา 11.00 - 15.00 น.

ระดับ 25(OH)D หลังได้รับวิตามินดีสามในขนาดต่างๆ ที่ตั้งต้น สัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 16 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มย่อยแสดงดังตารางที่ 8 และรูปที่ 7

ตารางที่ 8 แสดงระดับ 25(OH)D เฉลี่ยที่ตั้งต้น สัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 16 ในแต่ละกลุ่มการศึกษา

| ระดับ | กลุ่ม EIAEDS | | | กลุ่ม non-EIAEDs | | |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 1000 ยูนิต ต่อวัน | 3000 ยูนิต ต่อวัน | 6000 ยูนิต ต่อวัน | 1000 ยูนิต ต่อวัน | 3000 ยูนิต ต่อวัน | 6000 ยูนิต ต่อวัน |
| 25(OH)D เฉลี่ย; นก. ต่อมล.±SD | | | | | | |
| ตั้งต้น | 16.9± | 13.9± | 17.5± | 19.5± | 17.5± | 16.8± |
| จำนวนผู้ป่วย | 5.2 (22 คน) | 4.2 (21 คน) | 4.6 (22 คน) | 4.3 (20 คน) | 4.7 (21 คน) | 4.8 (21 คน) |
| สัปดาห์ที่ 8 | 18.1± | 21.2± | 29.1± | 20.6± | 28.0± | 35.6± |
| จำนวนผู้ป่วย | 5.2 (19 คน) | 6.1 (18 คน) | 8.2 (20 คน) | 5.5 (20 คน) | 7.2 (21 คน) | 9.5 (21 คน) |
| สัปดาห์ที่ 16 | 18.7± | 22.8± | 31.8± | 21.3± | 31.7± | 39.7± |
| จำนวนผู้ป่วย | 4.6 (17 คน) | 6.5 (19 คน) | 7.7 (20 คน) | 4.5 (18 คน) | 8.1 (20 คน) | 10.5 (19 คน) |



รูปที่ 7 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D หลังให้วิตามินดีสามในแต่ละกลุ่มย่อย

ตารางที่ 9 แสดงผลวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยของระดับ 25(OH)D ที่เปลี่ยนแปลงจากจุดตั้งต้นเทียบกับที่ 16สัปดาห์ นำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบใน 3 ลักษณะคือ

- 1) วิเคราะห์ผล 25(OH)D ที่เปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มขนาดวิตามินดี (dose group) 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต และ 6000 ยูนิตต่อวัน ภายในกลุ่มยาทั้งหมด เดียวกันคือ EIAEDs หรือ non-EIAEDs ซึ่งแสดงผลค่าวิเคราะห์ทางสถิติระหว่าง dose group ภายในแต่ละกลุ่มยาทั้งหมดทั้ง 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 8 ช่อง P-value¹ 2 ค่า
- 2) วิเคราะห์ระดับ 25(OH)D ที่เปลี่ยนแปลงระหว่างกลุ่ม EIAEDs และ non-EIAEDs (drug group) ที่ได้รับขนาดเดียวกันในแต่ละขนาดของวิตามินดี คือ 1000, 3000 และ 6000 ยูนิต แสดงผลค่าวิเคราะห์ทางสถิติเรียงตามลำดับ ดังแสดงในช่อง P-value² 3 ค่า

- 3) วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D ในแต่ละกลุ่มย่อยทั้ง 6 กลุ่ม เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยวิตามินที่เพิ่มขึ้นจากจุดเริ่มต้น จะได้ค่าวิเคราะห์ทางสถิติของ ทั้ง 6 กลุ่มย่อย ดังแสดงในช่อง P-value³ 6 ค่า

ตารางที่ 9 ผลการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยของระดับ 25 (OH)D ที่เพิ่มขึ้นที่ 16 สัปดาห์ ในแต่ละกลุ่มย่อย โดยวิเคราะห์เปรียบเทียบทั้งก่อนหลังได้วิตามินดีของแต่ละกลุ่ม และวิเคราะห์แยกเฉพาะกลุ่มขนาด วิตามินต่างๆ (dose group) และกลุ่มชนิดยากันชัก (drug group)

| ระดับ | กลุ่ม EIAEDS | | | | กลุ่ม Non-EIAEDs | | | | P-value ² (drug gr.) |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---|------------------------------------|
| | 1000 ยูนิต ต่อวัน | 3000 ยูนิต ต่อวัน | 6000 ยูนิต ต่อวัน | P- value ¹ (dose gr.) | 1000 ยูนิต ต่อวัน | 3000 ยูนิต ต่อวัน | 6000 ยูนิต ต่อวัน | P- value ¹ (dose gr.) | |
| ระดับ เฉลี่ย; น.ก.ต่อ มล.±SD | 16.9± 5.2 | 13.9± 4.2 | 17.5± 4.6 | <0.001 | 19.5± 4.3 | 17.5± 4.7 | 16.8± 4.8 | <0.001 | |
| ระดับ 25(OH)D ที่เปลี่ยน แปลงเฉลี่ย (น.ก.ต่อ มล. ต่อวิตามินดี สาม 100 ยูนิต) | 0.9± 2.6 (0.09) | 8.8± 4.7 (0.29) | 14.3± 7.0 (0.23) | | 1.8± 4.6 (0.18) | 14.2± 5.9 (0.47) | 23.8± 9.6 (0.39) | | 0.497/ 0.003/ 0.001 |
| P-value ³ ระดับ 25(OH)D ที่เปลี่ยน แปลงเฉลี่ย | 0.173 | 0.000 | 0.000 | | 0.117 | 0.000 | 0.000 | | |

กลุ่มที่ได้วิตามินดีสาม ขนาด 3000 ยูนิต และ 6000 ยูนิตต่อวัน มีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับระดับ 25(OH)D ตั้งต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีสามใน

ขนาดที่เท่ากัน พบว่ากลุ่ม non-EIAEDs มีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม EIAEDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3000 ยูนิตต่อวัน: 14.2 ± 5.9 เทียบกับ 8.8 ± 4.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 6000 ยูนิตต่อวัน: 23.8 ± 9.6 เทียบกับ 14.3 ± 7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) กลุ่มที่ได้วิตามินดีสามขนาด 1000 ยูนิตต่อวัน ระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 10 (กลุ่ม non-EIAEDs) และร้อยละ 5 (กลุ่ม EIAEDs) เท่านั้นที่ 16 สัปดาห์

การศึกษานี้พบว่า การให้วิตามินดีสามขนาด 6000 ยูนิตต่อวัน ในผู้ที่มีภาวะพร่องวิตามินดี หรือภาวะขาดวิตามินดี สามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ให้อยู่ในระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ได้ร้อยละ 95 (กลุ่ม non-EIAEDs) และร้อยละ 65 (กลุ่ม EIAEDs) ในขณะที่ถ้าให้วิตามินดีสามขนาด 3000 ยูนิตต่อวัน จะสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ให้อยู่ในระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ได้ร้อยละ 55 (กลุ่ม non-EIAEDs) และร้อยละ 15 (กลุ่ม EIAEDs) เท่านั้น และไม่มีผู้ใดเลยที่มีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นเกิน 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในกลุ่มที่ได้วิตามินดีขนาด 1000 ยูนิตต่อวัน ไม่ว่าจะได้ยากันชักกลุ่มใดก็ตาม สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D มากกว่าเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หลังได้รับวิตามินดีสามขนาดต่างๆ ที่ 16 สัปดาห์ แสดงดังตารางที่ 9

ตารางที่ 10 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D มากกว่าหรือเท่ากับ 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หลังได้รับวิตามินดีสามขนาดต่างๆที่ 16 สัปดาห์

| กลุ่มการศึกษา | EIAEDs | non-EIAEDs |
|------------------|-----------------------|------------------------|
| 1000 ยูนิตต่อวัน | 0/17 คน (ร้อยละ 0) | 0/18 คน (ร้อยละ 0) |
| 3000 ยูนิตต่อวัน | 3/19 คน (ร้อยละ 15.8) | 11/20 คน (ร้อยละ 55) |
| 6000 ยูนิตต่อวัน | 13/20 คน (ร้อยละ 65) | 18/19 คน (ร้อยละ 94.7) |

ปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ในเลือด นอกจากขนาดวิตามินดีสามที่ได้รับแล้วพบว่าระดับ 25(OH)D ตั้งต้น อายุ และกลุ่มยากันชัก มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D แบบแปลผกผันกัน คือ ระดับ 25(OH)D ตั้งต้นที่สูงกว่า อายุมากกว่า และ กลุ่มยากันชัก EIAEDs มีผลให้ระดับ 25(OH)D เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นน้อยกว่าคนที่มีระดับ 25(OH)D ตั้งต้นต่ำ อายุน้อย หรือกลุ่มที่ใช้ยากันชัก non-EIAEDs

การศึกษานี้มีผู้ที่ออกจากการศึกษา ก่อน 16 สัปดาห์ จำนวน 14 คน คิดเป็นร้อยละ 11 โดยมี 2 คน เกิดอุบัติเหตุรถล้มกระดูกหัก 1 คน เสียชีวิตฉับพลันจากอาการชักและปอดติดเชื้อ และ 11 คน ไม่สะดวกเดินทางมาตามเวลาที่นัดหมายเพื่อทำการเก็บตัวอย่างเลือดได้ และระหว่างการศึกษา มี

ผู้ป่วย 4 คนที่ได้รับยากันชักเพิ่มโดยเป็นคนละกลุ่มกับยากันชักเดิมที่ได้รับ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้นำมาวิเคราะห์ผลเมื่อสิ้นสุดการศึกษาด้วยวิธี Intention to treat analysis

ตลอดการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ไม่มีรายงานของการเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการได้รับประทานวิตามินดีสามแต่อย่างใด มีผู้ป่วย 1 คนที่พบว่า มีผื่นขึ้นที่ริมฝีปาก แต่หลังจากได้รับการตรวจจากอายุรแพทย์สาขาตจวิทยาแล้วพบว่า เป็นผื่นแพ้ที่เกิดจากสาเหตุอื่น ไม่เกี่ยวกับยาวิตามินดีที่ได้รับ และมีอาการดีขึ้นโดยลำดับหลังจากได้รับการรักษาจากแพทย์เฉพาะทาง และสามารถกลับมารับประทานวิตามินดีเสริมต่อเนื่องจนจบการศึกษาได้

ตารางที่ 11 แสดงผลวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลกับการเปลี่ยนแปลงระดับ 25(OH)D ในเลือดหลังให้วิตามินดีสามในผู้ป่วยลมชักที่รับประทานยากันชักและมีภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี

| ปัจจัย | Multivariate Linear regression | |
|--------------------------------------|--|---------|
| | Estimate of Regression coefficient (95% CI) | P-value |
| ระดับ 25(OH)D ตั้งต้น | -0.49 (-0.73, -0.24) | <0.001 |
| อายุ | -0.18 (-0.29, -0.07) | 0.002 |
| กลุ่มยากันชัก | | |
| EIAEDs | -5.12 (-7.47, -2.78) | <0.001 |
| non-EIAEDs | ค่าอ้างอิง (reference) | |
| ขนาดของวิตามินดีสาม (ยูนิตต่อวัน) | | |
| 1000 | ค่าอ้างอิง (reference) | |
| 3000 | 8.13 (5.28, 10.98) | <0.001 |
| 6000 | 16.61 (13.84, 19.39) | <0.001 |

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

ความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี พบมากในผู้ป่วยโรคลมชักที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การให้วิตามินดีสามในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรใช้ขนาด 6000 ยูนิตต่อวัน สำหรับผู้ที่ได้ยากกลุ่ม non-EIAEDs จึงจะสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ให้อยู่ในระดับที่เพียงพอได้เกือบทั้งหมดของผู้ป่วย สำหรับผู้ที่ได้ยากกลุ่ม EIAEDs ควรให้ขนาดวิตามินดีขนาดที่สูงกว่านั้น เนื่องจากพบเพียงร้อยละ 65 ของผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นจนเกิน 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

การศึกษานี้พบความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีสูงถึงร้อยละ 96 ซึ่งมากกว่าประชากรไทยทั่วไป ที่พบภาวะขาดวิตามินดีในราวหนึ่งในสาม จนถึงครึ่งหนึ่งของประชากร [17] ซึ่งเป็นไปได้ว่าในผู้ป่วยโรคลมชักนั้น อาจมีการจำกัดกิจกรรมบางอย่างเนื่องจากตัวโรค ทำให้สัมผัสแสงแดดน้อยกว่า หรืออาจเนื่องมาจากยากันชักที่ได้รับ นอกจากนี้ยังพบว่าความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีในการศึกษานี้ก็สูงกว่าการศึกษาอื่นๆ ที่ทำในผู้ป่วยโรคลมชักด้วย ตัวอย่างเช่น การศึกษาในคนไทยของคณิตพงษ์และคณะ[23] ซึ่งทำการศึกษาระดับวิตามินดีและความหนาแน่นของกระดูก ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชัก พบความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีและขาดวิตามินดีร้อยละ 23.6 ผลการศึกษาที่ต่างกันนี้ อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาเป็นคนละกลุ่มประชากร และมีถิ่นฐานที่ต่างกันซึ่งทำให้โอกาสได้รับแสงแดดอาจแตกต่างกัน

การศึกษานี้มีผลต่อระดับ 25(OH)D พื้นฐานในการศึกษานี้ พบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับระดับ 25(OH)D พื้นฐาน โดยเพศหญิงมีแนวโน้มของระดับ 25(OH)D ต่ำกว่าในเพศชาย ซึ่งสอดคล้องกับอีกผลการศึกษาหนึ่งในประเทศไทยโดย อ.ละออ และคณะ[17] ที่ได้ทำการศึกษาระดับ 25(OH)D พื้นฐานในประชากรไทยจำนวน 2641 คนจากทุกภูมิภาคในระหว่างปี พ.ศ.2551-2552 แต่สำหรับการศึกษาในเชื้อชาติอื่นตัวอย่างเช่น ในประชากรเกาหลีไม่พบว่าเพศหญิงเป็นปัจจัยที่มีผลกับระดับ 25(OH)D โดยการศึกษา[22] ทำในผู้ป่วยลมชักเด็กจำนวน 143 คน (เด็กชาย 90 คน และเด็กหญิง 53 คน) ระหว่างเพศหญิงและชาย พบว่ามีระดับ 25(OH)D ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักต่างชนิดกันมีผลต่อความแตกต่างของระดับ 25(OH)D อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งคือความแตกต่างระหว่างผู้ที่ใช้ยากันชักชื่อออกคาบาร์ซิพิน (oxcarbazepine) ซึ่งออกฤทธิ์โดยมีผลกระตุ้นเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (EIAEDs) เปรียบเทียบกับผู้ที่ใช้ยาโซเดียมวาลโพรเอท (valproic acid) ซึ่งเป็นกลุ่มที่ไม่มีผลกระตุ้นเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (non-EIAEDs)

ระดับ 25(OH)D หลังการให้วิตามินดีเสริมในการศึกษานี้มีการเพิ่มขึ้นน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมาเมื่อเทียบกับขนาดของวิตามินดีที่ได้รับที่ใกล้เคียงกัน เช่นในการศึกษาของ Hahn และคณะ [12] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยลมชักที่มีภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง โดยให้วิตามินดีสามขนาด 4000 ยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 4 เดือน พบว่าระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นจาก 8.6 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม เป็น 62.6 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม (ขึ้นประมาณ 1.35 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัมต่อวิตามินดีสาม 100 ยูนิต) อย่างไรก็ตาม ปรากฏในการศึกษาดังกล่าวมีเพียง 6 คน และระดับ 25(OH)D เริ่มต้นมีค่าต่ำมาก อาจทำให้ระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นชัดเจนมากกว่า

มีการศึกษาที่ใกล้เคียงกับการศึกษาปัจจุบัน โดย Mikati และคณะ [13] โดยให้วิตามินดีสองขนาด 400 ยูนิต หรือ 4000 ยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยโรคลมชัก 78 คน โดยระดับวิตามินดีเริ่มต้นเฉลี่ย 18 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม พบว่าวิตามินดีสองขนาด 4000 ยูนิตต่อวัน สามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D จาก 13.8 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม เป็น 26.3 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม (ขึ้นประมาณ 0.31 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัมต่อวิตามินดีสอง 100 ยูนิต) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาเรา อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Mikati ไม่ได้แยกวิเคราะห์ตามกลุ่มชนิดชัก

ข้อดีของการศึกษา

การศึกษานี้มีจุดแข็งในด้านระเบียบวิธีการวิจัยที่ทำการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (prospective) และแบ่งกลุ่มการศึกษาแบบสุ่ม (randomized study) โดยที่ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบว่าคุณเองได้วิตามินเสริมขนาดเท่าใด (blinded study) และเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาโดยแยกกลุ่มของชนิดชัก EIAEDs และ non-EIAEDs ออกจากกัน ช่วยให้เห็นผลของยากันชักแต่ละกลุ่มที่มีผลต่อระดับ 25(OH)D ที่เปลี่ยนแปลง มีการตรวจสอบความสม่ำเสมอ (compliance) ของการรับประทานวิตามิน และผู้ป่วยส่วนใหญ่เกือบร้อยละ 90 มีความสม่ำเสมอของการรับประทานวิตามินดี มากกว่าร้อยละ 80 และมีการออกจากการศึกษาของผู้ป่วยก่อนกำหนดไม่มาก คิดเป็นร้อยละ 11

ข้อด้อยของการศึกษา

ไม่มีกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับวิตามินดีสามเลย อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีกลุ่มที่ได้วิตามินดีสามขนาด 1000 ยูนิตต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดปกติที่แนะนำให้ใช้ในบุคคลทั่วไป คือ 800–1000 ยูนิตต่อวัน ซึ่งอนุมานว่าเป็น กลุ่มควบคุมในการศึกษานี้ และการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุมที่เป็นคนปกติ ที่ไม่ได้รับยาใดๆ และไม่ป่วยโรค ซึ่งอาจมีลักษณะข้อมูลพื้นฐาน และการตอบสนองต่อการได้วิตามินดีสามที่แตกต่างกัน

ข้อสรุปการนำไปใช้

ในผู้ป่วยโรคลมชักมีภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี ต้องให้วิตามินดีเสริมในขนาดสูง โดยผู้ที่ใช่ยากันชัก กลุ่ม non-EIAEDs สามารถให้ขนาด 6000 ยูนิตต่อวัน ในขณะที่ผู้ที่ได้ยากันชักกลุ่ม EIAEDs อาจต้องใช้ขนาดที่มากกว่า เพื่อที่จะสามารถแก้ไขภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดีของผู้ป่วยได้ โดยกรณีที่อยู่ในที่ที่ไม่สามารถส่งตรวจระดับ 25(OH)D ได้ สามารถให้ผลของการศึกษานี้ อนุมานขนาดวิตามินดีที่ผู้ป่วยควรได้รับ และประมาณการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ได้

แนวทางในการศึกษาต่อเนื่องในอนาคต

1. ทำการศึกษาโดยใช้ขนาดวิตามินดีสามที่สูงขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม EIAEDs เพื่อหาขนาดวิตามินดีที่เหมาะสม ในการรักษาให้ผู้ป่วยมีระดับ 25(OH)D ที่เพียงพอ
2. ติดตามผู้ป่วยระยะยาว เพื่อศึกษาขนาดของวิตามินดีสาม ที่เหมาะสมในการให้ต่อเนื่อง เพื่อคงระดับ 25(OH)D ให้อยู่ในระดับที่เพียงพอ
3. ทำการศึกษาผลในด้านอื่นๆ หลังจากที่ผู้ป่วยได้วิตามินดีสาม จนมีระดับ 25(OH)D ที่เพียงพอแล้ว เช่น ผลต่อความหนาแน่นกระดูก ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ การล้ม หรือความรุนแรงของโรคลมชัก เป็นต้น

รายการอ้างอิง

1. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007. **357**(3): p. 266-81.
2. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 1911-30.
3. Ross, A.C., et al., in *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. 2011: Washington (DC).
4. Teagarden, D.L., K.J. Meador, and D.W. Loring, *Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy*. Epilepsy Res, 2014. **108**(8): p. 1352-6.
5. Phabphal, K., et al., *The association between Bsm1 polymorphism and bone mineral density in young patients with epilepsy who are taking phenytoin*. Epilepsia, 2013. **54**(2): p. 249-55.
6. Pascussi, J.M., et al., *Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia*. J Clin Invest, 2005. **115**(1): p. 177-86.
7. Farhat, G., et al., *Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients*. Neurology, 2002. **58**(9): p. 1348-53.
8. Petty, S.J., T.J. O'Brien, and J.D. Wark, *Anti-epileptic medication and bone health*. Osteoporos Int, 2007. **18**(2): p. 129-42.
9. Drezner, M.K., *Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease*. Epilepsy Behav, 2004. **5 Suppl 2**: p. S41-7.
10. Ali, Il, et al., *Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density*. Epilepsy Behav, 2004. **5**(3): p. 296-300.
11. Offermann, G., V. Pinto, and R. Kruse, *Antiepileptic drugs and vitamin D supplementation*. Epilepsia, 1979. **20**(1): p. 3-15.
12. Hahn, T.J. and L.R. Halstead, *Anticonvulsant drug-induced osteomalacia: alterations in mineral metabolism and response to vitamin D3 administration*. Calcif Tissue Int, 1979. **27**(1): p. 13-8.

13. Mikati, M.A., et al., *Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone*. *Neurology*, 2006. **67**(11): p. 2005-14.
14. Lazzari, A.A., et al., *Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy--antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial*. *Epilepsia*, 2013. **54**(11): p. 1997-2004.
15. Christiansen, C., P. Rodbro, and O. Sjo, *"Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study*. *Br Med J*, 1974. **2**(5913): p. 258-9.
16. Hollo, A., et al., *Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study*. *Epilepsy Behav*, 2012. **24**(1): p. 131-3.
17. Chailurkit, L.O., W. Aekplakorn, and B. Ongphiphadhanakul, *Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand*. *BMC Public Health*, 2011. **11**: p. 853.
18. Hahn, T.J., et al., *Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults*. *N Engl J Med*, 1972. **287**(18): p. 900-4.
19. Hahn, T.J., R. Shires, and L.R. Halstead, *Serum dihydroxyvitamin D metabolite concentrations in patients on chronic anticonvulsant drug therapy: response to pharmacologic doses of vitamin D₂*. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1983. **5**(1): p. 1-6.
20. He, X., et al., *Effect of Antiepileptic Therapy on Serum 25(OH)D₃ and 24,25(OH)₂D₃ Levels in Epileptic Children*. *Ann Nutr Metab*, 2016. **68**(2): p. 119-27.
21. Menon, B. and C.V. Harinarayan, *The effect of anti epileptic drug therapy on serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of calcium and bone metabolism--a longitudinal study*. *Seizure*, 2010. **19**(3): p. 153-8.
22. Baek, J.H., et al., *Vitamin D levels in children and adolescents with antiepileptic drug treatment*. *Yonsei Med J*, 2014. **55**(2): p. 417-21.
23. Phabphal, K., et al., *Prevalence and risk factors of low bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D status in young healthy epileptic adult patients in a tropical Asian country taking antiepileptic drug*. *Bone*, 2009. **45**(2): p. 232-7.

24. Christiansen, C., P. Rodbro, and M. Lund, *Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of vitamin D: controlled therapeutic trial*. Br Med J, 1973. **4**(5894): p. 695-701.
25. Krishnamoorthy, G., et al., *Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: a prospective study*. Neurol India, 2010. **58**(2): p. 213-9.
26. Pedrera, J.D., et al., *Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy*. Eur J Clin Invest, 2000. **30**(10): p. 895-9.
27. Collins, N., et al., *A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia*. Q J Med, 1991. **78**(286): p. 113-22.
28. Nimitphong, H., et al., *Changes in circulating 25-hydroxyvitamin D according to vitamin D binding protein genotypes after vitamin D(3) or D(2) supplementation*. Nutr J, 2013. **12**: p. 39.
29. Nimitphong, H., et al., *The Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic Phenotypes in Thais with Prediabetes*. J Med Assoc Thai, 2015. **98**(12): p. 1169-78.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาเชิงทดลองเพื่อดูการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดีในเลือดหลังให้วิตามินดีสามในขนาด 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต หรือ 6000 ยูนิตต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักและมีภาวะพร่อง วิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี

ผู้สนับสนุนการวิจัย ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโพธิ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิงภรณ์ กนกโรจน์
ที่อยู่ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564101, 089-5492415

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ อาจารย์แพทย์หญิงลลิตา วัฒนนะจรรยา
ที่อยู่ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564101, 086-8166513

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยโรคลมชักที่รับประทานยากันชัก ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

วิตามินดีเป็นวิตามินที่มีส่วนสำคัญเกี่ยวข้องกับสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดและมีส่วนควบคุมกระบวนการสร้างกระดูกให้เป็นไปอย่างปกติ ร่างกายได้รับวิตามินดีจากสองทางคือการสังเคราะห์วิตามินดีได้เองที่ผิวหนังเมื่อ ได้รับแสงแดด หรือจากอาหารที่รับประทานซึ่งมักไม่เพียงพอ การขาดวิตามินดีจะทำให้เกิดกระดูกเปราะและกระดูกหักได้ง่าย ผู้ป่วยโรคลมชักจึงจัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการขาดวิตามินดี ทั้งนี้ นอกจากจะเกิดจากการที่ไม่ได้รับแสงแดด หรือไม่ได้รับประทานอาหารที่มีวิตามินดีเพียงพอแล้วอย่างสม่ำเสมอแล้ว ยังพบว่ายากันชักบางชนิดมีผลเร่งการสลายวิตามินดีด้วย โดยพบอุบัติการณ์ของการขาดวิตามินดี ในผู้ป่วยลมชักอยู่ระหว่างร้อยละ 30 – 45 การให้วิตามินเสริมในผู้ป่วย กลุ่มนี้พบว่าสามารถลดจำนวนครั้งของการชักได้ด้วย ปัจจุบันมีคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับขนาดของวิตามินดีเสริม ที่ผู้ป่วยลมชักควรได้รับอย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงขนาดที่เหมาะสมที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับ

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินดีในเลือดหลังการให้ วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้ยากันชักที่ และมีภาวะพร่องวิตามินดี และศึกษาถึงขนาดของวิตามินดีที่เหมาะสม สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อรักษาภาวะขาดวิตามินดี

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจระดับวิตามินดีในเลือด โดยเจาะเก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 5 มิลลิลิตร เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย โดยส่งตรวจระดับ 25(OH)D หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อเจาะเก็บตัวอย่างเลือดเพิ่มเติมสำหรับการส่งตรวจระดับแคลเซียม แอลบูมิน ครีเอตินิน และ แอลคาไลน์ฟอสฟาเทส ฮอร์โมนพาราไทรอยด์

ผู้ทำวิจัยจะขอสัมภาษณ์ผู้เข้าร่วมการวิจัยเกี่ยวกับข้อมูลส่วนบุคคลทั่วไปได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ ติดต่o ยาและอาหารเสริมที่รับประทานในปัจจุบัน โรคประจำตัว และประวัติการเกิดอุบัติเหตุ/กระดูกหักที่เคยเป็นมาก่อน และให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตอบแบบสอบถามเพื่อประเมินปริมาณการรับประทานอาหาร ที่มีแคลเซียมและวิตามินดีต่อวันหลังจากนั้นผู้วิจัยจะจัดแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 3 กลุ่ม แบบสุ่ม โดยแต่ละกลุ่มจะได้รับวิตามินดีสามขนาดแตกต่างกันคือ

1000 ยูนิต 3000 ยูนิต หรือ 6000 ยูนิตต่อวัน ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ทราบว่าตนเองอยู่ในกลุ่มที่ได้วิตามินดีขนาดเท่าใด ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับวิตามินดีในปริมาณที่ใช้สำหรับ 16 สัปดาห์

ทั้งนี้ผู้ทำวิจัยจะโทรศัพท์ไปสอบถามผู้เข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับปัญหาหรือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรับประทานวิตามินดีสาม รวมถึงจะประเมินความสม่ำเสมอของการรับประทานยาวิตามินดีที่ได้รับ โดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยนับปริมาณยาวิตามินดีที่เหลืออยู่ โดยสรุปผู้เข้าร่วมการวิจัยจะมาพบผู้ทำวิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัย ทั้งสิ้น 4 ครั้ง โดยนัดพบที่คลินิกวิจัยหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาฯ ณ อาคารวชิรญาณสามัคคีพยาบาลชั้น 2 ภายในเวลาราชการ 8.00 – 16.00 น. โดยมีรายละเอียดของแนวทางการประกอบวิธีวิจัยดังนี้

1. ครั้งที่ 1 ภายหลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยรับทราบระเบียบวิธีวิจัย แลลงนามให้ความยินยอมเรียบร้อยแล้ว จึงจะเริ่มตรวจประเมินตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกของการศึกษาวิจัย โดยขอเก็บเลือดจากผู้เข้าร่วมวิจัย เพื่อตรวจระดับวิตามินดี ค่าพาราไทรอยด์ฮอร์โมน แคลเซียม ฟอสเฟต ครีเอตินิน อัลบูมิน และแอลคาลีนฟอสฟาเทส ว่าเข้าเกณฑ์การศึกษาวิจัยหรือไม่ โดยเจาะเลือดปริมาตร 12 มิลลิลิตร
2. ครั้งที่ 2 นัดพบผู้เข้าร่วมการวิจัยเพื่อแจ้งผลการตรวจเลือดขั้นตอนแรกภายในระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ นับจากตรวจเลือดไป ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้า จะได้รับวิตามินดีสามพร้อมทั้งรับฟังคำชี้แจงจากผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับการรับประทานยาวิตามินดีสามโดยละเอียด ตั้งแต่วิธีการรับประทาน ขนาดของยาและผลข้างเคียง
3. ครั้งที่ 3 ที่สัปดาห์ที่ 8 นับจากวันแรกที่เริ่มรับประทานวิตามินดีสาม จะขอเก็บตัวอย่างเลือด (ปริมาตร 5 มิลลิลิตร) จากผู้เข้าร่วมทำวิจัย และสอบถามถึงปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย
4. ครั้งที่ 4 คอเมื่อสิ้นสุดการศึกษาวิจัยที่ 16 สัปดาห์ จะเก็บตัวอย่างเลือด (ปริมาตร 5 มิลลิลิตร) เพื่อวัดระดับวิตามินดีในเลือดครั้งสุดท้าย

ความรับผิดชอบของผู้ป่วยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตาม คำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการ วิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัยท่านไม่ควรใช้วัคซีนหรือรับประทานยาอื่น ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อระดับวิตามินดีในร่างกาย ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักในการ

ประเมินผลจากการศึกษาวิจัยนี้ ดังนั้นจึงขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมด ดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาวิตามินดีสาม (cholecalciferol) อาจมีผลกระทบต่อการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมในเลือด ซึ่งจะทำให้เกิดอาการปัสสาวะมาก อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และง่วงซึมได้ ซึ่งโอกาสของการเกิดอุบัติการณ์นี้สัมพันธ์กับการได้รับวิตามินดีขนาดสูง ซึ่งในการศึกษานี้ขนาดวิตามินดีที่ใช้สูงสุดคือ 6000 หน่วยต่อวัน ซึ่งไม่เกินกว่าระดับสูงสุดของขนาดวิตามินที่สามารถใช้ตามคำแนะนำในสมาคมต่อมไร้ท่อของนานาชาติ ซึ่งแนะนำว่าขนาดของวิตามินดีสูงสุดที่ควรได้รับต่อวันให้จำกัดไว้ที่ 10000 หน่วย อย่างไรก็ตามอาจมีอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานอย่างอื่นด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่นๆที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะได้รับวิตามินดีเสริมอย่างน้อยในขนาดเท่ากับที่แนะนำในคนทั่วไปคือ 1000 หน่วยต่อวัน ซึ่งอาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้น หรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน นอกจากนี้ผลการศึกษาที่ได้จะทำให้เกิดองค์ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับผลตอบสนองของระดับวิตามินดีในเลือด หลังการให้วิตามินดีเสริมในผู้ที่ได้รับยากันชักที่มีผลรบกวนต่อระดับวิตามินดีในร่างกาย ซึ่งอาจจะช่วยให้เกิดความรู้ความเข้าใจในแนวทางการป้องกัน และรักษาภาวะพร่องวิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชักในปัจจุบัน และอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ที่มีอยู่สำหรับผู้ป่วย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่นๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆกับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่าน ก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่นๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันทีทุกครั้ง หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้ละสิทธิทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงภรณ์ กนกโรจน์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ทางช่องทางโทรศัพท์เคลื่อนที่ 089-5492415 หรือติดต่อพบโดยตรงได้ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาโรคต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ชั้น 2 (จะมีการย้ายสถานที่ในเร็วๆ นี้เป็นที่อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 4 โปรดโทรศัพท์ติดต่อล่วงหน้าก่อนนัดหมาย) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในวันและเวลาราชการ

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับวิตามินดีสาม (Cholecalciferol) ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย รวมทั้งค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง ครั้งละ 300 บาท หากเป็นการนัดหมายนอกการตรวจตามปกติ

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุน การวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัย
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัย
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาอื่นๆ ที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของผู้ป่วย

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่แพทย์หญิงภรณ์ กนกโรจน์ หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4101 หรือติดต่อฉุกเฉินทางโทรศัพท์เคลื่อนที่ 089-5492415

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการดังต่อไปนี้

1. ทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย โดยทิ้งสิ่งส่งตรวจที่ไม่ใช้แล้วลงในถังขยะถุงสีแดง (ขยะติดเชื้อ) แล้วจึงส่งผ่านไปยังกระบวนการจัดการกับขยะติดเชื้อของโรงพยาบาลต่อไป

2. เก็บตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่วิเคราะห์แล้ว เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการวิเคราะห์เป็นระยะเวลา 14 วัน เมื่อตรวจทานผลการตรวจวิเคราะห์ว่าถูกต้องครบถ้วนดีแล้ว จึงทิ้งสิ่งส่งตรวจที่วิเคราะห์แล้วทั้งหมดไป
3. เก็บตัวอย่างที่เหลือจากการวิเคราะห์ไว้เพื่องานวิจัยในอนาคตเป็นระยะเวลา 10 ปี โดยสิ่งส่งตรวจ ดังกล่าวจะถูกบรรจุในหลอดเก็บที่ไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ โดยเก็บที่ห้องปฏิบัติการหน่วยต่อมไร้ท่อฯ และเมตะบอลิสม ณ ภูมิสิริมังคลานุสรณ์ชั้น 4 ที่ อุณหภูมิ ลบ 20 องศาเซลเซียส ผู้ที่เข้าถึงสิ่งส่งตรวจได้ได้แก่ผู้ทำวิจัยและผู้ร่วมทำวิจัยเท่านั้น หากในอนาคตผู้ทำวิจัยมีโครงการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ก็จะขอ นำสิ่งส่งตรวจที่เหลือเก็บไว้มาใช้ประโยชน์ในงานวิจัยต่อไป ทั้งนี้การเก็บตัวอย่างดังกล่าว ไม่มีการระบุไปถึงผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ตัวอย่างทั้งหมดจะจัดเก็บในที่เก็บมิดชิด และผู้ที่เข้าถึงตัวอย่างได้ต้องได้รับการอนุญาตจากผู้ทำวิจัย/หรือผู้ร่วมทำวิจัยเท่านั้น ทั้งนี้ก่อนทำวิจัยจะต้องเสนอโครงร่างให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยรับรอง จึงจะดำเนินการได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยา และอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือ การหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 กรุงเทพฯ โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ข

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาเชิงทดลองเพื่อดูการเพิ่มขึ้นของระดับวิตามินดีในเลือดหลังให้วิตามินดีสามในขนาด 1000 ยูนิต 3000 ยูนิต หรือ 6000 ยูนิตต่อวัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักและมีภาวะพร่องวิตามินดีหรือภาวะขาดวิตามินดี

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

.....และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผลและการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆเพิ่มเติมหลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้า และสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆเช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์การตรวจสอบ การวิเคราะห์และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
 มีแต่ไม่ขอเก็บ
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม
 ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียดให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ค.

แบบสอบถามข้อมูลผู้ป่วย (Case record form)

| | | |
|-----|---|---|
| 1 | ลำดับผู้ป่วย (Case number) | |
| 2 | ระยะเวลาที่ได้รับยากันชัก/ระยะเวลาที่เป็นโรคลมชัก | |
| 3. | เพศ | 1. หญิง 2. ชาย |
| 4. | อายุ (ปี) | |
| 5. | อาชีพ | 1. ข้าราชการ 2. เอกชน 3. ประกอบธุรกิจส่วนตัว 4. วิชาชีพ 5. แม่บ้าน 6. นักศึกษา 7. เกษตรกร 8. กรรมกร 9. นักบวช |
| 6. | น้ำหนัก (กิโลกรัม) | |
| 7. | ส่วนสูง (เมตร) | |
| 8. | BMI (kg/m ²) | |
| 9. | ที่อยู่ (จังหวัด) | |
| 10. | ประวัติครอบครัวของโรคลมชัก | 1. มี และเป็นญาติลำดับที่หนึ่ง 2. มี ไม่ใช่ญาติลำดับที่หนึ่ง 3. ไม่มี |
| 11. | โรคร่วม (co-morbidities) | 1. Mental retardation 2. Brain tumor 3. Psychiatric problem 4. Congenital heart disease 5. HT 6. T2DM 7. DLP 8. Rheumatoid arthritis 9. Chronic lung disease 10. CKD |

| | | |
|-----|---|---|
| | | 11. CNTD 12. Others |
| 12. | ประวัติการสูบบุหรี่ | 1.สูบ (ไม่ทราบรายละเอียด) 2.เคยสูบและเลิกบุหรี่แล้ว 3.ไม่เคยสูบบุหรี่ 4.สูบน้อยกว่า 5 ซองต่อปี 5.สูบมากกว่า 5 ซองต่อปี 6.สูบมากกว่า 10 ซองต่อปี |
| 13. | ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ | 1.ดื่มปริมาณมากกว่า 2 ดริง/วันในผู้ชาย หรือมากกว่า 1 ดริง/วันในผู้หญิง 2.ดื่มสังสรรค์บางโอกาส 3.เคยดื่มและเลิกดื่มแล้ว 4.ไม่ดื่มสุรา |
| 14. | Physical exercise (นาทีก่อน/สัปดาห์) | |
| 15. | Previous VitD supplementation | 1. Yes 2. No |
| 16. | Previous calcium supplementation | 1. Yes 2. No |
| 17. | Antiepileptic drug | 1. Monotherapy 2. Multidrug therapy |
| 18. | Hepatic enzyme inducer antiepileptic drug use (EIAEDs =1, non EIAEDs = 2) | 1. Yes. 2. No. |
| 19. | Phenytoin used | 1. Yes. 2. No. |
| 20. | Phenobarbital used | 1. Yes. 2. No. |
| 21. | Carbamazepine used | 1. Yes. 2. No. |
| 22. | Sodium valproate | 1. Yes. 2. No. |
| 23. | Levetiracetam | 1. Yes. 2. No. |
| 24. | Lamotrigine | 1. Yes. 2. No. |
| 25. | Topiramate | 1. Yes. 2. No. |

| | | |
|-----|---|---|
| 26. | Clobazam | 1. Yes. 2. No. |
| 27. | Other medication used eg; prednisolone (specify) | |
| 28. | Seizure controlled | 1. Yes. 2. No. |
| 29. | Lab (baseline) วันที่..... | 25(OH)D levels (ng/mL) Calcium (mg/dl) Phosphate Albumin (mg/dl) Alkaline phosphatase (U/L) Creatinine (mg/dl) |
| 30. | Lab (8 th wk) วันที่..... | 25(OH)D levels (ng/mL) |
| 31. | Lab (16 th wk) วันที่..... | 25(OH)D levels (ng/mL) Calcium (mg/dl) Phosphate Albumin (mg/dl) Alkaline phosphatase (U/L) Creatinine (mg/dl) |
| 32. | Compliance of VitD (%) | |
| 33. | Adverse skeletal events eg; fragility fractures | 1. Yes. 2.No. |

แบบสอบถามข้อมูลการรับประทานอาหารที่มีวิตามินดี (1 หน่วย = 100 กรัม)

| ชนิดอาหาร | ปริมาณหน่วยที่รับประทาน/สัปดาห์ |
|--|---------------------------------|
| น้ำมันตับปลาดิบสัตว์ดักปลา | |
| นม | |
| ปลาทู ปลาแซลมอน ปลาซาดีน ปลาแม็คเคอร์เรล | |
| เนยไขมัน | |

ตารางแสดงตัวอย่างแบบสอบถามข้อมูลการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียม (1 หน่วย = 100 กรัม)

| ชนิดอาหาร | ปริมาณหน่วยที่รับประทาน/สัปดาห์ |
|-------------------------------|---------------------------------|
| ปลากระดุกเล็กรับประทานทั้งตัว | |
| นม | |
| ผักใบเขียว คะน่ำ | |
| เมล็ดถั่วต่างๆ | |

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

| | |
|----------------------------|--|
| ชื่อ-นามสกุล | นางสาวภรณ์ กนกโรจน์ Miss Poranee Ganokroj |
| วัน เดือน ปีเกิด | 21 มิถุนายน พ.ศ. 2527 สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ |
| สถานะภาพ | โสด |
| ภูมิลำเนา | 80/1435 ซอย 43/1 หมู่บ้านทิพวัล ถ.เทพารักษ์ ตำบลบางเมืองใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดสมุทรปราการ 10270 |
| โทรศัพท์ | 089-5492415 E-mail: poranee@gmail.com |
| ตำแหน่ง | แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| สถานที่ทำงานปัจจุบัน | หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| ประวัติการศึกษาและการทำงาน | |
| พ.ศ. 2545 – 2551 | แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| พ.ศ. 2551 – 2552 | แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์ชลบุรี จังหวัดชลบุรี |
| พ.ศ. 2552 – 2554 | แพทย์ใช้ทุน ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| พ.ศ. 2554 – 2557 | แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| พ.ศ. 2557 – ปัจจุบัน | แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| ปริญญาและประกาศนียบัตร | |
| พ.ศ. 2551 | แพทยศาสตร์บัณฑิต |
| พ.ศ. 2557 | วุฒิปัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ |