



วิธีดำเนินการ

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างประชากรเป้าหมายสองกลุ่ม ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population) และการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมทำการทดสอบหลังจากได้รับคำอธิบายวิธีการทำการทดสอบและตอบแบบสอบถามตลอดจนทราบถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมดเป็นผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากรเป้าหมาย (target population) ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มารวมที่แผนกผู้ป่วยนอกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีระดับ CD4 น้อยกว่า 500 cells/ μ l ในระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือนนับจากวันทำการทดสอบ ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี และไม่มีภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจหรือข้อห้ามในการทำการทดสอบ อาสาสมัครที่มีสุขภาพดี ได้แก่ ผู้ที่สนใจ สุขภาพแข็งแรง ไม่มีประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวี และไม่มีข้อห้ามในการทำการทดสอบ

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)[17]

กลุ่มเป้าหมาย

- 1) อายุ > 15 ปี ไม่จำกัดเพศ
- 2) ทราบว่าติดเชื้อเอชไอวีและมีระดับ CD4 < 500 cells/ μ l ภายในระยะเวลาไม่เกินสามเดือนก่อนการทดสอบ โดยดูจากบันทึกในใบประวัติผู้ป่วยนอก
- 3) ไม่มีการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจระยะแพร่กระจาย หรือระยะแสดงอาการ
- 4) ไม่มีข้อห้ามหรือข้อจำกัดในการทำการทดสอบ ถ้ากินยาบางชนิดที่มีผลต่อการทดสอบ ต้องหยุดยาก่อน ตามเวลากำหนด(อ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในวิธีทดสอบ)

5) สามารถทำการทดสอบสมรรถภาพทางปอดได้ (PFT)

กลุ่มควบคุม

- 1) อายุตั้งแต่ >15 ปี ไม่จำกัดเพศ และไม่มีประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวี หรือเคยมีประวัติบริจาคเลือดโดยไม่มีปัญหาต้องมาตรวจเลือดซ้ำ หรือมีบันทึกการเจาะเลือดตรวจแอนติบอดีต่อเอชไอวีในบันทึกผู้ป่วยนอกของร.พ.จุฬาฯ
- 2) อายุและเพศใกล้เคียงกลุ่มทดสอบ และไม่มีข้อห้ามในการทำการทดสอบ

เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา[18]

มีข้อห้ามในการทำการทดสอบด้วยเมธาโคลีน ดังต่อไปนี้

- 1) ภาวะหลอดลมอุดกั้นอย่างรุนแรง FEV1 < 50 % ของค่าคาดคะเนหรือน้อยกว่า 1.0 ลิตร
- 2) โรคหัวใจขาดเลือดหรือสมองขาดเลือดในช่วงเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา, ความดันโลหิตสูงเกินไป SBP>200 หรือ DBP > 100 mmHg, โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง
- 3) ไม่สามารถทำการตรวจสมรรถภาพทางปอด หรือทำแล้วไม่สามารถแปลผลได้, มีโรคของกล้ามเนื้อที่เป็นอุปสรรคต่อการทดสอบ, ผู้ที่ใช้ยาขับขี้โคลินเอสเตอเรส
- 4) ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร

การสังเกตและการวัด

- 1) การตอบแบบสอบถาม
- 2) การตอบสนองของหลอดลมโดยการทดสอบด้วยเมธาโคลีนตามวิธีมาตรฐาน ถือว่าผลการทดสอบเป็นบวกเมื่อได้รับความเข้มข้นของเมธาโคลีน ความเข้มข้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 16 mg/ml แล้วทำให้ FEV1 ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 20%

การควบคุมตัวกวน

- 1) การแปลผลของค่า FEV1 ทำในเครื่องเดียวกัน ใช้วิธีทดสอบเดียวกันทั้งหมด ทำงานได้ค่าที่เชื่อถือได้อย่างน้อย 3 ครั้ง โดยที่ FVC และ FEV1 ที่มีค่ามากที่สุด 2 ค่า ต่างกันไม่เกิน 200 ซีซี
- 2) ประชากรเป้าหมายและกลุ่มควบคุมได้รับการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย, สัมภาษณ์แบบสอบถามโดย แพทย์เพื่อประเมินภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ
- 3) การทดสอบการตอบสนองของหลอดลมใช้วิธีและมาตรฐานเดียวกันทั้งสองกลุ่ม

- 4) โรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ถ้ามีต้องรักษาหายแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 6 อาทิตย์
- 5) ยาที่อาจมีผลต่อการทดสอบต้องหยุดการทดสอบตามเวลาที่กำหนด

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

- สูตร $n / \text{group} = [2(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 P^- Q^-] / (P1 - P2)^2$
- $Z\alpha/2 = 1.64$ (one tail) เมื่อกำหนดความเชื่อมั่นที่ $\alpha = 0.05$
- $Z\beta = 0.84$ เมื่อกำหนดค่าความคาดเคลื่อน $\beta = 0.2$
- $P1 =$ โอกาสเกิดการตอบสนองไวเกินของหลอดลมในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี $CD4 > 200 \text{ cells}/\mu\text{l}$ ในที่นี้ $= 28.2 \% [9]$
- $P2 =$ โอกาสเกิดการตอบสนองไวเกินของหลอดลมในกลุ่มควบคุม ในที่นี้ $= 14.4 \% [9]$
- $P^- = (P1 + P2) / 2 = 21.3 \%$, $Q^- = 1 - P = 78.7\%$
- เมื่อแทนค่าจากสูตร จะได้จำนวนผู้ถูกทดสอบต่อกลุ่มดังนี้
- $N / \text{group} = \frac{2(1.64 + 0.84)^2 0.21 \times 0.79}{(0.14)^2} = 104.11 \sim 105$
- ดังนั้นต้องการจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 105 คนต่อกลุ่ม

วิธีการศึกษา[18-21]

- 1) ซักประวัติ ทบทวนระบบต่างๆ (review of system) ตรวจร่างกาย ตรวจสอบยาที่ได้รับ และตอบแบบสอบถามตามภาคผนวก บันทึกระดับ CD4 และประวัติโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในอดีต กรณีเป็นกลุ่มผู้ติดเชื้อ เตรียมตัวผู้ทดสอบก่อนการตรวจกรณีมียาที่ต้องหยุดก่อนการทดสอบ
- 2) ในการศึกษาทำการทดสอบความไวของหลอดลมที่หน่วยโรคปอด ตึกสันติวัน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 3) ให้ผู้เข้ารับการศึกษาลงชื่อยินยอมในการทดสอบความไวหลอดลม methacholine challenge test (MCT)
- 4) ประเมินผู้ป่วยอีกครั้งว่ามีข้อห้ามทำ MCT หรือไม่
- 5) แพทย์หรือนักเทคนิคอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจวิธีการทดสอบ และการได้รับน้ำยาเมทาโคลีน อาจทำให้เกิดการไอหรือแน่นหน้าอกได้บ้าง

- 6) ขณะทำการทดสอบ ผู้ถูกทดสอบต้องเข้าใจการทำและสามารถเป่าสมรรถภาพปอดอย่างเชื่อถือได้ ให้ผู้ป่วยนั่งตามสบาย และมีแพทย์ตรวจร่างกาย ฟังปอด เมื่อผู้ป่วยหายใจน้ำยาแต่ละครั้ง

วิธีการทดสอบความไวหลอดลม[18-21]

วิธีการให้ยา (dosing protocol) ใช้วิธีหายใจ 5 ครั้งผ่านทางเครื่องกำหนดขนาดยา (five breath dosimeter method) โดยใช้เครื่องฟั่นละออง DeVilbiss ร่วมกับเครื่องกำหนดขนาดใช้ Rosenthal dosimeter

- 1) ตารางการให้ยา (dosing schedule) ปริมาณน้ำยาที่ใช้ในการทดสอบ 0%, 1%, 4% และ 16% ตามลำดับ
- 2) เทคนิคการให้ยา ให้ผู้ทดสอบถือเครื่องตั้งตรงเพื่อเครื่องจะได้ผลิตละอองน้ำยาได้สม่ำเสมอ
- 3) การเป่ามาตรการหายใจ (spirometry) ทำที่ 30 วินาที และ 90 วินาที หลังสูดน้ำยาและเสร็จในเวลา 3 นาที โดยเป่าอย่างน้อย 3 ครั้งต่อความเข้มข้นของน้ำยาเมธาโคลีนแต่ละความเข้มข้น โดยเลือกค่าที่ดีที่สุดของมาตรการหายใจที่ยอมรับได้มาใช้ในการคำนวณ
- 4) ชนิดของเครื่องฟั่นละอองน้ำยาและเครื่องกำหนดขนาดน้ำยา ใช้เครื่องฟั่น DeVilbiss ร่วมกับเครื่องกำหนดขนาดน้ำยา Rosenthal ต่อกับถังแก๊สที่อยู่ภายนอก โดยคุมความดันที่ 30 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว

ขั้นตอนการทำ[18-21]

- 1) ประกอบเครื่องมือและตรวจสอบการใช้เครื่องกำหนดขนาดน้ำยา
- 2) เตรียมน้ำยาตัวทำละลายและน้ำยาเมธาโคลีนความเข้มข้น 0%, 1%, 4% และ 16% เก็บไว้ในตู้เย็น ก่อนให้นำมาวางในอุณหภูมิห้องนาน 30 นาที ก่อนการทดสอบ ใส่ น้ำยา 5 มล. ลงในเครื่องฟั่นละออง
- 3) ให้ผู้ทำการทดสอบนั่งในท่าที่สบาย เริ่มต้นเป่ามาตรการหายใจไว้เป็นพื้นฐาน หลังจากเปิดเครื่องฟั่นละอองผู้รับการทดสอบถือเครื่องฟั่นตั้งตรง อม mouth-piece ไว้ในปาก บีบจมูกด้วยแหวนบวม

- 4) เริ่มต้นจากหายใจออกธรรมดา ให้ผู้รับการทดสอบหายใจเข้าช้าๆลึกๆจากเครื่องพ่นละออง โดยทั่วไปใช้เวลา 5 วินาที กลั้นค้างไว้ 5 วินาทีแล้วหายใจออกทำแบบนี้ 5 ครั้ง โดยใช้เวลาไม่เกิน 2 นาที
- 5) หลังจากหายใจครบเป่ามาตรการหายใจซ้ำเพื่อวัด FEV1 จำนวน 3 ครั้งโดยเลือกค่าที่ดีที่สุดในการแปลผล โดยใช้เวลาไม่เกิน 5 นาที
- 6) ถ้า FEV1 ที่วัดได้หลังการหายใจน้ำยาลดค่าจากค่าเริ่มต้นไม่เกิน 20% ให้เทน้ำยาเดิมทิ้ง และใส่น้ำยาความเข้มข้นถัดไปและทำซ้ำ ถ้า FEV1 ลดต่ำลงมากกว่า 20% จากค่าเริ่มต้น ให้หยุดทำ ให้ยาขยายหลอดลมแล้วรอ 10-15 นาที เป่ามาตรการหายใจซ้ำเพื่อให้ FEV1 กลับมาปกติดั้งเดิม
- 7) หมายเหตุ ทำการทดสอบที่หน่วยโรคปอด ตึกสันติวัน โรงพยาบาลจุฬาฯ ภายใต้การควบคุมของแพทย์ ตลอดจนมีอุปกรณ์ช่วยชีวิต เช่น ออกซิเจน อุปกรณ์การให้สารน้ำ และสารน้ำที่สามารถให้ทางหลอดเลือดได้ ท่อช่วยหายใจและเครื่องมือสำหรับใส่เจ้าหน้าที่พยาบาล กรณีเกิดเหตุการณ์ที่อาจเป็นอันตราย เช่น ความดันต่ำและช็อกจากแพ้ยา หลอดลมตีบมากจนมีอาการแสดงของระบบหายใจล้มเหลว เป็นต้น หลังทำการทดสอบให้สังเกตอาการต่ออีก 15 นาที ก่อนจำหน่ายกลับ
- 8) การเตรียมความพร้อมในการลดความเสี่ยง[16,17] เตรียมผู้ถูกทดสอบโดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย วัดความดัน วัดระดับออกซิเจนในเลือดทางปลายนิ้วโดยใช้เครื่องมือออกซิมิเตอร์ โดยทำก่อนการทดสอบในแต่ละความเข้มข้นของน้ำยาเมธาโคลีนทุกความเข้มข้น หยุดเมื่อพบข้อห้ามในการทำดังกล่าวไว้แล้วข้างต้น หรือวัดระดับออกซิเจนจากปลายนิ้วได้ลดลงจากเดิม 4 % หรือตรวจร่างกายพึงปอดพบเสียงวี๊ด ผู้ถูกทดสอบจะได้รับการช่วยเหลือเบื้องต้น หยุดการทดสอบ พ่นยาขยายหลอดลม สังเกตอาการ และตรวจร่างกายซ้ำจนเสียงวี๊ดหายไป ระดับออกซิเจนในเลือดเท่าก่อนการทดสอบ โดยมีเวลาในการสังเกตอาการประมาณ 15 นาทีโดยเฉลี่ย การทดสอบทำโดยแพทย์ และมีพยาบาลหน่วยโรคปอดเป็นผู้ช่วย ตรวจสอบและเตรียมอุปกรณ์ทุกวัน โดยเจ้าหน้าที่หน่วยโรคปอด

ตารางที่ 2 แสดงรายชื่อยาและเวลาที่ต้องงคก่อนการทดสอบเพื่อวัดความไวของหลอดลม[19,20]

ยา	เวลา (ข.ม.)	ยา	เวลา (ข.ม.)
inhale bronchodilator		Oral bronchodilator	
a) isoproterenol	4	- aminophylline	18
b) metaproterenol	8	- short – acting	18
c) terbutaline	12	- intermediated acting	24
d) salbutamol	12	- long acting	48
e) atropine	10	- terbutaline	24
Injected bronchodilator		Antihistamine	48
f) epinephrine	4	Chromolyne sodium	48
g) terbutaline	2	Hydroxyzine	96

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติการติดเชื้อ ระดับ CD4 กลุ่มอาการระบบทางเดินหายใจที่ไม่ได้มีสาเหตุจากการติดเชื้อ ตรวจร่างกาย ผลเลือด (ดูจากบันทึกในประวัติผู้ป่วยนอก) แบบสอบถาม และผลที่ได้จากการทดสอบความไวของหลอดลมจะได้รับการเก็บข้อมูลลงในภาคผนวก โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้รวบรวม

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

- 1) อัตราการตอบสนองไวเกินของหลอดลมสรุปผลเป็นอัตราส่วน (Proportion) และร้อยละ
- 2) เปรียบเทียบการตอบสนองไวเกินของหลอดลมในผู้ติดเชื้อ และกลุ่มควบคุม โดยใช้ Chi – Square
- 3) ใช้โปรแกรม SPSS แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลโดยตาราง

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

- 1) ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent)
- 2) ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อขอความเห็นชอบก่อน

งบประมาณ

หมวดค่าครุภัณฑ์

- 1) ค่ากระดาษถ่ายเอกสารแบบสอบถามและใบยินยอม(informed consent) = 1,000 บาท
- 2) ค่าเพิ่มเก็บข้อมูล $150 \times 2 = 300$
- 3) ค่าผู้ช่วยทำวิจัย = 3,000
- 4) ค่าตัวกรองเวลาเป่ามาตรฐานปอดขณะทดสอบ $220 / \text{อัน} \ 104 \times 2 \times 220 = 45,760$

หมวดค่าทดสอบมาตรฐานวัดปอดและความไวของหลอดลม(500/ คน) $104 \times 2 \times 500 = 104,000$ บาท
(หมายเหตุ ราคานี้เป็นราคาค่าทดสอบมาตรฐานวัดปอดและทดสอบความไวหลอดลมที่หน่วยโรคปอด
ตึกสันติวันต่อการทำแต่ละครั้ง โดยรวมค่าใช้จ่ายและอุปกรณ์ในการทำแต่ยังไม่ได้รวมค่าตัวกรอง
อากาศ)

รวมรายจ่ายทั้งสิ้น = 154,060 บาท

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits & Application)

- 1) เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของความไวของหลอดลมในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและมีระดับ CD4 < 500 cells/ μ l เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาต่อไป
- 2) ประโยชน์ทางอ้อม ทราบสัดส่วนกลุ่มอาการทางระบบทางเดินหายใจที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ นอกจากนี้ยังสามารถทราบข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับสมรรถภาพปอดตั้งต้นในผู้ติดเชื้อเอชไอวี