

บทที่ 4

ประชากรและประชากรตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วย psoriasis vulgaris ในประเทศไทย

ประชากรตัวอย่าง (Population Sampled)

ผู้ป่วย psoriasis vulgaris ที่ยินยอมเข้าโครงการวิจัยในระยะเวลา 2 เดือนที่
กำหนดจำนวน 15 คน

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาทำวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผลการตรวจชิ้นเนื้อให้ผลบวก
2. ไม่ได้รับการรักษาโดยการฉายแสง หรือรับประทานยาหรือฉีดยาเพื่อการรักษาผื่นนี้
3. ในระยะเวลา 2 สัปดาห์ ไม่ได้รับการทายาเพื่อรักษาผื่นนี้
4. ปริมาณของผื่นในขาซ้ายเท่ากับขวา

กฎเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มซัลฟา
2. มีประวัติเป็นโรค hypothyroid
3. มีครรภ์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจาก Elias AN ได้ทำการศึกษามาก่อนแล้ว ตัววัดเป็นคะแนนทางคลินิก (Clinical scores) ได้ผลเป็น คะแนนเฉลี่ย \pm SE. ดังนี้

ในกลุ่มที่ได้รับ 5% PTU : สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย \pm SE = 8.0 ± 0.6

สัปดาห์ที่ 4 ค่าเฉลี่ย \pm SE = 3.7 ± 0.3

$$\text{สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง} = n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 Sp^2}{D^2}$$

กำหนดให้ $\alpha = .005$ (One-sided), $Z_{\alpha} = 2.58$

$\beta = .10$ (One-sided), $Z_{\beta} = 1.28$

$$Sp^2 = \text{Total variance} = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

เพราะว่า $SE = \frac{S}{\sqrt{n}}$ เมื่อ $n_1 = n_2 = 9$ แทนค่า $SE_1 = 0.6$, $SE_2 = 0.3$

$$S_1 = 1.8$$

$$S_2 = 0.9$$

$$Sp^2 = \frac{(9-1)(1.8)^2 + (9-1)(0.9)^2}{9+9-2}$$

$$= 2.03$$

$$D = \text{ผลต่างของค่าเฉลี่ยที่ทดสอบ}$$

$$= 8.0 - 3.7$$

$$= 4.3$$

$$n = \frac{2(2.58 + 1.28)^2 (2.03)}{(4.30)^2}$$

$$= 3.29$$

เพราะฉะนั้นต้องใช้ตัวอย่างกลุ่มละ ~ 4 คน

การวิจัยนี้จะใช้ตัวอย่าง 15 คน

ตัววัด

เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีตัววัดการเปลี่ยนแปลงของผื่น psoriasis ที่เป็นมาตรฐานสากล ตัววัดที่ใช้กันทั่วไปในปัจจุบันพอจะแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. การวัดโดยการตรวจชิ้นเนื้อ แล้วดูลักษณะทางพยาธิวิทยา วิธีนี้ค่อนข้างจะดีมาก ในแง่ที่ว่าใช้ความรู้สึกหรือความเห็นส่วนตัวของผู้ตรวจน้อย ผลจึงแม่นยำ ถูกต้อง และเชื่อถือได้มาก แต่ข้อเสียใหญ่คือ ผิดจริยธรรม เพราะถ้าเราทดลองยา (ซึ่งเราคิดว่าน่าจะได้ผลดี) ภายหลังจากการรักษาถ้าหากว่าผื่นหายไป แล้วเราไปตัดชิ้นเนื้อ เพื่อประเมินผลภายหลังการรักษา ทั้งที่ผื่นหนังปกติแล้ว อาจจะก่อให้เกิดแผลเป็น หรือ แผลติดเชื่อได้
2. การวัดโดยการประเมินผลทางคลินิก ซึ่งการศึกษาโดยทั่วไปก็มักจะใช้วิธีนี้เพราะไม่ผิดจริยธรรม แต่ข้อเสียคือ ใช้ความเห็นส่วนตัวของผู้ประเมินค่อนข้างมาก ฉะนั้นอาจมีความแปรปรวนได้มากในคนวัดแต่ละคน วิธีที่เป็นที่ยอมรับในวง การแพทย์ผิวหนังมากที่สุดในปัจจุบัน⁽⁶¹⁾ คือวิธีที่เรียกว่า PASI (Psoriasis Area and Severity Index) Method โดยยอมรับกันว่าวิธีนี้มีความน่าเชื่อถือ

(Credibility) ความไว (Sensitivity) ความแม่นยำ (Precision) และในความเป็นจริงทำได้ (Feasibility) มากกว่าวิธีอื่น ๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบัน

วิธีการ

แบ่งร่างกายที่จะประเมินเป็น 4 ส่วน คือ

หัว (Head : A_h)	คิดเป็น	10 %
ลำตัว (Trunk : A_t)	"	30 %
แขน (Upper extremities : A_u)	"	20 %
ขา (lower extremities : A_l)	"	40 %

โดยให้คะแนนเป็น A (area) = 0-6 ซึ่งเท่ากับ 0-100 % ของการเป็นผื่นตามร่างกาย

0	=	ไม่มีผื่นเลย
1	=	< 10%
2	=	10 < 30%
3	=	30 < 50%
4	=	50 < 70%
5	=	70 < 90%
6	=	90 < 100%

และในแต่ละส่วน (area) ก็จะประเมินในรายละเอียดอีก 3 อย่าง (โดยการให้คะแนน 0-4)

1. ความแดง (Erythema; E)

0 = ผิวนิ่งปกติ ไม่มีความแดงเลย

1 = มีความแดงเล็กน้อย

2 = มีความแดงปานกลาง

3 = มีความแดงมาก

4 = มีความแดงมากที่สุด

2. ความลึก (Infiltration, I)

0 = ผิวนิ่งปกติ

3. ปริมาณขุย (Desquamation, D)

4 = มีความรุนแรงมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

จากนั้นนำคะแนนที่ได้มาเข้าสู่สูตร

$$\text{PASI} = 0.1 (E_h + I_h + D_h) A_h + 0.3 (E_t + I_t + D_t) A_t +$$

$$0.2 (E_u + I_u + D_u) A_u + 0.4 (E_l + I_l + D_l) A_l$$

โดยค่า PASI นี้จะเพิ่มครั้งละ 0.1 หน่วยจาก 0.0 ถึง 72.0 หน่วย

วัสดุ

1. 10% PTU lotion โดยผสม PTU (Propylthiouracil) เป็น 10% PTU lotion โดยใช้ lotion base (ซึ่งผลิตขึ้นเอง)
2. Placebo lotion base (lotion base)
3. ฉะนั้นจะได้ lotion 2 ชนิด กำหนดให้เป็น A lotion และ B lotion ซึ่งเภสัชกรผู้ปรุงยาจะทราบแต่เพียงผู้เดียว

หมายเหตุ - ยานี้จะผลิตขึ้นเองที่หน่วยผลิตยา ฝ่ายเภสัชกรรม รพ.จุฬาลงกรณ์
- lotion base เป็น oil in water lotion base ซึ่งประกอบด้วย

Propylene glycol	8.6 %
Purified water	78 %
Benzyl alcohol	2 %
Tween 80	1.9 %
Triethanolamine	0.1 %
Carbopol 940	0.1 %
Liquid paraffin	6.7 %
Wool fat	0.3 %
Cetyl alcohol	2.3 %

- 10% PTU lotion ประกอบด้วย

Lotion base	90 %
PTU	10 %

การเลือกผื่นและการทำ Double-blind

อธิบายให้ผู้ป่วยทายาบางๆทุก 8 ชั่วโมง โดยชาซ้ายทา A lotion ชาขวาทา B lotion

ขั้นตอนวิธีดำเนินการวิจัย

1. ผู้วิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์ วิธีการ ประโยชน์ที่ได้รับ อันตรายที่อาจเกิดขึ้นแก่ผู้ป่วย
2. ผู้ป่วย consent ยินยอมเข้ารับการรักษา และสามารถถอนตัวจากการวิจัยเมื่อใดก็ได้
3. ชักประวัติและตรวจร่างกายโดยทั่วไป
4. ประเมินผื่นโดยวิธี Modified PASI ก่อนเริ่มทายา และทุก 2 สัปดาห์
5. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขบวนการวิจัย

1. ก่อนเริ่มทนายา
 - ตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count; CBC)
 - หน้าที่การทำงานของต่อมธัยรอยด์ (thyroid-stimulating hormone; TSH)
 - การทดสอบการตั้งครรภ์ในหญิงวัยเจริญพันธุ์
2. ระหว่างทนายา (ทุก 2 สัปดาห์)
 - TSH
 - CBC

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. - คำนวณการเปลี่ยนแปลงของผื่น โดยใช้วิธี Modified PASI = $0.2 (E_1 + I_1 + D_1) A_1$
 - ทดสอบความสำคัญทางสถิติโดยใช้ Paired t-test
 - คำนวณโดยใช้คอมพิวเตอร์โปรแกรม SPSS/PC
 - เก็บข้อมูลในคอมพิวเตอร์โปรแกรม QEdit
2. ผู้ป่วยที่มีปัญหา
 - 2.1 ถ้าผู้ป่วยถอนตัวออกไป จะพยายามติดตามผู้ป่วยไป เพราะสาเหตุที่ถอนตัว อาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของยาและจะคำนวณแบบ Censor observation คือ นับเฉพาะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา
 - 2.2 ถ้าผู้ป่วยประสบอุบัติเหตุเสียชีวิต จะรวมในการคำนวณด้วย เพราะอาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของยา ทำให้เกิดอุบัติเหตุได้
3. ไม่มีการดูข้อมูลก่อนเสร็จสิ้นการทดลอง (interim analysis)