บทที่ 3

วิธีดำเนินการ

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นแบบการศึกษาไปข้างหน้าเชิงทดลอง (prospective experimental study) เปรียบเทียบระหว่างยาจริงและยาหลอก (placebo-control) โดยสุ่มตัวอย่างด้วยวิธีการกำหนดไว้ก่อนโดยปกปิด (restricted code randomization) และลดความลำเอียงในการปฏิบัติต่อผู้ป่วยโดยปกปิดชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ (double-blind controlled study)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากรเป้าหมาย คือผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์เฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดมาตรฐาน

ประชากรตัวอย่าง คือผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์เฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดมาตรฐานทุกคนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกจากการศึกษาดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์เฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดมาตรฐานทั้งผู้ป่วยเก่า และผู้ป่วยใหม่ ในแผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ป่วยต้องยอมลงลายมือชื่อในแบบฟอร์มการเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษาดังนี้

มีประวัติได้รับยาต้านเชื้อราแบบกินหรือฉีดก่อนเข้าการศึกษาภายใน 1 สัปดาห์

มีประวัติ หรือเคยถูกวินิจฉัยอย่างชัดเจนว่าเคยติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ

มีอาการ อาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ

มีประวัติแพ้ยาไอทราโคนาโซลอย่างชัดเจน

ไม่สามารถรับประทานยาน้ำ

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถได้รับยาเคมีบำบัดครบตามสูตรยามาตรฐานจากสาเหตุต่างๆ

ผู้ป่วยที่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด เกิดภาวะระดับเอนไซม์จากตับเกิน 3 เท่าของปกติ

ผู้ป่วยขอออกจากการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

กำหนดสมมุติฐาน

"ผู้ป่วยที่ได้รับยา**ไอ**ทราโคนาโซลจะมีอุบัติการณ์การติดเชื้อราหรือการใช้ยาแอมโฟเทอริซิน น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาไอทราโคนาโซล"

กำหนดระดับความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูลเท่ากับร้อยละ 95 และค่า Power of test เท่ากับ ร้อยละ 90

จากการศึกษาที่มีมาก่อน[5] ค่าอุบัติการณ์การติดเชื้อราหรือการใช้ยาแอมโฟเทอริซินในกลุ่มผู้ ป่วยที่ได้รับยาไอทราโคนาโซล (Pt) เท่ากับร้อยละ 22 และค่าอุบัติการณ์การติดเชื้อราหรือการใช้ยา แอมโฟเทอริซินในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาไอทราโคนาโซล(Pc) เท่ากับร้อยละ 61[9]

แทนค่า

$\alpha = 0.05$ $\beta = 0.10$ $Z_\alpha = 1.645$ $Z_\beta = 1.28$

$Pt = 0.22$ $Pc = 0.61$ $Qt = 0.78$ $Qc = 0.39$

ในสูตร

$$n/group = \frac{(Z_\alpha(2PcQc)^{1/2} + Z_\beta(PtQt+PcQc)^{1/2})^2}{(Pt-Pc)^2}$$

$n/group = 25$

นั่นคือมีขนาดตัวอย่างกลุ่มอย่างน้อย 25 คน

การสุ่มตัวอย่าง

โดยสุ่มตัวอย่างด้วยวิธีการกำหนดไว้ก่อนโดยปกปิด (stratified randomization)

การสังเกต และการวัด (observation and measurement)

ตัวแปรในการวิจัยนี้ก็คือ

1. การได้ หรือ ไม่ได้รับยาแอมโฟเทอริซิน
2. จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อรา และระดับของการวินิจฉัย
3. อัตราการตาย**หลัง**ให้การรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดเพื่อเข้าสู่ระยะสงบ และสาเหตุการ ตายในแต่ละกลุ่ม
4. ระดับความครบถ้วนในการกินยา
5. ข้อมูลโดยทั่วไป ข้อมูลโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์เฉียบพลันข้อมูลผู้ป่วยขณะมี ไข้หรือเม็ดเลือดขาวต่ำ

วิธีการ

หลังจากการทำความเข้าใจรายละเอียดการศึกษาแก่ผู้ป่วยแล้ว ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาทุกคนจะถูกสุ่มแบ่งโดยวิธีการข้างต้นเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยาน้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวัน และยาหลอกโดยแบ่งให้ 2 มื้อก่อนอาหารเช้าอย่างน้อย 1 ชั่วโมง และก่อนนอน โดยไม่คำนึงว่าจะให้ยาเคมีบำบัดเมื่อใด โดยใน 3 วันแรกผู้ป่วยจะได้รับยาเพิ่มเป็น 2 เท่าเพื่อให้ระดับยาในร่างกายเข้าสู่สมดุลโดยเร็ว

ถ้าผู้ป่วยลืมรับประทานยาให้รับประทานยาในมื้อต่อไปเพิ่มเป็น 2 เท่า และรับประทานยาต่อตามปกติ

ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการประเมินก่อนเริ่มให้ยาเคมี และจะได้รับยาเคมีบำบัดตามข้อตกลงเบื้องต้น

ถ้าผู้ป่วยมีไข้ไม่ว่าก่อนหรือหลังให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การเก็บตัวอย่างที่เหมาะสมเพื่อส่งตรวจ และเพาะเชื้อ การตรวจรังสีวินิจฉัย ตลอดจนการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อต้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา จะถูกทำตามแนวทางการตรวจรักษาภาวะการติดเชื้อขณะเม็ดเลือดขาวต่ำของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย[12]

ถ้าผู้ป่วยมีอาการอาเจียนสามารถแก้อาเจียนด้วยยาแก้อาเจียนได้ ให้รับประทานยาต่อ

ข้อบ่งชี้ในการหยุดยาน้ำไอทราโคนาโซล และยาหลอก

1. เริ่มให้ยาแอมโฟเทอริซิน
2. ถ้าผู้ป่วยมีอาการ mucositis และไม่สามารถรับประทานยา
3. ไม่มีไข้เกิน37.5^{o} เกิน 48ชั่วโมงต่อเนื่องกัน และ เม็ดเลือดขาวนิวโทฟิลขึ้นเกิน 1,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรจากการตรวจซ้ำ 2 ครั้ง
4. มีอาการที่ถูกสงสัยว่าแพ้ยาไอทราโคนาโซล หรือเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง

ยาหลอกมีส่วนผสมดังนี้

1. 20% simple syrup
2. 30% propylene glycol
3. 1% paraben concentrate
4. 0.3% sodium saccharin
5. 0.01% citric acid
6. 2 drop/100 ml cherry flavor

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ตามแบบฟอร์มดังแสดงในภาคผนวก ก.

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ Chi-square test และ Fisher exact test เปรียบเทียบข้อมูล 2 กลุ่ม โดยโปรแกรม SPSS แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลโดยตารางและแผนภูมิ

การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

แสดงดังในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการวางแผนการทำงานวิจัย

กิจกรรม	2543					2544											2545			
เดือนที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. ขั้นเตรียมการวิจัย				.	.	.	.	.	.	.											
2. ขั้นปฏิบัติงาน											.	.	.	.	.	.	.	.			
3. ขั้นการวิเคราะห์ข้อมูล																			.	.	
4. ขั้นการเขียนรายงาน																			.	.	
5. ขั้นการรายงานผล																					.