

### บทที่ 3

#### วิธีการดำเนินการวิจัย

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

คำถามของการวิจัย (Research Question)

ผลของการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment จาก 48 hour Holter continuous 3-right-precordial lead ECG monitoring ก่อนและหลังอาหารในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugada โดยเปรียบเทียบระหว่างอาหารไทยปกติกับอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงหลังอาหารว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่

วัตถุประสงค์ ( Objectives)

เพื่อเปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนแปลงความสูง ST segment จาก 48 hour Holter continuous 3-right-precordial lead ECG monitoring ก่อนและหลังอาหาร ระหว่างการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงหลังอาหาร กับอาหารไทยปกติในผู้ป่วยกลุ่มอาการbrugada ทั้งกลุ่มมีอาการและไม่มีอาการ

สมมุติฐาน (Hypothesis)

การรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความสูง ST segment ก่อนและหลังอาหารมากกว่าอาหารไทยปกติในกลุ่มผู้ป่วยbrugada

## กรอบความคิดในการวิจัย(Conceptual framework)

Brugada syndrome (ECG-coved type) SCN5A mutation		+ Vagus nerve	
	↑ vagal activity		
	⊕ Na/K AT Pase	 - ↑ Insulin level	- Heavy meals - High glycemic index diets.
	⊕ Inward K	- ↓ K <sup>+</sup> level	
↑ST-segment elevation in coved type Brugada ECG			

## ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้ป่วยในกลุ่มอาการรูทาดาทุกรายต้องไม่ได้รับปัจจัยอย่างอื่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความสูงเอสที เซกเมนต์ ได้แก่

## 1. ยากลุ่มรักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ยากลุ่ม IC เช่น flecainide, propafenone

ยากลุ่ม IA เช่น procainamide, ajmaline

## 2. ยารักษาอาการจิตเวช เช่น amitryptaline, nortryptaline, Fluoxetine

## 3. ยาอื่น ๆ เช่น ยากลุ่ม nitrate, dimenhydrinate

และต้องไม่มีภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสูง เอสที เซกเมนต์ เช่น มีไข้

### คำสำคัญ (Key words)

1. Brugada syndrome
2. ST segment elevation
3. High glycemic index diets

### การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการในงานวิจัย

เกณฑ์การวินิจฉัย Brugada Syndrome มีดังต่อไปนี้

1. ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าหัวใจ Brugada Syndrome แบบที่ 1 กล่าวคือ coved ST-segment elevation  $\geq 0.2$  mV ตามด้วย negative T wave ใน right precordial leads ( $V_1$  ถึง  $V_3$ ) หรือ high Intercostals space leads ( $-V_1$  ถึง  $V_3$  หรือ  $-2V_1 - 2V_3$ ) มากกว่า 1 lead โดยการให้ยา sodium channel blocking agent (เช่น ajmaline, procainamide, flecainide, pilsicainide) หรือไม่ก็ได้
2. มีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
  - ก. Documented ventricular fibrillation(VF) หรือ polymorphic ventricular tachycardia(VT)
  - ข. ประวัติครอบครัวมีผู้เสียชีวิตเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่อายุน้อยกว่า 45 ปี
  - ค. ญาติในครอบครัวมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ coved (type 1)
  - ง. กระตุ้นให้เกิด VT ได้ในการตรวจ programmed electrical stimulation
  - จ. เคยเป็นลมหมดสติโดยไม่มีสาเหตุอื่น
  - ฉ. เคยมีอาการหายใจลำบากเวลนอน(nocturnal agonal respiration) โดยไม่มีสาเหตุอื่น

### คำจำกัดความอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูง (high glycemic index)

ค่าไกลซีมิก (Glycemic index (GI) คือ ค่าที่ใช้เปรียบเทียบอัตราการย่อยและการดูดซึมสารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตโดยเปรียบเทียบกับอาหารมาตรฐาน (เช่น ข้าวเจ้า มีค่า GI=100) ตัวอย่าง ค่าไกลซีมิกของอาหารต่าง ๆ ที่มีการศึกษา

ค่าไกลซีมิกอินเดกซ์ในอาหารประเภทแป้ง (โดยใช้ข้าวเจ้าเป็นอาหารมาตรฐาน)

ขนมปัง	110
ข้าวเหนียว	106
ข้าวเจ้า	100
ก๋วยเตี๋ยวเส้นใหญ่	76
ก๋วยเตี๋ยวเส้นหมี่, บะหมี่	75
มักกะโรนี สะปาทตี้	64-67
วุ้นเส้น	63

ค่าไกลซีมิกอินเดกซ์ของผลไม้ไทย (ใช้น้ำตาลกลูโคสเป็นอาหารมาตรฐาน)

ทุเรียน	62.4
สับปะรด	62.4
ลำไย	57.2
องุ่น	53.1
มะม่วง	47.5
มะละกอ	40.5
กล้วย	38.6

ส่วนอาหารที่มีค่าไกลซีมิก สูง ( $GI > 100$  เมื่อเปรียบเทียบกับข้าวเจ้า) ที่ใช้ในการศึกษาได้แก่

- ข้าวเหนียว ( $GI = 120$ )
- ขนมหวานและผลไม้ เช่น สับปะรด  $GI=125$   
ทุเรียน  $GI=130$
- น้ำหวาน, น้ำอัดลม เช่น โค้ก , เปปซี่ 600 ซีซี  $GI=200$

ส่วนอาหารไทยปกติที่รับประทานได้แก่ ข้าวเจ้า 1 จาน + ผักผัก + แกง 1 อย่าง เช่น แกงจืด, แกงเผ็ด + น้ำเปล่า (อาหารแต่ละชนิด มี  $GI < 100$  เมื่อเปรียบเทียบกับข้าวเจ้า)

## รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นรูปแบบการศึกษาวิจัยแบบทดลอง (Experiment research)

## ระเบียบการวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (Population) และ ตัวอย่าง (sample)

## กลุ่มประชากร

ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 (Coved type) ทั้งกลุ่มมีอาการและไม่มีอาการที่มาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี 2548-2550

## เกณฑ์ในการคัดเลือก

### Inclusion criteria:

1. ผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูกาดาที่มีคลื่นไฟฟ้า บรูกาดาชนิดที่ 1 (coved type) ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี และมี normal structural heart disease
2. ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาชนิดที่ 1 (coved type) ที่ไม่มีอาการผิดปกติ (คือ ไม่มีประวัติเป็นลมหมดสติ, ไม่มีประวัติหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง) และ ตรวจไม่พบว่ามีความผิดปกติทางกายภาพของหัวใจจากการตรวจร่างกาย, เอกซเรย์, และการตรวจ Echocardiogram

### Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปี และมากกว่า 65 ปี
2. ผู้ป่วยตรวจพบมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติดังต่อไปนี้
  - Left ventricular hypertrophy
  - Right bundle branch block
  - Left bundle branch block
  - Ischemic ST-T change

3. ผู้ป่วยตรวจพบมีความผิดปกติทางกายภาพของหัวใจจากการตรวจร่างกาย, เอกซเรย์, Echocardiogram เช่น ASD, ลิ้นหัวใจผิดปกติ ซึ่งอ่านโดย cardiologists 3 ท่าน มีความเห็นตรงกัน > 2/3 คน
4. ผู้ป่วยได้รับยาที่ทำให้คลื่นไฟฟ้าเปลี่ยนแปลงแบบbrugada เช่น ยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ยารักษาจิตเวช (ดังตาราง)
5. ผู้ป่วยที่มีภาวะไม่ปกติในขณะที่ทำการศึกษาเช่น ไม่สบาย มีไข้
6. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น ตับแข็ง, ไตเสื่อม, ตั้งครรภ์, มะเร็ง

### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การฉีด glucose และ insulin เข้าหลอดเลือดดำ สามารถจะทำให้ตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบbrugadaได้ชัดเจนขึ้น โดยผู้ป่วย 18 คน ใน 20 คน สามารถตรวจพบมีการเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.1 mV ของความสูงเอสทีเซกเมนต์, ในขณะที่กลุ่มประชากรปกติไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์หลังได้รับ glucose และ insulin เข้าหลอดเลือดดำ และการศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความสูงเอสทีเซกเมนต์ในผู้ป่วยbrugadaโดยรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลสูงเทียบกับอาหารไทยปกติโดยติด 48 ชั่วโมง holter monitoring โดยในวันที่ 1 รับประทานอาหารไทยปกติและวันที่ 2 รับประทานอาหารที่มีน้ำตาลสูง

การศึกษานี้กำหนด event rate ในกลุ่ม experiment =  $\pi_1 = 0.5$  และ กำหนด event rate ในกลุ่ม control =  $\pi_0 = 0.1$  และกำหนด power การศึกษา = 95% ดังนั้นค่า  $\alpha = 0.05$ ,  $Z_\alpha =$  ค่า Z จากแรกและปกติมาตรฐานเมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่น 95 % มีค่าเท่ากับ 1.96 ดังนั้น คำนวณจากสูตร

$$\text{Number of pairs} = Z_\alpha \sqrt{\pi_0(1-\pi_0)} + Z_\beta \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) / (\pi_0 + \pi_1)^2}$$

$$\text{Power} = 95\% \text{ and } \alpha = 0.05 \text{ so } Z_\alpha = 1.96$$

$$\text{Type1 error} = \alpha \text{ error} = 0.05$$

$$\text{Calculated number of pairs} = 4$$

ดังนั้นจากการแทนค่าคำนวณ  $n = 4$  คู่

## การสังเกตและการวัด

ใช้แบบบันทึก (case record form) บันทึกความสูง ST segment ที่สูงสุด(mV) จาก 48 hour holter continuous -3-right-procordial leads ECG monitoring โดยวัดที่ ศูนย์นาฬิกา(เริ่มรับประทานอาหาร),หลังรับประทานอาหารที่ 30, 60 120 และ 180 นาที โดยการวัดแต่ละตำแหน่ง เวลาจะใช้การวัด 3 ค่า ห่างกัน 5 นาที และเลือกเอาค่าความสูง(mV)ที่มากที่สุดของเอสที เซกเมนต์มาใช้เป็นผลการวัดที่จะนำมาศึกษา

## วิธีการ

- ผู้ป่วยรูกาดาได้รับการติด 48 hour holter continuous -3-right± precordial leads ECG monitoring โดยเริ่มก่อนอาหารเช้าวันแรก
- ผู้ป่วยรับประทานอาหารไทยปกติในวันที่ 1 โดยรับประทานข้าวจ้าว + อาหารปกติ 2 ชนิด + น้ำเปล่า
- ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่ดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ที่กำหนดให้ในวันที่ 2 โดยรับประทานเป็นข้าวเหนียว 2 จาน + ไก่ย่าง 1 ตัว + ขนมหวาน เช่น บัวลอยกะทิ , รอดช่อง 1 ถ้วย, ผลไม้ เช่น สับประรด , ทูเรียน + น้ำอัดลม เช่น โค้ก 600 ซีซี ต่อ 1 มื้ออาหาร
- โดยทั้ง 2 วัน ระหว่างการศึกษาผู้ป่วยทำกิจวัตรประจำวันตามปกติเหมือนกันทั้ง 2 วัน
- หลังจากนั้นมีการวัดค่าต่าง ๆ จากเครื่อง Holter monitoring (Saint medical) หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- โดยการวัดผู้วัดจะไม่ทราบว่าคุณป่วยรายใดเป็นกลุ่มมีอาการหรือไม่มีอาการ
- การวัดความสูงเอสทีเซกเมนต์ mV จะวัดโดยดูจาก 12 lead ECG โดยวัดที่ ศูนย์นาฬิกา (เริ่มรับประทานอาหารโดยเวลาที่บันทึกโดยผู้ป่วยและหลังมื้ออาหาร 30,60,120 และ 180 นาที ตามลำดับ โดยค่าที่นำมาใช้ทดสอบ ณ แต่ละตำแหน่งจะเลือกจากค่าสูงที่สุด (mV)จากค่า 3 ค่า ที่ห่างกันทุก 5 นาทีในแต่ละตำแหน่งเวลา
- ความสูงที่วัดได้เป็น mV

### การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ทีมผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตาที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูคาตาชนิดที่ 1 ทั้งกลุ่มมีอาการและไม่มีอาการที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี 2548-2550

### การสรุปข้อมูล

- ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเฮลิทเชกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาที หลังรับประทานอาหารไทยปกติและอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตา
- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเฮลิทเชกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาทีหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในกลุ่มผู้ป่วยบรูคาตาที่มีอาการและไม่มีอาการ

### การนำเสนอข้อมูล

- ตารางเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย
- แสดงเป็นตารางเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเฮลิทเชกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาที หลังรับประทานอาหารไทยปกติและอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตา

### การทดสอบสมมุติฐาน

- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเฮลิทเชกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาที หลังรับประทานอาหารไทยปกติและอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง ในผู้ป่วยกลุ่มอาการบรูคาตาโดยใช้ paired T-test
- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของความสูงเฮลิทเชกเมนต์ที่ ศูนย์นาที และ 60 นาทีหลังรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงในกลุ่มผู้ป่วยบรูคาตาที่มีอาการและไม่มีอาการโดยใช้ ANCOVA analysis



## ปัญหาทางจริยธรรม

เนื่องจากการที่ผู้ป่วยได้รับ glucose เข้าไปมีโอกาสทำให้เกิดความสูงเอสทีเซกเมนต์เพิ่มขึ้น และอาจทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้ เช่น เกิด VT / VF ได้แต่จากการศึกษาผ่านมาของประเทศญี่ปุ่นไม่พบอุบัติการณ์การเกิด VT/VF ในกลุ่มทดลองที่ได้รับ glucose, และ insulin เข้าหลอดเลือดดำ ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดา แต่ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาจะต้องได้รับการ admit ในโรงพยาบาลเพื่อสามารถเฝ้าระวังการเกิดผลเคียงต่อผู้ป่วยและสามารถรักษาได้ทันท่วงทีในกรณีเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ถ้าสมมุติฐานที่กำหนดเป็นจริงจะทำให้เป็นรายงานการศึกษาแรกที่รายงานผลของการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูงว่าสามารถทำให้มีการเพิ่มสูงของความสูง ST segment ในกลุ่มผู้ป่วยบรูกาดาและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้โดยชี้ให้เห็นความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบบรูกาดาได้ชัดเจนเด่นชัดขึ้นในผู้ป่วยบางกลุ่ม, และจะได้แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาลหลังอาหารสูง เพราะจะทำให้เกิดมี ST elevation เพิ่มขึ้นจนอาจจะนำไปสู่การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงชนิด VT/VF ได้