

## บทที่ 4

### วัสดุ และวิธีการ

#### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงกึ่งทดลอง (Time Series Quasi Experimental study design)

#### ข้อตกลงเบื้องต้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลการใช้ยา thyroxine (LT<sub>4</sub>) สัปดาห์ละครั้ง โดยขนาดของยา LT<sub>4</sub> ที่จะใช้บริหารแบบสัปดาห์ละครั้ง มาจากการคำนวณขนาดยา LT<sub>4</sub> ต่อวัน ที่ผู้ป่วยเคยได้รับอยู่เดิม และมีผลทำให้สถานะ thyroxine ของผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ปกติ (euthyroidism) โดยขนาดของยาต้องคงที่อย่างน้อย 6 สัปดาห์ ดังนั้นขนาดของยา LT<sub>4</sub> ในการบริหารแบบสัปดาห์ละครั้ง ในผู้ป่วยแต่ละคนอาจจะไม่เท่ากัน

#### การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. euthyroidism ในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย คือ ค่า FT<sub>4</sub> และค่า TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้ง 2 ค่า
  - 1.1 ค่าปกติของ FT<sub>4</sub> 0.8 – 1.8 ng/dl
  - 1.2 ค่าปกติของ TSH 0.3 – 4.1  $\mu$ U/ml
2. subclinical hypothyroidism : วินิจฉัยจาก ค่า FT<sub>4</sub> อยู่ในเกณฑ์ปกติ และค่า TSH สูงกว่าปกติ
3. subclinical hyperthyroidism : วินิจฉัยจาก ค่า FT<sub>4</sub> อยู่ในเกณฑ์ปกติ และค่า TSH ต่ำกว่าปกติ

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

##### 1. ประชากรและตัวอย่าง (Population and Sample)

###### 1.1 หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

- ประชากรเป้าหมาย (Target Population) ผู้ป่วยภาวะ thyroxine ทำงานต่ำที่ต้องการยา levothyroxine ทดแทน

- ประชากรตัวอย่าง (Sample Population) ผู้ป่วยภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำที่ได้รับยา levothyroxine ทดแทนจนระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนอยู่ในเกณฑ์ปกติ ที่คลินิกต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยโดยสมัครใจ

- เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้ามศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำและได้รับยา levothyroxine ชดเชยจนระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนอยู่ในเกณฑ์ปกติ (FT<sub>4</sub>, TSH) โดยขนาดยาต้องคงที่มาอย่างน้อย 6 สัปดาห์
2. อายุระหว่าง 15 – 45 ปี ทั้งหญิงและชาย
3. รับประทานข้อตกลงและยินยอมเข้าร่วมการศึกษา โดยลงนามยินยอมในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

- เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. มีโรคหัวใจ (ischemic heart disease, arrhythmia, congestive heart failure) โรคความดันโลหิตสูงที่ยังไม่ควบคุม โดยพิจารณาจากประวัติและตรวจร่างกาย
2. มีโรคไต, โรคตับแข็ง, โรคระบบทางเดินอาหารที่มีผลต่อการดูดซึมยา โดยพิจารณาจากประวัติและตรวจร่างกาย
3. รับประทานยาที่มีผลต่อการดูดซึมยา levothyroxine : carbamazepine phenytoin phenobarbital rifampicin amiodarone cholestyramine sertraline androgen sucralfate aluminum hydroxide iron preparation calcium preparation fiber supplement diet colestipol
4. ผู้ป่วยภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำทุติยภูมิ (secondary hypothyroidism)
5. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
6. ผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถรับยาและติดตามการรักษาตามวิธีศึกษาวิจัยได้ครบ

## 1.2 เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques)

เลือกผู้ป่วยจากคลินิกต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยความสมัครใจของผู้ป่วย

## 1.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

$$N = \frac{Z_{\alpha}^2 pq}{d^2}$$

$Z_{\alpha}$  = ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%,  $Z_{0.05}$  (two – tailed) = 1.96

$p$  = สัดส่วนที่เกิดเหตุการณ์ในประชากร

$q$  = สัดส่วนที่ไม่เกิดเหตุการณ์ในประชากร

$d$  = ค่าความคลาดเคลื่อนทางคลินิกที่ยอมรับได้

จากการศึกษาของ R. S. Bernstein และคณะ<sup>(48)</sup>

$$p = 0.8 \quad q = 0.2 \quad \text{ให้ } d = 0.2$$

$$\text{ดังนั้น } N = \frac{(1.96)^2 * 0.8 * 0.2}{(0.2)^2} = 15.37 \quad \text{คน}$$

รวมเผื่อกรณี Drop out rate 10% = 16.9 คน ดังนั้น จำนวนตัวอย่าง = 17 คน

## 2. การสังเกตและการวัด (Observational and Measurement)

- บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ชักประวัติ ตรวจร่างกาย เจาะเลือดตรวจระดับ thyroxide สฮอร์โมน (FT<sub>4</sub>, TSH) เมื่อเข้าเกณฑ์การศึกษา (FT<sub>4</sub>, TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ) ให้ผู้ป่วยงดยา thyroxide สฮอร์โมนเดิม (levothyroxine) เป็นเวลา 7 วัน

- เจาะเลือดตรวจระดับ thyroxide สฮอร์โมน (FT<sub>4</sub>, TSH) ก่อนรับประทานยา levothyroxine แบบ สัปดาห์ละครั้ง ครั้งแรก (วันที่ 1) และหลังจากรับประทานยาในวันที่ 2, 3, 4 และ 8 (ก่อนรับประทานยาครั้งต่อไป) ทำการตรวจเช่นนี้ซ้ำในสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา (ระยะเวลาการศึกษา 8 – 12 สัปดาห์) โดยเจาะเลือดวันที่ 57 หรือ 64 หรือ 71 หรือ 78 หรือ 85 (ก่อนการรับประทานยา) และหลังรับประทานยา วันที่ 58 – 60, 64 หรือ 65 – 67, 71 หรือ 72 – 74, 78 หรือ 79 – 81, 85 หรือ 86 – 88, 92

- ใช้แบบสอบถามเกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษา และตรวจร่างกายทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาเจาะเลือด

## 3. วิธีการหรือสิ่งแทรกแซง (Intervention)

- ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา จะได้รับการชักประวัติ ตรวจร่างกาย และให้ยา levothyroxine ที่รับประทานอยู่เดิม เป็นเวลา 7 วัน

- เจาะเลือดตรวจระดับ FT<sub>4</sub>, TSH (วันที่ 1) หลังจากนั้นให้รับประทานยา levothyroxine ขนาด 7 เท่า ของขนาดยาต่อวันที่รับประทานอยู่เดิม โดยให้รับประทานในช่วงเช้าหลังอาหาร เป็นการเริ่มยาสัปดาห์แรก

- ผู้ป่วยมาเจาะเลือดตรวจ FT<sub>4</sub>, TSH ในวันที่ 2, 3, 4 และ 8 (ก่อนเริ่มยาประจำสัปดาห์ที่ 2) หลังจากนั้นรับประทานยา levothyroxine ประจำสัปดาห์ที่ 2 ในขนาดเท่าครั้งแรก

- ผู้ป่วยได้รับยา levothyroxine ให้กลับไปรับประทานที่บ้านในขนาดเท่าครั้งแรก โดยรับประทานยาหลังอาหาร ช่วงเช้าของวัน ห่างกันทุก 7 วันนับจากครั้งแรก เป็นเวลา 8 – 12 สัปดาห์ (ขึ้นกับความสะดวกของผู้ป่วยและเวลาทำการ)

- ในสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา ให้ผู้ป่วยมาเจาะเลือดตรวจ FT<sub>4</sub>, TSH (วันที่ 57 หรือ 64 หรือ 71 หรือ 78 หรือ 85 ของการศึกษา) โดยยังไม่ต้องรับประทานยามาก่อน หลังจากนั้นให้รับประทานยา levothyroxine ของสัปดาห์สุดท้าย และให้ผู้ป่วยมาเจาะเลือดตรวจ FT<sub>4</sub>, TSH ในวันถัดไปอีก 3 วันติดต่อกัน และเมื่อครบ 7 วัน (วันที่ 58 – 60, 64 หรือ 65 – 67, 71 หรือ 72 – 74, 78 หรือ 79 – 81, 85 หรือ 86 – 88, 92)
- การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการให้ยาธัยรอยด์ฮอร์โมนสัปดาห์ละครั้งจะใช้ผลระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในวันก่อนได้รับยาธัยรอยด์ฮอร์โมนประจำสัปดาห์สุดท้ายและหลังได้รับยา 7 วันมาหาค่าเฉลี่ย (วันที่ 57, 64 หรือ 64, 71 หรือ 71, 78 หรือ 78, 85 หรือ 85, 92)
- การเจาะเลือดตรวจ FT<sub>4</sub>, TSH จะทำในช่วงเช้า โดยผู้ป่วยไม่ต้องอดอาหารและน้ำ
- ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาเจาะเลือด จะได้รับการสอบถามอาการข้างเคียงโดยใช้แบบสอบถาม และตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย
- เมื่อครบ 8 – 12 สัปดาห์ มีการนับเม็ดยา เพื่อดูความร่วมมือในการรับประทานยาในช่วงที่ผ่านมา
- การตรวจ FT<sub>4</sub>, TSH โดยวิธี Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) {Roche Elecsys 1010 immunoassay analyzers, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany} analytical sensitivity ของ FT<sub>4</sub> = 0.023 ng/dl, analytical sensitivity ของ TSH = 0.005  $\mu$ IU/ml, functional sensitivity ของ TSH = 0.014  $\mu$ IU/ml

#### การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ทำการศึกษาจะทำการรวบรวมข้อมูลที่ได้จากการซักถาม แบบสอบถาม ตรวจร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการลงในแบบฟอร์มที่จัดทำขึ้น

#### วิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การสรุปข้อมูล (Summarization of Data) ใช้ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval)

การนำเสนอข้อมูล (Data Presentation) ใช้ตาราง (Table) แผนภูมิเส้น แผนภูมิวงกลม

การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis Testing)

1. ใช้ t – test for a single population proportion
2. ใช้ paired – t – test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเดียวกันระหว่างก่อนและหลังการศึกษา
3. ใช้ unpaired t – test ในการเปรียบเทียบข้อมูลและตัวแปรระหว่างผู้ป่วย

4. ใช้ analysis of variance (ANOVA) ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยหลายกลุ่ม
5. ใช้ Spearman correlation ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร 2 ตัวในผู้ป่วยคนเดียว

การใช้สถิติทั้งหมด ใช้โปรแกรม SPSS 10.0 for Windows