

บทที่ 8

วิธีการดำเนินวิจัย

คำถามการวิจัย

คำถามหลัก (Primary Research Question)

เชื้อแบคทีเรียที่พบจากสิ่งคัดหลั่งในหลอดคอครั้งล่าสุดของผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นเวลานานกว่า 48 ชม. เป็นระยะๆ เป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียวกับที่พบจาก bronchoalveolar lavage fluid เมื่อผู้ป่วยเกิดปอดอักเสบติดเชื้อจากการใช้เครื่องช่วยหายใจหรือไม่

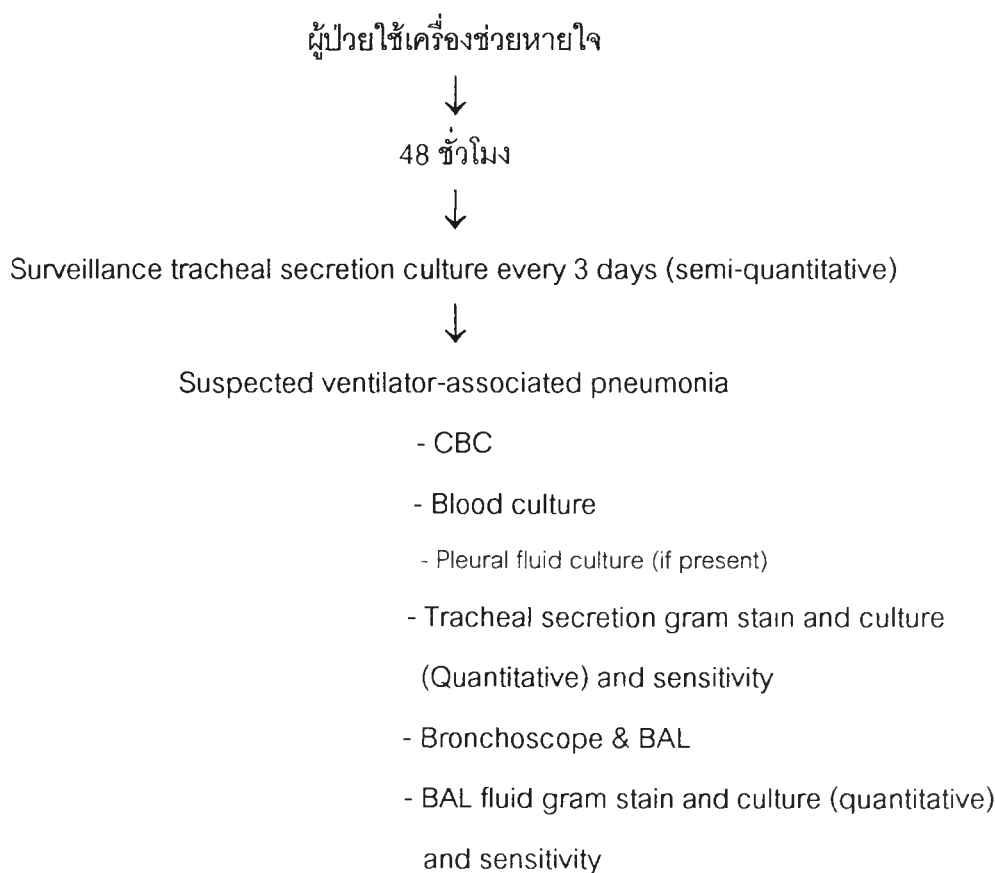
วัตถุประสงค์ของการวิจัย

4. เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียจากสิ่งคัดหลั่งในหลอดคอ โดยวิธี Surveillance culture เป็นระยะๆ ในผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจนานกว่า 48 ชั่วโมง และเชื้อแบคทีเรียที่พบเมื่อผู้ป่วยเกิดปอดอักเสบติดเชื้อ
5. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของปอดอักเสบ ติดเชื้อจากเครื่องช่วยหายใจในหอผู้ป่วยวิกฤติแผนก อายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงปี พ.ศ. 2544 ถึง พ.ศ. 2545
6. เพื่อศึกษาระบาดวิทยาของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยที่เกิดปอดอักเสบติดเชื้อจากเครื่องช่วยหายใจ ในหอผู้ป่วยวิกฤติแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงปี พ.ศ. 2544 ถึง พ.ศ. 2545

สมมุติฐาน (Hypothesis)

เชื้อแบคทีเรียที่พบจากสิ่งคัดหลั่งในหลอดคอของผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจมากกว่า 48 ชั่วโมงครั้งล่าสุดก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดปอดอักเสบ คือเชื้อแบคทีเรียที่พบจาก bronchoalveolar lavage fluid เมื่อผู้ป่วยเกิดปอดอักเสบติดเชื้อ

กรอบความคิดในการวิจัย



การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1. การเพาะเชื้อแบบเฝ้าระวัง (Surveillance culture) หมายถึง การเพาะเชื้อแบคทีเรียจากสิ่งคัดหลั่งในหลอดคอโดยวิธี tracheal aspiration ในขณะที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการปอดอักเสบติดเชื้อเพื่อสำรวจเชื้อแบคทีเรียชนิดเฝ้าบ้าน (Normal flora) โดยกำหนดระยะเวลาการเพาะเชื้อดังนี้

- 48 ชั่วโมงหลังจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ
- และทุก 72 ชั่วโมงจนกว่าผู้ป่วยจะได้รับการหย่าเครื่องช่วยหายใจหรือเกิดปอดอักเสบอันเนื่องมาจากเครื่องช่วยหายใจ

2. หลอดคอ (Trachea) หมายถึง ช่องที่ต่ำกว่ากล่องเสียงลงมา

3. ปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia) หมายถึง ปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดขึ้นหลังจากที่ผู้ป่วยต้องใช้อุปกรณ์ช่วยหายใจมากกว่า 48 ชั่วโมงเป็นต้นไป⁽⁷⁾ โดยมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยเบื้องต้น (provisional diagnosis) ดังนี้

1. New, persistent pulmonary infiltration on the chest radiograph > 72 ชม.
2. 2 of 3 of the followings;
 - BT > 38.5° C หรือ < 35 ° C
 - leukocytosis (WBC > 10×10⁹ / L) หรือ leukopenia (WBC < 4 × 10⁹ / L)
 - purulent tracheal secretion

และเกณฑ์การวินิจฉัย (final diagnosis) ดังนี้

1. 3 ใน 4 ข้อต่อไปนี้

- BT > 38.5°C หรือ < 35 °C
 - Leukocytosis (WBC > 10 x 10⁹ / L) หรือ leukopenia (WBC < 4 x 10⁹ / L)
 - ผลย้อมสีแกรมของสิ่งคัดหลั่งในหลอดคอพบเม็ดเลือดขาวมากกว่า 10⁴ เซลล์ ต่อ High-power field
 - พบแบคทีเรียจากสิ่งคัดหลั่งในหลอดคอโดยการเพาะเชื้อ
- และ**

2. New, persistent or progressive infiltration on the chest radiograph มากกว่า 72 ชั่วโมง

และ

3. 1 ใน 3 ข้อต่อไปนี้

- พบแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อโดยวิธี BAL (มากกว่าหรือเท่ากับ 10⁴ cfu/ml)
- พบเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อในเลือด
- พบเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า (Descriptive, prospective Study)

ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากร(Population) และ ตัวอย่าง (Sample)

ประชากร หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดจากการใช้เครื่องช่วยหายใจตามเกณฑ์วินิจฉัยที่กำหนด

กลุ่มตัวอย่าง หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดจากการใช้เครื่องช่วยหายใจตามข้อกำหนดข้างต้น คัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนักแผนกอายุรกรรม ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2544 ถึง 15 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยรับใหม่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนักแผนกอายุรกรรมตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2544 ถึง 15 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545
2. ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างจะต้องได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจมากกว่า 48 ชม.

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เกิดปอดอักเสบก่อนจะทราบผลการเพาะเชื้อแบบเฝ้าระวังหรือการเพาะเชื้อดังกล่าวไม่สามารถแสดงถึงเชื้อเฝ้าบ้าน (normal flora) ได้
2. ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันผิดปกติ ได้แก่ acquired immune deficiency syndrome (AIDS) , post-transplantation, cancer during chemotherapy, hematologic malignancy

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

- sensitivity ของการทำ BAL เพื่อ Diagnosis VAP = 90%
- อัตราการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อจากเครื่องช่วยหายใจ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ 2536⁽¹⁸⁾ ประมาณ 35%

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$p = 0.9 \quad q = 0.1$$

$$\text{maximum error} = D = 10\%$$

$$n = \text{จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปอดอักเสบ}$$

$$n = \frac{Z^2 pq}{D^2}$$

$$= \frac{1.96 \times 1.96 \times 0.9 \times 0.1}{0.01} = 35$$

$$\text{จะต้อง Surveillance ผู้ป่วย} = \frac{100 \times 35}{35} = 100$$

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ขั้นตอนการสังเกตและการวัด

1. ผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจเกิน 48 ชั่วโมงทั้งหมด จะได้รับการทำเพาะเชื้อ จาก tracheal secretion ทุก 3 วัน โดยวิธี semi-quantitative
2. เมื่อผู้ป่วยสงสัยว่าจะมีปอดอักเสบติดเชื้อจะได้รับการทำสิ่งต่อไปนี้
 - 2.1 ได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียด
 - 2.2 CBC
 - 2.3 Chest radiograph
3. เมื่ออาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเข้าได้กับการติดเชื้อปอดอักเสบ ขณะใช้เครื่องช่วยหายใจผู้ป่วยจะได้รับการทำ
 1. Blood culture
 2. Bronchoscope with BAL on the affected lobe (BAL specimen for gram-stain, quantitative culture and sensitivity)
 3. Tracheal secretion for gram-stain, culture and sensitivity (quantitative)
 4. All of specimens will be evaluated by pulmonary physician and microbiologist
 5. Pleural fluid culture and sensitivity (if present)
4. เมื่อได้รับการวินิจฉัยปอดอักเสบและการตรวจทางห้องปฏิบัติการแล้ว นำข้อมูลการเพาะเชื้อทั้งหมดมาวิเคราะห์ตามขบวนการทางสถิติ

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

1. บันทึกข้อมูลเบื้องต้นของกลุ่มตัวอย่างดังแสดงในภาคผนวกโดยใช้ข้อมูลจากการสอบถาม, ข้อมูลในเวชระเบียน, บันทึกการรักษาของแพทย์และพยาบาล

2. บันทึกผลการเพาะเชื้อทั้งหมด

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

- วิเคราะห์ sensitivity และ specificity ของ bronchoscope and BAL ในการวินิจฉัย ventilator-associated pneumonia
- วิเคราะห์ agreement ระหว่าง tracheal surveillance culture และ BAL culture ในการวินิจฉัย ventilator-associated pneumonia โดยใช้ Kappa

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

งานวิจัยนี้จำเป็นต้องมีการทำหัตถการ (Interventions) ต่อผู้ป่วย ได้แก่การทำ bronchoscope จึงต้องให้ผู้ป่วยให้ความยินยอม (Informed consent) ในการเข้าร่วมการศึกษาด้วย

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitations)

เนื่องจากการวิจัยนี้ขึ้นอยู่กับเพาะเชื้อของสิ่งคัดหลั่งเป็นหลัก ซึ่งขบวนการดังกล่าวมีขบวนการหลายขั้นตอน ความผิดพลาดในขั้นตอนต่างๆ อาจจะมีผลต่อการวิจัยได้

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

ปัจจุบันการรักษา ventilator-associated pneumonia ยังเป็นการให้การรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเนื่องจากยังไม่มีวิธีการสืบค้นเชื้อก่อโรคที่เร็วพอที่จะรอได้ ซึ่งก็ไม่สามารถครอบคลุมเชื้อได้ทั้งหมด หรืออาจจะเป็นให้ยาที่ spectrum มากเกินความจำเป็น ถ้าการทำ tracheal secretion surveillance culture สามารถใช้เป็นแนวทางในการบอกเชื้อที่ก่อโรคได้ถูกต้องตามเชื้อที่เป็นตัวก่อโรคจริง การศึกษานี้จะให้ประโยชน์มากมายดังนี้

1. ลดอัตราการตายอันเนื่องมาจากใช้ยาปฏิชีวนะไม่ครอบคลุมตั้งแต่เริ่มการรักษา (การให้การรักษาที่ไม่ตรงตามเชื้อที่ก่อโรคตั้งแต่ต้นพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการตายสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในหลายการศึกษา)
2. ลดค่าใช้จ่ายในการรักษา (ค่ายาปฏิชีวนะ, ค่าใช้จ่ายในการครองเตียงและการใช้เครื่องช่วยหายใจ)
3. ลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ spectrum กว้างเกินความจำเป็น ช่วยลดการดื้อยา

งบประมาณ (Budgets)

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา จะได้รับการเพาะเชื้อเป็นระยะ ซึ่งจะใช้ค่าใช้จ่ายประมาณ 150 บาท ต่อการเพาะเชื้อ 1 ครั้ง (แบบsemi-quantitative) และประมาณ 400 บาทต่อครั้ง (แบบ quantitative) ค่าใช้จ่ายในการทำ bronchoscope 1200 บาท/ครั้ง

1. ค่าใช้จ่ายสำหรับการเพาะเชื้อ โดยเฉลี่ย 7 ครั้ง/คน = $100 \times 8 \times 150 = 120,000$
2. ค่าใช้จ่ายสำหรับ quantitative culture & bronchoscope / 35 คน $(400 + 1200) \times 35 = 56,000$

ค่าใช้จ่ายรวม = $120,000 + 56,000 = 176,000$ บาท

สรุปขั้นตอนการดำเนินการวิจัยเป็นดังนี้

1. เก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง โดยคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าทำการศึกษา
2. ผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการคัดเลือก จะได้รับการอธิบายรายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาทั้งหมดรวมทั้งกระบวนการส่งกล้อง โดยการสนทนาและอ่านใบยินยอมเข้าทำการศึกษา ผู้ทำวิจัยพร้อมที่จะชี้แจงรายละเอียดในแต่ละขั้นตอน
3. ผู้ป่วยเซ็นต์ใบยินยอม (กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถเซ็นชื่อได้ ผู้ที่มีสิทธิตามกฎหมายรองจากผู้ป่วยจะเป็นผู้เซ็นต์แทน ได้แก่ คู่สมรส, บุตร, บิดามารดา ของผู้ป่วยเป็นต้น)
4. ผู้ป่วยได้รับการเก็บตัวอย่างสิ่งคัดหลั่งในหลอดคอส่งตรวจทุก 3 วันขณะที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ
5. ระหว่างการเก็บข้อมูลทางการเพาะเชื้อผู้ป่วยจะได้รับการดูแลจากแพทย์เจ้าของไข้ตามปกติ
6. การเก็บตัวอย่างสิ่งคัดหลั่งจากหลอดคอจะสิ้นสุดเมื่อ

- 6.1. ผู้ป่วยหยาเครื่องช่วยหายใจได้สำเร็จ
- 6.2. ผู้ป่วยมีภาวะที่สงสัยว่าจะมีปอดอักเสบติดเชื้อจากเครื่องช่วยหายใจดังข้อบ่งชี้ที่กล่าว
ในบทนำ
7. สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ 6.2 จะได้รับการปฏิบัติดังต่อไปนี้
 - 7.1 เก็บสิ่งคัดหลั่งในหลอดคอส่งตรวจเพาะเชื้อเชิงปริมาณ
 - 7.2 ได้รับการส่องกล้อง (Bronchoscope with bronchoalveolar lavage) เพื่อเก็บน้ำล้าง
จากถุงลมส่วนปลายในกลีบปอดที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อ โดยยึดตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้
 - ไม่มีข้อห้ามในการส่องกล้องดังที่ปรากฏในใบเช็คนัดยินยอม
 - ต้องไม่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาปอดอักเสบติดเชื้อจากเครื่องช่วยหายใจเกิน
12 ชั่วโมง
 - ขณะและหลังทำการผู้ป่วยจะได้รับการติดตามสัญญาณชีพ, ปริมาณออกซิ
เจนในเลือดแดงจากปลายนิ้ว, การทำงานของเครื่องช่วยหายใจ จนกว่าสภาวะ
ต่างๆจะคงที่
 - 7.4 สิ่งส่งตรวจคือ น้ำล้างถุงลมปอด (BAL fluid) จะได้รับการปฏิบัติตามขั้นตอน
 - 7.4.1 นับปริมาณเซลล์และแยกชนิดเซลล์
 - 7.4.2 ย้อมสีแกรม
 - 7.4.3 เพาะเชื้อเชิงปริมาณ
8. เก็บและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติตามขั้นตอน