

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นแบบการวิจัยเชิงทดลอง เปรียบเทียบผลของการเพิ่มกิจกรรมทางกายร่วมกับการใช้ยา ACEI กับการใช้ยา ACEI เพียงอย่างเดียวต่อภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ เป็นระยะเวลา 3 เดือน การศึกษาครั้งนี้ใช้จำนวนก้าวเดินเป็นเป็นตัวประเมินกิจกรรมทางกายของผู้ป่วยว่ามีมากน้อยเพียงใดด้วยเครื่องนับก้าว และใช้ปริมาณไมโครอัลบูมินในปัสสาวะในการประเมินหน้าที่ของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง

ประชากร

ประชากร (Target population) คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สองที่มีไมโครอัลบูมินูเรียในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าดังต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion Criteria)

1. เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง ที่พบภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย
2. ปริมาณโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ ตั้งแต่ 30 – 300 ไมโครกรัม/มก.ครีตินิน
3. สามารถเข้าร่วมการวิจัยตามวิธีวิจัยได้
4. อายุระหว่าง 40-75 ปี
5. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจ

เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตเรื้อรัง
2. ความดันโลหิตไม่สูงกว่า 150/100 มม.ปรอท
3. สูบบุหรี่ และดื่มแอลกอฮอล์ประจำ
4. Urinary tract infection
5. coronary artery disease, congestion heart failure, renal impairment
6. รับประทานยาในกลุ่ม NSAID, Aspirin เป็นประจำ
7. ระหว่างการวิจัย ถ้าผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่อยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกเข้า จะตัดข้อมูลออกจากการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การกำหนดกลุ่มประชากรตัวอย่าง

วิธีการเลือกกลุ่มประชากรตัวอย่าง

ใช้วิธีเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัยโดยความจงใจ (Purposive sampling) โดยสมัครใจ และตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้า

การเลือกกลุ่มของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย กลุ่มทดลองใช้วิธีการเลือกกลุ่มด้วยความสมัครใจในการเพิ่มกิจกรรมทางกายตามวิธีวิจัย และกลุ่มควบคุมเลือกโดยผู้เข้าร่วมวิจัยมีวิถีการดำเนินชีวิตที่ไม่ค่อยมีกิจกรรมทางกายมากนักและไม่เชื่อมั่นว่าตนเองจะสามารถเพิ่มกิจกรรมทางกายตามวิธีวิจัยตลอด 3 เดือนได้ แต่ยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย

การคำนวณขนาดประชากร

จากผู้ป่วยเบาหวาน ที่พบภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย ใช้เป็นตัวแทนประชากรในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม โดยประชากรทั้งสองกลุ่ม เป็นอิสระต่อกัน ผลลัพธ์ของการศึกษาเป็นค่าต่อเนื่อง ขนาดตัวอย่างคำนวณจากสูตรสำหรับการทดลองที่มีการกระจายแบบปกติ โดยมีอัตราส่วนเป็น 1:1

Tutuncu และคณะ (2001) พบว่าในการใช้ยา ACEI เพียงอย่างเดียวรักษาไมโครอัลบูมินูเรีย พบว่าในระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 12 คน ระดับไมโครอัลบูมินูเรีย เปลี่ยนแปลงจาก 102.03 ± 32.77 mg/24hr ลดลงเป็น 77.63 ± 26.49 mg/24hr ประมาณร้อยละ 24 จากก่อนเข้ารับการรักษา ในขณะที่การฝึกออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วย 11 คน ลดภาวะไมโครอัลบูมินูเรียจาก 34.7 ± 7.5 mg/24hr ก่อนฝึกลดลงเหลือ 27.1 ± 5.2 mg/24hr หลังการฝึก หรือลดลงประมาณร้อยละ 22 จากก่อนเข้ารับการฝึก

คาดหวังผลการรักษาร่วมกันระหว่างการใช้ยา ACEI และการเพิ่มกิจกรรมทางกายว่าจะสามารถลดภาวะไมโครอัลบูมินูเรียลงมากกว่าการใช้ยา ACEI เพียงอย่างเดียว ประมาณร้อยละ

15

$$\text{สูตร} \quad N = \left[Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\alpha} \sqrt{p_2(1-p_2)} + p_1(1-p_1) \right] / (p_2-p_1)^2$$

N = จำนวนประชากรที่ศึกษาในแต่ละกลุ่ม

p_1 = อัตราของผลลัพธ์ที่คาดว่าจะดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ ACEI อย่างเดียว = 0.24

p_2 = อัตราผลลัพธ์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา ACEI ร่วมกับการเพิ่มกิจกรรมทางกาย = 0.39

$$p = (p_1 + p_2) / 2 = (0.24 + 0.39) / 2 = 0.315$$

$$\text{กำหนดให้} \quad \alpha = 0.05 \quad Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$\beta = 0.20 \quad Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.64$$

$$N = \left[Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\alpha} \sqrt{p_2(1-p_2) + p_1(1-p_1)} \right] / (p_2 - p_1)^2$$

$$N = \left[1.96 \sqrt{2(0.315)(0.685)} + 0.64 \sqrt{0.39(0.61) + 0.24(0.76)} \right] / (0.0225)$$

$$= 1.702 / 0.0225$$

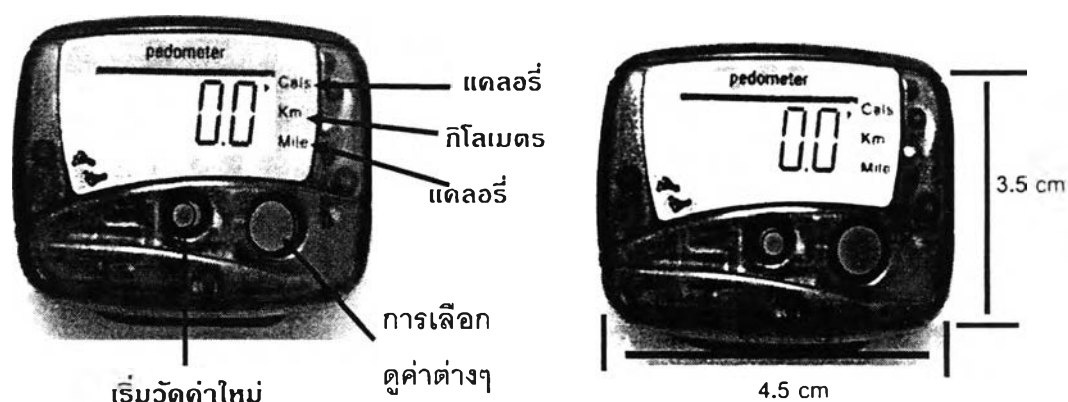
$$= 75.6 \text{ หรือ } 76 \text{ คน}$$

ดังนั้น จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยมี 76 คนในแต่ละกลุ่ม

หากประชากรเข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่า 80 % ถือว่าประชากรนั้นถูกตัดออกจากการศึกษา ซึ่งจะไม่นำผลมาวิเคราะห์ข้อมูล ดังนั้นผู้วิจัยจะตัดประชากรในกลุ่มทดลองที่มีจำนวนวันเข้าเกณฑ์ต่ำกว่า 29 วันออกไป (คือผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์จำนวนก้าวสะสมแต่ละวันมากกว่าระดับปกติก่อนเข้าร่วมการวิจัย 2000 ก้าว อย่างน้อย 3 วันต่อสัปดาห์ (Hill, 2005))

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

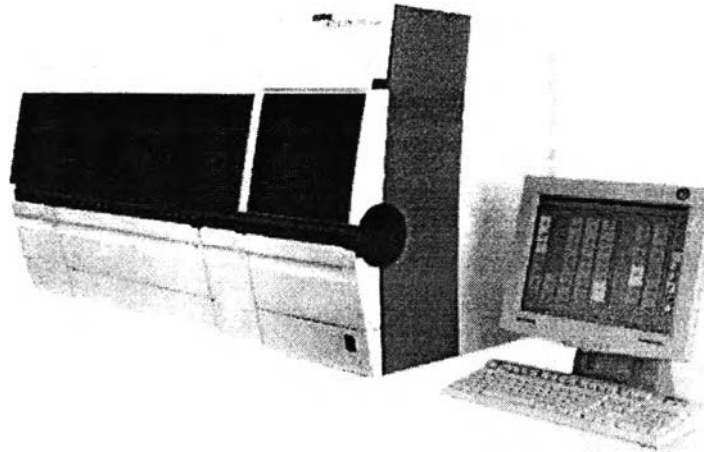
1. เอกสารแนะนำผู้ป่วย และใบยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ
2. แบบบันทึกจำนวนการก้าวเดิน
3. เครื่องนับก้าว (Pedometer Y-330, Japan) (ดังรูป 3.1)
4. เครื่อง COBAS INTEGRA 400 ใช้ตรวจระดับน้ำตาลในเลือด และระดับไมโครอัลบูมินูเรีย (ดังรูป 3.2)



ภาพที่ 3.1 แสดงเครื่องนับก้าว (Pedometer Y-330, Japan)

เครื่องนับก้าว เป็นอุปกรณ์ที่ปลอดภัย ใช้งานง่าย เหมาะกับทุกวัย และที่สำคัญที่สุด กระตุ้นผู้ป่วยที่ปกติไม่ชอบออกกำลังกาย ให้มีกิจกรรมเคลื่อนไหวร่างกายมากขึ้น นักวิทยาศาสตร์การกีฬาชาวญี่ปุ่น (Hatano, 1993; Hatano & Tudor-Locke, 2001) ได้ใช้เครื่องนับก้าว เป็น

อุปกรณ์วัดและกระตุ้นการเคลื่อนไหวสำหรับทุกวัย ทั้งเด็ก หรือผู้สูงอายุ เครื่องนับก้าว ถูกนำไปใช้ในการวัดระดับกิจกรรมทางกายในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ป่วย และยังสามารถใช้ในคนอ้วนและหมอมมีความแม่นยำสูง สามารถใช้เพื่อวัดกิจกรรมทางกายสะสมได้ตลอดทั้งวันด้วย (Pate et al, 1995; U.S. Department of Health and Human Services, 1996)



ภาพที่ 3.2 แสดงเครื่อง COBAS INTEGRA 400 ใช้ตรวจระดับน้ำตาลในเลือด และภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย



ภาพที่ 3.3 แสดงการใส่เครื่องนับก้าว



ภาพที่ 3.4 แสดงการใส่เครื่องนับก้าว

การใส่เครื่องนับจำนวนก้าวจะใส่ไว้ที่เชิดขัดหรือหัวกางเกง บริเวณกึ่งกลางหน้าขาหน้าขา ด้านใดด้านหนึ่ง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ การทดสอบตำแหน่งความเที่ยงตรงในการนับก้าว หากตำแหน่งใดให้การนับที่แม่นยำที่สุด ก็คือตำแหน่งนั้นเป็นตำแหน่งใส่เครื่องนับจำนวนก้าวตลอดไป เนื่องจากสรีระของแต่ละบุคคลจะแตกต่างกัน โดยเฉพาะการมีหน้าท้องจะทำให้ตำแหน่งของการใส่เครื่องจะคลาดเคลื่อนไป แต่โดยส่วนใหญ่จะอยู่หัวเข่า ข้อศอก บริเวณกึ่งกลางหน้าขา (ดังรูปที่ 3.3-3.4)

การทดสอบความแม่นยำของเครื่อง

1. ติดเครื่องกับเข็มขัดหรือหัวกางเกงในตำแหน่งกึ่งกลางหน้าขา
2. ให้ผู้ปวยเดินไป - กลับ นับจำนวนก้าวที่นับได้เทียบกับเครื่องที่นับได้ หากเครื่องนับได้จำนวนก้าวจริง ± 2 ก้าว ถือว่าเครื่องมีความแม่นยำและตำแหน่งที่ติดเครื่องมีประสิทธิภาพต่อการทำงานของเครื่อง หากเครื่องนับก้าวได้มากกว่าหรือน้อยกว่าจำนวนที่นับได้จริง ให้หาตำแหน่งการติดเครื่องใหม่ จนกว่าจะได้จำนวนก้าวที่แม่นยำ โดยทดสอบเครื่องอย่างน้อย 3 รอบ
3. ทางเดินในการทดสอบควรเป็นทางราบดังรูป ไม่มีสิ่งกีดขวาง มีระยะทางอย่างน้อย 20 ก้าวไปและกลับ ด้วยความเร็วที่ใช้เดินปกติ และจะต้องทดสอบที่บ้านระหว่างโครงการในทุกต้นสัปดาห์ (ดังภาพที่ 3.5-3.6)



ภาพที่ 3.5 แสดงการใส่เครื่องนับจำนวนก้าวเพื่อการทดสอบความเที่ยงของเครื่อง



ภาพที่ 3.6 แสดงการใส่เครื่องนับจำนวนก้าวเพื่อการทดสอบความเที่ยงของเครื่อง

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ติดต่อผู้ป่วยเบาหวาน และคัดกรองเข้าตามเกณฑ์คัดเลือก โดยดูจากผลการตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิต และประวัติผู้ป่วย สอบถามผู้ป่วยถึงระดับกิจกรรมทางกาย
2. อธิบายวัตถุประสงค์ของการวิจัย และประโยชน์ที่จะได้รับจากการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย ให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนทราบโดยละเอียด
3. ลงนามการยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

4. อาสาสมัครทุกคนจะได้เครื่องนับก้าว พร้อมทั้งอธิบายวิธีการใช้ และข้อห้ามอย่างละเอียด

<u>สัปดาห์</u>	<u>รวบรวมข้อมูล</u>
ก่อนเข้าโครงการ	ข้อมูลพื้นฐาน เช่น ความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด ปริมาณไมโครอัลบูมินในปัสสาวะ น้ำหนักตัว HbA1c และจำนวนก้าวเดินก่อนเข้าโครงการ 1 สัปดาห์เพื่อใช้เป็นค่าปกติก่อนเข้าร่วมโครงการ ด้วยวิธีการบันทึกลงในแบบบันทึกประจำสัปดาห์
สัปดาห์ที่ 1 – 4	ผู้เข้าร่วมโครงการส่งข้อมูลในแบบบันทึกจำนวนก้าวให้ผู้วิจัย ใช้วิธีการโทรศัพท์ หรือส่งด้วยตัวเองที่โรงพยาบาล
สัปดาห์ที่ 5 – 8	ส่งข้อมูลจำนวนก้าวเดินในสัปดาห์ที่ 8
สัปดาห์ที่ 9 – 12	ส่งข้อมูลจำนวนก้าวเดินในวันนัดตรวจวัดและบันทึกค่า ระดับน้ำตาลในเลือด Hb1Ac ค่า ไมโครอัลบูมินยูเรียหน้าหนัก ความดันโลหิต ภายในสัปดาห์ที่ 12
ผู้วิจัยนำข้อมูลที่รวบรวมได้มาวิเคราะห์ผล	

วิธีดำเนินการวิจัย

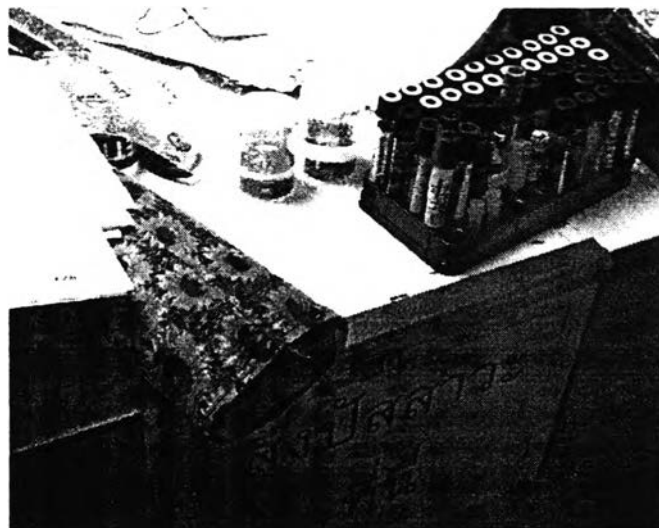
1. ผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติว่ามีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียโดยการวินิจฉัยโดยแพทย์ ซึ่งสืบค้นจากแฟ้มเวชระเบียน และมีลักษณะตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้า จะถูกเชิญเข้าสัมภาษณ์เพื่อร่วมโครงการวิจัย
2. ผู้ป่วยจะถูกสัมภาษณ์จากผู้ทำวิจัยในห้องวิจัย หรือทางโทรศัพท์เพื่อเชิญชวนและแนะนำเข้าร่วมโครงการวิจัย (รูปที่ 3.7)
3. ผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมโครงการจะถูกแนะนำวิธีวิจัย ผู้วิจัยจะแยกผู้ป่วยเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมด้วยความสมัครใจของผู้ป่วยแต่ละคน
4. นัดหมายผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ฯ เพื่อตรวจวัดระดับไมโครอัลบูมินูเรีย และชี้แจงข้อปฏิบัติในการเข้าร่วมโครงการ ผู้ป่วยกลุ่มทดลองจะถูกร้องขอให้เพิ่มกิจกรรมทางกายด้วยการเดินตามโปรแกรมการเดินที่กำหนดให้ (ภาคผนวก)

5. ตรวจระดับไมโครอัลบูมินูเรีย ระดับน้ำตาลในเลือด Hb1Ac ความดันโลหิต น้ำหนักตัว ซึ่งใช้เป็นค่า Baseline และแนะนำผู้ป่วยถึงการใช้เครื่องนับก้าว ทดสอบเครื่อง และการกรอกข้อมูลในแบบกรอกข้อมูลประจำตัว (ภาคผนวก)



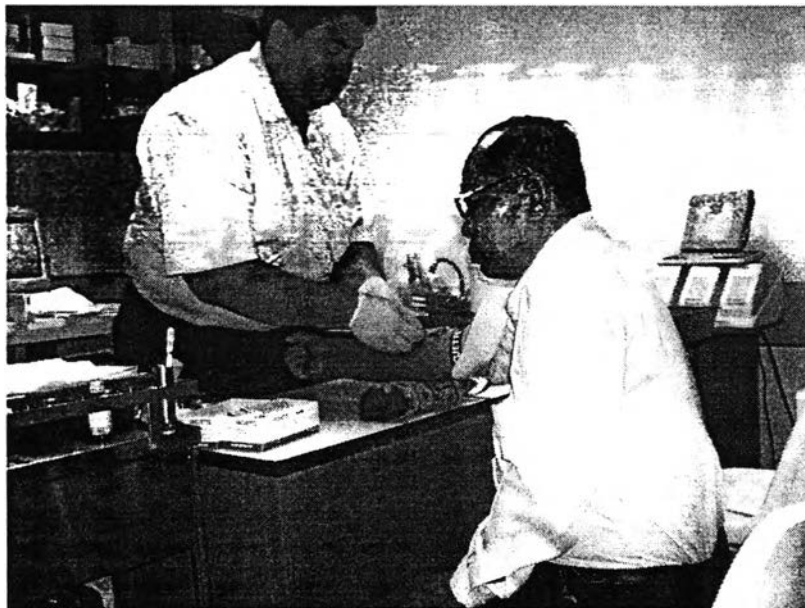
ภาพที่ 3.7 แสดงการสัมภาษณ์และแนะนำผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ

5.1 การตรวจภาวะไมโครอัลบูมินูเรียตรวจวิธี Immunoturbidimetric ด้วยเครื่อง COBAS INTEGRA 400 (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, USA.) แบบ Spot Urine งดออกกำลังกายอย่างหนัก 48 ชั่วโมง งดแอลกอฮอล์ กาแฟ 24 ชั่วโมง ผู้เข้าร่วมวิจัย นุ่งรทมาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ๙ ตอนเช้า ก่อน 09.00 น. เก็บปัสสาวะ 200 มิลลิลิตร ซึ่งเป็นปัสสาวะครั้งแรกของวัน แล้วนำไปตรวจหาระดับไมโครอัลบูมินูเรีย



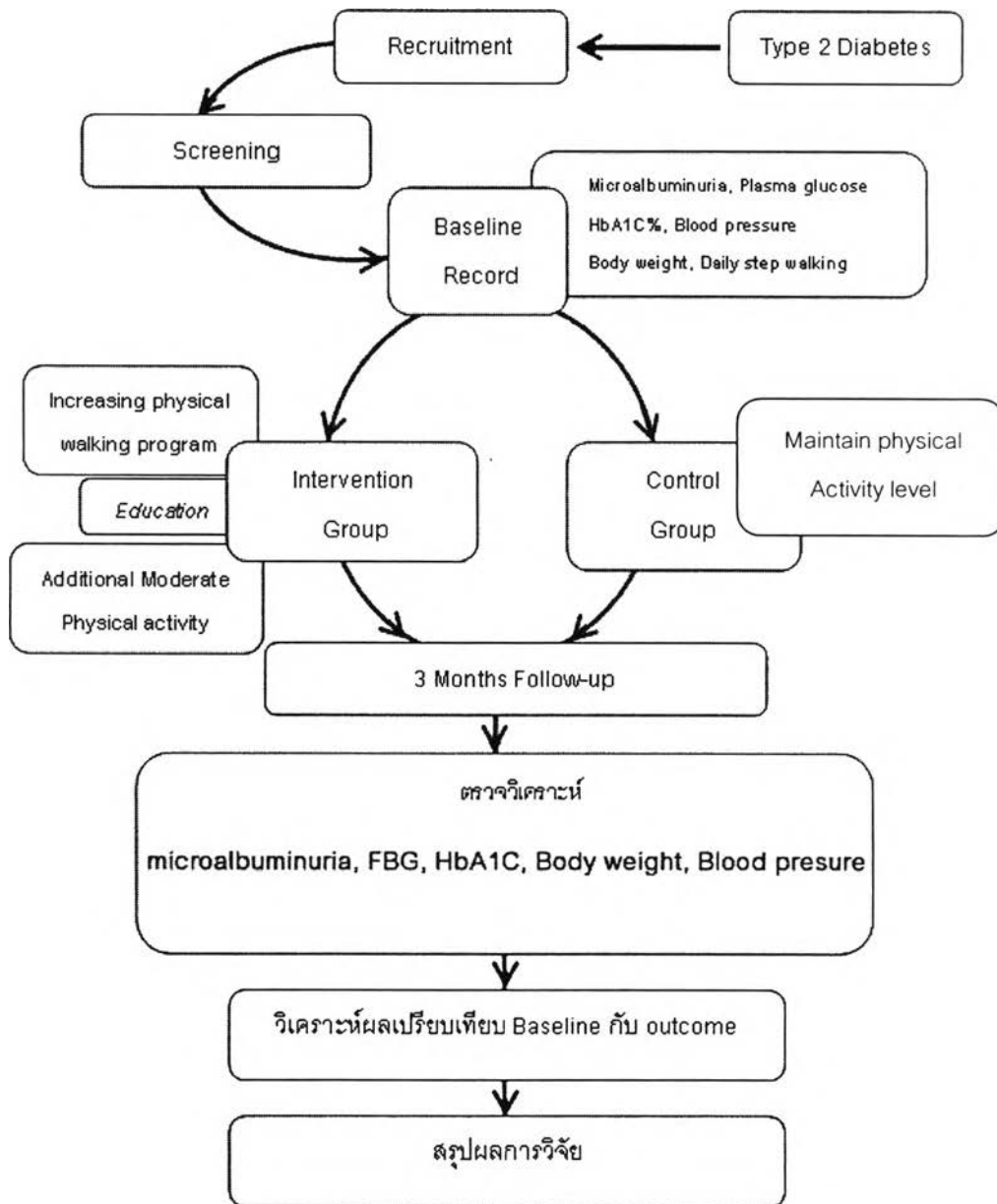
ภาพที่ 3. 8 แสดงปัสสาวะและเลือดเพื่อส่งตรวจ

- 5.2 การตรวจระดับน้ำตาลในเลือด ขณะอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เจาะเลือดและตรวจโดยเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ฯ (รูปที่ 3.8 – 3.9)
- 5.3 การตรวจ Hb1Ac ตรวจโดยเจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการคลินิก เบาหวานและต่อมไร้ท่อของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ ด้วยวิธี immunoassay ด้วยเครื่อง COBAS INTEGRA Analyzer (Roche, USA.)
- 5.4 การวัดความดันโลหิต ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการตรวจวัดความดันโลหิต ก่อนเข้าพบแพทย์ทุกครั้ง และบันทึกผลลงในเวชระเบียนโดยพยาบาลวิชาชีพ ประจำตึก ภปร. ชั้น 3 คลินิกโรคเบาหวาน
- 5.5 การชั่งน้ำหนัก ผู้ป่วยทุกคนได้รับการชั่งน้ำหนักด้วยเครื่องชั่งน้ำหนักของ ตึก ภปร. ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ คลินิกโรคเบาหวานและต่อมไร้ท่อใน ตอนเช้าเวลาก่อน 8.00 น. บันทึกลงในเวชระเบียนโดยพยาบาลวิชาชีพ
6. นัดผู้ป่วยส่งข้อมูลการก้าวเดินในแบบกรอกข้อมูล
 7. ผู้เข้าร่วมโครงการส่งข้อมูลในแบบบันทึกจำนวนก้าวให้ผู้วิจัย ใช้วิธีการโทรศัพท์ หรือ ส่งด้วยตัวเองที่โรงพยาบาล
 8. ในสัปดาห์สุดท้ายผู้ป่วยรับการตรวจปริมาณไมโครอัลบูมินในปัสสาวะ ระดับ น้ำตาลในเลือด Hb1Ac ค่า ไมโครอัลบูมินยูเรีย ความดันโลหิต น้ำหนักตัวอีกครั้ง
 9. สัมภาษณ์ผู้ป่วยและสรุปผลให้ผู้ป่วยรับทราบผลการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ



ภาพที่ 3.9 แสดงการเจาะเลือดเพื่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขั้นตอนการวิจัย



การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

เมื่อเก็บรวบรวมข้อมูลเรียบร้อยแล้ว ผู้วิจัยได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องและความสมบูรณ์ของข้อมูลในเบื้องต้น แสดงผลด้วยค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation, SD) บันทึกข้อมูลลงคอมพิวเตอร์ เพื่อทำการวิเคราะห์ผลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for window version 11.5 โดยวิเคราะห์ข้อมูลดังนี้

- เปรียบเทียบระดับน้ำตาลในเลือด, HbA_{1c}, ความดันโลหิต, น้ำหนัก, จำนวนก้าวต่อวันและสัปดาห์ ระหว่างก่อนและหลังร่วมโครงการวิจัย โดยใช้สถิติ paired t-test ที่ระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ($p < 0.05$)

- ใช้สถิติ Fisher's exact test ทดสอบความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของอัลบูมินในปัสสาวะดีขึ้น คือผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ (ทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองที่ได้รับยา ACEI ร่วมกับการเพิ่มกิจกรรมการเดิน) มีความเข้มข้นของอัลบูมินในปัสสาวะลดลงมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับก่อนเข้าร่วมโครงการ ซึ่งการกำหนดเกณฑ์นี้ได้มาจากการศึกษาของ Tutuncu และคณะ (2001) พบว่าในการใช้ยา ACEI เพียงอย่างเดียว ในระยะเวลา 12 สัปดาห์ ลดความเข้มข้นของอัลบูมินในปัสสาวะร้อยละ 24 ในขณะที่การฝึกออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว 12 สัปดาห์ ลดความเข้มข้นของอัลบูมินในปัสสาวะร้อยละ 20 ดังนั้นคาดหวังผลการรักษาร่วมระหว่างการเพิ่มกิจกรรมทางกายและการใช้ยา ACEI สามารถลดความเข้มข้นของอัลบูมินในปัสสาวะอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับ baseline

การเปรียบเทียบข้อมูลเดียวกันทดสอบการกระจายของข้อมูล ถ้าเป็นโค้งปกติ (normal distribution) วิเคราะห์ข้อมูลด้วย paired t-test ถ้าทดสอบการกระจายของข้อมูลเป็นโค้งไม่ปกติ (non-normal distribution) วิเคราะห์ข้อมูลด้วย Wilcoxon Signed-Ranks test

การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่ม ทดสอบการกระจายของข้อมูลถ้าเป็นโค้งปกติ (normal distribution) วิเคราะห์ข้อมูลด้วย unpaired t-test ถ้าทดสอบการกระจายของข้อมูลเป็นโค้งไม่ปกติ (non-normal distribution) วิเคราะห์ข้อมูลด้วย Mann-Whitney test