

บทที่ 3

วิธีดำเนินการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกรายที่เริ่มรับเคมีบำบัดสูตร FAC ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2548 จนถึง 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2551

วิธีดำเนินการศึกษา

ขั้นตอนการดำเนินการศึกษาประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก ดังนี้

- | | |
|--------------|---|
| ขั้นตอนที่ 1 | การเตรียมการก่อนดำเนินการศึกษา |
| ขั้นตอนที่ 2 | การรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ใช้เคมีบำบัดสูตร FAC |
| ขั้นตอนที่ 3 | การวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการศึกษา |

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการศึกษา

การเตรียมการก่อนดำเนินการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำจากการได้รับเคมีบำบัดสูตร FAC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร FAC ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ มีขั้นตอนการดำเนินงานดังต่อไปนี้

1.1 ทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมเอกสารที่เกี่ยวข้อง

ทบทวนเอกสาร งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยศึกษาข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม เคมีบำบัดสูตร FAC การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำจากตำรา เอกสาร และวารสารทางวิชาการ ทั้งที่เป็นการศึกษาในประเทศและต่างประเทศ

1.2 การคัดเลือกประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

1.2.1 ประชากรในการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น

โรคมะเร็งเต้านมและได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร FAC ณ งานบริการผู้ป่วยนอก แผนกศัลยกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

1.2.2 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีประวัติเริ่มรับเคมีบำบัดสูตร FAC ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2548 จนถึงสิ้นสุดการรักษา ณ งานบริการผู้ป่วยนอกแผนกศัลยกรรมโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โดยสาเหตุที่เริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 เนื่องจากเคมีบำบัดสูตร FAC เริ่มมีใช้ในโรงพยาบาลนครพิงค์ในช่วงเดือนดังกล่าว

1.2.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria) คือ

- ก. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงอายุไม่ต่ำกว่า 18 ปี
- ข. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อยู่ในระยะเริ่มแรก (stage I, II, IIIa)
- ค. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้เคมีบำบัดแบบ adjuvant therapy

1.2.4 เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) คือ

- ก. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจวัดระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดระหว่างการรักษา
- ข. ผู้ป่วยไม่สามารถมารับการรักษาต่อเนื่อง เช่น ไม่มาตามนัดย้ายสถานพยาบาลเสียชีวิต
- ค. ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำ เช่น ไดโฟโรน ซัลฟา เฟนิลบิวตาโซน (Morrison, 2001)
- ง. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำ เช่น Graves' disease (Morrison, 2001)
- จ. ผู้ป่วยที่ได้รับยากกระตุ้นเม็ดเลือดขาวเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำ เช่น G-CSF
- ฉ. ผู้ป่วยอยู่ระหว่างการรับรังสีบำบัด
- ช. ผู้ป่วยอยู่ระหว่างการรักษาเคมีบำบัดด้วยวิธี neoadjuvant therapy

1.2.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ทั้งหมดที่เริ่มรับเคมีบำบัดสูตร FAC ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2548 ถึงวันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2551 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในการศึกษาทั้งหมดจำนวน 255 ราย โดยมีการคำนวณกลุ่มตัวอย่างดังนี้ (Schkesselman, 1974; สัจवाल รักษ์เผ่า, 2539)

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2} \sqrt{p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

โดยที่

n	=	จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม
p_1	=	สัดส่วนหรืออุบัติการณ์ของผู้ที่คาดว่าจะมีปัจจัยเสี่ยง (ค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัดน้อยกว่า 3,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ในประชากรที่เกิดภาวะนิวโทรฟิวต่ำ (Wolff และคณะ, 2005)
p_2	=	สัดส่วนหรืออุบัติการณ์ของผู้ที่คาดว่าจะมีปัจจัยเสี่ยง (ค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัดมากกว่า 3,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ในประชากรที่เกิดภาวะนิวโทรฟิวต่ำ (Wolff และคณะ, 2005)
p	=	$(p_1 + p_2)/2$
$Z_{\alpha/2}$	=	1.96 (ระดับนัยสำคัญ 0.05 ทดสอบสองทาง)
Z_{β}	=	0.84 (อำนาจในการทดสอบร้อยละ 80)

จากการแทนค่าในสูตรดังกล่าวข้างต้นโดยนำข้อมูลปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อค่านิวโทรฟิวต่ำ เช่น อายุ ค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัด ค่า BSA ก่อนรับเคมีบำบัดและ BMI ก่อนรับเคมีบำบัดโดยอ้างอิงข้อมูลดังกล่าวจากการศึกษาของ Wolff และคณะ (2005) เพื่อคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งจากการแทนค่าปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวพบว่าค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัดให้ขนาดกลุ่มตัวอย่างจากการคำนวณจำนวนมากที่สุด จึงเลือกจำนวนขนาดตัวอย่างจากปัจจัยนี้ โดยสามารถแสดงการคำนวณได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{OR} &= 1.19 \\ p_1 &= 0.41 \\ p_2 &= 0.30 \\ p &= (0.41 + 0.30)/2 = 0.36 \end{aligned}$$

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{0.36(1-0.36)} + 0.84 \sqrt{0.41(1-0.41) + 0.3(1-0.3)}]^2}{(0.41 - 0.30)^2}$$

$$n = 123 \text{ คนต่อกลุ่ม}$$

1.3 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจากเวชระเบียนผู้ป่วย รายละเอียดแสดงในภาคผนวก ก ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

1.3.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ได้แก่

- ก. อายุ โดยนับอายุบริบูรณ์ของผู้ป่วยในวันที่เริ่มรับยา FAC
- ข. น้ำหนัก ส่วนสูง ค่า BSA และค่า BMI ก่อนรับยา FAC รอบที่ 1
- ค. ค่า ANC ก่อนรับยา FAC รอบที่ 1
- ง. ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับเคมีบำบัด โรคร่วม และยาที่ใช้ร่วม

1.3.2 ข้อมูลการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในแต่ละรอบของการรับยา โดยคำนวณค่า ANC ก่อนการรับเคมีบำบัดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 จากสูตร $ANC = \text{total WBC count} \times (\% \text{neutrophils} + \% \text{bands})$

ขั้นตอนที่ 2 การรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ใช้เคมีบำบัดสูตร FAC

2.1 ค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีประวัติเริ่มรับเคมีบำบัดสูตร FAC ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2551

2.2 บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลนครพิงค์ (ภาคผนวก ข) ดังรายละเอียดที่ได้กล่าวมาแล้วในหัวข้อเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

2.3 ตัวแปรในการศึกษา ประกอบด้วย

- ก. ตัวแปรอิสระ คือ อายุ ค่า BMI ก่อนรับเคมีบำบัด FAC ค่า BSA ก่อนรับเคมีบำบัด FAC และค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัด FAC ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
- ข. ตัวแปรตามในการศึกษานี้ คือ การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังรับเคมีบำบัดสูตร FAC รอบแรก

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลดังต่อไปนี้

3.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิเคราะห์ด้วยสถิติพรรณนา (descriptive statistics) โดยพิจารณาค่าเฉลี่ยและความถี่ของข้อมูลต่อไปนี้

3.1.1 อายุ

3.1.2 ค่า BMI ก่อนรับเคมีบำบัดสูตร FAC

3.1.3 ค่า BSA ก่อนรับเคมีบำบัดสูตร FAC

3.1.4 ค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัดสูตร FAC

3.2 ลักษณะการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ วิเคราะห์ด้วยสถิติพรรณนา (descriptive statistics) โดยพิจารณาค่าร้อยละของข้อมูลต่อไปนี้

3.2.1 ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ตาม World Health Organization (WHO) และ National Cancer Institute (NCI)

3.2.2 ผลกระทบของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำต่อการรักษา

3.3 การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ แบ่งการวิเคราะห์ออกได้ดังนี้

3.3.1 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำคำนวณเป็นร้อยละ

3.3.2 การศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ด้วยการทดสอบไคสแควร์ (Chi-square test) กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

3.3.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ วิเคราะห์โดยการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) ซึ่งเป็นวิธีการทำนายอิทธิพลของตัวแปรอิสระหนึ่งตัวหรือหลายๆ ตัว ต่อตัวแปรตาม โดยสร้างสมการความถดถอยโลจิสติก เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ โดยกำหนดความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 โดยใช้โปรแกรม SPSS for window version 16.0 EV ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของตัวแปรและการเปรียบเทียบข้อมูลต่างๆ

3.4 การจัดการกับตัวแปรดังรายละเอียดต่อไปนี้

ตัวแปรที่ศึกษาเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variable) ได้แก่ อายุ ค่า BMI ค่า BSA และค่า ANC โดยแบ่งเป็นกลุ่มดังรายละเอียดต่อไปนี้

3.4.1 อายุ โดยจัดกลุ่มช่วงอายุ 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี และกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี โดยช่วงอายุในการศึกษาครั้งนี้แบ่งตามเกณฑ์ของผู้สูงอายุของประเทศไทย

3.4.2 ค่า BMI ทำการจัดกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม คือ 1. ผู้ป่วยมะเร็งที่มี BMI น้อยกว่าหรือเท่ากับ 18.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร 2. กลุ่มที่มีค่า BMI ที่ 18.6-22.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และ 3. กลุ่มที่มี BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โดยค่า BMI ในการศึกษานี้แบ่งตามเกณฑ์ของกลุ่มศึกษาเรื่องอ้วนของภาคพื้นแปซิฟิกตะวันตกขององค์การอนามัยโลก

3.4.3 ค่า BSA จัดกลุ่มตัวอย่างได้ 2 กลุ่ม คือ 1. ผู้ป่วยที่มี BSA ก่อนรับเคมีบำบัดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ตารางเมตร และ 2. ผู้ป่วยที่มี BSA ก่อนรับเคมีบำบัดมากกว่า 1.5 ตารางเมตร โดยค่า BSA ในการศึกษานี้แบ่งตามเกณฑ์ของการรับเคมีบำบัดของกลุ่มศึกษา ANC (Awareness Neutrophil Count Study Group)

3.4.4 ค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัดแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่มีค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และผู้ป่วยที่มีค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัดมากกว่า 3,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยการเลือกค่า ANC ต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำที่ 3,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สำหรับการวิเคราะห์ในการศึกษานี้อ้างอิงตามการศึกษาของ Wolff และคณะ (2005) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนเนื้อ (solid tumor) ที่ได้รับเคมีบำบัดหลายชนิด ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า ANC ก่อนรับเคมีบำบัดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มีค่า ANC ก่อนการรับเคมีบำบัดมากกว่า 3,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เป็น 1.37 เท่า (95% CI = 1.14-1.89)

การศึกษานี้วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำโดยวิเคราะห์ทีละปัจจัย (univariate) และวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำโดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (multivariate) โดยผลที่ได้จากการวิเคราะห์ คือ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำและค่าความเสี่ยง (odd ratio, OR) ต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำ ซึ่งการวิเคราะห์ univariate จะหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำ โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ค่าที่ได้จากการวิเคราะห์ univariate คือ crude OR

ส่วนการวิเคราะห์ multivariate จะนำปัจจัยต่างๆ ข้างต้น มาหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิตต่ำ โดยค่าที่ได้จากการวิเคราะห์ multivariate คือ adjusted OR และการศึกษานี้ได้กำหนดความผิดพลาดที่ยอมรับได้ (type I error) ที่ 0.05