

บทที่ 3

วิธีดำเนินการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาอัตราการเกิดและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF มีแผนดำเนินการ ขอบเขตและวิธีวิจัย ดังนี้

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective study) จากเวชระเบียนของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ที่ประกอบด้วย TDF ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 30 มิถุนายน 2553 ณ คลินิกโรคติดเชื้อ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โดยข้อมูลของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์แต่ละรายจะได้รับการติดตามจนกระทั่งถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2554 หรือเมื่อเกิดภาวะความผิดปกติของไต หรือถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา (censors)

3.2 การคัดเลือกประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรในการศึกษา คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไปซึ่งได้รับการรักษาด้วยสูตรยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไปซึ่งมีประวัติได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF ณ คลินิกโรคติดเชื้อ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 30 มิถุนายน 2553

การคัดเลือกผู้ป่วย

การศึกษานี้ได้ทำการคัดเลือกผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF ที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีและได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1. มีอายุ 20 ปีขึ้นไป
2. มีผลตรวจครีเอตินินในเลือดภายใน 1 ปีก่อนได้รับการรักษา
3. มีการติดตามระดับครีเอตินินในเลือดอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง
4. ได้รับการรักษา ณ คลินิกโรคติดเชื้อ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 30 มิถุนายน 2553

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ได้ทำการคำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตรสำหรับการคำนวณกลุ่มตัวอย่างกลุ่มเดียวเพื่อหาค่าสัดส่วนในประชากร ดังต่อไปนี้

$$N = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2} \text{ เมื่อ}$$

Z_{α} = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับ type I error ที่ $\alpha = 0.05$

P = ค่าสัดส่วนของลักษณะที่ต้องการศึกษา

Q = 1-P

d = ค่าความคลาดเคลื่อนจากการเลือกกลุ่มตัวอย่าง

คำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยอ้างอิงข้อมูลอัตราการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF จากการศึกษาของ Maddedu และคณะ¹⁶ ซึ่งทำการศึกษาเพื่อประเมินความชุกและอุบัติการณ์ การเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 354 ราย พบอัตราการเกิดความผิดปกติของไตเท่ากับ 1.6 ต่อ 100 คน-ปี ($P = 0.02$) จากข้อมูลดังกล่าวสามารถคำนวณกลุ่มตัวอย่างได้ดังนี้

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$P = 0.02$$

$$Q = 1 - 0.02 = 0.98$$

$$d = 0.01$$

$$N = \frac{1.96^2 \times 0.02 \times 0.98}{0.01^2}$$

$$= 753 \text{ ราย}$$

จากการคำนวณพบว่าต้องการผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF ในการศึกษาครั้งนี้อย่างน้อย 753 ราย

3.3 วิธีการดำเนินการศึกษา

ขั้นตอนการดำเนินการศึกษาประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก คือ

- ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการศึกษา
- ขั้นตอนที่ 2 ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์
- ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการศึกษา

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา

ในการดำเนินการศึกษาอัตราการเกิดและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF ณ คลินิกโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ ได้มีการทบทวนวรรณกรรมในเรื่องโรคเอดส์ ยาต้านเอชไอวี การเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ อุบัติการณ์ อัตราการเกิดและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์

2. ยื่นแบบเสนอเพื่อขออนุญาตทำการศึกษาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

3. การวางแผนและเตรียมการในการเก็บข้อมูล

การเก็บข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ผู้ทำการศึกษาได้วางแผนและเตรียมการดังนี้

3.1 ศึกษากระบวนการเก็บข้อมูลผู้ป่วยนอก จากฐานข้อมูลเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ เพื่อให้ได้ข้อมูลของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ครบถ้วน ถูกต้อง

และสอดคล้องกัน ทั้งในส่วนของประวัติการเจ็บป่วย การใช้ยา และผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ

3.2 ศึกษาข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ แล้วนำมาพัฒนาเป็นแบบเก็บข้อมูลเพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF

3.3 ผู้ศึกษาค้นหารายชื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF โดยขอความร่วมมือจากเภสัชกรประจำห้องยาผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลนครพิงค์ ในการคัดเลือกเฉพาะผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 30 มิถุนายน 2553 เพื่อนำรายชื่อผู้ติดเชื้อดังกล่าวไปค้นหาข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์

4. เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ แบบเก็บข้อมูลที่พัฒนาขึ้นเพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย TDF (ดังแสดงรายละเอียดในภาคผนวก ง) โดยแบบเก็บข้อมูลนี้ประกอบด้วยข้อมูล 3 ส่วน ต่อไปนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ประกอบด้วย

- เพศ
- วันเดือนปีเกิดและอายุ
- น้ำหนัก ส่วนสูง และค่าดัชนีมวลกาย (BMI)
- โรคประจำตัวหรือโรคร่วม เช่น ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน เป็นต้น
- ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ประกอบด้วย

- ประวัติการใช้ยาต้านเอชไอวี
- ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ได้รับ TDF จนถึงวันสิ้นสุดการศึกษา โดยคำนวณระยะเวลาเป็นวัน
- ข้อมูลยาที่ใช้ร่วมซึ่งมีผลต่อการทำงานของไต

ส่วนที่ 3 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

- ระดับซีดี 4 และ ปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด
- ระดับ urine ในเลือด (BUN), ระดับครีอะตินินในเลือด และอิเล็กโทรไลต์

ขั้นตอนที่ 2 ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์

1. คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ และสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย
2. บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ โดยข้อมูลดังกล่าวได้มาจากแหล่งข้อมูล คือแฟ้มประวัติรักษาหรือบัตรตรวจโรคผู้ป่วยนอก (OPD card) และฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลนครพิงค์

ข้อมูลผู้ป่วยจะไม่ระบุชื่อ-สกุล เลขที่บัตรประจำตัวผู้ป่วย (Hospital number: HN) หรือข้อมูลที่จะสามารถอ้างอิงถึงตัวผู้ป่วยได้ ข้อมูลจะถูกเก็บในรูปแบบเอกสารและข้อมูลในแผ่นซีดี และเก็บไว้ในแฟ้มเก็บข้อมูล ซึ่งจะถูกรวบรวมในตู้เอกสาร ปิดด้วยกุญแจแน่นหนา และเก็บกุญแจไว้กับผู้วิจัยเพียงผู้เดียว ส่วนการบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ซึ่งจะนำไปใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาก็จะมีการตั้งรหัสเพื่อเข้าถึงข้อมูลนั้น และผู้วิจัยเป็นผู้ทราบรหัสนั้นเพียงผู้เดียวเช่นกัน

ข้อมูลเหล่านี้จะถูกเก็บไว้เป็นระยะเวลา 3 ปีและจะทำการทำลายข้อมูลเหล่านี้โดยแบบเก็บจะถูกทำลายด้วยเครื่องทำลายเอกสาร ส่วนข้อมูลในคอมพิวเตอร์จะถูกลบจากคอมพิวเตอร์ทั้งหมด

3. นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์การเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ที่ประกอบด้วย TDF

ขั้นตอนที่ 3 วิเคราะห์ข้อมูล อภิปราย และสรุปผลการศึกษา

การศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลดังต่อไปนี้

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติพรรณนา (descriptive statistics) โดยพิจารณาค่าเฉลี่ย ความถี่หรือร้อยละ
2. การเกิดความผิดปกติของไต วิเคราะห์ข้อมูลในส่วนต่างๆ ดังต่อไปนี้

2.1 อุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไต

เนื่องจากการศึกษานี้มีการเข้าออกของกลุ่มตัวอย่างตลอดเวลา และช่วงเวลาที่กลุ่มตัวอย่างแต่ละคนเข้าร่วมการศึกษาก็ไม่เท่ากัน ดังนั้นการหาอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตจึงคำนวณโดยการหาอัตราการเกิดความผิดปกติของไต (incidence density)⁸⁷ ซึ่งนำระยะเวลาของการเสี่ยงต่อการเกิดโรค (person-time at risk) ของทุกๆ คนที่อยู่ในการศึกษามาเป็นฐานในการคำนวณ

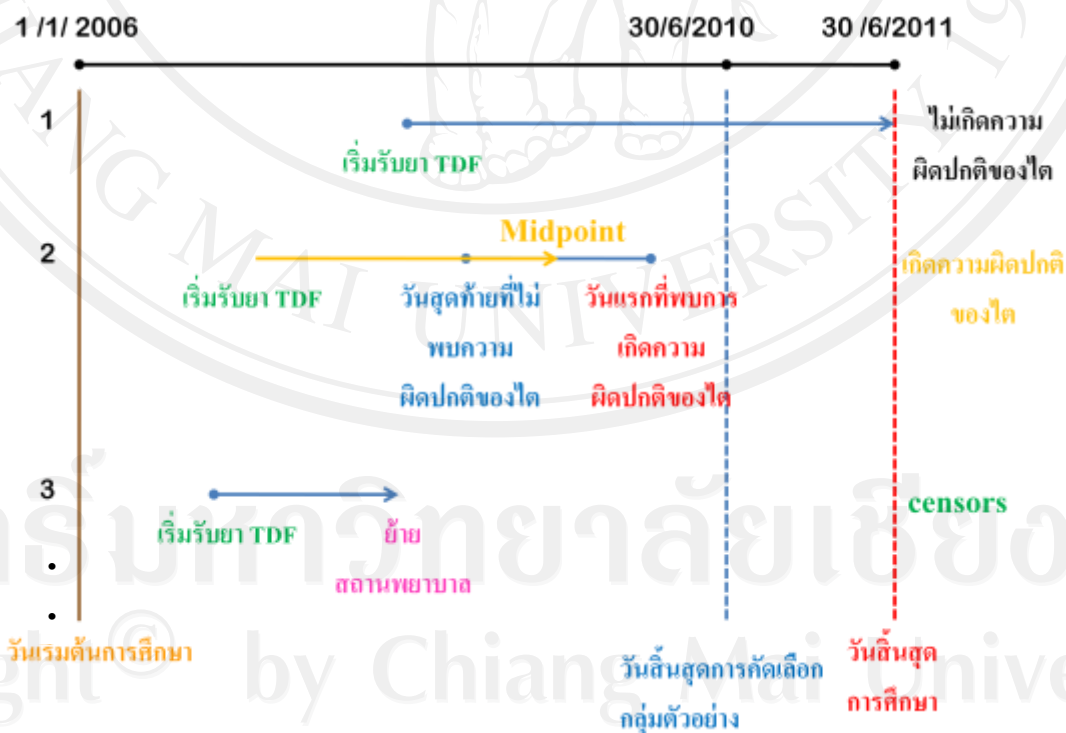
จำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่เกิดความผิดปกติของไต
จากการใช้ยา Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)

$$\text{อัตราการเกิดความผิดปกติของไต} = \frac{\text{จำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่เกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)}}{\text{person-time}}$$

โดย person-time คือ ผลรวมของระยะเวลาที่อยู่ในการศึกษาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ (คน-เดือน)

การสิ้นสุดการศึกษาในผู้ป่วยแต่ละรายเกิดขึ้นเมื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เกิด
ความผิดปกติของไต (มีระดับ creatinine clearance ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 จากระดับเริ่มต้น)
หรือ ติดตามจนกระทั่งถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2554 แล้วไม่เกิดความผิดปกติของไต หรือ censors
ได้แก่ ขาดการติดต่อตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป มีการย้ายการให้บริการไปยังสถานพยาบาลอื่น หรือ
เปลี่ยนสูตรยาหรือเสียชีวิตเนื่องจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากการเกิดความผิดปกติของไต

การคำนวณระยะเวลาการได้รับยา TDF ของผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในรูปที่ 3-1



รูป 3-1 การคำนวณระยะเวลาการได้รับยา TDF ในผู้ป่วยแต่ละราย

ตัวอย่างผู้ติดเชื้อรายที่ 1 : ไม่เกิดความผิดปกติของไต	ระยะเวลาการได้รับ TDF จำนวนตั้งแต่วันที่เริ่มรับยา TDF จนกระทั่งถึงวันสิ้นสุดการศึกษา คือ วันที่ 30 มิถุนายน 2554
ตัวอย่างผู้ติดเชื้อรายที่ 2 : เกิดความผิดปกติของไต	ระยะเวลาการได้รับ TDF จำนวนตั้งแต่วันที่เริ่มรับยา TDF จนกระทั่งถึงระยะเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติของไต ซึ่งระยะเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติของไต จำนวนจากระยะเวลาดังกล่าว (midpoint) ระหว่างระยะเวลาการติดตามครั้งสุดท้ายที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของไตกับระยะเวลาการติดตามที่ตรวจพบความผิดปกติของไต ⁸⁸
ตัวอย่างผู้ติดเชื้อรายที่ 3 : Censors (ย้ายการใช้บริการ ไปยังสถานพยาบาลอื่น)	ระยะเวลาการได้รับ TDF จำนวนตั้งแต่วันที่เริ่มรับยา TDF จนกระทั่งถึงวันที่ย้ายสถานพยาบาล (censors)

2.2 ระยะปลอดเหตุการณ์ในการเกิดความผิดปกติของไต วิเคราะห์โดยวิธี Kaplan-Meier โดยระยะปลอดเหตุการณ์ในการศึกษานี้ คือ ระยะเวลา (วัน) ที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เริ่มรับยา TDF จนกระทั่งถึงระยะเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติของไต ซึ่งระยะเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติของไต จำนวนจากระยะเวลาดังกล่าว (midpoint) ระหว่างระยะเวลาการติดตามครั้งสุดท้ายที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของไตกับระยะเวลาการติดตามที่ตรวจพบความผิดปกติของไต⁸⁸

2.3 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ต่อการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยา TDF โดยใช้สถิติ cox proportional hazards model โดยตัวแปรที่ใช้ในการวิเคราะห์ ได้แก่

2.3.1 ตัวแปรที่ศึกษาเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variable) ได้แก่ เพศ ประวัติการได้รับยาต้านเอชไอวี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส การได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของไตร่วมกับ TDF การมีโรคร่วมอื่นๆ ร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี และการได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI/r ร่วมกับ TDF ตัวแปรเหล่านี้นำมาวิเคราะห์โดยตรง

2.3.2 ตัวแปรที่ศึกษาเป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) ได้แก่ อายุ ระดับ CD4 ก่อนเริ่มยา TDF และระดับ creatinine clearance ก่อนเริ่มยา TDF ซึ่งตัวแปรดังกล่าวมีการจัดกลุ่มดังนี้

2.3.3 อายุ จัดกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ อายุ 20-50 ปี และอายุมากกว่า 50 ปี โดยแบ่งกลุ่มตาม Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS surveillance report 2006¹⁰³ ซึ่งจัดให้กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่มีอายุมากกว่า 50 ปีเป็นกลุ่มผู้สูงอายุ

2.3.4 ระดับ CD4 ก่อนเริ่มยา TDF เนื่องจาก TDF เริ่มมีการใช้ในโรงพยาบาลนครพิงค์ จ.เชียงใหม่ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 จึงจัดกลุ่มระดับ CD4 ตามข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านเอชไอวีในผู้ใหญ่กรณีผู้ติดเชื้อไม่มีอาการหรือความเจ็บป่วยระยะเอดส์ ตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550 โดยจัดกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ CD4 0-200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรและ CD4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

2.3.5 ระดับ creatinine clearance ก่อนเริ่ม TDF แบ่งกลุ่มตามระดับการทำงานของไตและขนาดยา TDF ที่ผู้ติดเชื้อได้รับ ซึ่งจัดกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม คือ

2.3.5.1 ระดับ creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีซึ่งผู้ติดเชื้อต้องได้รับการปรับขนาดยา TDF โดยใช้ขนาด 300 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมงสำหรับผู้ที่มีระดับ creatinine clearance 30-49 มิลลิลิตรต่อนาที และขนาด 300 มิลลิกรัม สัปดาห์ละสองครั้งสำหรับผู้ที่มีระดับ creatinine clearance 15-29 มิลลิลิตรต่อนาที

2.3.5.2 ระดับ creatinine clearance 50-89 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งเป็นกลุ่มที่เริ่มมีการทำงานของไตลดลง^{75,78}

2.3.5.3 ระดับ creatinine clearance ≥ 90 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติ^{75,78}

ตัวแปรต่างๆ เหล่านี้นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (univariable analysis) หลังจากนั้นจึงนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ระดับนัยสำคัญน้อยกว่า 0.05) มาวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF หลังจากได้ควบคุมผลกระทบจากปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลต่อการเกิดความผิดปกติของไต (multivariable analysis) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่า 0.05