

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ขอบเขตและวิธีการวิจัย

ขอบเขตการศึกษา

ขอบเขตเนื้อหา เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก รวมทั้งศึกษาผลทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้เอเวอโรลิมีสในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มี CRAD

ขอบเขตประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มี CRAD และได้รับเอเวอโรลิมีส
กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มี CRAD และได้รับเอเวอโรลิมีสและเข้ารับการตรวจติดตามการรักษาหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ณ หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารนครเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ.2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2552

เกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา

- 1) ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการศึกษา

- 1) ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของยากดภูมิคุ้มกันในสูตรยากดภูมิคุ้มกันระหว่างการติดตามข้อมูล
- 2) ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่เกิดภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างการติดตามข้อมูล โดยผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่เกิดภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลัน คือ ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์และมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่
 - ระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หรือปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลานานกว่า 6 ชั่วโมง
 - การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 48 ชั่วโมง
- 3) ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ได้รับการฟอกไตระหว่างการติดตามข้อมูล

ขอบเขตพื้นที่วิจัย หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

3.2 วิธีการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา แบ่งเป็น 4 ขั้นตอน คือ

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการศึกษา

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการศึกษาและเก็บข้อมูล

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล

ขั้นตอนที่ 4 การสรุปและวิเคราะห์ผลการศึกษา

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการศึกษา

ทบทวนและรวบรวมวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง โดยทำการศึกษาเอกสารตำราและรายงานการวิจัยทั้งในและต่างประเทศครอบคลุมหัวข้อต่าง ๆ เพื่อนำความรู้ที่ได้มาวางแผนการดำเนินงานวิจัย และจัดทำแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่เหมาะสม ยื่นเรื่องต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยรวมทั้งขอความร่วมมือและประสานงานกับเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงาน ณ หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

จากสูตรการคำนวณกลุ่มตัวอย่างของ Wilson และ Reynold, 1982⁶²

$$N = n \times 10$$

N คือ จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด

n คือ จำนวนตัวแปรอิสระ

ตัวแปรอิสระที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 7 ตัวแปร จะได้

$$N = 7 \times 10 = 70 \text{ คน}$$

จากการคำนวณจะได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้อย่างน้อย 70 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1) แบบบันทึกข้อมูล เป็นแบบบันทึกข้อมูล que ผู้ศึกษาสร้างขึ้น

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วย อายุ เพศ น้ำหนัก โรคที่เป็นร่วม

ส่วนที่ 2 ข้อมูลการปลูกถ่ายไต ประวัติการได้รับยาของผู้ป่วย การตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย

- ข้อมูลการปลูกถ่ายไต ได้แก่ สาเหตุของไตวายเรื้อรัง วันที่ปลูกถ่ายไต ประเภทของผู้บริจาคไต ประวัติการเกิดความผิดปกติของไตที่ปลูกถ่าย
- ประวัติการได้รับยาของผู้ป่วย ได้แก่ ประวัติการได้รับยากดภูมิคุ้มกันและยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย
- ผลตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง เช่น ค่าการทำงานของไต ระดับโปรตีนในปัสสาวะ ระดับยากดภูมิคุ้มกันในเลือด ระดับความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด เป็นต้น
- ข้อมูลผลทางคลินิกของเอเวอโรลิมีสอื่น ๆ ได้แก่ อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน การสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่ายและผู้ป่วยเสียชีวิต

ส่วนที่ 3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ประกอบด้วย

- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และการแก้ไขภายหลังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้น
- 2) แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยปลูกถ่ายไตของหน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม
 - 3) ระบบสารสนเทศโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการศึกษาและเก็บข้อมูล

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล

- 1) คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา โดยทบทวนประวัติผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจากแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
- 2) ดำเนินการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มี CRAD และได้รับการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ.2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2552 และติดตามข้อมูลการใช้เอเวอโรลิมีสของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลา 6 เดือน (ช่วงระยะเวลา 5-7 เดือน) จากแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS for window version 16.0 กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ โดยสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลมีดังนี้

- 1) วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยการแจกแจงความถี่ ร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม เช่น เพศ โรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วย สาเหตุของไตวายเรื้อรัง ประเภท

ของผู้บริจาคไต ประสิทธิภาพได้รับยา และหาค่าเฉลี่ยเลขคณิตและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับยา

2) เปรียบเทียบความแตกต่างของค่ากลางระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมัส โดยใช้สถิติทดสอบแมนวิทนียู (Mann-Whitney U test)

3) เปรียบเทียบความแตกต่างของค่ากลางแต่ละช่วงเวลาโดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบ Repeated Measured ANOVA หรือ สถิติเครื่องหมาย-อันดับของวิลคอกซัน (Wilcoxon signed rank test) ตามการแจกแจงของข้อมูล

4) เปรียบเทียบค่าสัดส่วนของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติทดสอบแมคเนมาร์ (McNemar test)

5) การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมัสเป็นหลัก ใช้สถิติการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ (Multiple regression analysis) พิจารณาความสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมัส ได้แก่ ระดับโปรตีนในปัสสาวะ การได้รับยาลดระดับความดันโลหิต ระดับครีเอตินินในซีรัม ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมัส จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไต การติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัส และระดับคลอเรสเตอรอล ที่มีผลต่อตัวแปรตาม คือ ผลการรักษา CRAD โดยใช้ตัวชี้วัดเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมัส

6) ประเมินผลทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวอโรลิมัส โดยเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยและประเมินผลที่ 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมัส ได้แก่ ประเมินผลทางคลินิก วิเคราะห์ความถี่และร้อยละของอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ขั้นตอนที่ 4 การสรุปและวิเคราะห์ผลการศึกษา

นำข้อมูลจากการวิเคราะห์มาสรุปและวิเคราะห์ผลการศึกษา

สัญลักษณ์ในการวิเคราะห์ข้อมูล

กำหนดสัญลักษณ์ที่ใช้ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ ดังนี้

X_1	คือ	ระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมัส
X_2	คือ	การได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมัส
X_3	คือ	ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมัส

X_4	คือ	ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส
X_5	คือ	จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนได้รับเอเวอโรลิมีส
X_6	คือ	การติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัสที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส
X_7	คือ	ระดับคลอเรสเตอรอลที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส
Y	คือ	ผลการรักษา CRAD (ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส)
R	คือ	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์พหุคูณ
R^2	คือ	ค่าสัมประสิทธิ์การพยากรณ์
Adjusted R^2	คือ	ค่าสัมประสิทธิ์การพยากรณ์ที่ปรับแก้แล้ว
Std. Error of the Estimate	คือ	ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานในการพยากรณ์
F	คือ	ค่าสถิติ F ที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐานความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระและตัวแปรตาม
P -value	คือ	ค่าความน่าจะเป็นที่คำนวณได้จากค่าสถิติที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐาน
Y'	คือ	ค่าประมาณหรือค่าทำนายของตัวแปรตามในรูปคะแนนดิบ
Z	คือ	ค่าประมาณหรือค่าทำนายของตัวแปรตามในรูปคะแนนมาตรฐาน
B	คือ	ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยในรูปคะแนนดิบ
Beta	คือ	ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยในรูปคะแนนมาตรฐาน
t	คือ	ค่าสถิติ t ที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐานของค่าคงที่และค่าสัมประสิทธิ์ของตัวแปรอิสระแต่ละตัว

การทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นสมการถดถอยพหุคูณ

ข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์สมการถดถอยแบบพหุคูณ⁷⁵⁻⁷⁹ มีดังนี้

1. ค่าความคลาดเคลื่อนมีค่าเฉลี่ยเท่ากับศูนย์
2. ค่าความคลาดเคลื่อนมีการแจกแจงแบบปกติ (Normal distribution)
3. ค่าความคลาดเคลื่อนที่ i และ j ต้องเป็นอิสระกัน หรือ E_i และ E_j ต้องเป็นอิสระกัน (Autocorrelation)
4. ค่าความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนมีค่าคงที่ (Homoscedasticity)
5. ตัวแปรอิสระต้องเป็นอิสระต่อกันไม่มีความสัมพันธ์กัน (Multicollinearity)

ข้อตกลงเบื้องต้นข้อที่ 1 ค่าความคลาดเคลื่อนมีค่าเฉลี่ยเท่ากับศูนย์

ค่าความคลาดเคลื่อนมีค่าเฉลี่ยเท่ากับศูนย์ เงื่อนไขข้อนี้เป็นจริงเสมอเนื่องจากเมื่อใช้วิธีกำลังสองน้อยที่สุดในการประมาณค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยจะทำให้ e (error) = 0 เสมอ

ข้อตกลงเบื้องต้นข้อที่ 2 ค่าความคลาดเคลื่อนมีการแจกแจงแบบปกติ (Normal distribution)

การทดสอบการแจกแจงของค่าความคลาดเคลื่อน ได้ใช้การทดสอบด้วยค่าทางสถิติที่เรียกว่า Kolmogorov-Smirnov จะยอมรับสมมติฐานหลักเมื่อ Sig. มากกว่าระดับนัยสำคัญ 0.05 โดยมีสมมติฐานการทดสอบ ดังนี้

H_0 : ค่าความคลาดเคลื่อนมีการแจกแจงปกติ

H_1 : ค่าความคลาดเคลื่อนมีการแจกแจงไม่ปกติ

ผลการทดสอบจะพบว่าค่า Sig. เท่ากับ 0.200 ซึ่งมีค่ามากกว่า 0.05 จึงยอมรับ H_0 สรุปว่าค่าความคลาดเคลื่อนมีการแจกแจงปกติ ซึ่งเป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นการวิเคราะห์การถดถอย ดังสรุปในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 ผลการทดสอบการแจกแจงค่าความคลาดเคลื่อน

	Kolmogorov-Smirnov ¹			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Unstandardized Residual	0.087	61	0.200	0.974	61	0.222

หมายเหตุ ¹ Lilliefors Significance Correction

ข้อตกลงเบื้องต้นข้อที่ 3 ค่าความคลาดเคลื่อนที่ i และ j ต้องเป็นอิสระกัน หรือ E_i และ E_j ต้องเป็นอิสระกัน (Autocorrelation)

ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่าง E_i และ E_j โดยใช้ Durbin-Watson ค่าสถิตินี้จะมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 4 สำหรับค่าสถิติที่สรุปได้ว่าไม่เกิด Autocorrelation ควรมีค่าใกล้เคียง 2 จากการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอนได้ค่า Durbin-Watson เท่ากับ 1.628 ซึ่งสรุปได้ว่าค่าความคลาดเคลื่อนเป็นอิสระกันเป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์การถดถอย

ข้อตกลงเบื้องต้นข้อที่ 4 ค่าความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนมีค่าคงที่ (Homoscedasticity)

ทดสอบโดยใช้สถิติของ Breusch and Pagan ผลการทดสอบพบว่า ค่าความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนมีค่าคงที่ เป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์การถดถอย

ข้อตกลงเบื้องต้นข้อที่ 5 ตัวแปรอิสระต้องเป็นอิสระต่อกันไม่มีความสัมพันธ์กัน ไม่เกิดภาวะร่วมเส้นตรงพหุ (Multicollinearity)

สถิติที่ใช้ทดสอบคือ ค่า VIF (Variance Inflation Factors) และค่า Tolerance โดยค่า VIF เป็นค่าที่ใช้วัดตัวแปรอิสระแต่ละตัวซึ่งถูกอธิบายโดยตัวแปรอื่นว่าอยู่ในระดับใด ถ้าค่า VIF มากแสดงว่าตัวแปรอิสระมีความสัมพันธ์กับตัวแปรอื่นมาก ซึ่งค่า VIF ที่มากกว่า 10 ขึ้นไปจะถือว่าอยู่ในระดับที่ทำให้เกิดภาวะร่วมเส้นตรงพหุได้ ส่วนค่า Tolerance เป็นค่าที่ใช้วัดตัวแปรอิสระแต่ละตัวซึ่งถูกอธิบายโดยตัวแปรอิสระอื่นในระดับใดเช่นเดียวกัน โดยค่า Tolerance จะมีค่าอยู่ระหว่าง 0-1 หากค่า Tolerance ของตัวแปรใดมีค่าเข้าใกล้ 0 ก็แสดงว่าตัวแปรอิสระนั้นมีความสัมพันธ์กับตัวแปรอื่น ๆ มาก ดังนั้นค่า Tolerance ของตัวแปรใดมีค่าเข้าใกล้ 1 จะถือว่าดี

ผลการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ X_1 ถึง X_7 พบว่ามีค่า VIF เท่ากับ 1.006, 1.034, 1.000, 1.007, 1.003, 1.001 และ 1.036 ตามลำดับโดยพบว่าไม่มีตัวแปรอิสระใดมีค่า VIF เกิน 10 และพบว่ามีค่า Tolerance เท่ากับ 0.994, 0.967, 1.000, 0.993, 0.997, 0.999 และ 0.966 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีตัวแปรอิสระใดมีค่า Tolerance เข้าใกล้ศูนย์ เพราะฉะนั้นจึงสรุปได้ว่าตัวแปรอิสระเป็นอิสระต่อกันไม่มีความสัมพันธ์กันในระดับสูง ซึ่งเป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์การถดถอย ดังแสดงในตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 ผลการทดสอบความเป็นอิสระของตัวแปรอิสระ

ตัวแปรอิสระ	VIF	Tolerance
X_1	1.006	0.994
X_2	1.034	0.967
X_3	1.000	1.000
X_4	1.007	0.993
X_5	1.003	0.997
X_6	1.001	0.999
X_7	1.036	0.966