

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive study) ในกลุ่มประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บเค้นหน้าอกแบบแปรผัน โดยมุ่งหาความสัมพันธ์ของ

1. ความแปรปรวนของส่วนของควิตี (QT dispersion) กับระดับซีรัมโทรโปนินที (Serum troponin-T)
2. ความแปรปรวนของส่วนของควิตีที่ได้รับการแก้ไขแล้ว (Corrected QT dispersion) กับระดับซีรัมโทรโปนินที (Serum troponin-T)
3. อัตราส่วนความแปรปรวนของส่วนของควิตี (QT dispersion ratio) กับระดับซีรัมโทรโปนินที (Serum troponin-T)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) และประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ประชากรเป้าหมายได้แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บเค้นหน้าอกแบบแปรผันทุกราย ส่วนประชากรตัวอย่างในการศึกษานี้ก็คือผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บเค้นหน้าอกแบบแปรผันทุกรายที่ถูกรับตัวไว้ในหอผู้ป่วยแผนกอายุรศาสตร์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้แก่

- หอผู้ป่วย Coronary Care Unit (CCU)
- หอผู้ป่วย Intermediate Coronary Care Unit (ICCU)
- หอผู้ป่วย Medical-Intensive Care Unit 1 (M-ICU1)
- หอผู้ป่วย Medical-Intensive Care Unit 2 (M-ICU2)
- หอผู้ป่วยวิสัญญีกลาง
- หอผู้ป่วยหลิมซีลันกลาง
- หอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ 2-4
- หอผู้ป่วยพร้อมพันท์ 2-3
- หอผู้ป่วยภปร. 14-15

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยในทุกรายของแผนกอายุรศาสตร์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผัน (Unstable angina) โดยมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ คือ
 - 1) มีอาการเจ็บแน่นหน้าอก (Angina pectoris) ขณะพัก หรือออกแรงเพียงเล็กน้อย โดยมักจะมีระยะเวลาสั้นอย่างน้อย 20 นาที
 - 2) มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกอย่างรุนแรง (Severe) โดยที่ไม่เคยเป็นมาก่อน (New onset) ภายในระยะเวลา 1 เดือน
 - 3) มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกอย่างรุนแรง, เป็นระยะเวลานาน (Prolonged), และระยะเวลานานมากขึ้นเรื่อยๆ (Crescendo pattern)
2. ผู้ป่วยทุกรายจะต้องได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับของซีรั่มโทรโปนินที (cTnT), ครีอาตินินฟอสโฟโคเนส (CPK) และครีอาตินินโคเนสส่วนเอ็มบี (CK-MB) ครบทั้ง 2 ครั้ง คือ เมื่อแรกที่ทำให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผันและเมื่อครบ 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มมีอาการเจ็บหน้าอกครั้งสุดท้ายก่อนมาโรงพยาบาล พร้อมกับได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ (Surface ECG) ในเวลาเดียวกันกับที่เจาะเลือดส่งตรวจด้วย
3. ผู้ป่วยทุกรายจะต้องได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับของซีรั่มครีอาตินิน (Creatinine) และซีรั่มโปแตสเซียมเมื่อแรกที่ทำให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบแปรผัน
4. ผู้ป่วยทุกรายจะต้องได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับของซีรั่มแคลเซียมและแมกนีเซียมเมื่อแรกรับไว้ในโรงพยาบาล หรืออย่างช้าในตอนเช้าของวันราชการถัดไป
5. ผู้ป่วยทุกรายที่นำมาศึกษาจะต้องมีระดับของซีรั่มครีอาตินินไม่เกิน 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ระดับของครีอาตินินฟอสโฟโคเนสไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด (ไม่เกิน 380 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) จากการตรวจเลือดทั้ง 2 ครั้ง, ระดับของซีรั่มครีอาตินินโคเนสส่วนเอ็มบีไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด (ไม่เกิน 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) จากการตรวจเลือดทั้ง 2 ครั้ง, ระดับของซีรั่มโปแตสเซียม, แคลเซียม, และแมกนีเซียม จะต้องอยู่ในเกณฑ์ปกติ และการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจทั้ง 2 ครั้งจะต้องมีจังหวะการเต้นของหัวใจปกติ (Sinus rhythm) ไม่มีลักษณะของการนำไฟฟ้าแบบ Bundle branch block ทั้งซ้ายและขวา รวมทั้ง Intraventricular conduction delay
6. ผู้ป่วยจะต้องไม่มีประวัติภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อนภายใน 1 เดือนของการรับไว้ในโรงพยาบาลครั้งนี้

7. ผู้ป่วยต้องไม่มีโรคร่วมอื่นๆ ดังนี้
 - 1) โรคไตชนิดต่างๆ
 - 2) โรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue diseases)
 - 3) ภาวะกล้ามเนื้อลายสลายตัว (Rhabdomyolysis)
 - 4) โรคของกล้ามเนื้ออื่นๆ
8. ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาข้างต้นและได้ลงชื่อไว้เป็นหลักฐานในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย เท่านั้นจึงจะนำเข้ามาทำการศึกษาวิจัย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

เนื่องจากข้อมูลที่จะนำมาหาความสัมพันธ์ในการวิจัยนี้ จัดเป็นข้อมูลชนิดวัดและต่อเนื่อง (Measurement and continuous data) ดังนั้นจึงต้องคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient; r) ซึ่งจากการสำรวจข้อมูลเบื้องต้นจากตัวอย่างผู้ป่วย 5 ราย แล้วนำมาหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์โดยใช้โปรแกรมวิจัยทางสถิติที่ชื่อ Statistical Package of Social Science (SPSS) for window พบว่า ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนความแปรปรวนของส่วนควีที (QT dispersion ratio) กับระดับซีรัมโทรโปนินที (Serum troponin-T) จะให้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ที่ต่ำที่สุด คือประมาณ 0.90 ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7: แสดงความสัมพันธ์ของความแปรปรวนของส่วนควิตี, ความแปรปรวนของส่วนควิตีที่ได้รับการแก้ไขแล้ว, อัตราส่วนความแปรปรวนของส่วนควิตี, และระดับซีรัมโทรโปนินทีที่ได้จากการสำรวจข้อมูลเบื้องต้น

		QT dispersion (sec)	Corrected QT dispersion (sec)	QT dispersion ratio	Serum level of cTnT (ng/mL)
QT dispersion (sec)	Pearson Correlation	1.000	.989	.949	.990
QT dispersion (sec)	Sig. (2-tailed)		.001	.014	.001
	N	5	5	5	5
Corrected QT dispersion (sec)	Pearson Correlation	.989	1.000	.985	.963
	Sig. (2-tailed)	.001		.002	.008
	N	5	5	5	5
QT dispersion Ratio	Pearson Correlation	.949	.985	1.000	.906
	Sig. (2-tailed)	.014	.002		.034
	N	5	5	5	5
Serum level of cTnT (ng/mL)	Pearson Correlation	.990	.963	.906	1.000
	Sig. (2-tailed)	.001	.008	.034	
	N	5	5	5	5

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

จากข้อมูลในตารางที่ 7 เราสามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$

$$Z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ (2-tail)}$$

$$\rho_l = \text{Lower limit of population correlation} = 0.85$$

$$\rho_u = \text{Upper limit of population correlation} = 0.95$$

ดังนั้น

$$Z_u = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{(1+\rho_u)}{(1-\rho_u)} \right]$$

$$\frac{1}{2} \ln [1.95/0.05]$$

$$\frac{1}{2} \ln 39$$

$$= 1.83$$

$$Z_l = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{(1+\rho_l)}{(1-\rho_l)} \right]$$

$$\frac{1}{2} \ln [1.85/0.15]$$

$$\frac{1}{2} \ln 12.3$$

$$= 1.23$$

ดังนั้น

$$N = 2[Z_{\alpha/2} / Z_u - Z_l]^2 + 3$$

$$2[1.96/(1.83 - 1.23)]^2 + 3$$

$$= 24.34$$

ดังนั้นในการศึกษานี้จะต้องใช้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้นอย่างน้อย 25 ราย

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ตัวแปรในการศึกษาครั้งนี้

1. ส่วนควิตี (QT interval) จะถูกวัดจากการกราฟของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ได้จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ (12-leads surface ECG) โดยใช้ความเร็วกระดาษ 25 มิลลิเมตร/วินาที และความสูง 100% โดยเริ่มจากจุดเริ่มต้นของ QRS complex ถึงจุดที่ T-wave กลับสู่เส้น Isoelectric line และถ้าหากมี U-wave จุดสิ้นสุดของ T-wave จะอยู่ที่จุดต่ำสุดระหว่าง T- และ U-wave และจะทำการวัดส่วนของควิตีในทุกๆ Lead คือ Lead I, II, III, aVR, aVL, aVF, และ V₁-V₆ ซึ่งการวัดนี้จะทำการวัดโดยผู้วิจัยเพียงคนเดียว โดยจะทำการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดจนครบทุกคนเสียก่อน จากนั้นจึงจะนำกราฟของคลื่นไฟฟ้าหัวใจนั้นมาทำการวัดส่วนควิตี โดยที่จะทำการวัด 2 ครั้งในแต่ละ Lead แล้วหาค่าเฉลี่ยนำมาใช้ในการวิจัยต่อไป และในขณะที่วัดผู้วิจัยจะไม่ทราบวาระดับของซีรัมโทรโปนินทีของผู้ป่วยแต่ละคนมีค่าเท่าใด
2. ส่วนของควิตีที่ได้รับการแก้ไขแล้ว (Corrected QT interval) จะใช้การคำนวณตามสมการของบาเซ็ทท์ (Bazett's equation) เนื่องจากว่าส่วนควิตีนั้นสามารถแปรปรวนไปตามอัตราการเต้นของหัวใจ ดังนั้นเพื่อความแม่นยำจึงจะใช้ส่วนของควิตีที่ได้รับการแก้ไขด้วยการหารด้วยรากที่ 2 ของส่วนอาร์อาร์ (RR interval) แล้ว ดังสูตร

$$\text{ส่วนควิตีที่ได้รับการแก้ไขแล้ว (วินาที)} = \frac{\text{ส่วนควิตี (วินาที)}}{\text{รากที่ 2 ของส่วนอาร์อาร์ (วินาที)}}, \text{ หรือ}$$

$$\text{Corrected QT interval (sec)} = \frac{\text{QT interval (sec)}}{[\text{RR interval (sec)}]^{1/2}}$$

3. ความแปรปรวนของส่วนควิตี (QT dispersion) เป็นความแตกต่างระหว่างส่วนของควิตีที่มากที่สุดและน้อยที่สุดจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ โดยสามารถคำนวณได้ดังสูตร

$$\text{ความแปรปรวนของส่วนควิตี (วินาที)} = \text{ผลต่างของส่วนควิตีที่มากที่สุด (วินาที) กับส่วนควิตีที่น้อยที่สุด (วินาที)}, \text{ หรือ}$$

$$\text{QT dispersion (sec)} = \text{Maximal QT interval (sec)} - \text{Minimal QT interval (sec)}$$

4. ความแปรปรวนของส่วนควิตที่ที่ได้รับการแก้ไขแล้ว (Corrected QT dispersion) เป็นความแตกต่างระหว่างส่วนของควิตที่ที่ได้รับการแก้ไขแล้วที่มากที่สุดและน้อยที่สุดจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ โดยสามารถคำนวณได้ดังสูตร

ความแปรปรวนของส่วนควิตที่ที่ได้รับการแก้ไขแล้ว (วินาที) = ผลต่างของส่วนควิตที่มากที่สุดที่ได้รับการแก้ไขแล้ว (วินาที) กับส่วนควิตที่น้อยที่สุดที่ได้รับการแก้ไขแล้ว (วินาที),
หรือ

$$\text{Corrected QT dispersion (sec)} = \text{Corrected maximal QT interval (sec)} - \text{Corrected minimal QT interval (sec)}$$

5. อัตราส่วนความแปรปรวนของส่วนควิตที่ (QT dispersion ratio) เป็นการแก้ไขความแปรปรวนของส่วนควิตที่ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจอีกวิธีหนึ่ง ซึ่งก็คือการคำนวณ percentage of cycle length ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสูตร

$$\text{อัตราส่วนความแปรปรวนของส่วนควิตที่} = \frac{\text{ความแปรปรวนของส่วนควิตที่ (วินาที)} \times 100}{\text{ส่วนอาร์อาร์ (วินาที)}}$$

, หรือ

$$\text{QT dispersion ratio} = \frac{\text{QT dispersion (sec)} \times 100}{\text{RR interval (sec)}}$$

6. ระดับของซีรัมโทรโปนินที (Serum level of cardiac troponin-T) จะต้องถูกวัดทั้งหมดสองครั้ง โดยครั้งแรกจะทำการวัดจากการเจาะเลือดส่งตรวจทันทีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเจ็บเค้นหน้าอกแบบแปรผัน (Unstable angina) และครั้งที่ 2 จะทำการวัดเมื่อครบ 48 ชั่วโมงหลังจากการเจ็บเค้นหน้าอกครั้งสุดท้าย โดยเลือกใช้วิธีการวัดระดับซีรัมโทรโปนินทีในยุคที่ 3 (3rd generation) ระบบของ Elecsys® Troponin-T STAT

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

สำหรับการเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ จะทำการรวบรวมในทันทีที่ผู้วิจัยได้รับแจ้งว่ามีผู้ป่วยที่ตรงตามข้อกำหนดของการวิจัย และผู้ป่วยให้การยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้โดยการลงนามยินยอมใน Consent information เป็นลายลักษณ์อักษรอย่างถูกต้อง ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับทราบรายละเอียดต่างๆของการศึกษาวิจัยครบถ้วนเรียบร้อยแล้ว โดยเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2544 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2544

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ จะทำการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของตัวแปรคร่าวละ 2 ชุด อันได้แก่

1. ความแปรปรวนของส่วนของควิตี (QT dispersion) กับระดับซีรัมโทรโปนินที (Serum troponin-T)
2. ความแปรปรวนของส่วนควิตีที่ได้รับการแก้ไขแล้ว (Corrected QT dispersion) กับระดับซีรัมโทรโปนินที (Serum troponin-T)
3. อัตราส่วนความแปรปรวนของส่วนควิตี (QT dispersion ratio) กับระดับซีรัมโทรโปนินที (Serum troponin-T)

จะเห็นว่าเราไม่สามารถที่จะแยกได้ว่าตัวแปรใดเป็นตัวแปรอิสระ (Independent) ดังนั้นในการวิเคราะห์ข้อมูลนอกจากจะทำการคำนวณเป็นอัตราส่วนและร้อยละแล้ว การหาความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆดังกล่าวข้างต้นยังจะต้องใช้วิธีวัดค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient; r) และค่า p value ที่ได้จากการวิเคราะห์ความแปรปรวน (Analysis of variance; ANOVA) และการทดสอบ t test อีกด้วย จึงจะมั่นใจได้ว่าตัวแปรในแต่ละคู่มีความสัมพันธ์กันอย่างแท้จริง