บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย

ประเภทการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยใช้วิธีวิจัยแบบ Randomized , double-blind, placebo controlled cross-over trial design

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ เป็นอาสาสมัครที่เป็นนักศึกษาของมหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ เพศหญิง จำนวน 40 คน จำนวนของอาสาสมัครไ ด้มาจากการคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (sample size calculation) สำหรับการวิเคราะห์แบบวัดซ้ำ (repeated-measures analysis) โดยใช้ค่า α = 0.05 ค่า power = 80% และมีค่า effect size อยู่ที่ 0.25 โดยอาสาสมัครทุกคน ได้รับการตรวจสอบเกี่ยวกับสุขภาพในเบื้องต้นด้วยการตอบแบบสอบถาม

เกณฑ์คัดเลือกเข้า (inclusion criteria) คือ

1. เป็นผู้ที่มีสุขภาพดี ไม่เป็นไข้ ไม่มีโรคติดต่อร้ายแรงหรือภาวะความไม่สบายของร่างกายอันอาจส่งผลต่อการวิจัย อายุระหว่าง 18-25 ปี ไม่ได้รับยาที่ให้ผลลดปวด (analgesic drug) และยาต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drug) ใด ๆ ทั้งในรูปของยาฉีด ยารับประทาน รวมถึงยาทา ในช่วง 1 เดือนก่อนเริ่มทำการวิจัย
2. ไม่มีประวัติการแพ้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาต้านการอักเสบ และอาสาสมัครที่ได้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ยาลดปวด (analgesic) และยาต้านการอักเสบหรือ NSAID ในช่วงระหว่างเวลาทำการวิจัย

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) คือ

1. ผู้ที่มีโรคประจำตัวที่มีผลต่อการวิจัย เช่น โรคเกี่ยวกับระบบประสาท (neuropathy) โรคเบาหวาน (diabetes)

2. ผู้ที่มีระบบประสาทรับความรู้สึกบกพร่อง โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่นความดันโลหิตสูง อาการปวดกล้ามเนื้ออันเนื่องมาจากการบาดเจ็บ มีอาการบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute injury) โดยเฉพาะบริเวณที่ทำการวิจัย

3. ผู้ที่สงสัยว่ามีพยาธิสภาพบริเวณกระดูกสันหลังระดับคอและร้าวลงแขน ผิวหนังบริเวณที่ทำการวิจัยมีบาดแผล ผิวหนังติดเชื้อ

4.ผู้ที่จัดอยู่ในข้อห้ามในการรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัด ได้แก่ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลุกลาม (malignancies) หรือมีประวัติสงสัยว่าเป็นมะเร็ง ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (thrombophlebitis) ผู้ที่ใส่วัสดุที่ทำจากพลาสติก (plastic implant) บริเวณที่ทำการวิจัย เป็นต้น

วัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่องอัลตร้าซาวด์บำบัด Chattanooga, Intelect mobile ultrasound, USA รุ่น 2776 โดยมีขนาดของหัวอัลตร้าซาวด์ 5 ตารางเซนติเมตร ขนาดของ effective radiating area เท่ากับ 4.0$\pm$1.0 ตารางเซนติเมตร มีค่า beam non-uniformity ratio เท่ากับ 5.0:1

2. ยาทา โวทาเลน อีมัลเจล 1 กรัม มีตัวยาสำคัญคือ diclofenac diethylamine 10 มิลลิกรัม (Voltaren emulgel)

3. เครื่องวัดระดับกั้นความเจ็บปวด Commander Algometer , JTECH Medical, USA ขนาดพื้นที่ของหัวกดที่ใช้ในการทดสอบคือ 1 ตารางเซนติเมตร ใช้หน่วยเป็นนิวตัน (Newton;N)

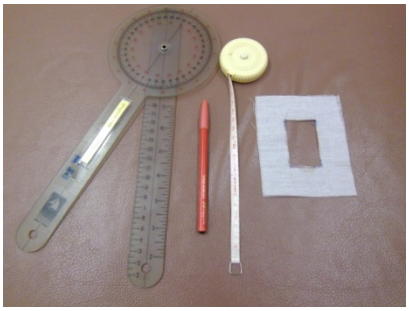
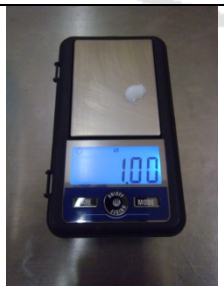
4. เครื่องชั่งดิจิตอล Pocket scale (APTP451B) ชั่งน้ำหนักสูงสุดที่ 300 กรัม

5. Standard goniometer ดินสอเขียนคิ้ว สายวัด ผ้าที่เจาะช่องให้มีขนาด 15 ตารางเซนติเมตร

6. นาฬิกาจับเวลาดิจิตอล

7. เจลอัลตร้าซาวด์ สำลีชุบแอลกอฮอล์ กระดาษทิชชู

8. เตียงที่ใช้ในการทดลอง

<table>
<tr>
<td>
เครื่องอัลตร้าซาวด์บำบัด Chattanooga, Intelect mobile ultrasound, US รุ่น 2776</td>
<td> 
Standard goniometer, ดินสอเขียนคิ้ว สายวัด ผ้าเจาะช่องขนาด 15 cm^2</td>
</tr>
<tr>
<td>
เครื่องวัดระดับกั้นความเจ็บปวด Commande Algometer ,JTECH Medical, USA</td>
<td>
เจลอัลตร้าซาวด์ สำลีชุบแอลกอฮอล์ กระดาษทิชชู</td>
</tr>
<tr>
<td>
ยาทา โวทาเลน อีมัลเจล</td>
<td>
นาฬิกาจับเวลา</td>
</tr>
<tr>
<td> 
เครื่องชั่งดิจิตอล</td>
<td>
เตียง</td>
</tr>
</table>

ภาพที่ 1 เครื่องมือ อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย (procedures)

ผู้วิจัยประกาศหาอาสาสมัครและคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยให้ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้า อาสาสมัครจะได้รับการแนะนำเกี่ยวกับขั้นตอนการดำเนินการ การทดสอบและการวิจัยด้วยเครื่องมือต่าง ๆ เพื่อให้อาสาสมัครมีความเข้าใจในวัตถุประสงค์ของวิธีการวิจัยที่ไม่ก่อให้เกิดผลที่เป็นอันตรายขณะที่วิจัยและภายหลังการวิจัย มีการลงชื่อในแบบฟอร์มยินยอมการเข้าร่วมวิจัย (consent form) พร้อมทั้งแจ้งแก่อาสาสมัครทุกคนห้ามดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมแอลกอฮอล์ทุกชนิดก่อนเริ่มงานวิจัย 1 สัปดาห์ อาสาสมัครทุกคนทำการตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับสุขภาพเบื้องต้น โดยให้ข้อมูลเกี่ยวกับ น้ำหนัก ส่วนสูง อายุ เป็นต้น

การศึกษาวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ

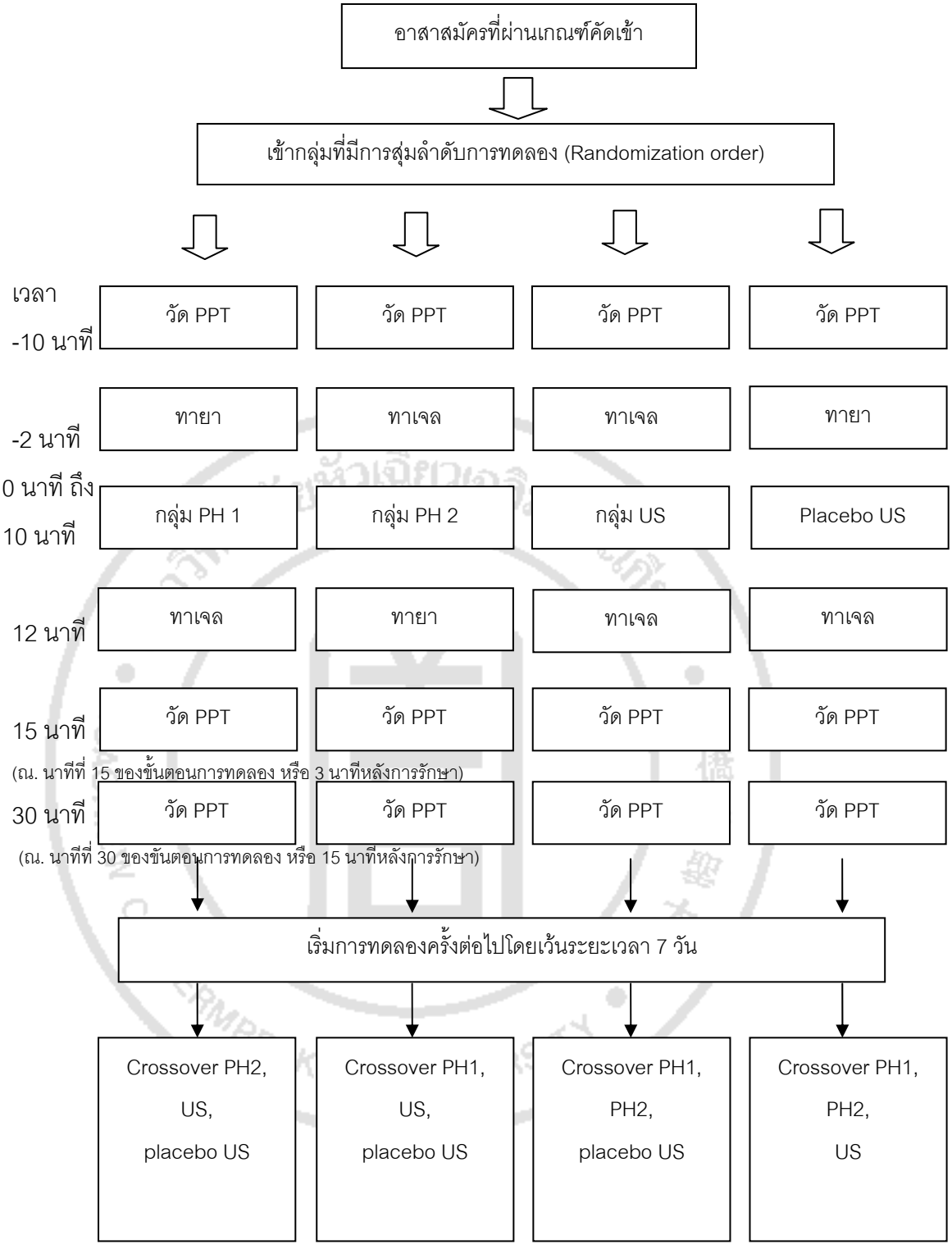
ก. กลุ่ม phonophoresis ที่ทายา diclofenac ก่อนแล้วตามด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัด (PH 1)

ข. กลุ่ม phonophoresis ที่ให้อัลตร้าซาวด์บำบัดก่อนแล้วตามด้วยการทายา diclofenac (PH 2) ทันที

ค. กลุ่มที่ทำการรรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัดเพียงอย่างเดียว (US) และ

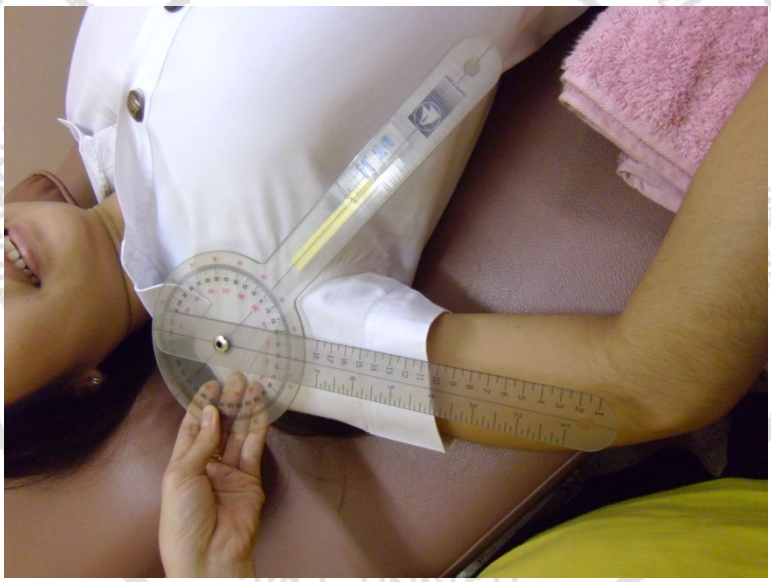
ง. กลุ่มลวงที่มีขั้นตอนเหมือนกับกลุ่ม PH1 แต่ไม่ได้เปิดให้คลื่นอัลตร้าซาวด์ออกจากหัวอัลตร้าซาวด์ (placebo US) นั่นคือกลุ่มนี้จะได้รับยาทาเพียงอย่างเดียว

โดยอาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์ทั้ง 40 คน จะได้เข้ากลุ่มการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม (cross over design) โดยวิธีการจับสลากเลือก ส่วนลำดับการจัดกลุ่มการทดลองจะเป็นแบบสุ่ม (randomization order) โดยมีระยะเวลาทำการทดลองแต่ละกลุ่มห่างกัน 1 สัปดาห์ (wash out period) เพื่อป้องกันการเกิดผลสะสมต่อเนื่องจากแต่ละกลุ่มการทดลอง อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการบอกที่เหมือนกันคือ จะได้รับการรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัดที่ใช้ตัวยาต้านการอักเสบแต่ละชนิด 4 ครั้ง หลอดยาทาจะถูกคลุมไว้ด้วยกระดาษ ตลอดการทดลองอาสาสมัครจะไม่ทราบชนิดของยา รวมทั้งพารามิเตอร์ที่ใช้ในการรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัด ทั้งนี้ผู้ทำการวิจัยที่ทำการรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัด จะเป็นคนละคนกับผู้ที่ทำการวัดระดับความเจ็บปวด (pressure pain threshold) ทำการวัดก่อนและหลังการทดลอง ซึ่งจะไม่ทราบมาก่อนว่าอาสาสมัครแต่ละคนนั้นอยู่ในกลุ่มใดของการทดลอง โดยมีขั้นตอนดังแผนภาพที่ 1



แผนภูมิที่ 1 แสดงลำดับขั้นตอนการทดลองในแต่ละกลุ่ม อธิบายการบันทึกค่าระดับกั้นความรู้สึกปวด (pressure pain threshold; PPTs) ที่ระยะเวลาต่างๆ กันของการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม phonophoresis ที่ทายาก่อนให้คลื่นอัลตร้าซาวด์ (PH1), กลุ่ม phonophoresis ที่ให้คลื่นอัลตร้าซาวด์ก่อนแล้วตามด้วยทายา (PH2) , กลุ่มที่ให้การรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัด (US) และกลุ่มลวงที่ทายาอย่างเดียว (placebo US)

ก่อนเริ่มทำการทดลอง ให้อาสาสมัครทำความสะอาดแขนทั้ง 2 ข้างด้วยสบู่ ล้างออกด้วยน้ำสะอาด และเช็ดให้แห้ง นอนหงายบนเตียงรักษา ให้แขนข้างขวาวางข้างลำตัว กางข้อไหล่ออกมาเล็กน้อย ประมาณ 50 องศา โดยทำการวัดด้วย standard goniometer เพื่อให้ตำแหน่งของแขนของอาสาสมัครทุกคนใกล้เคียงกัน ภาพที่ 2 โดยให้ส่วนปลายแขนอยู่ในท่าคว่ำ (forearm pronation) ทำเครื่องหมายบริเวณที่จะทำการวัดค่าระดับกั้นของการรับความรู้สึกปวดหรือ PPT ที่ปลายแขน เพื่อให้การวัดค่า PPT ก่อนและหลังการทดลองเป็นบริเวณเดียวกัน ตำแหน่งที่ทำการวัดอยู่บนกล้ามเนื้อของการกระดกข้อมือ (wrist extensors muscle) โดยวัดระยะจาก lateral epicondyle ของกระดูกต้นแขน (humerus) ลงมา 7 เซนติเมตร ในแนวเส้นสมมติระหว่าง lateral epicondyle ของกระดูกต้นแขน ถึง dorsal radial tubercle ตามภาพที่ 3-4



ภาพที่ 2 แสดงการจัดท่าของแขนส่วนที่ทำการทดลอง โดยให้อาสาสมัครนอนหงาย กางแขนออกประมาณ 50 องศา และให้ส่วนปลายแขนคว่ำลงแนบไปกับเตียงที่มีผ้าห่มรองปลายแขน เพื่อให้แขนอาสาสมัครผ่อนคลายขณะทำการทดลอง

ภาพที่ 3 ทำการวัดระยะของส่วนปลายแขนโดยวัดระยะจาก lateral epicondyle ของกระดูกต้นแขน (humerus) ลงมา 7 เซนติเมตร ในแนวเส้นสมมติระหว่าง lateral epicondyle ของกระดูกต้นแขน ถึง dorsal radial tubercle เพื่อกำหนดจุดที่ต้องการทดสอบค่าระดับกั้นของการรับความรู้สึกปวด

ภาพที่ 4 กำหนดขนาดพื้นที่ที่ทำการรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัด โดยใช้ผ้าที่ตัดช่องตรงกลางให้มีขนาดพื้นที่ประมาณ 15 ตารางเซนติเมตร

การวัดระดับความรู้สึกปวด (Quantitative sensory testing ; pressure pain threshold (PPT)

อุปกรณ์ที่ใช้ทดสอบระดับการรับความรู้สึกปวดคือ algometer (Algometer Commander, JTECH Medical, USA) ทำการวัด 3 ครั้ง บันทึกเป็นค่าเฉลี่ยมีหน่วยเป็นนิวตัน (N) โดยการวัดแต่ละครั้งห่าง 30 วินาที วัดโดยการให้แรงกดผ่านเครื่อง algometer ในแนวตั้งฉากกับผิวหนังบริเวณที่ทดสอบ ด้วยอัตราเร็วประมาณ 5 นิวตันต่อวินาที (Chesterton, Barlas et al. 2003) บนพื้นที่สัมผัสของแรงกด 1 ตารางเซนติเมตร (1 cm^2) ดังนั้นแรงที่กดได้จึงมีหน่วยเป็น นิวตันต่อตารางเซนติเมตร (N/cm^2) ตามภาพที่ 5

ภาพที่ 5 แสดงวิธีการวัดค่าระดับกั้นของการรับความรู้สึกปวด โดยใช้เครื่อง algometer ที่มีขนาดพื้นที่การวัด 1 ตารางเซนติเมตร แรงกดที่ได้จากการวัดมีหน่อยเป็นนิวตันต่อตารางเซนติเมตร

ก่อนที่จะเริ่มการทดลอง อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับการทดสอบการวัดระดับความรู้สึกปวดด้วยเครื่อง algometer โดยผู้วิจัย (เป็นคนเดียวกันกับการวัดในการทดลองจริง) จะทำการสาธิต และอาสาสมัครทุกคนจะได้รับการทดสอบการวัดระดับความรู้สึกปวด โดยใช้แขนข้างซ้ายที่ตำแหน่งเดียวกัน จนกว่าอาสาสมัครจะมีความเข้าใจและรู้สึกถึงระดับแรกของการรับรู้ความรู้สึกปวด (pain threshold) ขณะทำการทดสอบ อาสาสมัครต้องสามารถแยกได้ระหว่างแรงกด (pressure) ที่ผ่านลงมายังผิวหนังที่มากขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงความรู้สึกแรกที่รู้สึกว่าปวด (pain threshold) และให้อาสาสมัครบอกให้ “หยุด” ทันทีที่เริ่มรู้สึกว่าปวด ค่าแรงกดนี้จะเป็นแรงกดที่บันทึกในระดับ pressure pain threshold ผู้วิจัยที่ทำการวัดด้วยเครื่อง algometer

จะไม่เห็นค่าของแรงที่ได้ขณะทำการกดจนกว่าจะถึงจุด pressure pain threshold และบันทึกผล รวมทั้งจะไม่ทราบว่าอาสาสมัครที่มาทำการทดสอบนั้นอยู่ในกลุ่มใด

การรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัด

เครื่องอัลตร้าซาวด์ที่ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัด (Chattanooga, Intelect mobile ultrasound, USA) ที่ใช้ในงานวิจัยนี้มีความถี่ 1 เมกะเฮิรตซ์ (MHz) รูปแบบคลื่นออกมาเป็นจังหวะหรือ pulsed mode ที่ 20 % duty cycle หรือ 1: 4 ปริมาณความเข้มของคลื่นเท่ากับ 1 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร (W/cm^2) ใช้ขนาดของหัวอัลตร้าซาวด์ 5 ตารางเซนติเมตร ให้คลื่นอัลตร้าซาวด์เป็นเวลา 10 นาที รักษาวิธีแบบสัมผัสโดยตรงหรือ direct contact โดยเคลื่อนหัวอัลตร้าซาวด์แบบหมุนวนตลอดเวลาในอัตราคงที่สม่ำเสมอ (ตามภาพที่ 6) บริเวณที่ทำการรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัดเป็นบริเวณเดียวกันกับการวัด PPT ตัวกลางที่ใช้ในการส่งคลื่นคืออัลตร้าซาวด์เจลปกติที่ใช้ในการรักษาทางกายภาพบำบัดทั่วไป สำหรับกลุ่มลวง (placebo US) จะได้รับการทำการรักษาทุกขั้นตอนเหมือนกลุ่มที่ให้การรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัดจริง ยกเว้นปริมาณความเข้มของคลื่นเป็น 0 วัตต์ต่อตารางเซนติเมตร ผู้วิจัยที่ทำการรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัดจะเป็นผู้เดียวที่ทราบว่าอาสาสมัครที่เข้ามาอยู่ในกลุ่มใด และจะเป็นคนละคนกับผู้วัด PPT

ภาพที่ 6 แสดงการรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัด บริเวณที่ทำการทดลองด้วยวิธีสัมผัสตรง (direct contact)

ตัวยา diclofenac ที่ใช้ในการศึกษาวิจัยนี้ คือยาทาชนิดเจล เป็นยาภายนอก (topical drug) ใช้ทาบนผิวหนังเพื่อให้ยาซึมผ่าน จัดเป็นยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory

drugs (NSAID) หรือกลุ่มที่ไม่มีส่วนผสมของสเตียรอยด์ ออกฤทธิ์ในการลดปวดและยับยั้งการอักเสบ จากเอกสารกำกับยาระบุว่า ยา diclofenac ชนิดเจลนี้ ประกอบไปด้วย อีมัลเจล 1 กรัม จะมีตัวยา sodium diclofenac 10 มิลลิกรัม การศึกษาวิจัยนี้ในกลุ่ม diclofenac phonophoresis จะใช้ปริมาณยา 1 กรัม ส่วนกลุ่มที่ให้การรักษาด้วยอัลตร้าซาวด์บำบัดเพียงอย่างเดียว (US) จะมีขั้นตอนการรักษาเหมือนกับกลุ่ม PH1 ยกเว้นใช้เจลธรรมดาแทนยาทา

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ (Statistical analysis)

ผลการศึกษาวิจัย (results) ที่วิเคราะห์ทางสถิติจะแสดงค่าเป็น ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ mean $\pm$ SD (standard deviation) ทดสอบการกระจายปกติด้วย Kolmogorov-Smirnov test ใช้ two-way ANOVA with repeated measure ในการทดสอบค่าความแตกต่างเฉลี่ยของค่า pressure pain threshold ในแต่ละช่วงเวลาและค่าความแตกต่างระหว่างกลุ่มทั้ง 4 กลุ่ม และใช้ Bonferroni's post hoc test เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่ม 2 กลุ่ม (pairwise comparisons) และเปรียบเทียบความแตกต่างของเวลาก่อนการรักษา หลังการรักษานาทีที่ 15 หลังการรักษานาทีที่ 30 ภายในกลุ่มเดียวกัน โดยกำหนดค่า p- value ที่ 0.05 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (level of significant)