ผลงานวิจัยเรื่อง

การศึกษาผลของการใช้ยา ไลโซไซม์ คลอไรด์ ต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือดภายหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์โดยเปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยา

(Hemostatic efficacy of Lysozyme chloride in post-operative thyroid surgery)

โดย

นายแพทย์โสภณ ถิรกิจไพโรจน์ แพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 3

การวิจัยนี้ถือเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาและการฝึกอบรม
ตามหลักสูตรเพื่อวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม
สาขาโสต ศอ นาสิกวิทยา ของแพทยสภา พุทธศักราช 2558

ลิขสิทธิ์ของภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

คำรับรองจากสถาบันฝึกอบรม

ข้าพเจ้าขอรับรองว่ารายงานฉบับนี้เป็นผลงานของ นพ.โสภณ ถิรกิจไพโรจน์ ที่ได้ทำการวิจัย ขณะรับการฝึกอบรม ตามหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้าน สาขาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2557 จริง

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

(อาจารย์นายแพทย์บุญสาม รุ่งภูวภัทร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(อาจารย์นายแพทย์ปวิน นำธวัช)

.....

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธงชัย พงศ์มฆพัฒน์)

หัวหน้าภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

การศึกษาผลของการใช้ยา ไลโซไซม์ คลอไรด์ ต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือดภายหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์โดยเปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยา

(Hemostatic efficacy of Lysozyme chloride in post-operative thyroid surgery)

โสภณ ถิรกิจไพโรจน์, พบ.*, บุญสาม รุ่งภูวภัทร, พบ.*, ปวิน นำธวัช, พบ.*

บทคัดย่อ :

วัตถุประสงค์ : เพื่อต้องการเปรียบเทียบภาวะเลือดออกหลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride ชนิดรับประทาน กับ กลุ่มที่ได้รับ placebo

ลักษณะการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบ Prospective randomized placebo-controlled trial ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ที่มีอายุระหว่าง 15-80 ปี ที่ได้รับการผ่าตัด thyroidectomy ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่เดือน มิถุนายน 2557 ถึงเดือน ธันวาคม 2557

วิธีการศึกษา: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 34 ราย ทุกคนได้รับการวินิจฉัยว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ซึ่งได้แก่ thyroid nodule, multinodular goiter, thyroid carcinoma หรือ Grave's disease และได้รับการสุ่มแบ่งกลุ่มก่อนได้รับยา lysozyme chloride 90 มิลลิกรัม หรือ placebo ทั้งก่อนและหลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ด้วยวิธี conventional opened thyroidectomy วัดผลการศึกษาโดยการวัดปริมาณเลือดและน้ำเหลืองที่ออกจากสายระบายหลังการผ่าตัด

ผลการศึกษา : ปริมาณเลือดและน้ำเหลืองที่ออกจากสายระบายหลังการผ่าตัด เปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride และกลุ่มที่ได้รับ placebo ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (73 +/- 60.19 มิลลิลิตร และ 73.81 +/- 41.17 มิลลิลิตร, p-value = 0.965) และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่มทั้งในเรื่องปริมาณเลือดออกขณะผ่าตัด (95.63 +/- 113.13 มิลลิลิตร และ 139.37 +/- 163.31 มิลลิลิตร, p-value = 0.385) ระยะเวลาผ่าตัด(131.5 +/- 47.11 และ 172.06 +/- 64.41 นาที, p-value = 0.051) และจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล(3.48 +/- 0.63 วัน และ 4.06 +/- 1.29 วัน, p-value = 0.092) อย่างไรก็ดี จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษายังไม่มากพอเมื่อเทียบกับจำนวนขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ตามผลการศึกษาหลัก

สรุป : การให้ยา lysozyme chloride ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ให้ผลในการลดปริมาณเลือดออกหลังผ่าตัดไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo

คำสำคัญ : การผ่าตัดไทรอยด์, ภาวะเลือดออกหลังผ่าตัด, ภาวะแทรกซ้อน

* ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Hemostatic efficacy of Lysozyme chloride in post-operative thyroid surgery

Sopon Tirakitpairot MD, Boonsam Roongpuvapath MD, Pawin Numthavaj MD *

Abstract

Objectives: To evaluate hemostatic efficacy of lysozyme chloride in post-operative thyroid surgery

Study design: The study was designed as a prospective randomized placebo-controlled trial study in adult patients who were diagnosed thyroid mass and were performed thyroidectomy at Ramathibodi hospital between June 2014 and December 2014

Material and method: There were 34 patients, who were diagnosed thyroid nodule, multinodular goiter, thyroid carcinoma or Grave's disease, undergoing conventional opened thyroidectomy. We conducted a block-randomized, double-blind, placebo-controlled trial. All of the patients were randomly assigned to receive lysozyme chloride 90 mg or placebo in pre- and post-operative period. The primary outcome measure was post-operative drain.

Result: Between the lysozyme chloride group and the placebo group, there were no statistically significant difference in the post-operative drain (73 +/- 60.19 milliliters and 73.81 +/- 41.17 milliters, p-value = 0.965), the intra-operative blood loss (95.63 +/- 113.13 milliliters and 139.37 +/- 163.31 milliliters, p-value = 0.385), the operative time (131.5 +/- 47.11 and 172.06 +/- 64.41 minutes, p-value = 0.051) and the average hospital stay (3.48 +/- 0.63 days and 4.06 +/- 1.29 days, p-value = 0.092). However, Our study was underpowered to detect statistically significant difference due to small number of patients assessed of eligibility.

Conclusion: Oral administration of lysozyme chloride in thyroidectomy patient does not have significant impact on reducing post-operative drain.

Keywords: Thyroidectomy, hemostasis, post-operative, drain, complications.

*Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธงชัย พงศ์มฆพัฒน์
   หัวหน้าภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
   คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
   อนุญาตให้ทำการวิจัยและนำเสนอ
2. อาจารย์นายแพทย์บุญสาม รุ่งภูวภัทร
   อาจารย์ประจำภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
   คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
   ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
   อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการและควบคุมการวิจัย
3. อาจารย์นายแพทย์ปวิน นำธวัช
   อาจารย์ประจำสาขาวิชาระบาดวิทยาคลินิกและชีวสถิติ
   คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
   อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการและควบคุมการวิจัย
4. คุณดิษฐพล มั่นธรรม
   ที่ปรึกษาการวิเคราะห์ทางสถิติ

สารบัญ

	หน้า
คำรับรอง	2
บทคัดย่อ	3
Abstract	4
กิตติกรรมประกาศ	5
บทนำ	7
วัตถุประสงค์	9
ขั้นตอนการทำการศึกษา	10
ผลการศึกษา	13
บทวิจารณ์	19
สรุป	20
เอกสารอ้างอิง	20
เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย	21

การศึกษาผลของการใช้ยา ไลโซไซม์ คลอไรด์ ต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือดภายหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์โดยเปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยา

(Hemostatic efficacy of Lysozyme chloride in post-operative thyroid surgery)

บทนำ

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์จัดว่าเป็นการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูงและอาจนำไปสู่ภยันตรายต่อผู้ป่วย และจัดเป็นหัตถการที่ต้องห้ามในอดีตจนกระทั่งในช่วงปลายศตวรรษที่ 19 ดังนั้นการผ่าตัดที่นิยมทำกัน คือ การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกบางส่วนเพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน ศัลยแพทย์ชื่อ Theodur Kocher และ William Staurt Halsted ที่มีประสบการณ์การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ก็นิยมการผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียว (hemi-thyroidectomy) หรือการผ่าตัดออกบางส่วน (subtotal thyroidectomy) จนกระทั่งในปี 1895 Kocher ได้รายงานผู้ป่วย benign goiter จำนวน 900 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด thyroidectomy ที่มีอัตราการตายเพียง 1% และมีภาวะแทรกซ้อนต่ำ โดยให้เทคนิคการผ่าตัดใหม่เป็นแบบ capsular dissection ซึ่งเป็นวิธีการที่นำมาใช้อย่างแพร่หลาย ทำให้ในปี 1909 Kocher ได้รับรางวัลโนเบล

อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดต่อมไทรอยด์อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆตามมาได้ ทั้งในส่วนของภาวะแทรกซ้อนโดยทั่วไป และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดเฉพาะเจาะจงกับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ซึ่งได้แก่ ภาวะสูญเสียเลือด (bleeding complication) ภยันตรายต่อแขนงของเส้นประสาท superior laryngeal (superior laryngeal nerve injury) ภยันตรายต่อเส้นประสาท recurrent laryngeal (recurrent laryngeal nerve injury) และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia)[1]

ภาวะสูญเสียเลือด (bleeding complication) เป็นภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดที่พบได้ไม่บ่อย อุบัติการณ์การเกิดประมาณ 0-30%)[2] หากมีการห้ามเลือดก่อนการเย็บปิดแผลอย่างรอบคอบ แต่อย่างไรก็ตาม หากเกิดภาวะเลือดออกอาจมีสาเหตุมาจากภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติที่ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยมาก่อน (undetected coagulopathy) หรืออุบัติเหตุจากการผ่าตัด (technical mishap)หากมีภาวะเลือดออกมากทันทีหลังการผ่าตัด โดยเฉพาะในช่วง 6 ชั่วโมงแรก อาจกดเบียดหลอดลมทำให้เนื้อเยื่อหลอดลมและเส้นประสาทสายเสียงบวมขึ้นและตามมาด้วยทางเดินหายใจอุดกั้น จนเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ซึ่งการรักษาภาวะนี้จะต้องพิจารณาเปิดแผลผ่าตัดซ้ำเข้าไประบายเลือดที่ค้าง ตรวจหาตำแหน่งที่เลือดออกและหยุดเลือดในห้องผ่าตัด หรือในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการทางเดินหายใจอุดกั้น ทำให้ต้องพิจารณาตัดไหมที่ชั้นผิวหนัง ชั้นไขมัน ลึกลงไปจนถึงที่เย็บไว้บริเวณกล้ามเนื้อ strap ออก เพื่อลดการบวมของหลอดลมและใส่ท่อช่วยหายใจในรายที่จำเป็น แต่ถ้าในกรณีที่อาการของทางเดินหายใจอุดกั้นเป็นมากและใส่ท่อช่วยหายใจไม่ได้ ทำให้ต้องคำนึงถึงการเจาะคอฉุกเฉิน (emergency tracheostomy) ตามมา

นอกจากนี้ การเกิด seroma ก็เป็นภาวะแทรกซ้อนอย่างหนึ่งที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะหลังการผ่าตัดก้อนเนื้องอกขนาดใหญ่ (large goiter) ซึ่งอาจต้องมีการเจาะดูดออกเพื่อป้องกันความเสี่ยงเกิดแผลติดเชื้อ

โดยทั่วไป ภายหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ จะใส่สายระบายเลือด (suction drain) และปิดแผลด้วย gauze pressure dressing เพื่อลดการเกิด bleeding และการมีของเหลวสะสม(fluid collection) โดยเชื่อว่าสามารถลดการเกิด dead space กดหลอดเลือด ป้องกันไหมที่ผูกไว้หลุด (slipping of ligature) และที่ผ่านมาได้มีการศึกษาวิจัยที่พยายามศึกษาเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกหลังผ่าตัด เช่น การศึกษาที่ทดลองใช้ fibrin sealant หลังการผ่าตัด total thyroidectomy ซึ่งพบว่าสามารถลดการเกิด post-operative bleeding/hematoma ลดการใส่สายระบาย(drain)โดยไม่จำเป็น และสามารถลดอาการปวด จำนวนวันนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายได้[3] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเทคนิคการผ่าตัดแบบใหม่ โดยใช้ Harmonic scalpel ใน open total thyroidectomy ซึ่งพบว่าสามารถช่วยลดระยะเวลาการผ่าตัด ลดอาการปวด และลดปริมาณเลือดจากสายระบายหลังผ่าตัดได้[4]

Lysozyme chloride ถูกค้นคว้าตั้งแต่ปี 1922 โดย Sir Alexander Fleming พบกระจายตัวทั่วไปในของเหลว เนื้อเยื่ออวัยวะต่างๆ รวมทั้ง น้ำตา น้ำมูก น้ำลาย และเม็ดเลือดขาว เป็นเอนไซม์ซึ่งสกัดได้จากไข่ขาว ประกอบด้วย amino acid 129 ชนิด มีกลไกการออกฤทธิ์ทางยาหลากหลาย ที่สำคัญคือ

1. เป็น anti-inflammatory enzyme ลดการอักเสบและอาการบวม ช่วยสลายและขจัดเนื้อเยื่อที่ตายบริเวณที่เกิดการอักเสบ
2. มีฤทธิ์ bacteriolytic activity โดยทำลายผนังเซลล์แบคทีเรีย
3. Augmenting action of the effects of antibiotics ช่วยเสริมฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ
4. Mucopus-lysing and discharge-accelerating action ช่วยสลายเมือกและเสมหะให้ถูกขับออกได้ง่าย

นอกจากนี้ยังพบว่า lysozyme chloride ยังมี anti-hemorrhagic action ออกฤทธิ์หยุดยั้งการไหลของเลือด โดยทำหน้าที่เสริมขบวนการแข็งตัวของเลือด และซ่อมแซมผนังหลอดเลือดที่มีการเสียหาย (action on blood coagulation such as anti-plasmic and anti-heparinic actions as well as an injured vascular wall-repairing action)

ในปี 1952 Violle ได้รายงานเกี่ยวกับ hemostatic action ของ lysozyme และมีนักวิจัยหลายคนให้ความสนใจแต่ยังไม่มีใครทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน แต่คิดว่าอาจมีส่วนร่วมกับ anti-heparin action, thromboplastin บ้างก็เชื่อว่าช่วยส่งเสริมกลไกการป้องกัน endothelial damage ของ blood vessels และยับยั้งการเกิด fibrinolysis[5]

ที่ผ่านมามีการศึกษา double blind study เกี่ยวกับผล anti-hemorrhagic effect ของ lysozyme ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด urological surgery ซึ่งพบว่า lysozyme สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง blood

plasmin activity ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo โดยผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับยา lysozyme chloride 270 mg (แบ่งให้ 3 dose) เป็นเวลา 3 วันก่อนการผ่าตัด พบว่าสามารถช่วยลด post-operative hemorrhage ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เมื่อเทียบกับกลุ่มplacebo นอกจากนี้ยังมีการให้ยาต่อภายหลังผ่าตัดอีก 5 วัน และพบว่าสามารถลด bleeding timeได้ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผล hemostatic effect ของ lysozyme ในรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามและแบบยาน้ำรับประทาน ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด oral surgery จำนวน 72 ราย พบว่ามี bleeding volume ลดลงระหว่างผ่าตัด เมื่อเทียบกับกลุ่ม control จำนวน 389 ราย[5] จากการศึกษาที่ผ่านมา ผู้ป่วยที่ได้รับยา lysozyme มีอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียง(side effect) จากการได้รับยาน้อยมาก โดยมีอุบัติการณ์ 0.11-0.26% อาการที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ท้องอืด แน่นท้อง อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีรายงานการใช้ยานี้ในการผ่าตัด thyroid surgery มาก่อน

สำหรับการศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อต้องการศึกษาผลด้าน hemostatic effect ของการให้ยา lysozyme chloride tablet ในผู้ป่วยที่ผ่าตัด thyroidectomy

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการศึกษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาทั้งก่อนและหลังผ่าตัด โดยวัดผลเป็นปริมาณเลือดและน้ำเหลืองจากสายระบายเลือดหลังการผ่าตัด

วิธีวิจัย

การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Prospective randomized placebo-controlled trial study)

จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย

คำนวณจากการคำนวณความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มสองกลุ่มด้วยวิธีการ T-Test โดยใช้ค่า $\alpha = 0.05, \beta = 0.2$ (power = 0.8) โดยในการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่ผ่าตัดไทรอยด์ที่ผ่านมาที่ รพ. รามาธิบดี ที่ได้รับการผ่าตัดพบว่ามีค่าStandard Deviation ของปริมาณเลือดและน้ำเหลืองที่ออกประมาณ 23 ($\sigma = 23$) และค่าที่คาดว่าจะมีความแตกต่างกันของสองกลุ่ม (δ) เป็น 10 ml คำนวณด้วยโปรแกรมคำนวณขนาดตัวอย่าง PS: Power and Sample Size Program[6] คาดว่าจะศึกษาผู้ป่วยจำนวน 84 ราย

($\alpha = 0.05, \delta = 10, \sigma = 23$, power = 0.8, $m = 1$)

ระยะเวลาในการศึกษา

ระหว่างเดือนมิถุนายน 2557 ถึง เดือนธันวาคม 2557

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

1. ผู้ป่วยที่มีอายุ 15-80 ปี
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ (thyroid mass) ซึ่งได้แก่ thyroid nodule, multinodular goiter, thyroid carcinoma หรือ Grave's disease และได้รับการวางแผนผ่าตัด thyroidectomy ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี ซึ่งได้แก่ การผ่าตัด lobectomy, subtotal thyroidectomy หรือ total thyroidectomy
3. ยินดีเข้าร่วมโครงการโดยการยินยอม

เกณฑ์การคัดเลือกออก

1. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการผ่าตัดที่บ่งชี้ว่ามีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (coagulation disorder)
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma
3. ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ซึ่งต้องได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอ(neck dissection)
4. ผู้ป่วยระหว่างผ่าตัดที่ไม่สามารถหยุดเลือดได้ด้วยการผูกตัดหลอดเลือดหรือจี้ห้ามเลือดด้วยไฟฟ้า
5. ผู้ป่วยเคยได้รับการผ่าตัดบริเวณไทรอยด์หรือคอมาก่อน
6. ผู้เข้าร่วมการวิจัยปฏิเสธหรือถอนตัวออกจากงานวิจัย

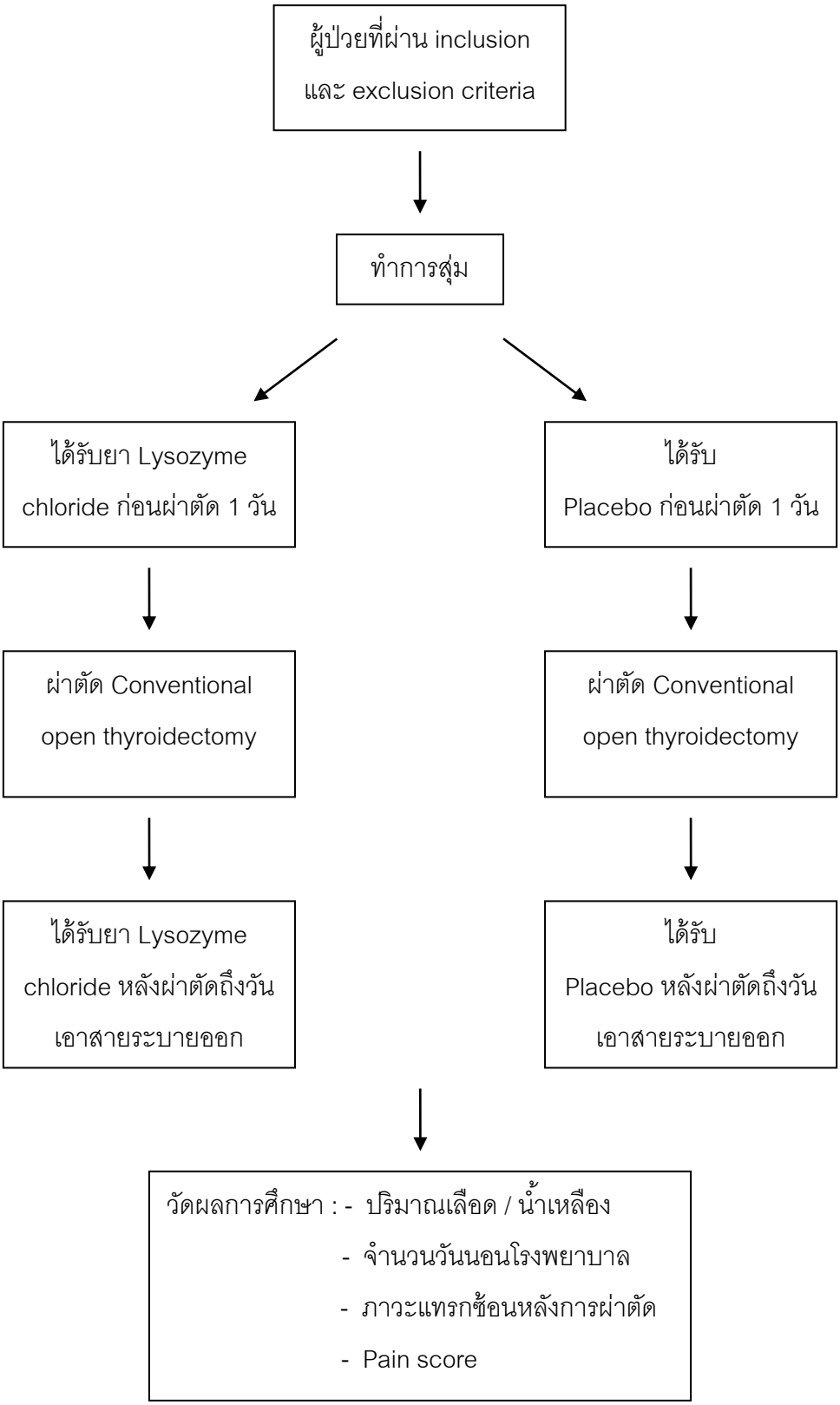
ขั้นตอนการทำการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากการมีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ โดยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย จะผ่านขั้นตอนการทำวิจัยต่างๆดังนี้

1. ผู้ป่วยได้รับการซักประวัติอาการที่มาพบแพทย์ ตรวจร่างกายพบก้อนที่ต่อมไทรอยด์ และได้รับการตรวจสอบผลการวินิจฉัยโดยการทำ fine needle aspiration biopsy
2. วางแผนผ่าตัดต่อมไทรอยด์ และได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงจากการผ่าตัดและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังผ่าตัด
3. ผู้ป่วยจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับขั้นตอนการทำวิจัยและลงชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย
4. ก่อนการผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มแบ่งกลุ่ม โดยใช้กระบวนการสุ่มโดยคอมพิวเตอร์ซึ่งทำโดยนักสถิติที่ไม่เกี่ยวข้องโดยตรงกับงานวิจัย และมีการใส่ข้อมูลจากการสุ่มลงในซองที่ปิดผนึกและเรียงลำดับไว้ เพื่อไม่ให้ทราบว่าผู้ป่วยคนถัดไปจะได้อะไร (concealment) กระบวนการสุ่มจะทำ

เป็นแบบ block randomization โดยมี block size = 4 และทำการ stratified ตามชนิดของการผ่าตัด (lobectomy หรือ subtotal/total thyroidectomy)

5. ผู้ป่วยกลุ่มทดลองได้รับยา lysozyme chloride รูปแบบยาเม็ด ขนาด 90 มิลลิกรัม (ผลิตโดยบริษัท เคนยากุ (ประเทศไทย) จำกัด) ซึ่งมีเภสัชกรเป็นผู้เตรียมยา ไว้สำหรับรับประทานวันละ 3 ครั้ง ก่อนการผ่าตัด 1 วัน และต่อเนื่องจนถึงวันที่เอาสายระบายออก
6. ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจะได้รับยาที่มีขนาด ลักษณะ และรสชาติ เดียวกัน (Placebo) ไว้สำหรับรับประทานวันละ 3 ครั้ง ก่อนการผ่าตัด 1 วัน และต่อเนื่องจนถึงวันที่เอาสายระบายออก โดยทั้งผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ให้บริการผู้ป่วย ตลอดจนผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการสุ่มอยู่ในกลุ่มใดระหว่างกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม (Blinding)
7. ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ตามแผนการรักษาด้วยวิธี conventional opened thyroidectomy และใส่สายระบาย (suction drainage) โดยใช้สายระบายขนาด 8 หรือ 10 โดยใส่ 1 สายในข้างที่ผ่าตัดหากผู้ป่วยทำผ่าตัดต่อมไทรอยด์เพียงข้างเดียว และใส่ 2 สายในแต่ละข้างหากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์สองข้าง
8. พยาบาลที่ตึกผู้ป่วย จะทำการตรวจวัดปริมาณเลือดและน้ำเหลืองจากสายระบาย เวลาประมาณ 06.00 น. ทุกวันจนกว่าจะออกจากโรงพยาบาล
9. พยาบาลที่ตึกผู้ป่วย จะทำการตรวจวัดระดับความเจ็บปวดหลังผ่าตัด (pain score) โดยวัดเป็น visual analogue scale


ผู้ป่วยที่ผ่าน inclusion
และ exclusion criteria
ทำการสุ่ม
ได้รับยา Lysozyme
chloride ก่อนผ่าตัด 1 วัน
ได้รับ
Placebo ก่อนผ่าตัด 1 วัน
ผ่าตัด Conventional
open thyroidectomy
ผ่าตัด Conventional
open thyroidectomy
ได้รับยา Lysozyme
chloride หลังผ่าตัดถึงวัน
เอาสายระบายออก
ได้รับ
Placebo หลังผ่าตัดถึงวัน
เอาสายระบายออก
วัดผลการศึกษา : - ปริมาณเลือด / น้ำเหลือง
- จำนวนวันนอนโรงพยาบาล
- ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด
- Pain score

การวัดผลการศึกษา

วัดปริมาณเลือดและน้ำเหลืองที่ออกจากสายระบายหลังการผ่าตัด หน่วยเป็นมิลลิลิตร(ml) โดยพยาบาลที่ตึกผู้ป่วย

วัดระดับความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดโดยใช้ visual analogue scale ที่เวลา 4 ชม., 8 ชม., 16 ชม., 24 ชม., 48 ชม. โดยพยาบาลที่ตึกผู้ป่วย และในช่วงประมาณ 7 วัน และ 14 วันหลังผ่าตัด โดยพยาบาลหรือแพทย์ที่หน่วยผู้ป่วยนอก

ปริมาณเลือดที่เสีย ขณะผ่าตัด วัดเป็นมิลลิลิตร (ml) โดยพยาบาลในห้องผ่าตัด

ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด เช่น ก้อนเลือด ก้อนน้ำเหลือง ทางเดินหายใจอุดกั้น เสียงแหบ แผลผ่าตัดติดเชื้อ เป็นต้น โดยดูจากคำวินิจฉัยของแพทย์

จำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล

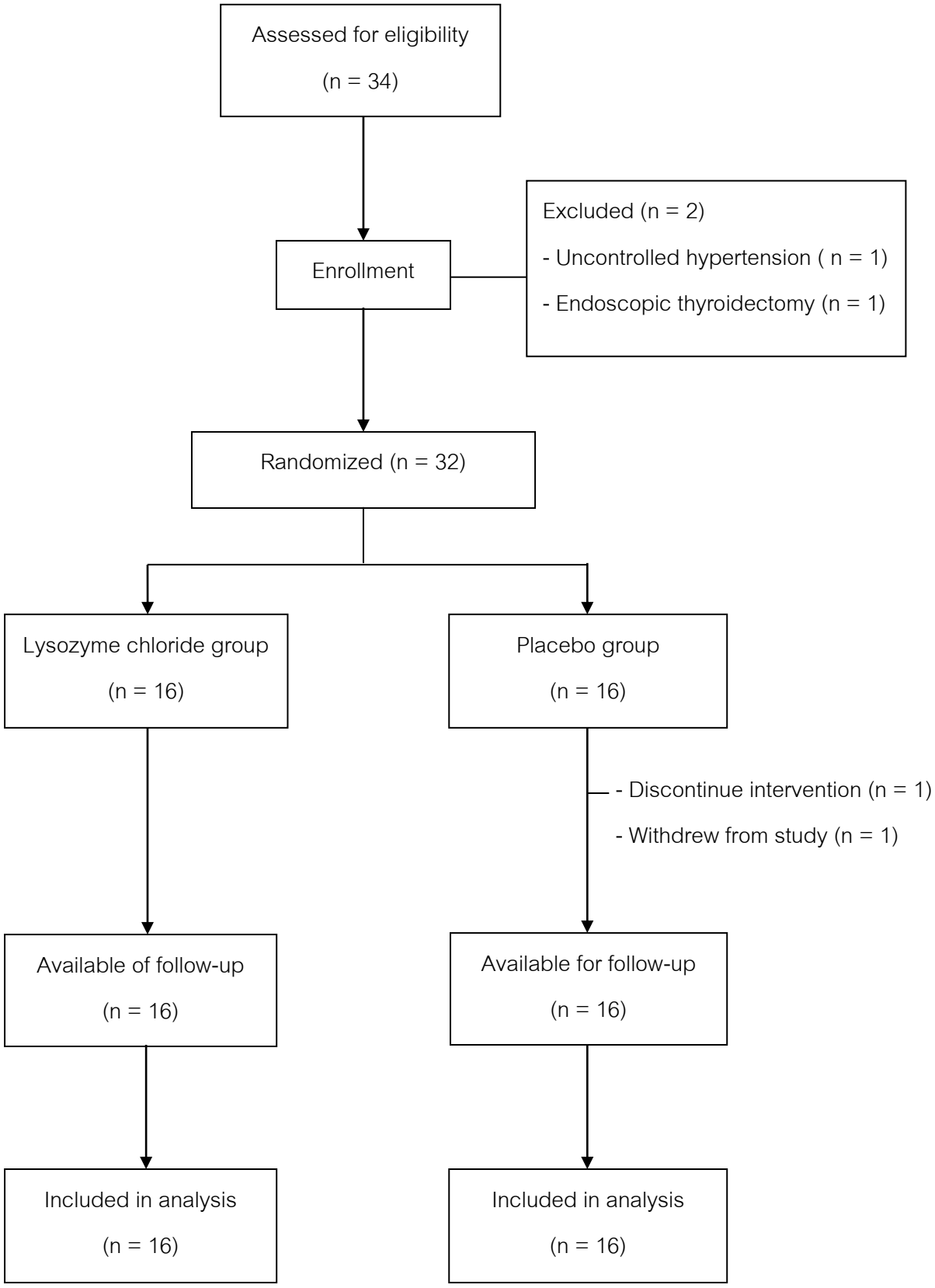
การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA/SE 13.1 โดยคำนวณความแตกต่างค่าเฉลี่ย (mean) ด้านลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโดยใช้ T-test และ Fisher's exact คำนวณความแตกต่างของขนาดก้อนไทรอยด์ (median) ระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ Mann-Whitney test เปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ T-test และ Mann-Whitney test

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ จำนวน 34 ราย ได้รับการวางแผนผ่าตัดต่อมไทรอยด์ที่ห้องผ่าตัดหู คอ จมูก คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ.2557 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ.2557 เป็นเพศชาย 2 คน เพศหญิง 32 คน ถูกคัดเลือกออก 2 ราย เนื่องจากโรคความดันโลหิตสูงทำให้ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ 1 คน และอีก 1 คนได้รับการผ่าตัดโดยวิธี endoscopic thyroidectomy (แผนผังที่ 1) ผู้ป่วย 32 ราย ได้รับการสุ่มแบ่งกลุ่ม แบบ block randomization กลุ่มทดลองได้รับยา lysozyme chloride จำนวน 16 คน และกลุ่มควบคุมได้รับ placebo จำนวน 16 คน มีผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับ placebo ไม่สามารถรับประทานยาต่อหลังผ่าตัดได้ แต่ยังคงได้รับการติดตามผลการศึกษาตามหลัก intention-to-treat analysis ลักษณะข้อมูลทั่วไป (ตารางที่ 1) อายุเฉลี่ยกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride 47 ปี อายุเฉลี่ยกลุ่มที่ได้รับ placebo 54.25 ปี กลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride วินิจฉัยเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง 11 คน(68.75%) และ 14 คน (87.5%) ในกลุ่มที่ได้รับ placebo กลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride วินิจฉัยเป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรง 5 คน (31.25%) และ 2 คน (12.5%) ในกลุ่มที่ได้รับ placebo ขนาดก้อนไทรอยด์เฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride 3

ซม. และ 3.5 ซม. ในกลุ่มที่ได้รับ placebo ซึ่งลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม



ตารางที่ 1 : ลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

Characteristics	Lysozyme chloride	Placebo	p-value
Sex			
Male	1 (6.25)	1 (6.25)	1.000
Female	15 (93.75)	15 (93.75)	
Age, mean(SD)	47 (14.98)	54.25 (12.25)	0.145
Preoperative diagnosis			
Benign	11 (68.75)	14 (87.50)	0.394
Malignancy	5 (31.25)	2 (12.50)	
Mass size, median(range)	3 (1, 12)	3.5 (1, 10)	0.909

ระยะเวลาผ่าตัด (ตารางที่ 2) ในกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride และในกลุ่มที่ได้รับ placebo คือ 131.5 +/- 47.11 และ 172.06 +/- 64.41 นาที ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างของระยะเวลาผ่าตัดเฉลี่ย 40.56 นาที แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p-value = 0.051

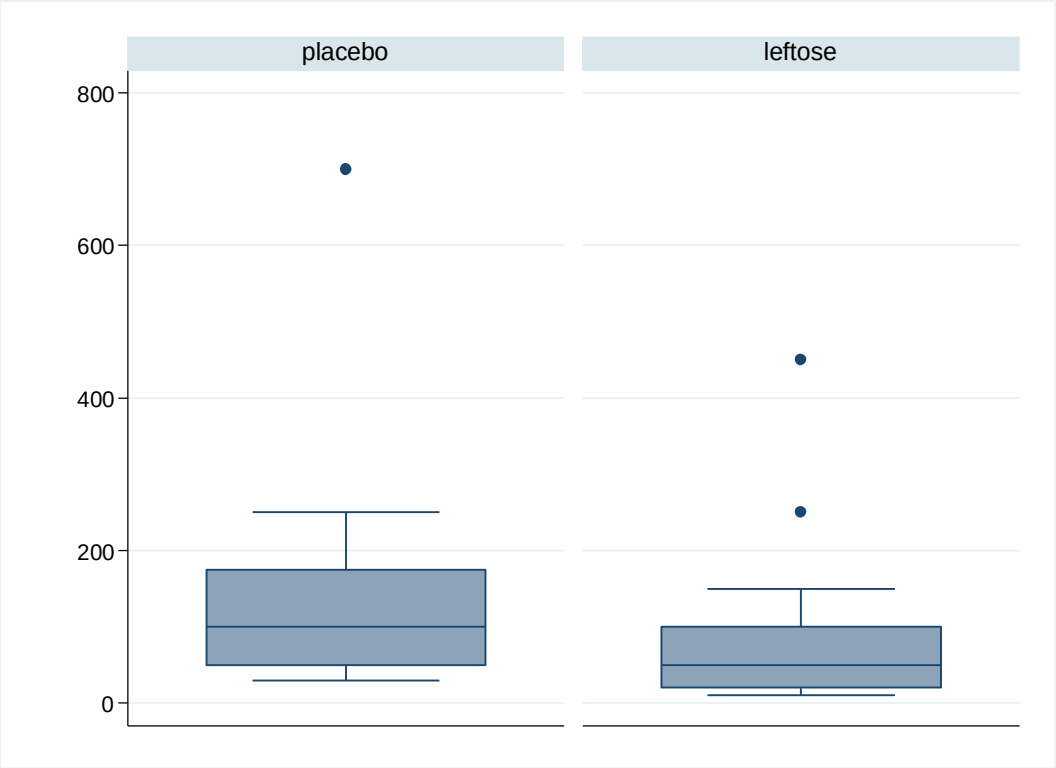
ตารางที่ 2 : เปรียบเทียบระยะเวลาผ่าตัด ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride กับกลุ่มที่ได้รับ placebo

Factor	Mean (SD)	Coefficient	95% CI	p-value
Lysozyme chloride	131.5 (47.11)	-40.56	-81.30, 0.18	0.051
Placebo	172.06 (64.41)	0		

ปริมาณเลือดออกขณะผ่าตัด (ตารางที่ 3) ในกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride และในกลุ่มที่ได้รับ placebo คือ 95.63 +/- 113.13 มิลลิลิตร และ 139.37 +/- 163.31 มิลลิลิตร ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างของปริมาณเลือดออกเฉลี่ย 40.73 มิลลิลิตร แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.385)

ตารางที่ 3 : เปรียบเทียบปริมาณเลือดออกขณะผ่าตัด ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride กับกลุ่มที่ได้รับ placebo

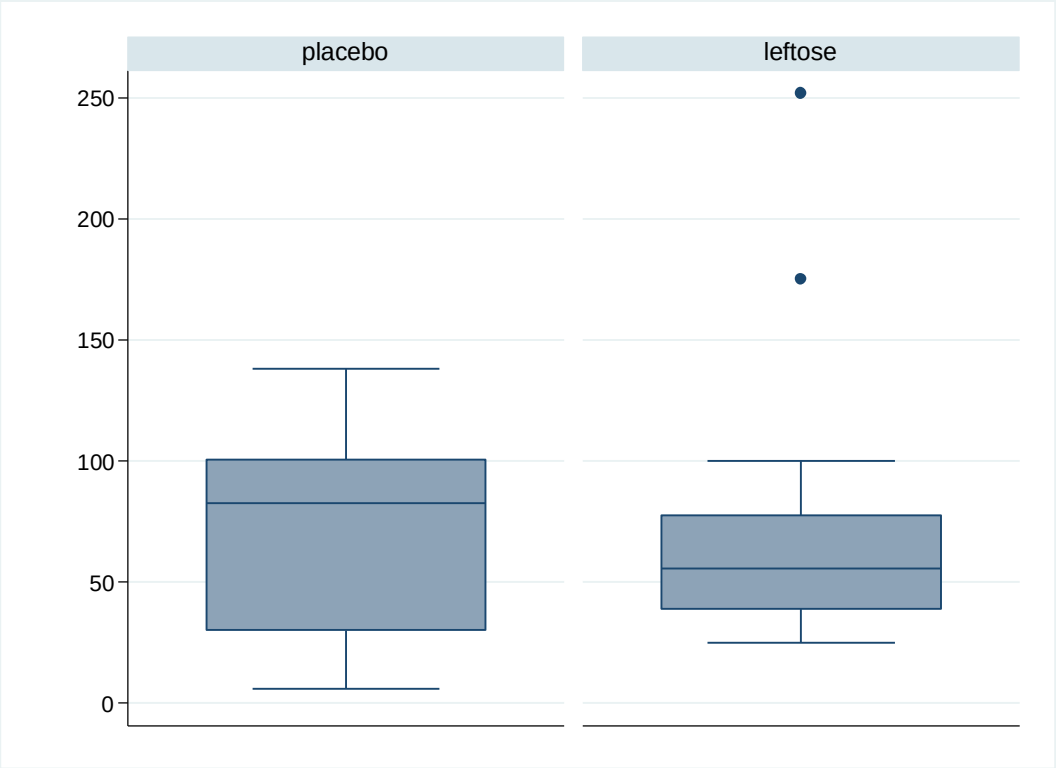
Factor	Mean (SD)	Coefficient	95% CI	p-value
Lysozyme chloride	95.63 (113.13)	-43.75	-145.19, 57.69	0.385
Placebo	139.37 (163.31)	0		



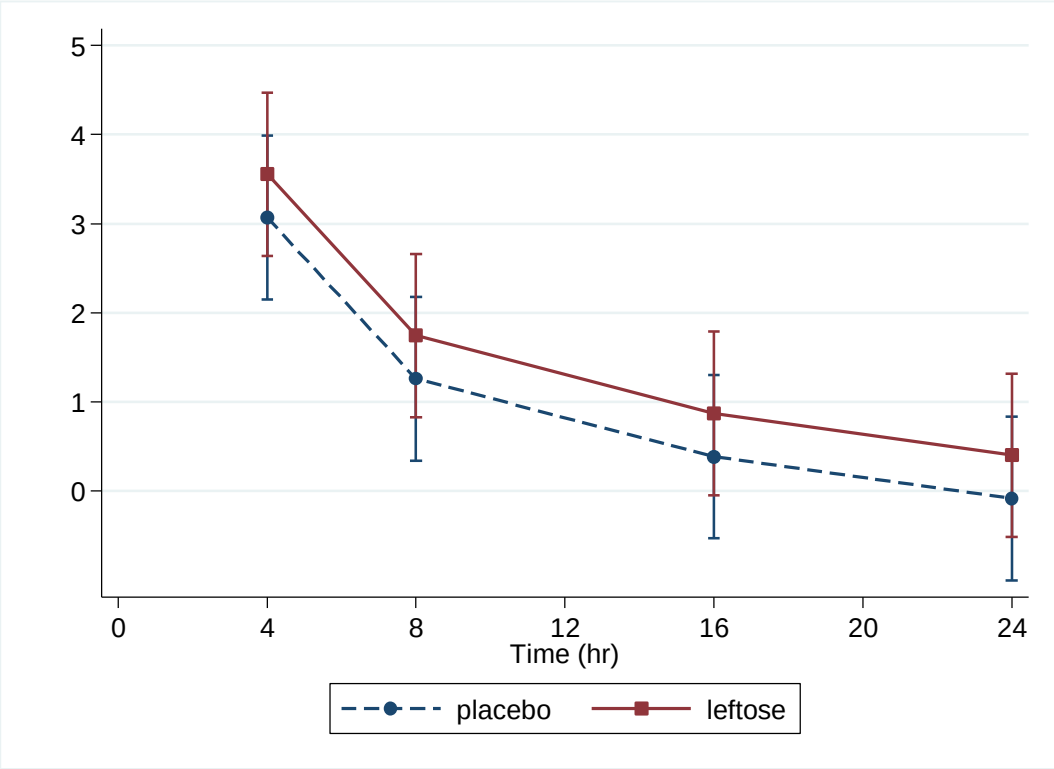
ปริมาณเลือดและน้ำเหลืองที่ออกจากสายระบายหลังการผ่าตัด (ตารางที่ 4) ในกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride และในกลุ่มที่ได้รับ placebo คือ 73 +/- 60.19 มิลลิลิตร และ 73.81 +/- 41.17 มิลลิลิตร ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างของปริมาณเลือดและน้ำเหลืองออกเฉลี่ย 0.81 มิลลิลิตร แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.965)

ตารางที่ 4 : เปรียบเทียบปริมาณเลือดและน้ำเหลืองที่ออกจากสายระบายหลังการผ่าตัด ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride กับกลุ่มที่ได้รับ placebo

Factor	Mean (SD)	Coefficient	95% CI	p-value
Lysozyme chloride	73 (60.19)	-0.81	-38.04, 36.41	0.965
Placebo	73.81 (41.17)	0		



ระดับความเจ็บปวดหลังผ่าตัด ในกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ที่เวลา 4 ชม. 8 ชม. 16 ชม. และ 24 ชม. เป็นดังกราฟ



จำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล (ตารางที่ 5) ในกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride และในกลุ่มที่ได้รับ placebo คือ 3.48 +/- 0.63 วัน และ 4.06 +/- 1.29 วัน ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างของจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 0.63 วัน แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.092)

ตารางที่ 5 : เปรียบเทียบจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride กับกลุ่มที่ได้รับ placebo

Factor	Mean (SD)	Coefficient	95% CI	p-value
Lysozyme chloride	3.48 (0.63)	-0.63	-1.36, 0.11	0.092
Placebo	4.06 (1.29)	0		

มีผู้ป่วย 2 รายที่มีผลข้างเคียงจากการรับประทานยา คือ มีอาการคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งเป็นผู้ที่ได้รับ placebo ทั้งสองคน ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลข้างเคียงจากการรับประทานยา

บทวิจารณ์

ภาวะเลือดออกมากหลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย หากมีการห้ามเลือดก่อนการเย็บปิดแผลอย่างรอบคอบ แต่หากมีภาวะนี้เกิดขึ้น อาจเกิดการกดเบียดหลอดลม ทำให้เนื้อเยื่อหลอดลมและเส้นประสาทสายเสียงบวมขึ้น จนทำให้ผู้ป่วยมีภาวะทางเดินหายใจอุดกั้นและเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ การวิจัยที่ผ่านมาได้มีการศึกษาโดยการใช้เครื่องมือช่วยผ่าตัดหลายวิธี เพื่อลดภาวะเลือดออก ซึ่งมีประสิทธิภาพในการหยุดเลือดและอันตรายต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงแตกต่างกัน แต่ยังไม่เคยมีรายงานศึกษาโดยวิธีการให้ยาเพื่อช่วยลดภาวะเลือดออกหลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์มาก่อน

การวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลของภาวะเลือดออกในผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา lysozyme chloride และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาหรือ placebo โดยวัดผลการศึกษาหลักเป็นปริมาณเลือดและน้ำเหลืองจากสายระบายเลือดหลังการผ่าตัด การศึกษาเป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบไปข้างหน้าและใช้การสุ่มตัวอย่างแบบบล็อก ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดไทรอยด์ ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี จำนวน 32 คน ระหว่างเดือนมิถุนายน 2557 ถึง เดือนธันวาคม 2557 ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา lysozyme chloride ชนิดรับประทาน ให้ผลเรื่องปริมาณเลือดและน้ำเหลืองที่ออกจากสายระบายหลังการผ่าตัด ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ในขณะที่ผลเรื่องระยะเวลาผ่าตัด ปริมาณเลือดออกขณะผ่าตัด และจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยในการศึกษานี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lysozyme chloride มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด 5 คน โดย 4 คน มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ(hypocalcemia) และ 1 คน มีอัมพาตเส้นเสียง (vocal cord paralysis) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด 7 คน โดย 4 คน มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ(hypocalcemia) และ 3 คน มีอัมพาตเส้นเสียง (vocal cord paralysis) ซึ่งภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำน่าจะเกิดจากภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ(hypoparathyroidism) หลังผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกสองข้างมากกว่าผลจากยา ส่วนภาวะอัมพาตสายเสียง ไม่สามารถสรุปได้โดยตรงว่าเป็นผลจากยาหรือไม่ แต่เชื่อว่าน่าจะเกิดจากปัจจัยเกี่ยวกับแพทย์ผู้ผ่าตัดหรือปัจจัยอื่นๆมากกว่า ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยา lysozyme chloride แล้วเกิดผลข้างเคียงจากการรับประทานยา ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน 2 ราย

อย่างไรก็ดี การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่บางประการ คือ ปริมาณของผู้เข้าร่วมวิจัยที่รวบรวมได้ไม่มากพอเมื่อเทียบกับปริมาณขนาดตัวอย่างซึ่งคำนวณตามผลการศึกษาหลัก ซึ่งอาจส่งผลให้ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามคาด ระบบการวัดปริมาณเลือดที่อาจมีการคลาดเคลื่อน ทำให้ผลที่ได้ไม่บ่งบอกถึงปริมาณเลือดที่แท้จริง นอกจากนี้ ประสบการณ์ผ่าตัดของแพทย์แต่ละท่านที่แตกต่างกัน อาจทำให้เกิดอคติ(bias)ได้ หากมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต ควรมีการรวบรวมจำนวนผู้ป่วยให้ได้มากกว่านี้ และควบคุมระบบการวัดปริมาณเลือดให้น่าเชื่อถือยิ่งขึ้น

สรุป

การให้ยา lysozyme chloride ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ให้ผลการในลดปริมาณเลือดออกหลังผ่าตัดไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo และให้ผลการศึกษาในทำนองเดียวกันในเรื่องระยะเวลาผ่าตัด ปริมาณเลือดออกขณะผ่าตัด ระดับความเจ็บปวดหลังผ่าตัด และจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล อย่างไรก็ดี ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต เพื่อให้ผลการศึกษามีความน่าถือมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Cummings otolaryngology-head & neck surgery: Paul W.Flint; 2010; 124:1770-1.

2. Lee SW, Choi EC, Lee YM, Lee JY, Kim SC, Koh YW: Is lack of placement of drains after thyroidectomy with central neck dissection safe? A prospective, randomized study. Laryngoscope 2006, 116(9):1632–1635.

3. Sözen S, Topuz Ö, Tükenmez M, Keçeli M. The use of fibrin sealant after total thyroidectomy for benign disease obviates the need for routine drainage. Results of a randomized controlled trial. HIPPOKRATIA.2011;15;3:247-251.

4. Emanuele FerriFocus. Harmonic Scalpel Compared to Conventional Haemostasis in Open Total Thyroidectomy: A Prospective Randomized Trial. International Journal of Otolaryngology2011, 7 pages

5. T. Kaneda, G. Hibi, T. Maki, K. Shimizu. Hemostatic effect of Leftose during the operation in oral surgery.

6. Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program', Controlled Clinical Trials 1990; 11:116-28

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

เลขที่ ๒๕๕๗/๑๕๖

ชื่อโครงการ	การศึกษาผลของการใช้ยา ไลโซไซม์ คลอไรด์ ต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือดภายหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์โดยเปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยา
เลขที่โครงการ/รหัส	ID ๐๓ – ๕๗ – ๑๑ ว
ชื่อหัวหน้าโครงการ	นายแพทย์โสภณ ถิรกิจไพโรจน์
ที่ทำงาน	ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับแนวปฏิญญาเฮลซิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ลงนาม .....
กรรมการและเลขานุการจริยธรรมการวิจัยในคน (ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล)

ลงนาม .....
ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน (ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประทักษ์ โอประเสริฐสวัสดิ์)

วันที่รับรอง ๑๙ มีนาคม ๒๕๕๗

ระยะเวลาในการศึกษา ๙ เดือน

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

Documentary Proof of Ethical Clearance
Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

No MURA2014/156

Title of Project	Hemostatic Efficacy of Lysozyme Chloride in Post-Operative Thyroid Surgery
Protocol Number	ID 03 – 57 – 11
Principal Investigator	Sopon Tirakitpairot, M.D.
Official Address	Department of Otolaryngology Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University

The aforementioned project has been reviewed and approved by the Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects, based on the Declaration of Helsinki.

Signature of Secretary	.....
Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects	Prof. Duangrurdee Wattanasirichaigoon, M.D.
Signature of Chairman	.....
Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects	Prof. Pratak O-Prasertsawat, M.D.
Date of Approval	March 19, 2014
Duration of Study	9 Months