

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ

(META-ANALYSIS)

คณินิจ คงพ่วง

สำนักโรคติดต่อมาโดยแมลง

Bureau of Vector Borne Diseases

Meta-analysis เป็นวิธีการทางสถิติที่ใช้วิเคราะห์ผลรวมของผลการศึกษารื่องใดเรื่องหนึ่ง ที่มีผู้ทำการศึกษาล้ำๆ กันจำนวนมาก Meta-analysis เป็นที่นิยมมากขึ้นเรื่อยๆ เพราะมีการศึกษาที่คล้ายๆ กันจำนวนมาก การรวบรวมผลการศึกษาเหล่านั้นและทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณอย่างเป็นระบบจะทำให้ได้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือมากกว่าผลจากการศึกษาเดี่ยวๆ เพราะทำให้มีจำนวนตัวอย่างศึกษามากกว่า Meta-analysis เป็นมากกว่าการทบทวนวรรณกรรม นอกจากการรวบรวมผลการศึกษาจากผลงานตีพิมพ์จำนวนมากแล้ว Meta-analysis ยังต้องสังเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ ที่รวบรวมมาให้เป็นผลการศึกษาใหม่

Meta-analysis ใช้มากในงานวิจัยบางสาขา เช่น การศึกษาทางคลินิกของโรคมะเร็ง แต่การทำ Meta-analysis ในเรื่องที่มีคนศึกษาไม่มากก็มีประโยชน์ สามารถใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนผลการรักษาโรคบางอย่าง ทำให้ไม่ต้องเสียเวลาและเสียเงินไปทำการศึกษานขนาดใหญ่ สามารถใช้ Meta-analysis ในการรวบรวมผลงานวิจัยทางคลินิกที่ทำได้ยากหรือที่เสี่ยงต่อจริยธรรม เพราะ Meta-analysis ไม่ต้องใช้ตัวอย่างศึกษาใหม่ ความน่าเชื่อถือของ Meta-analysis อยู่ที่ที่มีการวางแผนการศึกษาอย่างเป็นระบบ

ขั้นตอนการทำ Meta-analysis

อาจแบ่งได้เป็น 6 ขั้นตอน คือ

1) ตั้งคำถามและกำหนดวัตถุประสงค์

ขั้นตอนแรกคือการตั้งคำถาม ได้แก่ การกำหนดโรคหรือสภาวะของโรคที่สนใจ กลุ่มประชากรการรักษา และวิธีการวัดผล (เช่น การวัดประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ หรือทั้งสองอย่าง) จากนั้นจึงกำหนดเป้าหมาย (goal) หรือวัตถุประสงค์ของการทำ meta-analysis คำถามที่ดีควรเป็นคำถามที่ยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน การตั้งคำถามได้ชัดเจนจะทำให้สามารถเลือกกลุ่มศึกษาล้ำๆ กัน (homogeneity)

2) กำหนดวิธีและค้นหาผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ขั้นตอนที่สำคัญที่สุดและยากที่สุดคือการค้นหาผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด การจะทำให้ได้ จะต้องมีการจัดระบบค้นหา ส่วนมากจะเริ่มจากการค้นหาใน NLM Medline หรือ PubMed ซึ่งเป็นฐานข้อมูลของ US National Library of Medicine ซึ่งรวบรวมผลงานวิจัยมากกว่า 17 ล้านเรื่อง ย้อนหลังไปถึงปี ค.ศ. 1950 แล้วค้นหาเพิ่มเติมในฐานข้อมูลอื่นๆ เช่น Cochrane Library ฐานข้อมูลงานวิจัยในหน่วยงานวิจัยต่างๆ และ จากรายงานขององค์กรที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น

Cochrane Library ตั้งขึ้นในปี ค.ศ. 1993 เป็นฐานข้อมูลของการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) มีผลงานมากกว่า 2,500 เรื่อง ผู้สนใจสามารถเข้าไปอ่านได้ที่ <http://www.cochrane.org/reviews/index.htm> ผลงานการทบทวนอย่างเป็นระบบที่ฐานข้อมูลนี้มีคุณภาพสูง และยังมีความรู้ต่างๆ เกี่ยวกับการทำ systematic reviews และ meta-analysis

ปัจจัยที่ทำให้ meta-analysis ไม่น่าเชื่อถือ คือการที่ไม่ได้ค้นหาผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด โดยเฉพาะผลงาน วิจัยที่ไม่ได้เผยแพร่ เหตุผลของการที่ผลงานไม่ได้เผยแพร่ เช่น ผลการศึกษาไม่น่าสนใจ หรือการทดสอบทางสถิติไม่พบความ สำคัญ การที่ไม่ได้นำผลการศึกษาที่ได้ผลในทางลบเข้ามา ร่วมวิเคราะห์จะทำให้ผลการรักษาโดยรวมดูเหมือน จะมีประสิทธิภาพมากกว่าความเป็นจริง ปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับการที่ผลงานไม่ได้รับการเผยแพร่ คือ ชนิดของการศึกษา การศึกษาทางคลินิกจะได้รับการ ตีพิมพ์มากที่สุด เงินทุน โครงการที่ได้รับทุน สนับสนุนจากภายนอกมีโอกาสได้รับการตีพิมพ์ มากกว่า ข้อจำกัดเรื่องภาษาทำให้ไม่ได้เผยแพร่ ในวารสารระดับนานาชาติ การจะได้ข้อมูลผลงาน ที่ไม่ได้รับการเผยแพร่เหล่านี้ อาจได้จากผู้เชี่ยวชาญ หรือนักวิจัยในสาขาที่เกี่ยวข้อง จากรายงานการประชุมต่างๆ และจากจดหมายข่าว เป็นต้น ผู้ทำ Meta-analysis ต้องตัดสินใจว่าจะรวมการศึกษา เหล่านี้ด้วยหรือไม่ แม้จะตัดสินใจไม่รวมก็จำเป็นต้อง บอกให้ผู้อ่านทราบว่ามีการศึกษาต่างๆ เหล่านี้ อยู่ด้วย แต่ไม่ได้นำมาวิเคราะห์

การค้นหาผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องต้องใช้ ผู้ค้นหาอย่างน้อย 2 คน ต้องกำหนดคำสำคัญ (key words) ที่จะใช้ในการค้น กำหนดหลักเกณฑ์การค้น

เช่น จะค้นเฉพาะผลงานวิจัยที่มีฉบับเต็ม หรือรวม ผลงานที่มีเฉพาะบทคัดย่อด้วย ผลงานที่มีเฉพาะ บทคัดย่อมักมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะประเมินว่าจะนำ เข้าหรือคัดออกจากการทำ Meta-analysis

การอ่านบทคัดย่อจะช่วยคัดผลงานวิจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์และเกณฑ์การคัดเลือก เช่น รูปแบบการศึกษา กลุ่มประชากร ระยะเวลา ให้การรักษา และช่วงเวลาศึกษา เป็นต้น ถ้าผลงาน เป็นเพียงบทคัดย่อ จะต้องมียุทธศาสตร์ที่จะใช้ ประเมินคุณภาพของผลงานนั้นได้ ถ้าหากข้อมูลที่ เผยแพร่ไม่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์จะต้อง ติดต่อผู้วิจัยขอข้อมูลเพิ่มเติม

3) คัดกรองและประเมินว่าจะนำผลงาน วิจัยเรื่องใดบ้างมาวิเคราะห์

ตารางที่ 1 (Berman & Parker, 2002) เป็น ตัวอย่างคำถามที่ใช้ประเมินคุณภาพของผลงานวิจัย ว่าสามารถนำมาวิเคราะห์ได้หรือไม่ ผู้ประเมินอาจ ทราบว่าใครเป็นผู้วิจัย (A) หรือผู้ประเมินถูกปิด ไม่ให้ทราบว่าใครเป็นผู้วิจัย ผลการวิจัยเป็นอย่างไร เพื่อไม่ให้เกิดอคติในการประเมิน

| A. กรณีผู้ประเมินทราบว่าใครเป็นผู้วิจัย | |
|--|---|
| แหล่งข้อมูล | <ul style="list-style-type: none"> • ผลงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารที่มี peer review หรือมีการทบทวนโดยผู้เชี่ยวชาญหรือไม่ • มีการระบุวัตถุประสงค์ของการวิจัยหรือไม่ • ถ้าเป็นผลงานที่ไม่ได้ตีพิมพ์สามารถหาข้อมูลได้หรือไม่ • ผู้วิจัยมีความรู้ความเชี่ยวชาญในเรื่องที่ทำวิจัยหรือไม่ • มีการระบุสถาบันที่ทำวิจัยหรือไม่ • การเก็บข้อมูลการวิจัยทำเมื่อใด |
| แหล่งทุน | <ul style="list-style-type: none"> • โครงการวิจัยได้รับทุนสนับสนุนหรือไม่ • ถ้าได้รับการสนับสนุนจากภายนอก ผู้ให้ทุนมีบทบาทอย่างไร • ผู้วิจัยมีความเป็นอิสระจากผู้ให้ทุนหรือไม่ |
| B. กรณีผู้ประเมินถูกปิดไม่ให้ทราบว่าใครเป็นผู้วิจัย | |
| รูปแบบการศึกษา | <ul style="list-style-type: none"> • มีการอธิบายรูปแบบการศึกษาหรือไม่ • รูปแบบการศึกษาเหมาะกับคำถามหรือไม่ • มีเกณฑ์การนำเข้าและคัดออกที่ชัดเจนหรือไม่ • มี randomization หรือ blinding หรือไม่ • วิธีการศึกษาเป็นอย่างไร เช่น ขนาดยาที่ใช้รักษา วิธีการให้ยา เป็นต้น |
| ผลการศึกษา | <ul style="list-style-type: none"> • มีผลการศึกษาและวิธีวัดผลที่ชัดเจนหรือไม่ • ผลการศึกษาตอบคำถามการวิจัยหรือไม่ • ถ้าผลงานไม่ได้ตีพิมพ์ และมีการสอบถามจากผู้วิจัย ผู้วิจัยสามารถยืนยันผลการวิจัยได้หรือไม่ |
| ตัวอย่างศึกษา | <ul style="list-style-type: none"> • การคัดเลือกผู้ป่วยเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดหรือไม่ • วิธีวินิจฉัยโรคเชื่อถือได้หรือไม่ • มีการระบุข้อมูลทางประชากรของตัวอย่างศึกษาหรือไม่ |
| กลุ่มควบคุม | <ul style="list-style-type: none"> • กลุ่มควบคุมสามารถเปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองได้หรือไม่ • ถ้าเป็นการศึกษาแบบ crossover มีระยะเวลา wash-out time เพียงพอหรือไม่ |
| การดำเนินการศึกษา | <ul style="list-style-type: none"> • ผู้วิจัยปฏิบัติตามเกณฑ์การนำเข้าหรือคัดออกอย่างเคร่งครัดหรือไม่ • มีการปฏิบัติตามวิธี randomization หรือ blinding อย่างเคร่งครัดหรือไม่ • มีผู้ป่วยทานยาไม่ครบหรือไม่มารับการติดตามผลการรักษาหรือไม่ • ถ้าเป็นการศึกษาแบบหลายกลุ่ม แต่ละกลุ่มสามารถเปรียบเทียบกันได้หรือไม่ • ถ้าเป็นการศึกษาแบบหลายกลุ่ม มีการประเมิน inter-rater reliability หรือไม่ • เมื่อดำเนินการไประยะหนึ่งมีการเปลี่ยนวิธี กลุ่มประชากร หรือวิธีการรายงานหรือไม่ |
| วิธีการรักษา | <ul style="list-style-type: none"> • วิธีการรักษาเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดหรือไม่ • มีการใช้ยาอื่นร่วมด้วยหรือไม่ • มีผู้ป่วยไม่มารับการติดตามผลการรักษาหรือไม่ • มีผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ เช่น รับประทานยาไม่ครบหรือไม่ |

B. กรณีผู้ประเมินถูกปิดไม่ให้ทราบว่าใครเป็นผู้วิจัย

| | |
|------------------|---|
| วิธีการ วิจัย | <ul style="list-style-type: none"> • วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีความถูกต้องน่าเชื่อถือหรือไม่ • การทดสอบทำโดยห้องปฏิบัติการเดียวกันทั้งหมดหรือไม่ • ถ้าไม่มีการรับประกันความน่าเชื่อถือระหว่างห้องปฏิบัติการหรือไม่ (inter-assay reliability) |
| สถิติ | <ul style="list-style-type: none"> • วิธีการวิเคราะห์ทางสถิติเหมาะสมกับข้อมูลและรูปแบบการวิจัยหรือไม่ • มีสรุปสถิติ (summary statistic) ที่จำเป็นสำหรับการทำ meta-analysis ในผลงานวิจัยหรือขอจากผู้วิจัยได้หรือไม่ |

บางครั้งอาจไม่สามารถปิดผู้ประเมินได้ว่าใครเป็นผู้วิจัย เช่น เป็นสาขาวิจัยที่มีการทำวิจัยน้อยมาก ถ้าจำเป็นต้องปิดผู้ประเมิน จะทำได้โดยใช้ผู้ประเมินจากสาขาวิชาอื่น แต่ต้องเป็นผู้ที่มีความรู้ดีในเรื่องรูปแบบการวิจัยต่างๆ การประเมินควรใช้ผู้ประเมินอย่างน้อย 2 คน คนหนึ่งมีความรู้ด้านเนื้อหาวิชาที่จะประเมิน อีกคนหนึ่งควรเป็นนักสถิติหรือนักระบาดวิทยาที่สามารถประเมินวิธีการวิเคราะห์ และควรมีการกำหนดหลักเกณฑ์การให้คะแนนคุณภาพ (quality score)

จากตารางที่ 1 กำหนดวิธีการและหลักเกณฑ์การให้คะแนน ซึ่งเรียกว่าคะแนนคุณภาพ ผลงานที่มีคะแนนคุณภาพมากกว่าเกณฑ์จะได้รับการคัดเลือกให้นำเข้าวิเคราะห์ ผลงานที่มีคะแนนคุณภาพสูงกว่าจะได้รับน้ำหนักในการวิเคราะห์ ตัวอย่างวิธีการกำหนดหลักเกณฑ์การให้คะแนนผลงานวิจัยแบบ Randomized clinical trial (RCT) ดูได้จากผลงานของ Chalmers และคณะ (1981)

4) ย่อหรือดึงข้อมูลจากผลงานวิจัย

การย่อหรือดึงข้อมูล (Data abstraction) หมายถึงการดึงข้อมูลที่สำคัญจากผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ก่อนการย่อข้อมูลควรกำหนดโครงสร้างหรือแบบฟอร์มการดึงข้อมูล เช่น กำหนดหัวข้อเรื่อง (items) ที่ต้องการดึงข้อมูล วิธีการสรุปข้อมูล เช่น อายุจะสรุปเป็นช่วง (range) หรือสรุปเป็นค่า

เฉลี่ย (mean) และความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation: SD) หรือ standard error (SE) หรือทั้งสองอย่าง อัตรา (rate) จะแสดงเป็นสัดส่วน (proportion: น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1) หรือเป็นเปอร์เซ็นต์ จะใช้ natural logarithm หรือ log ฐาน 10 และอื่น ๆ ถ้าข้อมูลไม่สมบูรณ์ ควรระบุไว้ในแบบฟอร์มด้วย และถ้าข้อมูลขาดหายมากจะต้องแยกผลงานวิจัยนั้นออก ถ้ามีการแปลงข้อมูลต้องกำหนดให้ชัดเจนว่าจะแปลงข้อมูลอย่างไร

การย่อข้อมูลจะใช้ผู้ดำเนินการ 2 คนที่เป็นอิสระจากกัน ดึงข้อมูลจากผลงานวิจัยทุกเรื่อง ที่ผ่านการคัดกรองมาแล้ว ถ้าได้ผลไม่ตรงกัน จะต้องทบทวนใหม่และทำความเข้าใจร่วมกัน บางครั้งอาจต้องปิดไม่ให้ผู้ทบทวนทราบว่าใครเป็นเจ้าของผลงานวิจัย

แบบฟอร์มที่ใช้ดึงข้อมูลควรระบุเลขที่การศึกษา ชื่อการศึกษา เผยแพร่ที่ใด ชื่อและสถานที่ติดต่อผู้วิจัย รูปแบบการวิจัย กลุ่มประชากรศึกษา จำนวนกลุ่มตัวอย่าง ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง อายุเพศ วิธีวินิจฉัยโรค วิธีการรักษา มี placebo หรือไม่ การรักษา ตัวแปรอื่นๆ และ ระยะเวลาการรักษา ควรมีพื้นที่สำหรับแสดงความคิดเห็น ตารางที่ 2 เป็นตัวอย่างแบบฟอร์มการดึงข้อมูลจากผลงานวิจัย แต่ละเรื่องที่ทำ meta-analysis ในตัวอย่างนี้มีกลุ่มทดลอง 2 กลุ่ม มีการวัดผล (outcome) 2 ลักษณะ คือ 1) ตัวแปรต่อเนื่อง และ 2) ตัวแปร

ที่เป็นสัดส่วน แนะนำให้ทดสอบแบบฟอร์มการดึงข้อมูล (data abstraction) กับผลงานวิจัย 2-3 เรื่องก่อน แล้วปรับปรุงจนสามารถใช้ได้จริง

การย่อข้อมูลเป็นงานหนัก ต้องมีสถิติเชิงพรรณนาสำหรับทุกกลุ่มตัวอย่างและทุกวิธีการวัดผล ความแตกต่างระหว่างกลุ่มตัวอย่างในเรื่องของเวลา ขนาดยาที่ใช้ และอื่นๆ ต้องบอกสถิติที่ใช้และค่า p-value ขนาดตัวอย่าง degree of freedom และตัวแปรต่างๆ

ตารางที่ 2 ตัวอย่างแบบฟอร์มการย่อข้อมูล (Berman & Parker, 2002)

ผู้ย่อข้อมูล.....วัน/เดือน/ปี.....
 ชื่อผลงานวิจัย.....
 ชื่อผู้วิจัย.....
 ชื่อวารสาร.....
 แหล่งข้อมูลอื่น ๆ
 รูปแบบการศึกษา.....
 กลุ่มที่ได้รับการรักษา.....กลุ่มควบคุม.....Blinded หรือไม่.....

| ข้อมูลพื้นฐาน | กลุ่มที่ 1 | กลุ่มที่ 2 |
|-------------------|------------|------------|
| จำนวนตัวอย่าง | | |
| การรักษา | | |
| ขนาดยาที่ใช้ | | |
| อายุผู้ป่วย | | |
| เพศ | | |
| การวินิจฉัยโรค | | |
| ยาอื่นๆ ที่ได้รับ | | |
| ผล | กลุ่มที่ 1 | กลุ่มที่ 2 |
| ระยะเวลาการรักษา | | |
| Outcome ที่ 1 | | |
| Mean | | |
| SD | | |
| N | | |
| สถิติที่ใช้ | | |
| ค่าสถิติ | | |
| p-value | | |
| Outcome ที่ 2 | | |

| ผล | กลุ่มที่ 1 | กลุ่มที่ 2 |
|----------------|------------|------------|
| Proportion | | |
| SD | | |
| สถิติที่ใช้ | | |
| ค่าสถิติ | | |
| <i>p-value</i> | | |

5) วิเคราะห์ข้อมูล

เมื่อย่อข้อมูลของผลงานวิจัยต่างๆ แล้ว ต้องทดสอบความคล้ายกัน (Homogeneity) ของผลงานต่างๆ เมื่อพบว่าผลงานต่างๆ มีความคล้ายกัน (homogeneity) หรือไม่มีความแตกต่าง (heterogeneity) จึงจะสามารถทดสอบทางสถิติอื่นๆ ต่อไปได้ ความแตกต่าง (heterogeneity) มีหลายชนิดดังนี้

1) ความแตกต่างทางคลินิก (Clinical diversity หรือ clinical heterogeneity) ได้แก่ ความแตกต่างของตัวอย่างในแต่ละผลงานวิจัย มาตรการ (measure) ที่ใช้ และ ผล (outcome)

2) ความแตกต่างของรูปแบบและวิธีการศึกษา (Methodological diversity หรือ methodological heterogeneity) ได้แก่ ความแตกต่างในรูปแบบการวิจัยและคุณภาพการวิจัย

3) ความแตกต่างทางสถิติ (Statistical heterogeneity) ในการทดสอบเพื่อดูว่ามีความแตกต่างของ treatment effects ในการศึกษาต่างๆ หรือไม่ ความแตกต่างทางสถิติที่เกิดขึ้นอาจไม่ใช่เป็นความแตกต่างของ treatment effect จริงๆ แต่อาจเกิดจากผลงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มีความแตกต่างกันในเรื่องรูปแบบการศึกษา ดังนั้นถ้ามีความแตกต่างของรูปแบบหรือวิธีการศึกษา (Methodological heterogeneity) ก็จะไม่สามารถแปรผลเรื่อง treatment effect ได้

สถิติที่ใช้เพื่อทดสอบ homogeneity มีหลายวิธี Q statistic เป็นวิธีหนึ่งที่ใช้ทดสอบ homogeneity ของผลการวิจัยต่างๆ ค่า Q สูงหมายถึงมี heterogeneity ระหว่างผลงานวิจัยแต่ละเรื่องสูง แนะนำให้ใช้ค่าระดับความสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.10 แทนที่จะเป็น 0.05 นักวิเคราะห์บางคนพยายามลดค่า heterogeneity ด้วยการจำกัดผลงานวิจัยที่นำมาศึกษาให้น้อยลงโดยเลือกผลงานวิจัยกลุ่มเล็กๆ ที่มี homogeneity แต่วิธีนี้เป็นการจำกัดขอบเขตของ meta-analysis ทำให้อาจเสียข้อมูลที่เป็นประโยชน์ไป ปัจจุบันมีแบบจำลอง (model) ที่สามารถรวบรวมและประเมินสาเหตุของ heterogeneity เช่นวิธีมาตรฐานที่เรียกว่า random effects model ของ DerSimonian & Laird

Treatment effect หรือ Effect คือความแตกต่างของผลการรักษาในผู้ป่วยตั้งแต่ 2 กลุ่มขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาที่แตกต่างกัน หลักการวิเคราะห์ Effect มี 4 อย่าง คือ การวิเคราะห์เพื่อดู

- 1) ทิศทางของ Effect
- 2) ขนาดของ Effect
- 3) ผลงานวิจัยที่นำมาทำ meta-analysis มี Effect เหมือนกันหรือไม่
- 4) หลักฐานที่สนับสนุน Effect

ข้อ 1-4 สามารถใช้สถิติทดสอบได้ ส่วนข้อ 4 ต้องดูจากหลาย ๆ อย่าง เช่น รูปแบบการศึกษา คุณภาพผลงานวิจัย และ สถิติที่ใช้วัด uncertainty เป็นต้น

การวัดผล (Outcome) ขึ้นอยู่กับชนิดของข้อมูลซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 5 ประเภท

1) Dichotomus (หรือ binary) data: outcome มี 2 ระดับ เช่น อาการทางคลินิกดีขึ้น/อาการไม่ดีขึ้น หรือ ตาย/ มีชีวิต สถิติที่มักใช้ในการศึกษาทางคลินิกสำหรับข้อมูลที่เป็น dichotomous ได้แก่

- Risk ratio (RR) หรือ relative risk
- Odds ratio (OR)
- Risk difference (RD) หรือ absolute risk reduction (ARR)

- Number needed to treat (NNT)

2) Continuous data: ข้อมูลเป็นตัวเลขต่อเนื่อง ตัวอย่างเช่น น้ำหนัก ระดับยาในเลือด สถิติที่มักใช้ได้แก่ Mean difference และ Standardized mean difference

3) Ordinal data: ข้อมูลมีการจัดแบ่งเป็นระดับ ตัวอย่างเช่น การจัดแบ่งความรุนแรงของโรคเป็น 3 ระดับ คือ น้อย ปานกลาง และ มาก สถิติที่ใช้ เช่น proportional odds ratios

4) Counts และ rates: จำนวนนับและอัตรา ตัวอย่างเช่น จำนวนครั้งที่ต้องนอนโรงพยาบาล จำนวนครั้งที่เกิดอาการข้างเคียง สถิติที่ใช้คือ อัตรา (rate)

5) Time-to-event หรือ Survival data: คือ ระยะเวลาที่นับถึงเวลาที่เกิดเหตุการณ์ สถิติที่ใช้คือ survival analysis มักแสดงผลของ treatment effect เป็น hazard ratio

การวิเคราะห์ข้อมูลใน Meta-analysis มี 2 ขั้นตอน

ขั้นตอนที่ 1 เป็นการสรุปสถิติที่คำนวณได้ของแต่ละการศึกษา ค่าเหล่านี้จะอธิบาย Treatment effects ที่สังเกตได้ในแต่ละการทดลอง ตัวอย่างเช่น สถิติที่สรุปอาจเป็นค่า risk ratio ถ้าข้อมูลเป็น dichotomous หรือเป็นค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย

(different between means) ถ้าข้อมูลเป็นแบบต่อเนื่อง เป็นต้น

ขั้นตอนที่ 2 เป็นการวิเคราะห์รวมค่า treatment effect estimates ของการศึกษาต่างๆ ถ้าตั้งสมมติฐานว่าทุกการศึกษาไม่ได้มี treatment effect เหมือนกัน จะใช้ random effects meta-analysis ตัวอย่างเช่น Dersimonian-Laird method ถ้าตั้งสมมติฐานว่าทุกการศึกษามี Treatment effect เหมือนกันจะใช้ fixed effect meta-analysis ตัวอย่างเช่น Mantel-Haenszel method

วิธีการทางสถิติที่ง่ายที่สุดที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลที่ได้สรุปมาจากผลงานวิจัยต่างๆ ที่ได้รวบรวมมาคือการใช้ค่า weighted average ของ effects ของผลงานวิจัยทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ โดยวิเคราะห์จาก summary statistic ที่ได้จากผลงานวิจัย ซึ่งมักเรียกว่า effect size และ weight (ส่วนกลับของค่า variance ของ effect size ซึ่งมักสัมพันธ์กับขนาดตัวอย่าง) คำนวณค่า summary (pooled) treatment effect estimate จากค่า weighted average of the treatment effects estimated ของแต่ละการศึกษา ตามสูตรดังนี้

$$\text{weighted average} = \frac{\text{sum of (estimate} \times \text{weight)}}{\text{sum of weights}} = \frac{\sum T_i W_i}{\sum W_i}$$

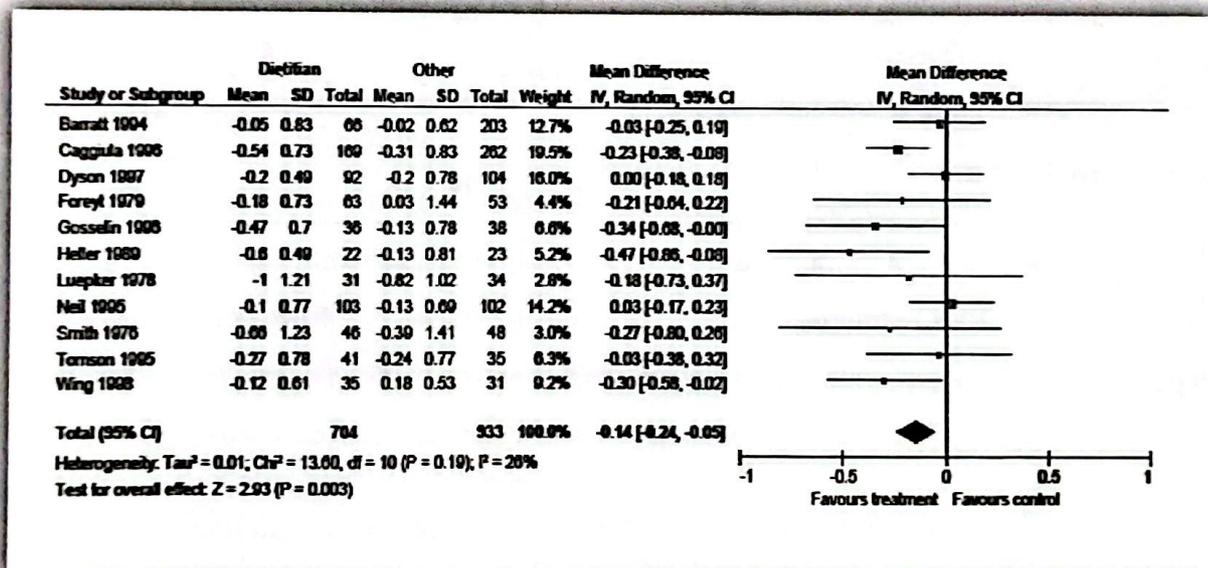
โดย T_i คือ treatment effect estimated ในการศึกษาที่ i , W_i คือค่า weight ของการศึกษาที่ i และ summation คือผลรวมของทุกการศึกษา ให้สังเกตว่าถ้า weights ทุกตัวมีค่าเท่ากันแล้วค่าเฉลี่ยของ weight (weighted average) จะเท่ากับค่า mean treatment effect ถ้าให้น้ำหนักกับการศึกษาที่ i มาก จะมีผลต่อค่า weighted average ดังนั้นการเลือกให้น้ำหนักจึงสะท้อนข้อมูลของแต่ละการศึกษา สำหรับการวัดค่า ratio (OR, RR, และอื่นๆ) ค่า T_i คือค่า logarithm of the measure

Confidence interval (CI) แสดงถึงความแม่นยำ (precision) หรือความไม่แน่นอน (uncertainty) ของค่า summary estimate หาได้จากค่า standard error ของ summary (pooled) treatment effect และสามารถหาค่า p-value (ระดับความสำคัญ) ที่แสดงถึง strength ของ evidence ต่อ null hypothesis (no treatment effect)

6) รายงานและแปลผล

การนำเสนอผล Meta-analysis จะต้องมีการแสดงข้อมูลผลงานวิจัยแต่ละเรื่องที่น่ามาวิเคราะห์ อาจนำมาแสดงไม่ได้ทั้งหมดถ้ามีผลงานจำนวนมาก การนำเสนอค่า effect sizes, odds ratios และอื่นๆ อาจนำเสนอเป็นผลสรุปหรือเสนอแยกแต่ละผลงานวิจัย การกระจายของ single effects อาจนำเสนอเป็นรูปภาพ เช่น Forest plots

Forest plots หรือ confidence interval plots หรือ blocks and lines plots หรือ blobbograms เป็นกราฟแสดงค่าประมาณของ intervention หรือ treatment effect และค่า CI ของแต่ละการศึกษา และผลรวมของ meta-analysis (Egger 1997, Lewis 2001) รูปที่ 1 แสดงค่า point estimate ของ intervention effect ของแต่ละการศึกษาซึ่งแทนด้วยสี่เหลี่ยมหรือวงกลมและมีเส้นลากตามแนวนอน ขนาดของสี่เหลี่ยมเป็นสัดส่วนกับการให้น้ำหนักของแต่ละการศึกษาและเส้นตามแนวนอนคือค่า CI ซึ่งคือช่วงของ intervention effect ของการศึกษา ขนาดของสี่เหลี่ยมถ้ามีขนาดใหญ่คือมีน้ำหนักมาก (มีจำนวนตัวอย่างมากหรือคุณภาพของข้อมูลดีหรือทั้งสองอย่าง) จะเห็นว่าถ้ามีน้ำหนักมาก จะมีช่วง CI สั้น และรูปเพชรแสดง summary statistic



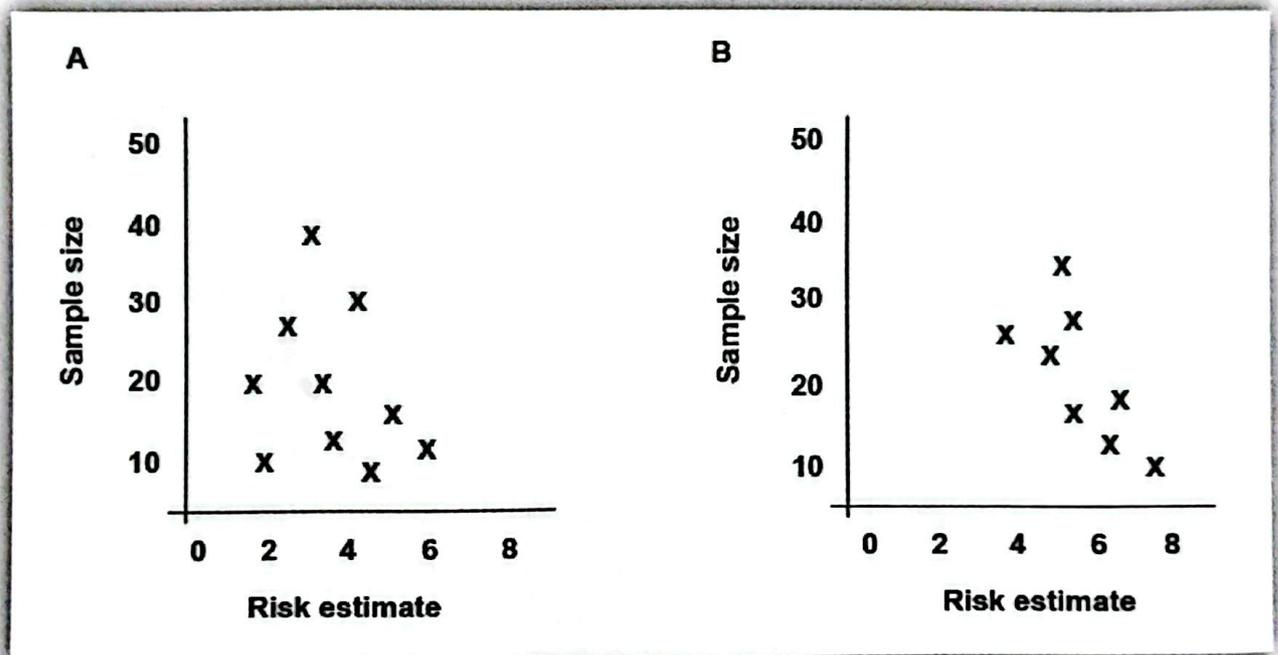
รูปที่ 1: Forest plot จาก Cochrane review เรื่อง dietary advice for cholesterol reduction (Thompson 2003)

การแปรผลมีจุดที่ต้องพิจารณาดังต่อไปนี้

1) การตัดสินใจว่าจะเชื่อผลของ meta-analysis มากน้อยเพียงใด โดยพิจารณาจากค่าคะแนนคุณภาพ (quality score) ของผลงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ ถ้าคะแนนคุณภาพมีค่าต่ำ แสดงว่าผลการวิเคราะห์จาก meta-analysis อาจมีข้อผิดพลาดได้มากกว่ากรณีที่คะแนนคุณภาพมีค่าสูง

2) ความสำคัญทางสถิติของผลที่ได้จากการทำ meta-analysis อาจเกิดจากไม่ได้รวมผลงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่

3) funnel plot เป็น scatter plots ระหว่าง treatment effects จากแต่ละผลงานวิจัย (แกน x) กับ จำนวนตัวอย่างผลงานวิจัย (แกน y) ใช้เพื่อดูว่ามีความสมมาตรของกราฟหรือไม่ ถ้ากราฟมีความสมมาตรแสดงว่าไม่มีอคติในการเลือกผลงานวิจัยมาทำ meta-analysis เมื่อตัวอย่างมากขึ้น sampling error จะลดลง ดังนั้นการศึกษาที่มีขนาดใหญ่จะให้ค่าการประมาณผลการรักษาที่ถูกต้องและแม่นยำมากกว่า รูปที่ 2 แสดงตัวอย่างของ funnel plot



รูปที่ 2: ตัวอย่าง funnel plot (Russo 2007) แสดงค่า estimated true risk เท่ากับ 4

จากรูปที่ 2 A แสดงให้เห็นว่ามีการกระจายรอบๆ true risk แสดงว่าผลงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มีการกระจายตัวดีทั้งด้านซ้ายและด้านขวา ส่วนรูป B การกระจายจะอยู่ค่อนข้างด้านล่างขวามือ แสดงว่าผลงานวิจัยเล็กๆ ให้ค่า estimated risk สูงกว่า 4 แสดงถึงการมีอคติในการเลือกผลงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์

4) Sensitivity analysis เป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะดูว่ามีอคติในการเลือกผลงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์หรือไม่ (publication bias) หรือไม่ ตัวอย่างของวิธีการทางสถิติที่ใช้ เช่น regression analysis, file drawer analysis (failsafe N) และ trim and fill analysis, Sensitivity analysis เป็นการประเมินผลเพื่อดูว่าผลการวิเคราะห์ด้วย meta-analysis จะมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงในกรณีใดบ้าง เช่น การเปลี่ยนเกณฑ์การนำเข้ามาผลงานวิจัย (เปลี่ยน cut-points กลุ่มตัวอย่าง มาตรการที่ใช้ หรือวิธีการวัดผล) จะนำเข้าหรือแยกออก

ผลงานวิจัยที่คลุมเครือ เมื่อมีความไม่แน่นอนของผลงานวิจัย และ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติที่แตกต่างกัน เป็นต้น

โดยสรุป การทบทวนผลงานวิจัยอย่างเป็นระบบ หรือที่เรียกว่า Systematic reviews และ Meta-analyses เป็นกระบวนการในการคัดกรองผลงานวิจัยที่มีคุณภาพ เพราะมีหลักเกณฑ์ ขั้นตอนที่เป็นวิทยาศาสตร์ และมีวิธีการทางสถิติ ผลของการทบทวนงานวิจัยที่ได้ถือว่าเป็นองค์ความรู้รวมหรือข้อเท็จจริงที่ได้ถูกค้นพบในเรื่องนั้นๆ และเป็นที่ยอมรับว่าเป็นข้อมูลที่มีคุณภาพ ถูกต้อง และเชื่อถือได้ ขั้นตอนการดำเนินการประกอบด้วย 6 ขั้นตอนคือ 1) ตั้งคำถามและกำหนดวัตถุประสงค์ 2) กำหนดวิธีค้นหาผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 3) คัดกรองและประเมินว่าจะนำผลงานวิจัยเรื่องใดบ้างมาวิเคราะห์ 4) ดึงข้อมูล 5) วิเคราะห์ข้อมูล 6) รายงานและแปลผล

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณ นายแพทย์สมเกียรติ โพธิ์สัตย์ นายแพทย์เชี่ยวชาญด้านสาธารณสุข สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ที่กรุณามาเป็นวิทยากรให้ความรู้และเป็นที่ปรึกษาแก่คณะทำงานจัดการความรู้ด้านการวิจัยโรคไข้เลือดออก ของสำนักโรคติดต่อมาโดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

เอกสารอ้างอิง

Berman NG & Parker RA. Meta-analysis: Neither quick nor easy. BMC Medical Research Methodology 2002; 2:10 available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/2/10>.

Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. Control Clin Trials 1981; 2: 31-49.

Der Simonian R & Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clin Trials 1986; 7: 177-188.

Egger M, Davey Smith G, Phillips AN. Meta-analysis principles and procedures. BMJ 1997; 315: 1533-1537.

Green S. Systematic reviews and meta-analysis. Singapore Med J 2005; 46: 271-274.

Lewis S and Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. BMJ 2001; 322: 1479-1480.

Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst 1959; 22: 719-748.

Russo MW. How to review a meta-analysis. Gastroenterology & Hepatology 2007; 3: 637-642.

The Cochrane Collaboration. Analyzing and presenting results in Cochrane handbook for systematic reviews of intervention 7.4.2.6 p. 97-136.

Thompson RL, Summerbell CD, Hooper L, Higgins JPT, Little PS, Talbot D, Ebrahim S. Relative efficacy of differential methods of dietary advice: a systematic review. Am J Clin Nutr 2003; 77: 1052S-1057S.