

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยเพื่อศึกษาความตรงของสมการที่ใช้ทำนายโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ที่ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ มีแนวคิดทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

1. ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) กับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร
2. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ที่ใช้ NSAID
3. การสร้างโมโนแกรมในการทำนายอุบัติการณ์การเกิด UGIB ในผู้ที่ใช้ยา NSAIDs
4. การทดสอบความตรง (Validity) ของ เครื่องมือการตรวจวินิจฉัย (Diagnostic tool)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) กับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร

ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เป็นยาด้านหรือระงับอาการปวดอักเสบของระบบข้อและกล้ามเนื้อ ที่นิยมใช้กันมาก ทั้งในโรงพยาบาล และซื้อได้ง่ายจากร้านขายยาโดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ จึงมีการใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งอาจเป็นเหตุให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction; ADR) ได้มาก ที่สำคัญและพบได้บ่อยมากคือผลเสียต่อระบบทางเดินอาหาร ซึ่งพบได้ตั้งแต่อาการเล็กน้อยจนถึงขั้นรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้

มีการศึกษาของ Singh และคณะ (1998) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่ได้รับยา NSAIDs ประมาณร้อยละ 10-20 มีภาวะอาหารไม่ย่อย (Dyspepsia) โดยผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs เป็นระยะเวลานาน 12 สัปดาห์ พบแผลในกระเพาะอาหาร (Gastric ulcer; GU) ประมาณร้อยละ 15-20 และแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (Duodenal ulcer; DU) ประมาณร้อยละ 5-8 ลักษณะแผลที่พบมีตั้งแต่ erythema, diffuse erosion, microbleeding จนถึง ulcer พบภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร (Gastrointestinal bleeding) กระเพาะอาหารทะลุ (Gastric perforation) และกระเพาะอาหารอุดตัน (Gastric outlet obstruction) ประมาณร้อยละ 1-4 ต่อปี¹⁷

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญที่อาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิต คือ การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (Upper Gastrointestinal Bleeding; UGIB) มีการศึกษาพบว่าผู้ที่ใช้ NSAIDs จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB ประมาณ 3-4 เท่าของผู้ที่ไม่ได้รับยา และพบอัตราการตายประมาณร้อยละ 5-10^{1,18}

กลไกที่สำคัญของ NSAIDs ที่ทำให้เกิดอันตรายต่อทางเดินอาหาร

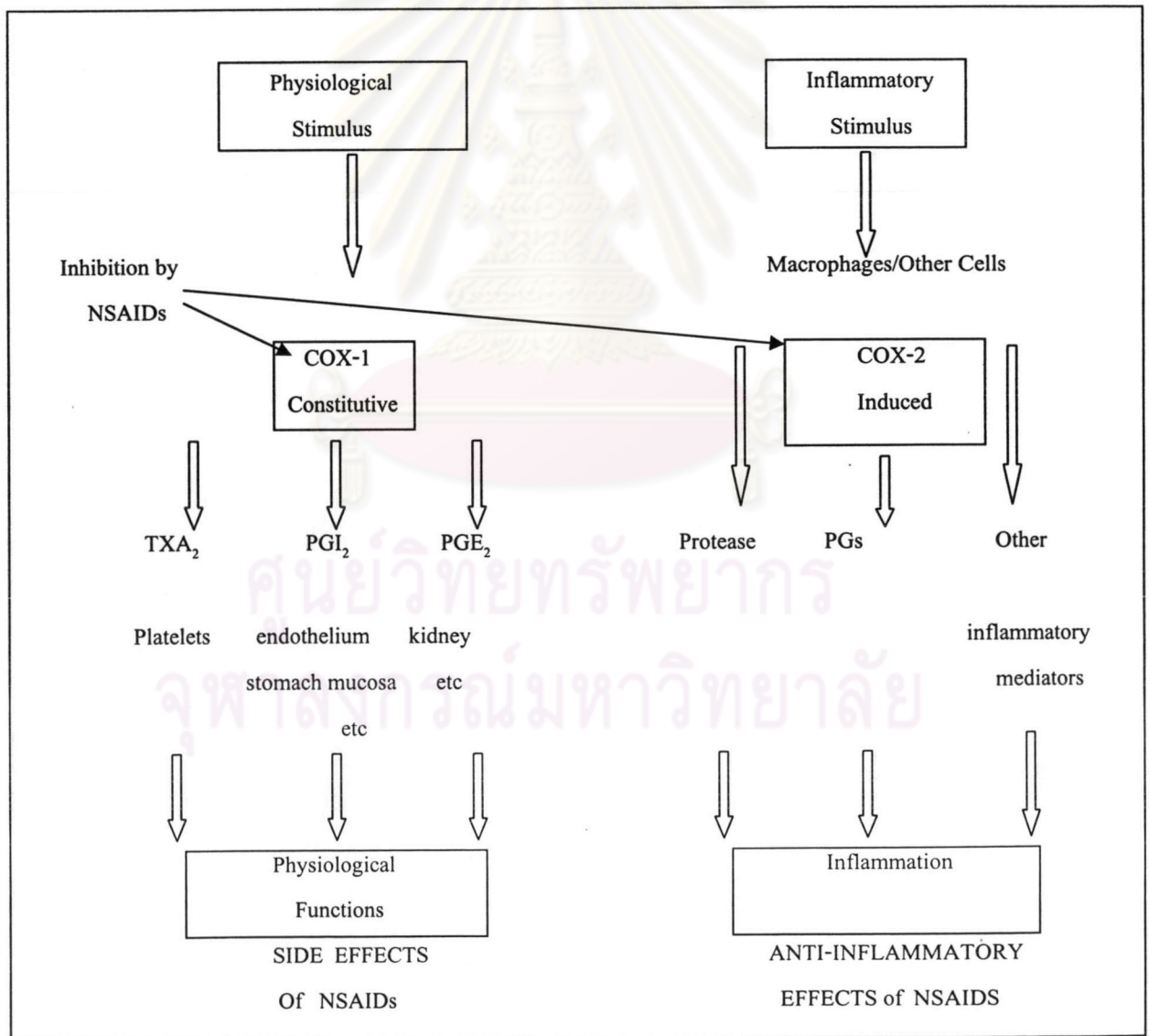
1.1 ผลเฉพาะที่ของยา (local effect)

Aspirin หรือ NSAIDs อื่นๆ มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน มีค่า pKa 3-5 ดังนั้นในภาวะความเป็นกรดสูง เช่น ในกระเพาะอาหาร ยาจะอยู่ในรูปไม่แตกตัว (nonionized form) และสามารถซึมผ่านเข้าไปในเซลล์บุผิวกระเพาะอาหาร (gastric surface epithelial cell) ได้ หลังจากผ่านเข้าสู่เซลล์ซึ่งมี intracellular pH สูงกว่าในช่องทางเดินอาหาร ยาจะอยู่ในรูปที่แตกตัว (ionized form) ทำให้ไม่สามารถซึมผ่านจากเซลล์ได้ จึงถูกจับไว้ในเซลล์ เรียกกระบวนการนี้ว่า ion trapping เมื่อเกิด ion trapping แล้วจะทำให้ระดับของ NSAIDs ในเซลล์สูงขึ้นและเกิดการทำลายเนื้อเยื่อโดยตรงขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อเซลล์ เกิดการแพร่กลับ (back diffusion) ของ hydrogen ion ส่งผลให้เกิดอันตรายต่อเซลล์บุผิวจนเกิดเป็นแผลขึ้น นอกจากนี้ NSAIDs มีผลลดภาวะ

ไม่ชอบน้ำ (hydrophobicity) ของ mucus gel layer ส่งผลให้กรดและน้ำย่อย pepsin แพร่กลับมามีผลทำลายเยื่อเซลล์ได้ และยังมีกลไกทางอ้อม จากการที่ยา NSAIDs และ active metabolite ถูกขับออกทางน้ำดี และมีการดูดซึมกลับบริเวณลำไส้ ทำให้เกิดอันตรายต่อลำไส้ได้^{19,20}

1.2 ผลต่อการยับยั้งการสร้าง prostaglandins (PGs)

โดยปกติ prostaglandins (PGs) โดยเฉพาะ PGE₂ และ PGI₂ มีคุณสมบัติปกป้องเยื่อทางเดินอาหาร(mucosal defensive) การใช้ NSAIDs จะมีผลยับยั้งเอนไซม์ prostaglandin synthase หรือ cyclooxygenase (COX) โดยเฉพาะ COX-1 isoform ทำให้การสร้าง PGs (จาก arachidonic acid) ลดลง ดังแสดงในรูปที่ 1²¹



รูปที่ 1 กลไกของ NSAIDs ในการยับยั้ง prostaglandins²¹

ซึ่งมีผลทำให้เกิดการลดลงของเมือกของเยื่อบุเซลล์, การหลั่ง bicarbonate , การไหลเวียนเลือดของเยื่อบุเมือก ผลคือเกิดการทำลายเยื่อบุทางเดินอาหาร ผลต่อการยับยั้งการสร้าง PGs ซึ่งเป็นผลทาง systemic นี้พบว่ามีความสำคัญต่อการเกิดอันตรายต่อทางเดินอาหารมากกว่าผลเฉพาะที่เนื่องจากพบว่าการใช้ยา NSAIDs ในรูปแบบยาเหน็บ รูปยาฉีด หรือในรูป enteric coated นั้นถึงแม้จะป้องกันผลเสียเฉพาะที่จาก NSAIDs ได้ แต่ไม่สามารถป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากผลการยับยั้ง PGs ได้²¹

2. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

มีการศึกษาความเกี่ยวข้องระหว่าง NSAIDs และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (Peptic ulcer; PU) หรือเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (Upper gastrointestinal bleeding; UGIB) สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่มีข้อมูลแน่ชัดว่ามีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB ได้แก่ อายุ ประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร การใช้ NSAIDs ในขนาดที่สูงหรือใช้ NSAIDs มากกว่า 1 ตัวร่วมกัน การใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant) หรือยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (Antiplatelets) ร่วมกับ NSAIDs รวมทั้งเมื่อใช้ร่วมกับยาสเตียรอยด์ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่ยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB ได้แก่ การดื่มสุรา สูบบุหรี่ และการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (H.pylori : HP)^{3,6,22,23,24} ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด UGIB จากการใช้ยา NSAIDs^{3,6,22,23,24}

ปัจจัยเสี่ยงที่มีข้อมูลที่แน่ชัด

- อายุที่เพิ่มขึ้น (ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามอายุ)
- มีประวัติของการเจ็บป่วยด้วยโรคแผล หรือเลือดออกในทางเดินอาหาร
- มีการใช้ยา NSAIDs ในขนาดสูง, การใช้ยา NSAIDs มากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน
- มีการใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด และยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดร่วมด้วย

ปัจจัยเสี่ยงที่มีข้อมูลที่ไม่แน่ชัด

- มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ร่วมด้วย
- การดื่มสุรา
- การสูบบุหรี่

2.1 อายุ และ เพศ

ผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะเกิดแผลในกระเพาะอาหารและผลแทรกซ้อนต่างๆมากกว่าวัยหนุ่มสาว จากการศึกษาของ Garcia Rodriguez รายงานว่า ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ที่ไม่ได้รับยา NSAIDs มีความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เป็น 3.7 เท่า (2.6-5.4) เมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี และในทุกช่วงอายุพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs มีความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เป็น 4.7 เท่าของผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา และในผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้ NSAIDs มีความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เป็น 13.2 เท่า (10.0-17.1) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อย²² นอกจากนี้มีหลายการศึกษาที่แสดงว่าความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เพิ่มตามอายุที่มากขึ้น^{1,3,6,22} สาเหตุที่ผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะเกิดแผลในกระเพาะอาหารและผลแทรกซ้อนต่างๆมากกว่าวัยหนุ่มสาว เกิดจากการสร้างสาร prostaglandin ของเยื่อบุกระเพาะลดลงตามอายุที่มากขึ้น ดังนั้นจึงทำให้กลไกในการปกป้องตนเองของกระเพาะอาหารลดลง และเกิดการทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารจากกรดได้ง่ายขึ้น

ปัจจัยเรื่องเพศ พบว่ามีความสำคัญน้อยในการเกิด UGIB ผลการศึกษาในเรื่องนี้ยังมีความขัดแย้งกันและยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด Hernandez-Diaz และ Garcia-Rodriguez (2000) และ Garcia-Rodriguez และคณะ (1998) รายงานว่า อัตราเสี่ยงของเพศชายและหญิงต่อการเกิด UGIB เป็น 2.1:1 และ 2.6:1 ตามลำดับ^{1,3} แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผลของ NSAIDs ต่อการเกิด UGIB ในเพศหญิงมีมากกว่า (RR = 5.1; 95%CI: 4.6-5.7) ในเพศชาย (RR = 3.5; 95%CI: 3.1-4.0)¹ มีการศึกษาที่รายงานว่าเพศชายและหญิง ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด UGIB (ชาย:หญิง = 1:0.9 ; 1:0.5 ตามลำดับ)^{6,22}

2.2 ประวัติการเกิดการแผลในกระเพาะอาหาร

เช่นเดียวกับกับอายุ ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดการแผลในกระเพาะอาหาร มีแนวโน้มต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและผลแทรกซ้อนต่างๆได้มากแม้ในผู้ที่ไม่ได้ใช้ NSAIDs^{2,5,19} ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดการแผลในกระเพาะอาหารและใช้ NSAIDs มีความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เป็น 17.1 เท่า (95%CI: 10.0-29.6) ของผู้ที่ไม่ประวัติดังกล่าว² สาเหตุอาจเนื่องมาจาก NSAIDs มีผลต่อการซ่อมแซมแผลของกระเพาะอาหาร แต่ผลของเรื่องนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

2.3 ขนาดและชนิดของNSAIDS

Hernandez-Diaz และ Garcia -Rodriguez (2000) ได้ทำการศึกษา พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เพิ่มตามขนาดใช้ยาของ NSAIDs ที่เพิ่มมากขึ้น^{1,3,22} ผลการศึกษาในเรื่องนี้มีความสอดคล้องกัน แม้ว่าจะมีช่วงขนาดการใช้ NSAIDs ต่างกันไป ความเสี่ยงต่อการเกิดผลแทรกซ้อนต่างๆ เพิ่มขึ้นจาก 2-3 เท่าในผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs ในขนาดต่ำหรือขนาดกลางและมากกว่า 6 เท่าในผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs ขนาดสูง^{1,3,22} ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB กับขนาดยา NSAIDs ที่ใช้

| ขนาดยาที่ใช้/วัน | RR(95%CI) | | |
|------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| | Hernandez-Diaz และ Garcia –Rodriguez (2000) | Garcia –Rodriguez และคณะ (1998) | Garcia –Rodriguez และ Jick (1994) |
| ไม่ใช้ | 1 | 1 | 1 |
| ขนาดต่ำ | 3.0(2.6-3.4) | 3.9(3.0-5.1)* | 2.6(1.8-3.8)** |
| ขนาดกลาง | 4.1(3.6-4.5) | - | - |
| ขนาดสูง | 6.9(5.8-8.1) | 9.8(6.4-14.9) | 7.0(5.2-9.6) |

* Diclofenac \leq 75 มิลลิกรัม/วัน, Naproxen \leq 500 มิลลิกรัม/วัน, Tenoxicam \leq 20 มิลลิกรัม/วัน, Nimesulide \leq 100 มิลลิกรัม/วัน, Piroxicam \leq 20 มิลลิกรัม/วัน

** Ibuprofen \leq 1500 มิลลิกรัม/วัน, Diclofenac \leq 100 มิลลิกรัม/วัน, Naproxen \leq 750 มิลลิกรัม/วัน, Indomethacin \leq 75 มิลลิกรัม/วัน

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Gabriel และคณะ ที่ศึกษาชนิดของ NSAIDs ต่อการเกิดผลแทรกซ้อนรายงานว่า ibuprofen มีความเสี่ยงน้อยที่สุดในการเกิด UGIB (OR =2.27; 95%CI: 1.85-2.80) ในขณะที่ NSAIDs บางชนิดเช่น piroxicam มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด UGIB (OR =11.12; 95%CI: 6.19-20.23)⁴ และการใช้ NSAIDs มากกว่า 1 ตัวร่วมกันเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลแทรกซ้อนต่างๆมากขึ้นเป็น 2 เท่า^{3,22}

2.4 ระยะเวลาที่ใช้ NSAIDs

มีการศึกษาที่รายงานว่าผู้ที่ใช้ NSAIDs ในช่วง 3 เดือนแรกมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB⁴ แต่ก็มีการศึกษาที่พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB ลงที่แม้ว่าจะใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานหลายเดือน^{1,3} นอกจากนี้มีรายงานว่าการใช้ NSAIDs ภายใน 1 เดือน มีความเสี่ยงสูงสุดในการเกิด UGIB^{1,3,4} ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB ที่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใช้ NSAIDs

| ระยะเวลา(วัน) | RR(95%CI) | | OR(95%CI) |
|---------------|---|---------------------------------|---|
| | Hernandez-Diaz และ Garcia –Rodriguez (2000) | Garcia –Rodriguez และคณะ (1998) | Gabriel, Taakkimainen และ Bombardier (1991) |
| ไม่ใช้ | 1 | 1 | 1 |
| 1-30 | 5.7(4.9-6.6) | 6.9(5.3-9.1) | 8.00(6.37-10.06) |
| 31-90 | 3.7(3.2-4.2) | 5.3(3.8-7.6) | 3.31(2.27-4.82) |
| 91-180 | 4.1(3.5-4.7) | | 1.92(1.19-3.13) |
| 181-365 | 5.1(3.9-6.5) | 6.9(4.3-11.0) | |
| > 365 | - | 3.5(2.0-6.0) | |

2.5 การใช้ Corticosteroids ร่วมด้วย

เป็นที่ทราบกันมานานว่า Corticosteroids มีคุณสมบัติก่อให้เกิดแผล (ulcerogenic) แต่เพียงจะมีข้อมูลที่รายงานว่ายามีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เมื่อใช้ร่วมกับ NSAIDs แม้ว่าข้อมูลในเรื่องนี้ยังมีความขัดแย้งกัน^{3,7} ดังตารางที่ 4 จากการศึกษาของ Weil และคณะ (2000)²⁴ รายงานว่าความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เพิ่มขึ้น 9 เท่าในผู้ที่ใช้ NSAIDs ร่วมกับ Corticosteroids เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยาาร่วมกัน ผลที่เกิดขึ้นดังกล่าวพบในผู้ที่ใช้ยา Corticosteroids ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของการเกิด UGIB และ peptic ulcer ในผู้ป่วยที่ใช้ยา NSAIDs ร่วมกับ oral corticosteroids

| Corticosteroids | RR(95%CI) | |
|-----------------|---------------------------------|----------------------|
| | UGIB | Peptic ulcer |
| | Garcia –Rodriguez และคณะ (1998) | Piper และคณะ (1991)* |
| ไม่ใช้ | 1 | 1 |
| ปัจจุบัน | 1.4(0.7-2.8) | 1.1(0.5-2.1) |
| อดีต | - | 1.2(0.7-2.0) |

* ปัจจุบัน หมายถึง มีการใช้ยา corticosteroids ภายใน 1 เดือนก่อนเข้าศึกษา

อดีต หมายถึง ไม่มีการใช้ยา corticosteroids มากกว่า 1 เดือนก่อนเข้าศึกษา

2.6 การใช้ ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด ร่วม

มีการศึกษาแบบ cohort study ที่รายงานว่าความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เพิ่มขึ้น 12.7 เท่า (95%CI: 6.3-25.7) ในผู้ที่ใช้ NSAIDs ร่วมกับ ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด เมื่อเปรียบเทียบกับในผู้ที่ไม่ได้ใช้ร่วมกัน⁴⁶

2.7 การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)

การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ *H.pylori* ในผู้ที่ใช้ NSAIDs ของ Hawkey และคณะ (1997) และ Hsu และคณะ (2000) พบว่าในผู้ที่ใช้ NSAIDs และมีการติดเชื้อ *H.pylori* มีความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB เพิ่มขึ้น^{25,26} ซึ่งรายงานข้างต้น มีความขัดแย้งกับการศึกษาของ Cullen และคณะ (1997) และ Labenz และคณะ (1997) ที่แสดงให้เห็นว่าทั้งการติดเชื้อ *H.pylori* และการใช้ NSAIDs ไม่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด UGIB^{27,28} ดังตารางที่ 5 ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดของความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ *H.pylori* กับ ความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB อย่างไรก็ตาม มีข้อเสนอแนะว่า ในผู้ป่วยที่มีแผลเป็บติคจากการติดเชื้อ *H.pylori* หรือในผู้ป่วยที่มีประวัติแผลเป็บติคมาก่อน และจำเป็นต้องใช้ NSAIDs ในการรักษาโรค ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มควรได้รับการกำจัดเชื้อ *H.pylori* ก่อนได้รับยา NSAIDs

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด UGIB กับการติดเชื้อ *H.pylori*

| <i>H.pylori</i> | RR(95%CI) | OR(95%CI) | | |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| | Hawkey และคณะ (1997) | Cullen และคณะ (1997) | Labenz และคณะ (1997) | Hsu และคณะ (2000) |
| ไม่พบ HP * | 1 | 1 | 1 | 1 |
| พบ HP | 3.3(1.7-6.4) | 2.8(1.1-7.2) | 3.4(1.4-8.7) | - |
| พบ HP + NSAIDs | 13.3(4.4-40.0) | 2.0(0.9-6.4) | 2.4(0.9-6.4) | 5.4(1.4-20.9) |

* HP = *H.pylori*

2.8 การดื่มสุรา และการสูบบุหรี่

การศึกษาเรื่องผลของการดื่มสุราต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลแทรกซ้อนของ NSAIDs มีความขัดแย้งกัน จากการศึกษาแบบ case-control สรุปว่าการดื่มสุรา มากกว่า 5 ยูนิต* /สัปดาห์ (* 1 ยูนิต = 45 มิลลิลิตรของสุรา หรือ 120 มิลลิลิตรของไวน์ หรือ 360 มิลลิลิตรของเบียร์) เพิ่มความเสี่ยงต่อการ

เกิดUGIB (OR = 2.8; 95%CI: 1.9-4.0)³⁰ ซึ่งมีความขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Weil และคณะ(2000) พบว่าในผู้ที่ดื่มสุรามากกว่า 7 ยูนิต*/สัปดาห์ ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB (OR = 1.20; 95%CI: 0.88-1.79)²⁴

ส่วนผลของการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ NSAIDs และการสูบบุหรี่ที่ทำการศึกษาแบบ case-control พบว่ามีความขัดแย้งกันในหลายการศึกษาเช่นกัน จากการศึกษาของ Weil และคณะ (2000) รายงาน odds ratio ของการเกิด UGIB เป็น 4.0 (95%CI: 2.9-5.5)²⁴ ซึ่งมีความขัดแย้งกับการศึกษาของ Aalykke และคณะ(1999) ที่รายงาน odds ratio ของการเกิดUGIB เป็น 0.91 (95%CI: 0.48-1.71)⁵

2.9 ปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง

2.9.1 ข้อบ่งชี้ในการใช้NSAIDs

จากการศึกษาของ Hernandez-Diaz และ Garcia-Rodriguez (2001) รายงาน relative risk (RR) ของการเกิด UGIB ในผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs ในการรักษา Osteoarthritis, Rheumatoid arthritis หรือใช้ในการบรรเทาความเจ็บปวด ว่ามีความไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ ดังนั้นความเสี่ยงต่อการเกิด UGIB จากการใช้ NSAIDs ไม่ขึ้นกับข้อบ่งชี้ในการใช้ยา²³

2.9.2 การใช้ยาป้องกันการเกิดแผลเป็บติกร่วมด้วย

ในการศึกษาแบบ cohort พบว่าความเสี่ยงในการเกิด UGIB เพิ่มมากขึ้นในผู้ที่ใช้ยา NSAIDs ร่วมกับการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลเป็บติก เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ร่วม Macdonald และคณะ(1997) พบว่า relative risk ในผู้ป่วยที่เกิด UGIB ที่มีการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลเป็บติกร่วมด้วย เป็น 1.54 เท่า (95%CI: 1.24-1.90) เช่นเดียวกับ Garcia-Rodriguez และคณะ(1998) ที่พบว่า relative risk ในผู้ป่วยที่เกิด UGIB ที่มีการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลเป็บติกร่วมด้วย เป็น 2.3 เท่า (95%CI: 1.7-3.1)^{3,6}

3. การสร้างโมโนแกรมในการทำนายอุบัติการณ์การเกิด UGIB ในผู้ที่ใช้ยา NSAIDs

Fries และคณะ (1991)¹⁵ ได้สร้างระบบคะแนนจากปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เพื่อทำนายอุบัติการณ์การเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากการเกิด UGIB จากการใช้ NSAIDs ในผู้ป่วย Rheumatoid arthritis โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย Rheumatoid arthritis จำนวน 1694 คนและทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธี multivariable analysis เพื่อประเมินหาปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด UGIB จากการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงหลัก ต่อการเกิด UGIB ได้แก่ อายุที่เพิ่มมากขึ้น, การใช้ prednisone ร่วม, มีประวัติโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร, เคยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมาก่อนเนื่องจากเกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร, และขนาดของยา NSAIDs ที่ใช้

ต่อมา Singh และคณะ (1998)¹⁶ ได้สร้างโมโนแกรมจากปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เพื่อทำนายอุบัติการณ์การเกิด UGIB ใน 1 ปีของผู้ป่วย Osteoarthritis (OA) และ Rheumatoid arthritis (RA) ที่ใช้ NSAIDs โดยทำการติดตาม ผู้ป่วย OA และ RA จำนวน 6386 คน ที่ใช้ NSAIDs และพบมีเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร จำนวน 566 เหตุการณ์ และทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Cox proportional hazard model ในการหาปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด UGIB

สำหรับ ในประเทศไทย มยุรี ตั้งเกียรติกำจาย¹⁴ ได้สร้างสมการทำนายโอกาสเกิด UGIB ของผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs โดยทำการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (Case-control study) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา เป็นผู้ที่ใช้ NSAIDs และเข้ารับการรักษาต่อทางเดินอาหาร ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยที่มีประวัติเส้นเลือดอุดตันในทางเดินอาหาร มะเร็งในทางเดินอาหาร โรคตับและไตวายเรื้อรัง และโรคเลือด จะถูกคัดออกจากการศึกษา เก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วย และข้อมูลจากเวชระเบียน มีผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน 154 คน เป็นผู้ป่วยที่เกิด UGIB จำนวน 89 คน และไม่เกิด UGIB จำนวน 65 คน ในการสร้างสมการทำนายโอกาสเกิด UGIB

ในขั้นต้นกำหนดปัจจัยเสี่ยงของการเกิด UGIB ซึ่งจะเป็นตัวแปรอิสระ โดยแบ่งเป็นตัวแปรต่อเนื่อง ได้แก่ อายุ และตัวแปรที่ไม่ต่อเนื่อง จึงมีการตั้งค่าตัวแปรขึ้นใหม่ เรียกว่า วิธีตั้ง dummy variable ดังนี้

มีประวัติโรคทางเดินอาหาร (0= ไม่มี, 1=มี)

การใช้ยา NSAIDs (0= มีการใช้ยาในอดีต, 1= มีการใช้ยาในปัจจุบัน)

การใช้ยา NSAIDs ร่วมกัน (0= 1 ชนิด, 1= มากกว่า 1 ชนิด)

การใช้ยา NSAIDs เป็นประจำ (0= บางครั้ง, 1= เป็นประจำ)

ขนาดของยา NSAIDs ที่ใช้ (0= ขนาดต่ำ, 1= ขนาดสูง)

ระยะเวลาการใช้ยา NSAIDs (0= มากกว่า 1 เดือน, 1= ภายใน 1 เดือน)

การใช้ corticosteroid ร่วมด้วย (0= ไม่มี, 1=มี)

การสูบบุหรี่ (0= สูบ, 1= ไม่สูบ)

การติดเชื้อ *H.pylori* (0=ไม่มี, 1= มี)

การใช้ยาป้องกันแผลเป็บติก (0= ไม่มี, 1= มี)

ตัวแปรตามในการศึกษาเป็นแบบ dichotomous คือ เกิด/ไม่เกิด UGIB

ในการสร้างสมการทำนายโอกาสเกิด UGIB ในผู้ที่ใช้ยา NSAIDs มีกระบวนการสร้างตามขั้นตอนดังนี้

1. นำตัวแปรดังกล่าวข้างต้นหรือปัจจัยเสี่ยง มาวิเคราะห์ความเสี่ยงโดยการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติก (Logistic regression) วิธี enter
2. เลือกปัจจัยเสี่ยงสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธี univariable analysis สำหรับปัจจัยเสี่ยงซึ่งมีค่า $p < 0.05$ จัดเป็น main effect ของสมการและจะถูกนำมาไว้ในสมการ
3. ตรวจสอบปัจจัยกวน (confounding factor) ระหว่างปัจจัยเสี่ยง 2 ตัว ปัจจัยเสี่ยงจัดเป็นปัจจัยกวนเมื่อค่า odd ratios ของ main effect เปลี่ยนไปและค่า $-2\log$ likelihood ($-2LL$) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบจากการวิเคราะห์แบบ univariable analysis (แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญโดยวิธีวิเคราะห์แบบ χ^2) ปัจจัยกวนทั้งหมดจะถูกนำมาไว้ในสมการ
3. ตรวจสอบ interaction ระหว่างปัจจัยเสี่ยง 2 ตัว ปัจจัยเสี่ยง 2 ตัวมี interaction กันเมื่อ interaction ของปัจจัยเสี่ยง 2 ตัวทำให้ค่า $-2LL$ ของสมการลดลง (แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญโดยวิธีวิเคราะห์แบบ χ^2) และมีค่า $p < 0.05$ ปัจจัยเสี่ยงที่มี interaction กันทั้งหมดจะถูกนำมาไว้ในสมการ
4. หลังจากนั้น ปัจจัยเสี่ยงแต่ละตัวจะถูกนำมาไว้ในสมการ และปัจจัยเสี่ยงซึ่งทำให้ค่า $-2LL$ ของสมการมีค่าลดลง (แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญโดยวิธีวิเคราะห์แบบ χ^2) จะถูกนำมาไว้ในสมการ
5. สุดท้าย เลือกปัจจัยเสี่ยงทั้งหมดที่ได้จากขั้นตอนที่ 1-4 เพื่อวิเคราะห์โดยวิธี multivariable logistic regression

สมการมีค่า $-2 \log$ likelihood =99.9 และค่าการทำนายถูกต้องเป็นร้อยละ 80.2

Logit (UGIB) = 0.334-0.000048Age-8.533Sex+0.118(Age x Sex)+0.344Current NSAID use+2.087Multiple NSAIDs use+1.429 *H.pylori* infection-2.406Antiulceration drugs

Probability (UGIB) = $e^{\text{Logit(UGIB)}} / 1 + e^{\text{Logit(UGIB)}}$

ในการศึกษาของมยุรี ตั้งเกียรติกำจาย¹⁴ ได้กำหนดให้ ค่าโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น มากกว่า 0.5 แสดงว่าผู้ป่วยมีโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น แต่ว่าการจะนำสมการทำนายดังกล่าวไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยที่ใช้ยา NSAIDs ต้องทราบว่าสมการทำนายดังกล่าวมีความตรง เหมาะสมหรือไม่

4. การทดสอบความตรง (Validity) ของเครื่องมือการตรวจวินิจฉัย (Diagnostic tool)

ในการศึกษาการทดสอบความตรง ของสมการทำนายโอกาสเกิด UGIB ข้างต้นจำเป็นต้องอาศัยความรู้ในเรื่องเกี่ยวกับวิธีการวินิจฉัยโรค(diagnostic test) และการคัดกรองโรค(screening test) การรายงาน และการประเมินผลการศึกษา ซึ่งจะต้องพิจารณาสิ่งต่อไปนี้ ได้แก่

- 4.1 วิธีมาตรฐาน(gold standard)
- 4.2 การเลือกผู้ป่วย
- 4.3 การป้องกันอิทธิพลของวิธีวินิจฉัยที่ทำการศึกษาคู่วิธีวินิจฉัยมาตรฐาน
- 4.4 การเลือกผู้ให้คำวินิจฉัย
- 4.5 ผลการศึกษา

4.1 วิธีมาตรฐาน (gold standard)^{30,31}

วิธีทดสอบหรือเกณฑ์ที่ถือว่าเป็นวิธีมาตรฐานในการแยกคนเป็นโรคออกจากคนปกตินั้น โดยทั่วไปมักจะหมายถึง วิธีทดสอบหรือวิธีวินิจฉัยซึ่งสามารถวินิจฉัยโรคได้ถูกต้อง 100% แต่เนื่องจากการวินิจฉัยโรคบางชนิดนั้นไม่มีวิธีทดสอบใดที่จะสามารถวินิจฉัยโรคได้ถูกต้อง 100% ดังกล่าว จึงอาจใช้วิธีทดสอบที่ดีที่สุดที่มีอยู่ในขณะนั้น หรือวิธีทดสอบที่ยอมรับกันทั่วไปว่าเป็นมาตรฐาน หรือที่ใช้กันอยู่เป็นประจำ การเลือกเปรียบเทียบวิธีวินิจฉัยที่ศึกษากับวิธีมาตรฐานที่ไม่เป็นที่ยอมรับแล้ว การศึกษานั้นย่อมมีประโยชน์หรือคุณค่าน้อย แต่ถ้าหากเปรียบเทียบวิธีวินิจฉัยที่ศึกษากับวิธีมาตรฐานที่เป็นที่ยอมรับแล้ว การศึกษานั้นย่อมมีประโยชน์หรือคุณค่าสูง

ปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อย คือไม่มีวิธีวินิจฉัยมาตรฐานที่เป็นที่ยอมรับทั่วไปหรือมีแต่ไม่เหมาะสมที่จะใช้ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากราคาแพง หรืออาจทำให้เกิดอาการแทรกซ้อน[ก็อาจจำเป็นต้องมีวิธีอื่นเสริมเพื่อช่วยให้วิธีวินิจฉัยมาตรฐานนั้นเป็นที่ยอมรับ] เช่น มีการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานร่วมด้วย เป็นต้น

ตัวอย่างเช่นจากการศึกษาความตรงของสมการที่ใช้ทำนายโอกาสเกิด UGIB นี้ เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงของการเกิด UGIB มาแทนค่าในสมการทำนาย แล้วค่าที่คำนวณจากสมการทำนายมีค่ามากกว่า 0.5 แสดงว่าผู้ป่วยมีโอกาสเกิด UGIB จากการใช้ NSAIDs จากสมการทำนาย ต้องยืนยันผลการทำนายเทียบกับวิธีมาตรฐาน ซึ่งได้แก่ ผลการตรวจวินิจฉัยของแพทย์ และผลการตรวจวินิจฉัยด้วยการส่องกล้อง

4.2 การเลือกผู้ป่วย^{30,31}

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในการศึกษามีความสำคัญเช่นกัน เนื่องจากวิธีวินิจฉัยที่มีประโยชน์นั้นต้องสามารถแยกผู้ป่วยที่เป็นโรคออกจากกลุ่มผู้ป่วยที่คล้ายคลึงกันแต่ไม่เป็นโรคได้ ดังนั้นถ้าหากกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาไม่รวมถึงผู้ป่วยอื่นๆที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันด้วย ประโยชน์ทางคลินิกของการศึกษานั้นย่อมมีน้อย เช่น จากการศึกษาความตรงของสมการที่ใช้ทำนายโอกาสเกิด UGIB นี้ ผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ต้องเป็นผู้ป่วยที่มีการใช้ยา NSAIDs และเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น มีภาวะอาหารไม่ย่อย (dyspepsia), เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (UGIB) เป็นต้น

4.3 การป้องกันอิทธิพลของวิธีวินิจฉัยที่ทำการศึกษาต่อวิธีวินิจฉัยมาตรฐาน^{30,31}

ผู้วิจัยควรทำการตรวจวินิจฉัยทั้งวิธีที่ทำการศึกษาและวิธีมาตรฐานในผู้ป่วยทุกราย ในทางปฏิบัติวิธีมาตรฐานแม้จะถูกต้องแม่นยำแต่ก็มีปัญหาเนื่องจากราคาแพงหรืออาจก่อให้เกิดความเจ็บป่วยกับผู้ป่วย ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการทดสอบจากวิธีที่ต้องการแล้วอาจมีผลกระทบต่อความคิดเห็นเลือกทดสอบหรือไม่ทดสอบด้วยวิธีมาตรฐานร่วมด้วย ซึ่งถ้าหากไม่สามารถป้องกันผลกระทบนี้ได้จะลดความน่าเชื่อถือของการศึกษาลง จากการที่วิธีทั้งสองไม่เป็นอิสระต่อกัน

ตัวอย่างเช่นจากการศึกษาความตรงของสมการที่ใช้ทำนายโอกาสเกิด UGIB นี้ ผู้ป่วยได้รับการทดสอบจากวิธีที่ต้องการคือการสัมภาษณ์และเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและได้รับการทดสอบด้วยวิธีมาตรฐานร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายที่ทำการศึกษาต้องได้รับการส่องตรวจทางเดินอาหาร

4.4 การเลือกผู้ให้คำวินิจฉัย^{30,31}

ต้องมีการปกปิด (blinding) ผู้ให้คำวินิจฉัยไม่ให้รู้ผลการวินิจฉัย เพื่อป้องกันอคติจากการตัดสินใจ เช่น จากการศึกษาความตรงของสมการที่ใช้ทำนายโอกาสเกิด UGIB นี้ผู้วิจัยและผู้ให้คำวินิจฉัยไม่ใช่นักคนเดียวกัน และผู้วิจัยไม่ทราบผลการวินิจฉัยล่วงหน้า

4.5 ผลการศึกษา³⁰⁻³⁶

ผลการศึกษารทดสอบความตรงของเครื่องมือวินิจฉัยจะต้องรายงานผลเป็น ค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ ค่าความถูกต้อง ค่า likelihood ratio ค่าอัตราผลบวกคลวง ค่าอัตราผลลบคลวง และค่า posttest likelihood if test negative นอกจากการพิจารณาถึงสิ่งต่างๆดังกล่าวข้างต้น การเลือกจุดตัดที่เหมาะสมระหว่างความไวและความจำเพาะ มีวิธีที่นิยมทำกันอยู่ คือการใช้ Receiver Operating Characteristic (ROC) curve จุดตัดที่เหมาะสมนี้ใช้ในการช่วยยืนยันว่าเครื่องมือ

ทดสอบใช้ได้จริง และพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งมีค่ามาก ก็แสดงว่าการทดสอบสามารถแยกผู้ป่วยที่เป็นโรคและไม่เป็นโรคได้สูง

4.5.1. ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity)^{30,31,32,33}

การประเมินคุณค่าการทดสอบโดยมากจะให้ความไว และความจำเพาะ ซึ่งเป็นวิธีวัดความสามารถในการแยกคนเป็นโรคออกจากคนไม่เป็นโรค โดยเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน (gold standard) และนำมาสร้างตารางที่เรียกว่า two-by-two table ได้ดังแสดงใน ตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่าง ผลการทดสอบโดยวิธีที่ต้องการประเมิน และผลที่ได้จากวิธีมาตรฐาน

| | ผลการทดสอบ โดยวิธีมาตรฐาน | | | |
|------------------------------------|---------------------------|-----|-----|---------|
| | | บวก | ลบ | |
| ผลการทดสอบโดยวิธีที่ต้องการประเมิน | บวก | a | b | a + b |
| | ลบ | c | d | c + d |
| | | a+c | b+d | a+b+c+d |

- a = จำนวนคนที่เป็นโรคซึ่งวินิจฉัยโดยวิธีมาตรฐาน และการทดสอบให้ผลบวก แสดงว่าผลการทดสอบให้ผลบวกจริง (true positive)
- b = จำนวนคนที่ไม่เป็นโรคซึ่งวินิจฉัยโดยวิธีมาตรฐาน และการทดสอบให้ผลบวก แสดงว่าผลการทดสอบให้ผลบวกหลวง (false positive)
- c = จำนวนคนที่เป็นโรคซึ่งวินิจฉัยโดยวิธีมาตรฐาน และการทดสอบให้ผลลบ แสดงว่าผลการทดสอบให้ผลลบหลวง (false negative)
- d = จำนวนคนที่ไม่เป็นโรคซึ่งวินิจฉัยโดยวิธีมาตรฐาน และการทดสอบให้ผลลบ แสดงว่าผลการทดสอบให้ผลลบจริง (true negative)
- a+c = จำนวนคนหรือตัวอย่างการวิจัยที่เป็นโรคทั้งหมด
- b+d = จำนวนคนหรือตัวอย่างการวิจัยที่ไม่เป็นโรคทั้งหมด

$$\text{ความไว (sensitivity)} = \frac{\text{จำนวนคนที่เป็นโรคที่ให้ผลการทดสอบบวก}}{\text{จำนวนคนเป็นโรคทั้งหมด}} \times 100$$

$$= [a/a+c] \times 100$$

ความไว เป็นการวัดสัดส่วนของผู้เป็นโรคซึ่งให้ผลบวกในการทดสอบ เป็นการวัดว่าการทดสอบมีความไวแค่ไหน อีกนัยหนึ่งความไวคือ ความสามารถของการทดสอบที่จะให้ผลบวกในผู้ที่เป็นโรคจริง

$$\begin{aligned} \text{ความจำเพาะ (specificity)} &= \frac{\text{จำนวนคนที่ไม่เป็นโรคที่ให้ผลการทดสอบ}}{\text{จำนวนคนไม่เป็นโรคทั้งหมด}} \times 100 \\ &= [d/b+d] \times 100 \end{aligned}$$

ความจำเพาะ เป็นการวัดสัดส่วนของผู้ไม่เป็นโรคซึ่งให้ผลลบในการทดสอบ เป็นการวัดว่าการทดสอบมีความจำเพาะแค่ไหน อีกนัยหนึ่งความจำเพาะคือ ความสามารถของการทดสอบที่จะให้ผลลบในผู้ที่ปกติ

ความไวและความจำเพาะเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของวิธีการตรวจวินิจฉัยโรค และเป็นที่ยอมรับใช้อย่างแพร่หลายเพื่อบอกถึงคุณสมบัติของวิธีการตรวจวินิจฉัยโรคนั้น ข้อจำกัดที่สำคัญของการใช้ความไวและความจำเพาะในการบอกคุณสมบัติของวิธีการตรวจวินิจฉัยโรค คือวิธีการตรวจวินิจฉัยโรคนั้นจะต้องให้ผลการวิจัยเป็น dichotomous คือมีคำตอบเพียง 2 อย่าง เช่น เป็นโรคหรือไม่เป็นโรคเท่านั้น และเมื่อมีการเปลี่ยนจุดตัด (cut-off point) หรือเกณฑ์การตัดสินใจที่ใช้จำแนกว่าเป็นโรคหรือไม่เป็นโรค จะต้องคำนวณหาความไวหรือความจำเพาะใหม่

ถ้าการทดสอบมีความไวและความจำเพาะสูงถือว่าการทดสอบนั้นมีคุณค่า แต่ความไวและความจำเพาะจะมีความสัมพันธ์กันแบบผกผัน เมื่อมีความไวสูง ค่าความจำเพาะจะต่ำ และในทางกลับกัน เมื่อมีความไวต่ำ ค่าความจำเพาะจะสูง เมื่อเลือกใช้วิธีการวินิจฉัยโรคที่มีความไวสูง จะทำให้ผู้ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคมียาจำนวนมากซึ่งอาจมีการวินิจฉัยผิดพลาด false positive ปนมาด้วย ดังนั้นจึงควรเลือกใช้วิธีการวินิจฉัยที่มีความไวสูงเมื่อศึกษาโรคที่หากมีการวินิจฉัยผิดพลาดไม่พบโรคจะทำให้ผู้ป่วยเป็นอันตรายได้มาก เช่น โรคที่มีความรุนแรงสูงที่สามารถรักษาได้ อีกกรณีหนึ่งที่แนะนำให้เลือกใช้วิธีการวินิจฉัยโรคที่มีความไวสูง คือเพื่อตัดการวินิจฉัยโรคที่ไม่น่าจะเป็น (rule out) ในโรคที่มีอุบัติการณ์ต่ำและเมื่อการวินิจฉัยโรคบอกว่าไม่เป็นโรค

สำหรับวิธีการวินิจฉัยโรคที่มีความจำเพาะสูง จะมีความสำคัญมากในกรณีที่การวินิจฉัยโรคผิดพลาด false positive จะมีผลเสียต่อผู้ป่วยมาก และเลือกการวินิจฉัยโรคที่น่าจะเป็น (rule in) เข้ามา เนื่องจากเป็นวิธีที่มี false positive rate ต่ำ

4.5.2. ค่าทำนายผลบวกและค่าทำนายผลลบ (positive and negative predictive value)^{30,32,33}

จากประโยชน์ของความไวและความจำเพาะที่สำคัญคือ ค่าทั้งสองไม่ขึ้นกับความชุกหรือ pretest probability ของโรค อย่างไรก็ตามความไวและความจำเพาะมีจุดอ่อนตรงที่ไม่สามารถตอบคำถามทางคลินิกสองข้อคือ ก.) ถ้าผลการทดสอบในคนใดคนหนึ่งเป็นบวก โอกาสที่คนๆนั้นจะเป็นโรค จะมีอย่างน้อยแค่ไหน ข.) ถ้าผลการทดสอบในคนใดคนหนึ่งเป็นลบ โอกาสที่คนๆนั้นจะไม่ใช่โรค จะมีอย่างน้อยแค่ไหน

ตัววัดที่จะตอบคำถามดังกล่าวเรียกว่า ค่าทำนายผล (predictive value) ซึ่งมีอยู่สองค่าคือ

ค่าทำนายผลบวก = สัดส่วนของผู้ให้การทดสอบบวกที่เป็นโรค (positive predictive value, PPV)

ค่าทำนายผลลบ = สัดส่วนของผู้ให้การทดสอบลบที่ไม่เป็นโรค (negative predictive value, NPV)

ในรายงานการวิจัยตามวารสารต่างๆ คำว่า ความชุกและค่าทำนายจะใช้กับกลุ่มของคน แต่ในการปฏิบัติทางคลินิก แพทย์จะใช้กับผู้ป่วยคนใดคนหนึ่ง คำว่า ความชุกของโรคใดโรคหนึ่งหมายถึงโอกาสของการมีหรือไม่มีโรคก่อนการทดสอบ (pretest probability) ส่วนค่าทำนายการทดสอบ (predictive value) คือโอกาสของการมีหรือไม่มีโรคลังการทดสอบ (posttest probability) โดยการใช้ตาราง 2 x 2 ในตารางที่ 6 สามารถทำนายผลการทดสอบได้ดังนี้

ค่าทำนายผลบวก

$$= a/a+b$$

= สัดส่วนของผู้ให้การทดสอบบวกที่เป็นโรค(ตามผลการทดสอบวิธีมาตรฐาน)

ค่าทำนายผลลบ

$$= d/c+d$$

= สัดส่วนของผู้ให้การทดสอบลบที่ไม่เป็นโรค(ตามผลการทดสอบวิธีมาตรฐาน)

ความชุก (prevalence) ของโรคมีผลต่อคุณสมบัติ 2 ประการนี้อย่างมากคือ เมื่อเรามีวิธีการวินิจฉัยโรคที่มีความไวเท่ากัน ถ้านำไปใช้ในกลุ่มประชากรที่มีความชุกของโรคค่าวิธีการวินิจฉัยนั้นจะมีค่าทำนายผลบวกต่ำกว่าเมื่อนำไปใช้กับประชากรที่มีความชุกของโรคสูง ในทางตรงข้ามเมื่อเรามีเมื่อ

เรามีวิธีการวินิจฉัยโรคที่มีความจำเพาะเท่ากัน ถ้านำไปใช้ในกลุ่มประชากรที่มีความชุกของโรคต่ำ วิธีการวินิจฉัยนั้นจะมีค่าทำนายผลลบสูงกว่าเมื่อนำไปใช้กับประชากรที่มีความชุกของโรคสูง

4.5.3. ค่าความถูกต้อง หรือความแม่นยำ (accuracy)³⁵

หมายถึง ความถูกต้องของการตรวจที่จะบอกจำนวนที่เป็นโรคแน่เมื่อได้ผลบวก และไม่เป็นโรคแน่เมื่อได้ผลลบเป็นสัดส่วนเท่าใดของประชากรที่นำมาตรวจ โดยการใช้อยู่ตาราง 2x2 ในตารางที่ 6 สามารถหาค่าความถูกต้อง ได้ดังนี้

$$\text{ความถูกต้อง} = (a + d) / (a + b + c + d)$$

4.5.4. ค่าอัตราผลบวกหลง (false positive rate)³⁵

เป็นค่าที่บอกว่า โอกาสที่ผู้ไม่ได้เป็นโรค จะให้ผลบวกจากการทดสอบเป็นเท่าไร โดยการใช้อยู่ตาราง 2x2 จากตารางที่ 6

$$\begin{aligned} \text{ค่าอัตราผลบวกหลง} &= b / b + d \\ &= 1 - \text{specificity} \end{aligned}$$

4.5.5. ค่าอัตราผลลบหลง (false negative rate)³⁵

เป็นค่าที่บอกว่า โอกาสที่ผู้ไม่ได้เป็นโรค จะให้ผลลบจากการทดสอบเป็นเท่าไร โดยการใช้อยู่ตาราง 2x2 จากตารางที่ 6

$$\begin{aligned} \text{ค่าอัตราผลลบหลง} &= c / a + c \\ &= 1 - \text{sensitivity} \end{aligned}$$

4.5.6 Likelihood ratio^{32,33,35,36}

Likelihood ratio หรือ probability ratio เป็นการศึกษาลักษณะของวิธีการวินิจฉัยโรคที่นิยมใช้แทน sensitivity และ specificity มากขึ้น likelihood ratio ของ positive test หมายถึง probability ratio ระหว่างคนที่ เป็นโรคจริงต่อคนที่ไม่เป็นโรคจริงที่มีผลการวินิจฉัยว่าเป็นโรค เช่น ในตารางที่ 6

$$\text{Likelihood ratio ของ positive test} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$$

หรือ Likelihood ratio = sensitivity
1-specificity = false positive

ค่า likelihood ratio บอกให้ทราบว่า หลังจากทราบผลการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคแล้ว (test positive) แล้ว ผู้ป่วยมีโอกาสเป็นโรคจริงเป็นกี่เท่าของโอกาสไม่เป็นโรค และค่า likelihood ratio นี้สามารถนำไปคำนวณต่อได้ว่าโอกาสที่จะเป็นโรคจริงมากขึ้นกว่าก่อนทราบผลการวินิจฉัยโรคนั้นเท่าใด

ข้อดีของ Likelihood ratio คือสามารถใช้ได้แม้ในกรณีที่ผลการวินิจฉัยไม่ใช่ dichotomous outcome (ปกติ / ผิดปกติ) จึงมีประโยชน์เหนือกว่า ความไว และความจำเพาะ ซึ่งใช้ได้เฉพาะกับ dichotomous outcome เท่านั้น

4.5.7 ค่า posttest likelihood if test negative³⁵

หมายถึงค่าที่บอกให้ทราบว่าเมื่อการทดสอบให้ผลลบ ผู้ป่วยยังจะมีโอกาสเป็นโรคได้เท่าไร โดยการใช้ตาราง 2x2 ในตารางที่ 6 สามารถหาค่า posttest likelihood if test negative ได้ดังนี้

$$\text{posttest likelihood if test negative} = c/c+d$$

ค่านี้มีความสัมพันธ์กับค่าทำนายผลลบ ค่าที่ได้มีค่าต่ำจะดี แสดงว่าถึงแม้การทดสอบให้ผลลบ แต่ผู้ป่วยมีโอกาสดังกล่าว

4.5.8 Receiver Operating Characteristic (ROC) curve^{33,34,36}

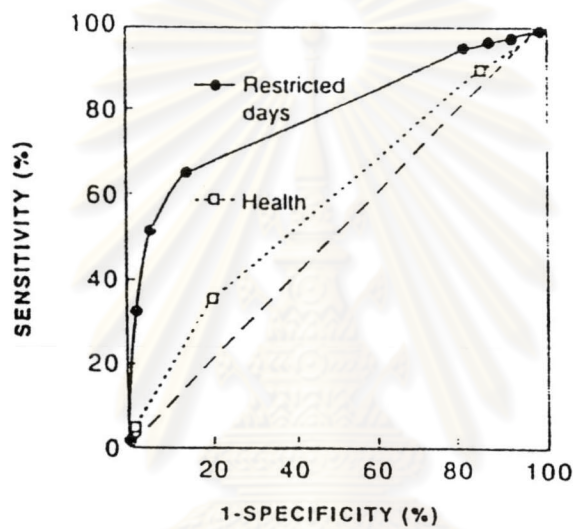
ROC curve เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง true positive rate และ false positive rate ของ diagnostic test โดยการนำเสนอในรูปแบบกราฟ โดยการ plot ค่า false positive rate (1-specificity) ไว้บนแกน x และ true positive rate (sensitivity) ไว้บนแกน y แสดงดังรูปที่ 2

การใช้ ROC curve เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติของการทดสอบ

1. Diagnostic test ที่ให้ ROC curve ที่อยู่ใกล้มุมบนซ้ายที่สุด จะเป็นการทดสอบที่ให้ค่า sensitivity และ specificity ดีกว่า
2. Diagnostic test ที่ให้ ROC curve ตกอยู่บนเส้นทแยงมุมที่ลากจากจุดล่างซ้ายไปบนจุดขวาของรูป เป็นการทดสอบที่ไม่ให้ข้อมูลในการวินิจฉัย

3. พื้นที่ใต้ ROC curve จะบอกความถูกต้องของการทดสอบ หรือเป็นตัวบ่งชี้ความสามารถของการทดสอบในการแยกหรือจำแนกระหว่างผู้ที่เกิดและไม่เกิดโรค

ตัวอย่าง เช่น ในการใช้แบบสอบถาม 2 ชนิด (restricted activity days และ self-reported health) เพื่อวัด health status ในผู้สูงอายุ ดังรูปที่ 2 ซึ่งแสดงว่า restricted activity days มีคุณสมบัติในการจำแนกได้ดีกว่า self-reported health



รูปที่ 2 ROC curve แสดงความถูกต้องของการทดสอบเพื่อวัด health status ด้วยแบบสอบถามที่ต่างกัน 2 ชุด ในผู้ป่วยสูงอายุที่ป่วย และไม่ได้ป่วยด้วยโรคแทรกซ้อน³⁵