

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงและการจำแนกกลุ่มของการดื้อยาในผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดโรคกลับ แบ่งออกเป็น 6 ส่วน คือ

- 2.1 ความรู้เกี่ยวกับวัณโรค
- 2.2 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก
- 2.3 การทดสอบภาวะรูปดี (Goodness of fit test)
- 2.4 การวิเคราะห์ Classification tree
- 2.5 การคำนวณค่าวินิจฉัย (Diagnosis value)
- 2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ความรู้เกี่ยวกับวัณโรค

##### 2.1.1 วัณโรคคืออะไร

วัณโรค (Tuberculosis หรือ TB) เป็นโรคติดต่อระบบทางเดินหายใจ ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย Mycobacterium ถูกค้นพบโดย โรเบิร์ต ค็อค (Robert Kock) นายแพทย์ชาวเยอรมัน ในปี พ.ศ. 2425 (ปฏิญัตติ ปรัชญานานท์, 2542)



รูป 2.1 แสดงเชื้อแบคทีเรีย Mycobacterium tuberculosis

### 2.1.2 อาการของวัณโรค

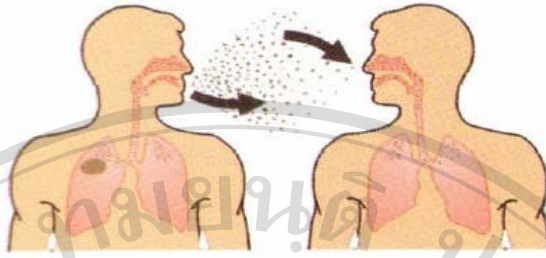
อาการของวัณโรคขึ้นอยู่กับเชื้อวัณโรคจะไปเติบโตที่ส่วนใดของร่างกาย แต่โดยทั่วไปเชื้อวัณโรคมักเติบโตที่ปอด ทำให้กลายเป็นวัณโรคปอด ซึ่งมีอาการสำคัญ (บัญชีดี ประชานนท์, 2542) ดังนี้

1. ไอ ระยะแรกๆ ไอแห้งๆ อยู่นานกว่า 2 อาทิตย์ ต่อมาอาจจะมีเสมหะร่วมด้วย เจ็บชายโครงขณะไอ บางรายเป็นมากเสมหะจะเหนียวมีสีเขียวคล้ำหรือเหลือง ถ้าไอมากๆ บางครั้งมีเลือดปนเสมหะออกมาด้วย ทำให้เสมหะเป็นสีน้ำตาลหรือแดง อาจพบหายใจลำบากร่วมด้วย
2. ไข้ เป็นอาการตั้งแต่เริ่มแรกและมีความสำคัญที่จะชี้ถึงความรุนแรงของโรค เมื่อเป็นน้อยๆ ไข้ไม่สูง มักมีไข้ตอนบ่าย แต่ถ้าได้พักผ่อนมากๆ ไข้จะหายไปเอง ลักษณะของไข้จะขึ้นลงเปลี่ยนแปลงไปแต่ละวัน มีไข้ต่ำๆ
3. อ่อนเพลีย และเหนื่อยง่ายเมื่อออกแรงเล็กน้อย อาการดังกล่าวจะมากขึ้นนับแต่เริ่มเป็นจนกระทั่งเป็นมากขึ้น ไม่มีแรงเมื่อทำงานเล็กๆ น้อยๆ
4. น้ำหนักตัวลดลง โดยเฉพาะในรายที่โรคกำลังเป็นมากขึ้น หรือรุนแรงมักจะผอมซิด
5. มีเหงื่อออกผิดปกติในตอนกลางคืน อาจจะมีตั้งแต่ระยะเริ่มเป็นวัณโรค โดยเฉพาะระยะที่มีไข้
6. เบื่ออาหาร บางรายพบว่า การย่อยอาหารไม่ปกติ โดยผู้ป่วยจะให้ประวัติว่ามีท้องเสียบ่อยๆ หรือมีคลื่นไส้อาเจียน
7. ไอมีเลือดปน (Hemoptysis) เลือดมักออกเวลาไอ อาจออกเพียงเล็กน้อย บางครั้งออกเป็นเลือดสดๆ

### 2.1.3 การติดต่อของวัณโรค

1. การติดต่อระบบทางเดินหายใจ

เชื้อวัณโรคจะแพร่กระจายจากปอดของผู้ป่วยวัณโรค เมื่อผู้ป่วยไอ จาม หรือบ้วนเสมหะ จะทำให้ละอองฝอย (Droplet nuclei) ขนาดเล็ก ซึ่งมีเชื้อวัณโรคอยู่เข้าสู่ปอดของบุคคลทั่วไปที่หายใจสูดเอาละอองซึ่งมีเชื้อวัณโรคเข้าไปในถุงลม ถ้าหากผู้รับเชื่อมีสุขภาพและภูมิคุ้มกันที่ดี ก็จะไม่ป่วยเป็นวัณโรค ในขณะที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น อยู่ในภาวะขาดสารอาหาร เป็นเบาหวาน ติดเชื้อเอช ไอ วี เป็นต้น โอกาสป่วยเป็นวัณโรคก็มากขึ้น (นงเยาว์ มีสิทธิ์, 2547)



รูป 2.2 แสดงการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคทางการหายใจ

## 2. การติดต่อของเชื้อวัณโรค นอกเหนือจากการหายใจ

การติดต่อของเชื้อวัณโรค นอกเหนือจากการหายใจ (นงเยาว์ มีสิทธิ์, 2547) พบได้น้อย ได้แก่

1. การกลืนกินเชื้อเข้าไป จากการที่เชือบนเปื้อนในนมหรืออาหาร ซึ่งในอดีตเป็นทางติดต่อที่สำคัญของเชื้อ *Mycobacterium bovis* จากวัวสู่มนุษย์ เพราะการดื่มนมสดที่ไม่ผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อ
2. การติดเชื้อโดยการสัมผัส พบในกรณีมีรอยโรค หรือมีแผลในผิวหนัง
3. การติดเชื้อจากการฉีดสารเข้าสู่ร่างกายหรือขณะทำหัตถการ เช่น การติดเชื้อ BCG แพร่กระจายหลังฉีดวัคซีน BCG ในเด็กติดเชื้อเอชไอวี หรือเป็นวัณโรคผิวหนังหลังจากการสัก หรือการเจาะหู เป็นต้น
4. การติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในครรภ์ ซึ่งอาจติดเชื้อผ่านทางรกตั้งแต่ออยู่ในครรภ์ หรือจากการสัมผัส การกลืน หรือสำลักเชื้อลงปอดระหว่างการทำคลอด ในมารดาที่มีวัณโรคระยะลุกลามบริเวณช่องคลอด

### 2.1.4 การวินิจฉัยวัณโรค (สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์

และคณะ, 2543)

1. อาการและอาการแสดง อาการที่น่าสงสัยว่าเป็นวัณโรคปอด ได้แก่ อาการไอเรื้อรัง โดยเฉพาะหากไอนานเกิน 2 สัปดาห์ หรือไอเป็นเลือดสำหรับอาการอื่นๆ เช่น อาการเหนื่อยอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ เหงื่อออกตอนกลางคืนหรือเจ็บหน้าอก อาจเป็นอาการของวัณโรคได้ แต่มีความเฉพาะเจาะจงน้อยกว่าอาการไอเป็นเลือด

2. การถ่ายภาพรังสีทรวงอก เป็นการตรวจที่มีความไวสูง แต่มีความจำเพาะต่ำ คือ ความผิดปกติที่เห็นอาจจะไม่ใช่เกิดจากวัณโรคก็ได้ โดยอาจจะเป็นเงาประอะเปื้อนบนฟิล์ม เป็นเนื้องอกหรือมะเร็ง หรือเกิดจากโรคติดเชื้ออื่นๆ การที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นวัณโรคปอด จึงต้องการทำร่วมกับการตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรคด้วยเสมอ เพื่อหลีกเลี่ยงการวินิจฉัยผิดพลาดและการรักษาที่ไม่จำเป็นให้เหลือน้อยที่สุด

### 3. การตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรค

3.1 วิธีการตรวจเสมหะหาเชื้อวัณโรคด้วยกล้องจุลทรรศน์ (บัญญัติ ปริษญาณนท์, 2542)

3.1.1 วิธีป้ายจากเสมหะโดยตรง (Direct smear) เตรียมโดยใช้ไม้เขี่ยเสมหะแล้วป้ายลงบนแผ่นกระจกสไลด์โดยตรงวิธีนี้เป็นที่นิยมใช้กันมาก เพราะเป็นวิธีที่ง่าย สะดวก และรวดเร็ว สามารถทำได้ในสถานบริการสาธารณสุขทุกระดับ ผลการตรวจพบเชื้อวัณโรคขึ้นอยู่กับจำนวนเชื้อในเสมหะจะต้องมีมากพอควร ข้อเท็จจริงที่ควรปฏิบัติคือ การกระจายของเชื้อวัณโรคในเสมหะไม่เท่ากัน ดังนั้นการเลือกเขี่ยเสมหะมาป้ายบนกระจกสไลด์จึงสำคัญมาก ถ้าเขี่ยบริเวณที่ไม่มีเชื้อหรือมีเชื้อจำนวนน้อยมาป้ายก็จะตรวจไม่พบหรือพบเชื้อได้ยาก จึงจำเป็นต้องเลือกเขี่ยส่วนที่น่าจะมีเชื้อมากที่สุดมาตรวจ คือ ส่วนที่เป็นก้อนเมือกเหนียว สีขุ่น สีเข้ม คล้ายหนอง จะพบเชื้อได้ง่ายขึ้น

3.1.2 วิธีป้ายจากตะกอนเสมหะ (Concentrated smear) เตรียมโดยผ่านกรรมวิธีย่อยเสมหะด้วยสารเคมีก่อน ทำให้เชื้อกระจายสม่ำเสมอแล้วนำมาปั่นด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงเอาเฉพาะตะกอนที่เข้มข้นมาป้ายบนแผ่นกระจกสไลด์ จะทำให้ตรวจพบเชื้อได้ง่ายขึ้น แต่ต้องใช้เครื่องปั่นเหวี่ยงที่มีแรงปั่นเหวี่ยงสูงถึง 3000 xg จึงจะทำให้เชื้อตกตะกอนดีขึ้น การย่อยเสมหะโดยใช้สารเคมีที่แนะนำให้ใช้คือ น้ำยาฟอกผ้าขาว ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดทั่วไป เช่น Clorox ที่มีส่วนผสมของ Sodium hypochlorite ประมาณร้อยละ 5-10 โดยผสมลงในเสมหะปริมาณเท่าตัว เขย่าให้เข้ากันดีประมาณ 5 นาที แล้วนำมาปั่นในเครื่อง Centrifuge ความเร็ว 3,000 รอบต่อนาที หรือเทียบเป็นค่า Relative Centrifugation Force (RCF) ได้เท่ากับ 3,000 xg หรือมากกว่าเป็นเวลา 15 นาที เพื่อให้เชื้อวัณโรคในเสมหะตกตะกอนที่ส่วนใต้งาน แล้วนำตะกอนเสมหะมาป้ายบนกระจกสไลด์ เพื่อข้อมลจะทำให้มีโอกาสตรวจพบเชื้อได้มากขึ้น และหากทำด้วยความระมัดระวังก็จะไม่มีอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงาน เพราะสารนี้ฆ่าเชื้อวัณโรคในเสมหะได้ดีจึงเหมาะจะใช้เฉพาะวิธีตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เท่านั้นจะนำไปเพาะเชื้อไม่ได้ เนื่องจากเชื้อวัณโรคจะตายหมด

3.2 การเพาะเชื้อวัณโรค และการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา มีวัตถุประสงค์เพื่อ ยืนยันว่าผู้ป่วยเป็นวัณโรคจริงเพราะมีเชื้ออยู่ในร่างกาย และเพื่อต้องการได้เชื้อวัณโรคมาทดสอบ การดื้อยาของเชื้อวัณโรค เพื่อเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย ควรทำการเพาะเชื้อในรายที่อยู่ โรงพยาบาลที่สามารถจะทำการเพาะเชื้อได้ หรือในรายสงสัยว่าจะเป็นวัณโรคแต่เสมหะไม่พบเชื้อ เพื่อยืนยันการวินิจฉัย การส่งเสมหะเพาะเชื้อวัณโรคและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาวัณโรคก่อน การรักษาจะต้องทำในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะมีเชื้อวัณโรคคือยา ในกรณีต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาไม่สม่ำเสมอ
2. ผู้ป่วยที่รักษาหายแล้วกลับเป็นซ้ำ
3. ผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลว
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยคือยา หรือมีประวัติวัณโรคคือยาใน

ครอบครัว

5. ผู้ป่วยที่ติดยาเสพติด

4. การตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ

5. การใช้เทคนิคใหม่อย่างอื่น เช่น Polymerase chain reaction (PCR), Ligase chain reaction (LCR), Transcription mediated amplification (TMA) ยังไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการ วินิจฉัยวัณโรคปอด ตามห้องปฏิบัติการทั่วไป เนื่องจากค่าใช้จ่ายสูงและต้องอาศัยความชำนาญของ เจ้าหน้าที่เทคนิคมาก การประเมินค่าใช้จ่ายต่อผลประโยชน์จะไม่คุ้มค่า ยกเว้นในบางกรณี โดยเฉพาะการวินิจฉัยวัณโรคนอกปอด เช่น การใช้ PCR ในการวินิจฉัยวัณโรคเชื้อหุ้มสมอง Adenosine deaminase activity ในการวินิจฉัยวัณโรคเชื้อหุ้มปอด เป็นต้น

### 2.1.5 การรักษาผู้ป่วยวัณโรค

ปัจจุบันมียาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคที่มีประสิทธิภาพ สามารถใช้รักษาให้หายขาดได้ แต่การรักษาจะได้ผลหรือไม่ขึ้นอยู่กับการใช้ยาอย่างถูกต้องทั้งชนิด จำนวน ขนาด และผู้ป่วยกินยา

โดยครบถ้วน (เจนจิรา บุราคร, 2547)

ยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษาวัณโรคในปัจจุบัน คือ

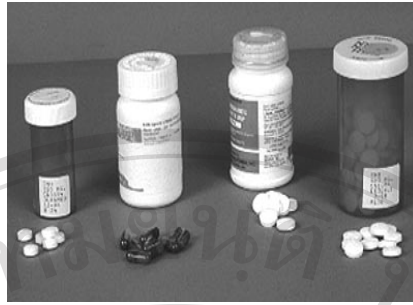
ไอโซไนอะไซด์ (Isoniazid : H)

ไรแฟมปีซิน (Rifampicin : R)

พัยราซิनाไมด์ (Pyrazinamide : Z)

สเตรปโตมัยซิน (Streptomycin : S)

อีแทมบูตอล (Ethambutol : E)



รูป 2.3 แสดงตัวอย่างยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค

การรักษาด้วยระบบมาตรฐานระยะสั้น โดยทั่วไปแบ่งเป็น 2 ระยะคือ ระยะแรกหรือระยะเข้มข้น (Intensive phase) และระยะที่สองหรือระยะต่อเนื่อง (Continuation phase)

การรักษาในระยะแรก เป็นระยะที่สำคัญมาก ถ้าได้รับการรักษาโดยถูกต้องสามารถทำให้เสมหะปราศจากเชื้อวัณโรคได้กว่าร้อยละ 80 การบริหารจัดการให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นภายใต้การสังเกตโดยตรง (Directly Observed Treatment, short course: DOTS) เป็นกลวิธีที่สำคัญที่นำมาใช้เพื่อป้องกันการแพร่เชื้อ และลดอัตราการเกิดภาวะเชื้อดื้อยาต่อไป (บัญญัติปริชญานนท์, 2542)

สูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น ตามแผนงานวัณโรคแห่งชาติ (National Tuberculosis Programme: NTP) (กระทรวงสาธารณสุข, 2548) ดังตาราง 2.1

ตาราง 2.1 สูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น

Category	สูตรยา	ประเภทผู้ป่วย
1	2HRZE(S)/ 4HR	- ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะบวก ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะลบ ที่มีอาการรุนแรง เช่น มีแผลโพรง หรือแผลขนาดใหญ่ในเนื้อปอด - ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดชนิดรุนแรง - ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย
2	2HRZES/ 1HRZE/ 5HRE	- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน และเสมหะเป็นบวก ได้แก่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยรักษาซ้ำ หลังจากขาดยา 2 เดือนติดต่อกัน - ผู้ป่วยรักษาซ้ำ หลังจากล้มเหลว ซึ่งไม่ใช่ผู้ป่วยคือยาหลายขนาน

ตาราง 2.1 (ต่อ)

Category	สูตรยา	ประเภทผู้ป่วย
3	2HRZ/ 4HR	- ผู้ป่วยรายใหม่เสมหะลบ มีแผลโพรงไม่มาก - ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดชนิดไม่รุนแรง
4	Second line drugs	- ผู้ป่วยเรื้อรัง - ผู้ป่วยดื้อยาหลายขนาน

#### หมายเหตุ

H = ยาไอโซไนอะไซด์ (Isoniazid), R = ยาไรแฟมปีซิน (Rifampicin)

Z = ยาพิยราซิनाไมด์ (Pyrazinamide), S = ยาสเตร็ปโตไมซิน (Streptomycin)

E = ยาอีแธมบูตอล (Ethambutol), Second line drugs = ยาสำรองที่ใช้รักษาวัณโรค เช่น กานาไมซิน (Sanamycin), อะมิกาซิน (Amikacin), โอฟลอกซาซิน (Ofloxacin) เป็นต้น

#### 2.1.6 การจำแนกประเภทผู้ป่วยตามประวัติการรักษา

การจำแนกตามประวัติการรักษา หลังจากที่เราวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นวัณโรคแล้ว จะต้องซักประวัติว่าผู้ป่วยเคยรักษาวัณโรคมามาก่อนหรือไม่ เพราะประวัติการรักษาจะมีผลต่อการจัดระบบยา World Health Organization (WHO) แบ่งประเภทการขึ้นทะเบียนของผู้ป่วยออกเป็น 6 ประเภทดังต่อไปนี้ (กระทรวงสาธารณสุข, 2548)

##### 1. ผู้ป่วยใหม่ (New) ได้แก่

1.1 ผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาวัณโรคมามาก่อน

1.2 ผู้ป่วยที่เคยได้ยาต้านวัณโรคมาไม่เกิน 1 เดือน และไม่เคยขึ้นทะเบียน

ในแผนงานวัณโรคแห่งชาติมาก่อน

##### 2. เกิดโรคกลับ (Relapse) ได้แก่

ผู้ป่วยที่เคยรักษาวัณโรคและได้รับการวินิจฉัยว่าหายแล้ว หรือได้รับการรักษาครบแล้ว แต่กลับมาเป็นวัณโรคอีกโดยมีผลตรวจด้วยวิธีป้ายจากเสมหะโดยตรง และ/หรือ การเพาะเชื้อวัณโรค

##### 3. รักษาซ้ำหลังจากล้มเหลว (Treatment after failure) ได้แก่

3.1 ผู้ป่วยที่รักษาด้วย Category 1 แต่ผลเสมหะเมื่อเดือนที่ 5 เป็นบวก หรือหลังจากนั้นยังคงเป็นบวก (Remained positive) หรือกลับเป็นบวกอีก (Become positive)

3.2 ผู้ป่วยวัณโรคเสมหะลบเมื่อเริ่มการรักษา เมื่อได้รับการรักษาแต่ผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 2 กลับเป็นบวก

3.3 ผู้ป่วยที่เริ่มรักษาด้วยระบบยารักษาซ้ำ หลังจากล้มเหลวต่อระบบยาที่รักษามาก่อน

4. รักษาซ้ำหลังจากขาดยา (Treatment after default) ได้แก่

ผู้ป่วยที่กลับมารักษาอีก หลังจากขาดการรักษาไปมากกว่า 2 เดือนติดต่อกัน

5. รับโอน (Transfer in) ได้แก่

ผู้ป่วยซึ่งรับโอนจากสถานพยาบาลอื่น โดยขึ้นทะเบียนและได้รับการรักษาแล้วระยะหนึ่ง

6. อื่นๆ (Other)

ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่สามารถจัดกลุ่มเข้าในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้น ตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น Bacteriologically negative relapse (M-C-) ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาวัณโรคจากคลินิก หรือหน่วยงานเอกชนมากกว่า 1 เดือน โดยที่ยังไม่เคยขึ้นทะเบียนในแผนงานวัณโรคแห่งชาติมาก่อน และ chronic case ได้แก่ ผู้ป่วยที่เมื่อสิ้นสุดการรักษาซ้ำแล้วเสมหะยังคงเป็นบวก

### 2.1.7 สถานการณ์วัณโรค

วัณโรค เป็นโรคติดต่อที่สำคัญและยังเป็นปัญหาสาธารณสุข เป็นสาเหตุของการป่วยและการตายในหลายๆ ประเทศทั่วโลก (กระทรวงสาธารณสุข, 2548) ดังจะเห็นได้จากองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้รายงานอุบัติการณ์ของวัณโรคในปี พ.ศ. 2548 พบผู้ป่วยวัณโรครายใหม่เสมหะบวกทั้งหมดประมาณ 2.4 ล้านราย จาก 199 ประเทศทั่วโลก มีอัตราการป่วย 218 ต่อแสนประชากร และอัตราการตายประมาณ 24 ต่อแสนประชากร (World Health Organization: WHO, 2007) สำหรับประเทศไทย สำนักโรคบาตวิทยา กระทรวงสาธารณสุข ได้รายงานข้อมูลเฝ้าระวังโรค ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ถึงวันที่ 6 ตุลาคม พ.ศ. 2550 พบผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมด 17,878 ราย จาก 76 จังหวัด มีอัตราการป่วย 28.46 ต่อแสนประชากร และอัตราการตาย 0.16 ต่อแสนประชากร (สำนักโรคบาตวิทยา กระทรวงสาธารณสุข, 2551) และสถานการณ์วัณโรคในเขตภาคเหนือตอนบน ของศูนย์วัณโรค เขต 10 เชียงใหม่ พบผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ขึ้นทะเบียนรักษาทั้งหมด 5,939 ราย มีอัตราการค้นพบผู้ป่วยวัณโรค (Detection rate) 100.88 ต่อแสนประชากร และอัตราการผู้ป่วยเป็นวัณโรคระยะแพร่ 51.04 ต่อแสนประชากร ซึ่งการระบาดของวัณโรคในเขตภาคเหนือตอนบนมีอัตราที่สูง

ปัญหาวัณโรคมีความสำคัญมากขึ้น เมื่อมีการระบาดของโรคเอดส์เข้ามาเกี่ยวข้อง เพราะวัณโรคปอดเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic infection) อย่างหนึ่งของโรคเอดส์ ส่งผลให้ผู้ป่วยวัณโรคมีจำนวนมากขึ้นตามไปด้วย องค์การอนามัยโลก จึงได้เสนอกลวิธีในการ



ควบคุม ป้องกันวัณโรค ที่เรียกว่า การรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้นภายใต้การสังเกตโดยตรง (Directly Observed Treatment, short course: DOTS) และประเทศไทยได้นำแนวทางนี้มาใช้ในการควบคุมวัณโรค ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2539

อย่างไรก็ดีแม้กระทรวงสาธารณสุขของไทยได้กำหนดการรักษาวัณโรคด้วยระบบยาระยะสั้น ภายใต้การสังเกตโดยตรงในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค แต่การควบคุมวัณโรคยังไม่ได้ผลเท่าที่ควร เนื่องจากปัญหาการเพิ่มขึ้นของการดื้อยารักษาวัณโรค จากการสำรวจ พบว่า มีอัตราการดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยรายใหม่ คิดเป็นร้อยละ 1.06 และในผู้ป่วยที่เคยรับการรักษามาก่อน คิดเป็นร้อยละ 20.3 (National Surveys-cluster sampling proportional to size, no date) และจากสรุปรายงานผลการเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาเบื้องต้น ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2550 ได้ผลดังตาราง 2.2

ตาราง 2.2 สรุปรายงานผลการเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยาเบื้องต้น ของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค ที่ 10 ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2550 (Preliminary MDR-TB Surveillance)

จังหวัด	ผลทดสอบความไวต่อยา						
	ผู้ป่วยใหม่	ผู้ป่วยที่ส่งผลตรวจ	ดื้อยาอย่างน้อย 1 ชนิด	ดื้อยา Isoniazid	ดื้อยา Isoniazid ร่วมด้วย	ดื้อยาหลายขนาน	ดื้อยาทุกขนาน
1. เชียงใหม่	683	606	16.2	7.9	13.4	4.1	0.2
2. เชียงราย	764	75	13.3	5.3	9.3	2.6	0
3. ลำพูน	202	82	12.2	4.9	11.0	4.9	0
4. ลำปาง	367	251	15.1	7.9	12.0	2.0	0
5. พะเยา	260	151	18.5	10.6	16.6	4.0	0
6. แม่ฮ่องสอน	93	78	11.5	3.8	7.6	1.3	0
7. แพร่	235	98	16.3	5.1	11.2	6.1	1.0
8. น่าน	181	91	17.6	5.5	11.0	6.6	0
รวม	2,785	1,384	16.1	7.6	12.8	4.0	0.2

การที่ผู้ป่วยวัณโรคล้มเหลวต่อการรักษาด้วยระบบยาระยะสั้นภายใต้การสังเกตโดยตรง จะส่งผลให้เกิดการแพร่เชื้อวัณโรคคือยาไปสู่ชุมชนมากขึ้นไปด้วย การควบคุมและรักษาวัณโรค การรณรงค์และป้องกันการเกิดเชื้อวัณโรคคือยาจึงมีความสำคัญ เพื่อเป็นการลดการแพร่ระบาดของเชื้อวัณโรคสู่ชุมชน

### 2.1.8 วัณโรคคือยา

วัณโรคคือยา (Drug resistance tuberculosis) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคอย่างน้อยหนึ่งชนิดขึ้นไป (บัญญัติ ปริขยานนท์, 2542)

ลักษณะการดื้อยาของเชื้อวัณโรค มีดังนี้

1. การดื้อปฐมภูมิ (Primary drug resistance or initial drug resistance) หมายถึง การดื้อยาในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยารักษาวัณโรคมาก่อน เรียกว่า Primary drug resistance ส่วนกรณีที่สงสัยหรือไม่แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับการรักษามาก่อน เรียกว่า Initial drug resistance

2. การดื้อทุติยภูมิ (Secondary drug resistance) หรือการดื้อยาในผู้ที่เคยรักษาวัณโรคมาก่อน (Acquired drug resistance) หมายถึง การดื้อยาของเชื้อวัณโรคที่ตรวจพบในผู้ป่วยที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับการรักษาวัณโรค โดยอาจมีสาเหตุจากการรับประทานยาที่ไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วย โดยที่ก่อนการรักษาตรวจไม่พบเชื้อ ผู้ป่วยที่มีอาการดื้อทุติยภูมิจะมี 4 ลักษณะ (ประมนัสคุ้มทอง, 2544) ดังนี้

2.1 การรักษาล้มเหลว (Treatment failure) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรก (Initial treatment) หรือการรักษาใหม่ (Retreatment) มีผลตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรค (ผลตรวจเสมหะเป็นบวกตลอด หรือผลตรวจเสมหะเป็นลบแล้วบวก) หลังจากได้รับการรักษาติดต่อกันไม่น้อยกว่า 5 เดือน

2.2 การเกิดโรครีกลับ (Relapse) คือ ผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาครบตามแผน ได้รับการวินิจฉัยว่าหายแล้ว โดยมีผลการตรวจเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค ต่อมากลับเป็นวัณโรคอีก โดยมีผลตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรค

2.3 การเกิดโรครีกลับหลังจากขาดยาติดต่อกันนาน 2 เดือน (Return after default) และมีผลตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรค

2.4 ผู้ป่วยเรื้อรัง (Chronic case) คือ ผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาซ้ำด้วยยาต้านวัณโรคสูตร 8 เดือน จากการสังเกตโดยตรง ผู้ป่วยเรื้อรังมักจะได้รับยาต้านวัณโรคมาแล้วอย่างน้อย

2 ครั้ง (อาจจะครบ หรือไม่ครบก็ได้) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะเป็นผู้ป่วยที่แพร่เชื้อวัณโรคที่ติดต่อยา แต่ไม่ทุกราย และที่พบบ่อยจะเป็นผู้ที่แพร่เชื้อวัณโรคคือยาหลายขนาน

3. วัณโรคคือยาหลายขนาน (MDR-TB) หมายถึง การดื้อยารักษาวัณโรคอย่างน้อยสองชนิด คือ ยาไอโซไนอะซิด (Isoniazid) และยาไรแฟมปีซิน (Rifampicin) ซึ่งเป็นยาหลักของการรักษา การดื้อยาหลายขนานนี้ถือว่าเป็นความรุนแรง เพราะรักษาให้หายขาดได้ยาก ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน และเสียค่าใช้จ่ายสูง มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยารักษาวัณโรคมาก่อนอย่างไม่ถูกต้องเป็นเวลาหลายครั้ง

### 2.1.9 กลไกการเกิดวัณโรคคือยา

การเกิดวัณโรคคือยาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในระดับโครโมโซม เมื่อเชื้อวัณโรคแบ่งตัวมากขึ้นก็จะเกิดการกลายพันธุ์ (Mutation) ซึ่งโอกาสที่เชื้อวัณโรคแบ่งตัวหนึ่งครั้ง จะเกิดการกลายพันธุ์ตามธรรมชาติเป็นวัณโรคคือยาดังแสดงในตาราง 2.3

ตาราง 2.3 อัตราการกลายพันธุ์เป็นเชื้อคือยา

ยา	อัตราการกลายพันธุ์
Rifampicin	$10^{-8}$
Isoniazid, Streptomycin, Ethambutol, Kanamycin, PAS	$10^{-6}$
Ethionamide, Capreomycin, Cycloserine, Thiacetazone	$10^{-3}$

การดื้อยาของเชื้อวัณโรคจึงขึ้นกับปริมาณเชื้อ และอัตราการแบ่งตัวของเชื้อ ผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อวัณโรคอยู่มาก จะมีโอกาสที่จะเกิดเชื้อวัณโรคคือยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อวัณโรคอยู่น้อย และหลักการรักษาวัณโรคควรให้ยาหลายชนิดร่วมกัน เพื่อให้โอกาสที่เชื้อวัณโรคคือยาน้อยลง (วิภา รัชชพิชิตกุล, 2543)

### 2.1.10 แนวทางการรักษาวัณโรคคือยา

1. เพาะเชื้อและทดสอบความไวต่อยาในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าคือยาก่อนการรักษา
2. ควรให้การรักษาแบบการสังเกตโดยตรงทุกราย เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ
3. ติดตามผลการตอบสนองต่อการรักษา และสภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา ตรวจสอบเสมหะทุกเดือนขณะทำการรักษา
4. เมื่อทราบผลความไวต่อยาว่าเป็นวัณโรคคือยา ควรปรับยาที่ใช้ในการรักษาใหม่

## 2.2 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก

ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่สนใจ เพื่อพยากรณ์ตัวแปรตามจากตัวแปรต้น (ตัวแปรอิสระ) หากตัวแปรตามที่ต้องการศึกษาเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม เช่น ผลการรักษา (หาย/ไม่หาย) การดื้อยา (ดื้อ/ไม่ดื้อ) ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะพบได้บ่อยในการวิจัยทางด้านการแพทย์และสาธารณสุข การวิเคราะห์ด้วยการถดถอยเชิงเส้นทั่วไปจึงไม่เหมาะสม เนื่องจากตัวแปรตามมีค่าเป็นไปได้ 2 ค่า ซึ่งไม่มีการแจกแจงแบบปกติตรงตามข้อสมมติฐานทั่วไปของการถดถอยเชิงเส้น และทำให้ค่าคลาดเคลื่อนไม่มีการแจกแจงแบบปกติด้วย จึงจำเป็นต้องเลือกใช้วิธีการอื่น และวิธีการหนึ่งที่ยอมรับกันมากคือ การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (Logistic regression analysis)

การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก เป็นเทคนิคการวิเคราะห์การถดถอยรูปแบบหนึ่งที่ตัวแปรตามเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม ส่วนตัวแปรอิสระเป็นได้ทั้งตัวแปรเชิงปริมาณ หรือเชิงกลุ่ม โดยวัตถุประสงค์หลักของการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก คือ การประมาณค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ (David W Hosmer, 1989)

การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก เมื่อแบ่งตามจำนวนตัวแปรอิสระ แบ่งได้ 2 ประเภทดังนี้

1. การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก กรณีที่มีตัวแปรอิสระเพียง 1 ตัว จะเรียกการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกตัวแปรเดียว (Univariate logistic regression)

ในกรณีนี้ตัวแปรตาม (Y) มีการแจกแจงแบบเบอร์นูลลี (Bernoulli distribution) และมีค่าเป็นไปได้ 2 ค่า คือ 1 (เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ) หรือ 0 (ไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ)

$$P(Y_i = y_i) = p^{y_i} (1-p)^{1-y_i} \quad ; y_i = 0, 1 \quad \dots\dots\dots(2.1)$$

จากสมการ (2.1) เมื่อ  $y_i = 0$  จะได้

$$P(Y_i = 0) = p^0 (1-p)^{1-0} = 1-p$$

จากสมการ (2.1) เมื่อ  $y_i = 1$  จะได้

$$P(Y_i = 1) = p^1 (1-p)^{1-1} = p$$

$$E(Y_i) = \sum y_i P(Y_i = y_i)$$

$$= 0 \cdot P(Y_i = 0) + 1 \cdot P(Y_i = 1)$$

ดังนั้น  $E(Y) = p$  .....(2.2)

ซึ่งจากสมการ (2.2) ทำให้  $0 \leq E(Y) \leq 1$

เนื่องจากตัวแปรตาม มีค่าที่เป็นไปได้ 2 ค่า คือ 0 หรือ 1 จึงทำให้ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระและตัวแปรตามไม่อยู่ในรูปเชิงเส้น แต่จะอยู่ในรูป

$$E(Y) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x)}} \dots\dots\dots(2.3)$$

โดยเรียกสมการ (2.3) ว่า Logistic response function โดยที่  $0 \leq E(Y) \leq 1$

จากสมการ (2.2) และ (2.3) จะได้

$$E(Y) = p = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \dots\dots\dots(2.4)$$

จากสมการ (2.4) จะได้ว่า

$$P(\text{เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ}) = P(Y = 1) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x)}} \dots\dots\dots(2.5)$$

และ  $P(\text{ไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ}) = P(Y = 0) = 1 - P(Y = 1) = 1 - p$

$$= \frac{1}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \dots\dots\dots(2.6)$$

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright © by Chiang Mai University  
All rights reserved

จะเห็นได้ว่า ค่า  $p$  เป็นความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ จะมีค่าระหว่าง 0 ถึง 1 อย่างไรก็ตาม สมการ (2.5) ไม่เป็นสมการเส้นตรง ทำให้การแปลผลของสมการค่อนข้างยาก ดังนั้น เราจึงแปลงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามซึ่งเป็น binary และตัวแปรอิสระให้เป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นได้ โดยทำการแปลงค่าความน่าจะเป็น  $p$  ให้เป็นค่า natural log หรือ

log ฐาน  $e$  ของค่า  $\left(\frac{p}{1-p}\right)$  นั่นคือ  $\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$  เรียกวิธีการนี้ว่า การแปลงแบบโลจิท (logit transformation) ของ  $p$

ค่า  $\left(\frac{p}{1-p}\right)$  คือ ค่า Odds ของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ

ค่า  $\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$  คือ ค่า log odds ของการเกิดเหตุการณ์ หรือ logit ของ  $p$

$$\text{ดังนั้น } \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 \dots\dots\dots(2.7)$$

โดยที่  $\beta_0, \beta_1$  = ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของสมการ

ถึงแม้ สมการ (2.7) จะเป็นสมการเชิงเส้น แต่ในทางปฏิบัติการแปลผลค่า

$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$  ค่อนข้างยาก อย่างไรก็ตาม พบว่า ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta_1$ ) และสมการการถดถอยโลจิสติก สามารถแปลงค่าเป็น Odds Ratio (OR) ได้ คือ

$$OR = e^{\beta_1}$$

การประมาณค่าช่วงความเชื่อมั่นของ OR

$$\text{ช่วงความเชื่อมั่นของ OR} = e^{\beta_1 \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} SE(\hat{\beta}_1)}$$

โดยที่  $\hat{\beta}_1$  = สัมประสิทธิ์การถดถอย

$SE(\hat{\beta}_1)$  = ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของสัมประสิทธิ์การถดถอย

ความหมายของค่า OR

1. ถ้าค่า OR มากกว่า 1 แสดงว่า โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจมากกว่าโอกาสที่จะไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ
2. ถ้าค่า OR เท่ากับ 1 แสดงว่า โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจและโอกาสที่จะไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจเท่ากัน
3. ถ้าค่า OR น้อยกว่า 1 แสดงว่า โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจน้อยกว่าโอกาสที่จะไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ

2. การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก กรณีที่มีตัวแปรอิสระมากกว่า 1 ตัว จะเรียกการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกหลายตัวแปร (Multivariate logistic regression)

ในกรณีนี้ กำหนดให้มีตัวแปรอิสระ  $p$  ตัว คือ  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_p$  ส่วนตัวแปรตามมีการแจกแจงแบบเบอร์นูลลี ที่มีความน่าจะเป็น  $p$  และมีค่าเป็นไปได้ 2 ค่า

$$p = E(Y) = P(Y=1) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p}} \dots\dots\dots(2.8)$$

Copyright © by Chiang Mai University

หรือ  $P(\text{เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ}) = P(Y=1) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)}} \dots\dots\dots(2.9)$

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
All rights reserved

และ  $P(\text{ไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ}) = P(Y = 0) = 1 - P(Y = 1) = 1 - p$

$$= \frac{1}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p}} \dots\dots\dots(2.10)$$

ในการทำงานเดียวกัน สมการ (2.9) ไม่เป็นสมการเส้นตรง ทำให้การแปลผลของสมการค่อนข้างยาก ดังนั้น เราจึงแปลงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามซึ่งเป็น binary และตัวแปรอิสระ ให้เป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นได้ โดยการแปลงแบบโลจิท (logit transformation) ของ p

$$\text{ดังนั้น } \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p \dots\dots\dots(2.11)$$

โดยที่  $\beta_0, \beta_j$  = ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของสมการ

จากค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta_j$ ) และสมการการถดถอยโลจิสติก สามารถแปลงค่าเป็น OR ได้คือ

$$OR = e^{\beta_j}$$

การประมาณค่าช่วงความเชื่อมั่นของ OR

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ช่วงความเชื่อมั่นของ OR =  $e^{\hat{\beta}_j \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} SE(\hat{\beta}_j)}$  เมื่อ  $j = 1, 2, \dots, p$

Copyright © by Chiang Mai University

โดยที่  $\hat{\beta}_j$  = สัมประสิทธิ์การถดถอย

All rights reserved  
SE ( $\hat{\beta}_j$ ) = ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของสัมประสิทธิ์การถดถอย



2.2.1 การประมาณค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยโลจิสติก

การประมาณค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยโลจิสติก จะใช้วิธีประมาณค่าแบบภาวะน่าจะเป็นสูงสุด (Maximum likelihood, ML) จะทำให้ค่าประมาณที่ได้มีค่าความน่าจะเป็นสูงสุดสำหรับค่าสังเกตที่ใช้ในการประมาณค่าดังกล่าว (David W Hosmer, 1989)

ถ้าพิจารณาค่าสังเกตของตัวแปรตาม ที่แต่ละหน่วยของตัวแปรตามมีผลลัพธ์เป็น 0 หรือ 1 กรณีนี้ตัวแปรตาม มีการแจกแจงแบบเบอร์นูลลี (Bernoulli random variable) ซึ่งมีฟังก์ชันความน่าจะเป็นคือ

$$f(Y_i) = P^{Y_i} (1-P)^{1-Y_i}$$

โดยที่  $Y_i = 0, 1 ; i = 1, 2, \dots, n$

$P =$  ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจในหน่วยที่  $i$

สมมติว่าตัวแปรตามเป็นอิสระต่อกัน จะได้ ฟังก์ชันความน่าจะเป็นร่วม คือ

$$g(Y_1, Y_2, \dots, Y_n) = \prod_{i=1}^n f(Y_i)$$

$$g(Y_1, Y_2, \dots, Y_n) = \prod_{i=1}^n P^{Y_i} (1-P)^{1-Y_i} \dots\dots\dots(2.12)$$

สมการ (2.12) คือ ฟังก์ชันภาวะน่าจะเป็น การหาตัวประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธีภาวะน่าจะเป็นสูงสุด (Maximum likelihood estimators) อาศัยวิธีการหาอนุพันธ์ของฟังก์ชันภาวะน่าจะเป็น เทียบกับพารามิเตอร์ที่ต้องการประมาณ ซึ่งในทางปฏิบัติอาจใช้ log-likelihood function หรือ  $\ln L(\beta)$  เนื่องจากการคำนวณในรูปแบบของผลบวกทำได้ง่ายกว่า ซึ่งจะได้

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright © by Chiang Mai University  
All rights reserved

$$\ln L(\beta) = \ln \left\{ \prod_{i=1}^n P^{Y_i} (1-P)^{1-Y_i} \right\}$$

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^n Y \ln(P) + \sum_{i=1}^n (1-Y) \ln(1-P)$$

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^n Y \ln(P) + \sum_{i=1}^n \ln(1-P) - \sum_{i=1}^n Y \ln(1-P)$$

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^n Y \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) + \sum_{i=1}^n \ln(1-P) \dots\dots\dots(2.11)$$

ถ้าแทนฟังก์ชันการถดถอยโลจิสติกจากสมการ (2.8) คือ  $P = \frac{e^{\beta'x_i}}{(1 + e^{\beta'x_i})}$  เมื่อ

$\beta'x_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}$  ลงในสมการ (2.11) จะได้ log-likelihood function ของตัวแบบโลจิสติกคือ

$$\ln L(\beta) = -\sum_{i=1}^n Y(\beta'x_i) - \sum_{i=1}^n \ln(1 + e^{\beta'x_i})$$

เมื่อหาอนุพันธ์ของ log-likelihood function เทียบกับพารามิเตอร์  $\beta_0$  และ  $\beta_j ; j = 0, 1, 2, \dots, p$  จะได้สมการภาวะน่าจะเป็นทั้งหมด  $p+1$  สมการ ดังนี้

$$\frac{\partial \{\ln L(\beta)\}}{\partial \beta_0} = \sum_{i=1}^n Y - \sum_{i=1}^n \left( \frac{e^{\beta'x_i}}{1 + e^{\beta'x_i}} \right)$$

$$\frac{\partial \{\ln L(\beta)\}}{\partial \beta_j} = \sum_{i=1}^n Y X_{ji} - \sum_{i=1}^n \left( \frac{X_{ji} e^{\beta'x_i}}{1 + e^{\beta'x_i}} \right) \dots\dots\dots(2.12)$$

จากนั้นจัดให้แต่ละสมการเท่ากับ 0 เพื่อแก้สมการหาตัวประมาณภาวะน่าจะเป็นสูงสุด  $\hat{\beta}_0$  และ  $\hat{\beta}_j$  อย่างไรก็ตามในหลายสถานการณ์พบว่า ไม่สามารถใช้วิธีการประมาณค่า  $\beta_0$  และ  $\beta_j$  ด้วยวิธีภาวะน่าจะเป็นสูงสุดได้โดยตรง การแก้สมการเหล่านี้จำเป็นต้องมีการคำนวณเพิ่มเติมด้วยวิธีการคำนวณซ้ำเชิงตัวเลข (Numerical iteration) ซึ่งมีการคำนวณอยู่หลายวิธี และเมื่อนำมาใช้ร่วมกับวิธีภาวะน่าจะเป็นสูงสุดด้วย จะทำให้เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright © by Chiang Mai University

All rights reserved

## 2.2.2 การทดสอบสัมประสิทธิ์การถดถอยโลจิสติก (David W Hosmer, 1989)

สถิติที่ใช้ทดสอบสัมประสิทธิ์การถดถอยโลจิสติก คือ

1. สถิติทดสอบวอลด์ (Wald-Statistics) เป็นการทดสอบค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยที่ประมาณได้ โดยมีสมมติฐานคือ

$H_0$  : สัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรอิสระใดๆ เท่ากับ 0 ( $\beta_j = 0$ )

$H_1$  : สัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรอิสระใดๆ ไม่เท่ากับ 0 ( $\beta_j \neq 0$ )

เมื่อ  $j = 1, 2, \dots, p$

สถิติทดสอบวอลด์ มีการแจกแจงแบบไคสแควร์ (Chi-Square Distribution) และมีองศาอิสระเท่ากับ 1 จำนวนได้ดังนี้

$$\text{Wald} = \left( \frac{\beta_j}{\text{SE}(\beta_j)} \right)^2 \dots\dots\dots(2.13)$$

โดยที่  $\beta_j$  = สัมประสิทธิ์การถดถอย

$\text{SE}(\beta_j)$  = ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของสัมประสิทธิ์การถดถอย

ทั้งนี้ ที่ระดับนัยสำคัญ  $\alpha$  จะปฏิเสธสมมติฐานหลัก ( $H_0$ ) ถ้า  $P\text{-value} < \alpha$

โดยที่  $P\text{-value}$  (P) หมายถึง ความน่าจะเป็นที่จะปฏิเสธสมมติฐานหลัก ทั้งที่สมมติฐานหลักเป็นจริง ซึ่งได้จากการทดสอบสมมติฐาน โดยนำค่าสถิติที่ได้จากการคำนวณไปเทียบกับตารางของค่าสถิติที่มีผู้คำนวณไว้แล้ว

$\alpha$  หมายถึง ความคลาดเคลื่อนแบบที่ 1 (Type I error) เกิดขึ้นจากการปฏิเสธสมมติฐานหลัก ทั้งที่สมมติฐานหลักเป็นจริง

การใช้สถิติทดสอบวอลด์ พบว่า กรณีที่ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta_j$ ) มีค่ามาก จะทำให้ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานมีค่ามากด้วย ทำให้ค่าสถิติวอลด์มีค่าน้อย ส่งผลต่อการสรุปผลการทดสอบยอมรับสมมติฐานหลัก ทั้งที่สัมประสิทธิ์การถดถอยอาจจะไม่เท่ากับศูนย์ นั่นคือ เกิดความผิดพลาดในการทดสอบประเภทที่ 2 ขึ้น

## 2. สถิติทดสอบอัตราส่วนความควรจะเป็น (Likelihood Ratio (LR) Statistics)

เป็นค่าที่คำนวณขึ้นเพื่อการทดสอบสัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรอิสระที่ได้จากการประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธีภาวะน่าจะเป็นสูงสุด (Maximum likelihood) โดยที่อัตราส่วนความควรจะเป็นมีการแจกแจงแบบไคสแควร์ และมีค่าความเป็นอิสระเท่ากับผลต่างระหว่างจำนวนพารามิเตอร์ที่ประมาณได้ ในตัวแบบที่มีตัวแปรอิสระทั้งหมดอยู่ในตัวแบบ และตัวแบบที่ไม่มีตัวแปรอิสระที่ต้องการทดสอบสัมประสิทธิ์อยู่ในตัวแบบ โดยมีสมมติฐานคือ

$$H_0 : \text{สัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรอิสระใดๆ เท่ากับ } 0 (\beta_j = 0)$$

$$H_1 : \text{สัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรอิสระใดๆ ไม่เท่ากับ } 0 (\beta_j \neq 0)$$

เมื่อ  $j = 1, 2, \dots, p$

สถิติทดสอบอัตราส่วนความควรจะเป็น (LR) มีการแจกแจงแบบไคสแควร์ (Chi-Square Distribution) และมีองศาอิสระเท่ากับ จำนวนตัวแปรอิสระของ  $-2(LL_0 - LL_1)$  คำนวณได้ดังนี้

$$\begin{aligned} LR &= -2 \log \left[ \frac{L_0}{L_1} \right] \\ &= -2 \left[ \log(L_0) - \log(L_1) \right] \\ &= -2 [LL_0 - LL_1] \end{aligned} \quad \dots\dots\dots(2.14)$$

โดยที่  $L_0$  = likelihood function ของตัวแบบลดรูป

$L_1$  = likelihood function ของตัวแบบเต็มรูป

$LL_0$  = log likelihood function ของตัวแบบลดรูป

$LL_1$  = log likelihood function ของตัวแบบเต็มรูป

ทั้งนี้ ที่ระดับนัยสำคัญ  $\alpha$  จะปฏิเสธสมมติฐานหลัก ( $H_0$ ) ถ้า  $P\text{-value} < \alpha$

โดยที่  $P\text{-value}$  และ  $\alpha$  พิจารณาได้ในทำนองเดียวกันกับสถิติทดสอบวอลด์

ค่าสถิติทดสอบอัตราส่วนความควรจะเป็น เป็นการศึกษการเปลี่ยนแปลงของค่า  $-2LL_1$  เมื่อเทียบกับ  $-2LL_0$  ถ้าผลต่างมีค่ามาก แสดงว่าเมื่อเพิ่มตัวแปรอิสระเข้าไปในสมการ แล้วทำให้  $-2LL_1$  ลดลงอย่างมาก จะปฏิเสธสมมติฐานหลัก

### 2.2.3 การคัดเลือกตัวแปรอิสระ

การคัดเลือกตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก เป็นวิธีการเลือกตัวแปรอิสระที่มีความเหมาะสมเพื่อใช้ในการพยากรณ์โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ตัวแบบการถดถอยโลจิสติกที่ดี จะต้องประกอบด้วยตัวแปรอิสระที่เหมาะสมที่จะทำให้ค่าพยากรณ์โอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจใกล้เคียงกับค่าจริง ซึ่งการคัดเลือกตัวแปรอิสระทำได้หลายวิธีดังนี้

#### 1. วิธี Enter

เป็นวิธีการคัดเลือกตัวแปรอิสระเข้าตัวแบบการถดถอยโลจิสติก  $p$  ตัวในขั้นตอนเดียว โดยใช้ค่าสถิติวอลด์ (Wald Statistics) ในการพิจารณาว่าจะมีตัวแปรอิสระใดบ้างที่มีความสัมพันธ์กันกับตัวแปรตาม หรือควรอยู่ในตัวแบบการถดถอยโลจิสติก

#### 2. วิธี Forward stepwise: Wald และ Likelihood ratio

เป็นวิธีการคัดเลือกตัวแปรอิสระเข้าตัวแบบการถดถอยโลจิสติก โดยการคัดเลือกตัวแปรอิสระเข้าตัวแบบนั้นอาศัยวิธีการถดถอยซ้ำๆ กัน ซึ่งสมการที่สร้างขึ้นจะมีการเพิ่มตัวแปรอิสระเข้าตัวแบบทีละ 1 ตัวแปรในแต่ละขั้น และพิจารณาว่าควรตัดตัวแปรอิสระใดออกจากตัวแบบหรือไม่ จากสถิติวอลด์และอัตราส่วนความควรจะเป็นหรือการเปลี่ยนแปลงของ  $-2LL$

#### 3. วิธี Backward stepwise: Wald และ Likelihood ratio

เป็นวิธีการคัดเลือกตัวแปรอิสระเข้าตัวแบบการถดถอยโลจิสติกที่ตรงข้ามกับวิธี Forward stepwise กล่าวคือ นำตัวแปรอิสระทั้ง  $p$  ตัวแปรเข้าตัวแบบ จากนั้นคัดเลือกตัวแปรอิสระออกจากตัวแบบทีละ 1 ตัวแปรในแต่ละขั้น และพิจารณาว่าควรตัดตัวแปรอิสระใดออกจากตัวแบบหรือไม่ จากสถิติวอลด์และอัตราส่วนความควรจะเป็นหรือการเปลี่ยนแปลงของ  $-2LL$

### 2.3 การทดสอบภาวะรูปดี (Goodness of fit test)

จากตัวแบบที่ได้จากการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกหลายตัวแปร (Multivariate logistic regression) เราสามารถทำการทดสอบภาวะรูปดีของตัวแบบได้ โดยการเปรียบเทียบความถี่ของเหตุการณ์ที่สนใจที่ได้จากการพยากรณ์  $\hat{Y} = (\hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_n)$  กับความถี่ที่สังเกตได้  $Y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$  ว่ามีความกลมกลืนกันหรือไม่ โดยอาศัยการทดสอบไคสแควร์ ดังขั้นตอนต่อไปนี้

1. จากตัวแบบสุดท้ายที่ได้จากการวิเคราะห์หลายตัวแปร ทำการคำนวณความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจสำหรับทุกๆ รูปแบบการจัดกลุ่ม (Combination) ระหว่างตัวแปรที่มีนัยสำคัญ โดยอาศัยสมการ (2.9) ในหัวข้อ 2.2 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก และค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta_j$ ) ถ้า  $P(Y=1) \geq 0.5$  จะจัดให้อยู่ในกลุ่มของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ดังนั้น เราจะได้ค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจจาก ตัวแปรที่มีนัยสำคัญ  $p$  ตัว ซึ่งเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (2 กลุ่ม) จำนวนทั้งสิ้น  $2^p$  ตัว

2. คำนวณค่าความถี่ของเหตุการณ์ที่สนใจที่ได้จากการพยากรณ์ (จำนวนผู้ป่วยคือยาต่อจำนวนผู้ป่วยของกลุ่มนั้นๆ:  $m/N$ ) ในแต่ละกลุ่ม เพื่อนำไปเปรียบเทียบได้โดยตรงกับความถี่ที่สังเกตได้ อย่างไรก็ตาม หากในการจัดกลุ่มตัวแปร (Combination) ใดที่ไม่พบค่าสังเกต (ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม Combination นั้น) เราก็จะไม่คำนวณค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจในกลุ่มนั้น ถึงแม้ในทางทฤษฎีจะคำนวณได้

3. แปลงค่าความน่าจะเป็นที่สังเกตได้และที่ได้จากการพยากรณ์ ไปสู่รูปแบบของร้อยละ และเรียงลำดับค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจที่ได้จากตัวแบบ แล้วทำการรวมกลุ่มที่มีค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยใกล้เคียงกันเข้าด้วยกัน

4. ทดสอบภาวะรูปดี โดยอาศัยการทดสอบไคสแควร์ ต่อจากนั้นทำการสร้าง ตัวแปรใหม่เพื่อใช้ในการระบุกลุ่มดังกล่าว พร้อมกับทำการประมาณค่า OR ในกลุ่มแต่ละกลุ่ม โดยกำหนดให้กลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงใดๆ เป็นกลุ่มอ้างอิง

การทดสอบภาวะรูปดี (Goodness of fit test) มีสมมติฐาน ดังนี้

$H_0$  : ความถี่ที่สังเกตได้กับความถี่คาดหวังจากตัวแบบไม่แตกต่างกัน

$H_1$  : ความถี่ที่สังเกตได้กับความถี่คาดหวังจากตัวแบบแตกต่างกัน

สถิติทดสอบ คือ

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \dots\dots\dots(2.15)$$

โดยที่  $O_i$  = ความถี่ที่ได้จากการสังเกต ของเซลล์ที่  $i$

$E_i$  = ความถี่ที่คาดว่าจะ เป็น ของเซลล์ที่  $i$

ทั้งนี้ ที่ระดับนัยสำคัญ  $\alpha$  จะปฏิเสธสมมติฐานหลัก ( $H_0$ ) ถ้า  $\chi^2 \geq \chi_{k-1}^2$  เมื่อ  $k$  = จำนวนเซลล์

## 2.4 การวิเคราะห์ Classification tree

การวิเคราะห์ CART พัฒนาขึ้นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2527 โดย Leo Breiman และคณะ (1984) CART เป็นสถิติอนพารามตริก ที่ใช้ในการวิเคราะห์เพื่อจำแนกกลุ่มของเหตุการณ์ที่สนใจว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงหรือไม่ และต้องการศึกษาว่ามีปัจจัยอะไรบ้างที่มีผลต่อการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ เช่น ผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคเบาหวานมีปัจจัยเสี่ยงด้านกรรมพันธุ์ การควบคุมระดับน้ำตาล การออกกำลังกาย พฤติกรรมการบริโภค เป็นต้น โดยที่ตัวแปรอิสระเป็นตัวแปรเชิงกลุ่มหรือตัวแปรเชิงปริมาณก็ได้ และเมื่อตัวแปรตามเป็นตัวแปรเชิงกลุ่มจะใช้เทคนิคการแบ่งกลุ่ม Classification tree แต่ถ้าตัวแปรตามเป็นตัวแปรเชิงปริมาณ จะใช้เทคนิคการแบ่งกลุ่ม Regression tree ผลการวิเคราะห์ที่ได้จะแสดงในรูปแบบแผนภาพต้นไม้ ซึ่งแผนภาพต้นไม้จะประกอบไปด้วยโหนด (node) ต่างๆ ภายใต้วแปรอิสระที่ใช้ในการแบ่งกลุ่มได้ดีที่สุด

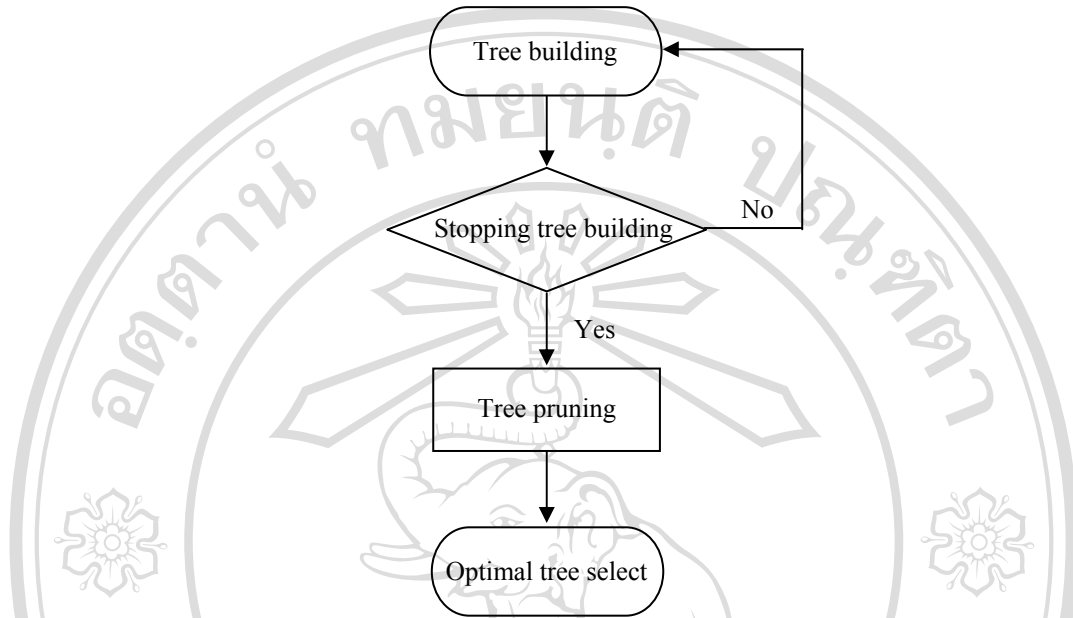
สำหรับการศึกษารุ่นนี้ จะทำการศึกษาวิธีการวิเคราะห์ Classification tree เนื่องจากตัวแปรตามที่ใช้ในการศึกษารุ่นนี้เป็นตัวแปรทวิ

### 2.4.1 คำศัพท์ที่เกี่ยวข้อง

1. Parent node หมายถึง ชุดข้อมูลที่สามารถแบ่งข้อมูลออกเป็นกลุ่มย่อยได้ (Child node)
2. Child node หมายถึง ชุดข้อมูลย่อยของตัวแปรที่ถูกแบ่งออกมาจาก Parent node และในขณะเดียวกัน Child node สามารถกลับมาเป็น Parent node ได้อีกในการพิจารณาการแบ่งกลุ่มย่อยในลำดับถัดไป
3. Terminal node หมายถึง ชุดข้อมูลของ Child node ที่ไม่สามารถแบ่งกลุ่มย่อยได้อีก

### 2.4.2 แผนภูมิการวิเคราะห์ Classification tree

การวิเคราะห์ Classification tree มีแผนภูมิการวิเคราะห์ดังนี้



รูป 2.4 แผนภูมิการวิเคราะห์ Classification tree

### 2.4.3 ขั้นตอนการวิเคราะห์ Classification tree

การวิเคราะห์ Classification tree มีขั้นตอนการวิเคราะห์ 4 ขั้นตอนดังนี้

#### 1. Tree building

เป็นขั้นตอนแรกในการวิเคราะห์จำแนกกลุ่มด้วยเทคนิคการแบ่งกลุ่ม Classification tree โดยข้อมูลทุก case จะอยู่ในกลุ่มเดียวกันซึ่งจะจัดอยู่ในกลุ่มแรก หรือเรียกว่า Parent node หลังจากนั้นทำการคัดเลือกตัวแปรอิสระที่ดีที่สุด เพื่อใช้ในการจำแนกกลุ่มตัวแปรตาม โดยใช้หลักเกณฑ์ Gini (Yisehac Yohannes, no date)

ค่า Gini ของตัวแปรตามคำนวณดังนี้

$$i(t) = 1 - S \tag{2.16}$$

โดยที่  $S$  = ค่าฟังก์ชัน impurity คำนวณได้จากสูตร  $\sum_{j=1}^k p^2(j|t)$

$j$  = เหตุการณ์ที่สนใจ

$t$  = ชุดข้อมูลใดๆ

ลิขสิทธิ์ © by Chiang Mai University  
All rights reserved



$k$  = จำนวนคุณลักษณะของตัวแปรเชิงกลุ่ม  
 $p(j|t)$  = ความน่าจะเป็นของเหตุการณ์  $j$  เมื่อกำหนดชุดข้อมูล  $t$

จากนั้นพิจารณาจากค่า Improvement ของตัวแปรอิสระเหล่านั้น ถ้าตัวแปรอิสระใดมีค่า Improvement มากที่สุด ถือว่าเป็นตัวแปรอิสระที่ใช้ในการแบ่งกลุ่มได้ดีที่สุด (Yisehac Yohannes, no date)

ค่า Improvement ของตัวแปรอิสระจำนวนดังนี้

$$\Delta i(s,t) = i(t) - p_L [i(t_L)] - p_R [i(t_R)] \dots\dots\dots(2.17)$$

โดยที่  $s$  = การแบ่งตัวแปรอิสระ  
 $p_L$  = สัดส่วนของ Case ที่ node  $t$  ใน Child Node ด้านซ้าย  $t_L$   
 $p_R$  = สัดส่วนของ Case ที่ node  $t$  ใน Child Node ด้านขวา  $t_R$   
 $i(t)$  = impurity ของ Parent node  
 $i(t_L)$  = impurity ของ Child node ด้านซ้าย  
 $i(t_R)$  = impurity ของ Child node ด้านขวา

หลักการในการแบ่งกลุ่มย่อย หรือการสร้าง Child node หลังจากคัดเลือกตัวแปรอิสระที่ดีที่สุดได้แล้ว มีหลักในการพิจารณาดังนี้ (Yisehac Yohannes, no date)

1. เมื่อ  $X$  เป็นตัวแปรอิสระเชิงปริมาณ และ  $d$  เป็นค่าเฉลี่ยของตัวแปรอิสระที่ใช้ในการแบ่งกลุ่มได้ดีที่สุด พิจารณาค่า  $X \leq d$  หรือไม่ ถ้า  $X \leq d$  จัดให้อยู่ใน Child node ด้านซ้ายของ Parent node และถ้า  $X > d$  จัดให้อยู่ใน Child node ด้านขวาของ Parent node

2. เมื่อ  $Z$  เป็นตัวแปรอิสระเชิงกลุ่มที่ใช้ในการแบ่งกลุ่มได้ดีที่สุด ทำการจัดข้อมูลให้อยู่ใน Child node ตามคุณลักษณะต่างๆ ของตัวแปรอิสระนั้น

จากนั้นพิจารณาตัวแปรอิสระใหม่ทั้งหมด เพื่อคัดเลือกตัวแปรอิสระที่ดีที่สุดในการแบ่งกลุ่มครั้งต่อไป ถ้า node ใดไม่สามารถแบ่งกลุ่มย่อยได้อีกจะเข้าสู่ขั้นตอน Stopping tree building และจะกลายเป็น Terminal node และถ้า node ใดสามารถแบ่งกลุ่มย่อยได้อีกจะเข้าสู่ขั้นตอน Tree building อีกครั้ง

## 2. Stopping tree building

เป็นขั้นตอนในการพิจารณาข้อมูลที่ถูกจำแนกแล้วว่าจะสามารถจำแนกกลุ่มอื่นๆ ต่อไปได้อีกหรือไม่ (Roger J Lewis, 2000) โดยพิจารณาจากหลักเกณฑ์ใดหลักเกณฑ์หนึ่งดังต่อไปนี้

1. เมื่อมีค่าของตัวแปรตามเพียงค่าเดียวใน node นั้นๆ จะไม่สามารถแบ่งกลุ่มได้อีก
2. เมื่อค่าของตัวแปรอิสระทุกค่าของแต่ละ case ใน node นั้นๆ มีค่าเหมือนกัน จะไม่สามารถแบ่งกลุ่มได้อีก

## 3. Tree pruning

เป็นขั้นตอนในการพิจารณาตัวแปรอิสระที่มีความเหมาะสมในการอธิบายตัวแปรตาม จากขั้นตอน Tree building และ Stopping tree building จะมีตัวแปรอิสระที่คงอยู่จำนวนมาก อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาตัวแปรอิสระเหล่านี้พบว่า ความสามารถในการอธิบายตัวแปรตามไม่เท่ากัน ตัวแปรอิสระบางตัวอาจมีความสามารถในการอธิบายตัวแปรตามได้สูง ในขณะที่ตัวแปรอิสระบางตัวอาจมีความสามารถในการอธิบายตัวแปรตามได้ค่อนข้างต่ำ ในกรณีเช่นนี้ จึงควรมีการตัดตัวแปรอิสระที่อธิบายตัวแปรตามได้น้อยดังกล่าวออก โดยพิจารณาจากการคำนวณค่า Cost-complexity pruning ของตัวแปรอิสระที่มี Terminal node เหล่านั้น (Leo Breiman, 1984) นำค่า Cost-complexity pruning ที่ได้มาเรียงลำดับจากน้อยไปหามาก จากนั้นตัดตัวแปรอิสระที่ค่า Cost-complexity pruning น้อยที่สุดออกร้อยละ 30 ของตัวแปรอิสระทั้งหมด

ค่า Cost-complexity pruning คำนวณได้จากสูตร

$$R_{\alpha}(T) = \frac{E}{N} + \alpha L(T) \dots\dots\dots(2.18)$$

โดยที่  $R_{\alpha}(T)$  = ค่า Cost-complexity

$N$  = จำนวนตัวอย่างทั้งหมด

$E$  = จำนวนตัวอย่างที่จัดกลุ่มผิด เมื่อพิจารณาจากแผนภูมิที่ได้หลังจากขั้นตอน

Stopping tree building (original classification tree)

$L(T)$  = จำนวน Child node ที่ได้ของตัวแปรอิสระที่กำลังพิจารณาออก

$\alpha$  = ค่าพารามิเตอร์ คำนวณได้จากสูตร  $\alpha = \frac{M}{N[L(T)-1]}$

$M$  = จำนวนตัวอย่างที่จัดกลุ่มผิด พิจารณาจากแผนภูมิที่ได้หลังจากทดลองทำการตัดตัวแปรอิสระที่กำลังพิจารณาออก

#### 4. Optimal tree selection

เป็นขั้นตอนสุดท้ายในการวิเคราะห์ Classification tree หลังจากขั้นตอน Tree pruning แล้วจะทำการทดสอบตัวแบบที่ได้ (Leo Breiman, 1984) โดยพิจารณาจากการคำนวณค่า Standard error rule (SE) แล้วเปรียบเทียบกับค่า Cost-complexity pruning ที่น้อยที่สุดหลังจากขั้นตอน Tree pruning ถ้าค่า Cost-complexity pruning น้อยกว่าค่า SE แสดงว่า ตัวแบบที่ได้มีความเหมาะสมแล้ว

ค่า Standard error rule (SE) คำนวณได้จากสูตร

$$SE(E') = \sqrt{\frac{E'(N' - E')}{N'}} \dots\dots\dots(2.15)$$

โดยที่  $E'$  = ค่าสังเกตคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด

$N'$  = จำนวนตัวอย่างที่ใช้ทดสอบตัวแบบ

#### 2.5 การคำนวณค่าวินิจฉัย (Diagnosis value)

เป็นวิธีที่ใช้ประเมินผลเพื่อคัดแยกคนที่ไม่เป็นโรคออกจากคนที่ เป็นโรค โดยทำการประเมินผล เพื่อให้ได้ค่าวินิจฉัยดังนี้ (Robert W Fletcher and Susanne W Fletcher, 2005)

1. ความไว (Sensitivity) คือ ความสามารถของการทดสอบที่จะให้ผลบวกในบุคคลที่เป็นโรครจริง
2. ความจำเพาะ (Specificity) คือ ความสามารถของการทดสอบที่จะให้ผลลบในบุคคลที่เป็นปกติ
3. ค่าพยากรณ์บวก (Positive predictive value: PPV) คือ ความสามารถของการทดสอบเป็นบวกในบุคคลที่เป็นโรค
4. ค่าพยากรณ์ลบ (Negative predictive value: NPV) คือ ความสามารถของการทดสอบเป็นลบในบุคคลที่ไม่เป็นโรค

การสร้างตารางการณัขนาด 2×2 (Contingency table) เพื่อคำนวณค่าวินิจฉัยต่างๆ ทำได้ดังตาราง 2.4

ตาราง 2.4 ผลที่ได้จากการทดสอบค่าวินิจฉัย

ผลการวินิจฉัย	ผลการทดสอบ		รวม
	เป็นโรค	ไม่เป็นโรค	
เป็นโรค (positive)	ผลบวกจริง (True positive) a	ผลบวกเทียม (False positive) b	ค่าพยากรณ์บวก (Positive predictive value)
ไม่เป็นโรค (negative)	ผลลบเทียม (False negative) c	ผลลบจริง (True negative) d	ค่าพยากรณ์ลบ (Negative predictive value)

โดยที่ ผลลบจริง (True negative) = ผลการทดสอบเป็นลบในบุคคลที่ไม่เป็นโรค

ผลลบเทียม (False negative) = ผลการทดสอบเป็นลบในบุคคลที่เป็นโรค

ผลบวกจริง (True positive) = ผลการทดสอบเป็นบวกในบุคคลที่เป็นโรค

ผลบวกเทียม (False positive) = ผลการทดสอบเป็นบวกในบุคคลที่ไม่เป็นโรค

วิธีการคำนวณค่าวินิจฉัย ทำได้ดังนี้

$$1. \text{ ความไว} = \frac{a}{a+c}$$

$$2. \text{ ความจำเพาะ} = \frac{d}{b+d}$$

$$3. \text{ ค่าพยากรณ์บวก} = \frac{a}{a+b}$$

$$4. \text{ ค่าพยากรณ์ลบ} = \frac{d}{c+d}$$

## 2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ พบว่า มีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา และดื้อยาหลายขนานในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคทั่วไป ไม่ระบุกลุ่มที่สนใจเฉพาะ ซึ่งพบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคดื้อยา และดื้อยาหลายขนานที่สอดคล้องกัน คือ อายุและผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน และจากการทบทวนงานวิจัย ยังไม่พบการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา หรือดื้อยาหลายขนานในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เกิดโรคกลับ

ศรีประภา ชนะพันธ์ และคณะ (2542) ได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยวัณโรคที่เคยได้รับการรักษามาก่อน ของสถานตรวจโรคปอดกรุงเทพ โดยเป็นการศึกษาแบบ Case control ระหว่างปี พ.ศ. 2536 ถึง พ.ศ. 2538 ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา จำแนกเป็น ผู้ป่วยกลุ่ม Case คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อน ที่มีเชื้อคื้อยาหลายขนาน จำนวน 160 ราย และผู้ป่วยกลุ่ม Control คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่เคยได้รับการรักษาวัณโรคมาก่อน จำนวน 160 ราย ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการคื้อยาหลายขนาน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 21-40 ปี (Odds ratio (OR)=6.84, ช่วงความเชื่อมั่น 95%(95%CI), 1.42-39.92) และผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี (OR=11.72, 95%CI, 2.07-66.12) อาชีพแม่บ้าน (OR=0.05, 95%CI, 0.003-0.83) ประวัติการมีผู้ป่วยวัณโรคในครอบครัว (OR=3.11, 95%CI, 1.18-8.18) การมีแผลในโพรงปอด (OR=2.95, 95%CI, 1.60-5.40) การไอเป็นเลือด (OR=5.27, 95%CI, 2.45-11.36) และการมีอาการไข้ (OR=5.22, 95%CI, 2.09-13.03) นอกจากนี้ ยังพบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่เคยได้รับการรักษามาก่อนจะใช้ระยะเวลาในการรักษานานขึ้น และอาจทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาวัณโรคสูงกว่าในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่

สิทธิเทพ ธนกิจจารุ และคณะ (2539) ได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยวัณโรคที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามาริมดิ โดยเป็นการศึกษาย้อนหลัง ระหว่างปี พ.ศ. 2533 ถึง พ.ศ. 2537 ในผู้ป่วยวัณโรคคื้อยาหลายขนานจำนวน 30 ราย ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคื้อยาหลายขนาน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาล้มเหลว และเกิดโรคกลับภายใน 6 เดือน นอกจากนี้ ยังพบว่าในผู้ป่วยวัณโรคปอดคื้อยาหลายขนาน ที่มารับการรักษาจนแพทย์ลงความเห็นว่าหาย มีเพียงร้อยละ 40 และมีผู้ป่วยวัณโรคปอดคื้อยาหลายขนาน ที่ขาดการรักษามากถึงร้อยละ 40

Jeffery P Taylor *et al.* (2000) ได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคื้อยา ในชายแดนระหว่างรัฐเท็กซัส ประเทศอเมริกากับประเทศเม็กซิโก โดยเป็นการศึกษาย้อนหลัง ระหว่างปี พ.ศ. 2531 ถึง พ.ศ. 2540 ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่อาศัยอยู่ชายแดนระหว่างรัฐเท็กซัส ประเทศอเมริกากับประเทศเม็กซิโก จำนวน 3,496 ราย โดยทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกตัวแปรเดียว (Univariate logistic regression) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคื้อยา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 19 ปี (OR=14.41, 95%CI, 1.38-149.96) และในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคือยา ได้แก่ เพศหญิง (OR=0.57, 95%CI, 0.33-0.96) ผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 20–39 ปี (OR=1.94, 95%CI, 1.01-3.75) และคนต่างชาติ (OR=1.88, 95%CI, 1.07-3.31)

Pair D Wang *et al.* (2001) ได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาหลายขนาน ในประเทศไต้หวัน โดยเป็นการศึกษาย้อนหลัง ระหว่างปี พ.ศ. 2539 ถึง พ.ศ. 2542 ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาล Taipei Municipal Chronic Disease จำนวน 453 ราย โดยมีผู้ป่วยคือยาไรแฟมปีซิน ร้อยละ 17.4 ยาไอโซไนอะซิด ร้อยละ 13.9 ยาสเตร็ปโตมัยซิน ร้อยละ 13.7 ยาอีแทมบูทอล ร้อยละ 8.2 และ ยาคานามัยซิน ร้อยละ 3.5 เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกหลายตัวแปร (Multivariate logistic regression) ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาหลายขนาน ได้แก่ ประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน (OR=9.40, 95%CI, 2.90-28.00) และสถานที่เกิดอยู่นอกไต้หวัน (OR=3.30, 95%CI, 1.10-34.00) จากการศึกษาครั้งนี้ สรุปได้ว่า การควบคุมป้องกันวัณโรคอย่างมีประสิทธิภาพ ควรใช้การรักษาวัณโรคภายใต้การสังเกตโดยตรง (Directly Observed Treatment: DOT) และการติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด จะทำให้อัตราการคือยาลดลงไปด้วยเช่นกัน

Takashi Yoshiyama *et al.* (2004) ได้ทำการศึกษาการคือยาทุติยภูมิคือยาไอโซไนอะซิดและยาไรแฟมปีซินในผู้ป่วยวัณโรคที่กลับมาเป็นวัณโรคอีกครั้งหลังจากรักษาหายในจังหวัดเชียงราย ระหว่างปี พ.ศ. 2539 ถึง พ.ศ. 2543 โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยจำนวน 59 ราย ที่ทำการทดสอบความไวต่อยารักษาวัณโรค ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 31 รายที่ไวต่อยาไอโซไนอะซิดและยาไรแฟมปีซินในการรักษาวัณโรค มีผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่ไวต่อยาไอโซไนอะซิดหรือยาไรแฟมปีซิน และมีผู้ป่วยจำนวน 15 รายที่คือยาหลายขนาน จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการคือยาไอโซไนอะซิดหรือยาไรแฟมปีซินสูง จะส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดการคือยาหลายขนานสูงตามไปด้วย เนื่องจากยาไอโซไนอะซิดหรือยาไรแฟมปีซินเป็นยาสำคัญที่ใช้ในการฆ่าเชื้อวัณโรค

Manuel J Casal *et al.* (2005) ได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาหลายขนานใน 4 ประเทศเขตยุโรป ได้แก่ ประเทศฝรั่งเศส เยอรมัน อิตาลี และสเปน ระหว่างปี พ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2543 โดยเป็นการศึกษาแบบ Case control ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาจำแนกเป็นผู้ป่วยกลุ่ม Case คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีเชื้อคือยาหลายขนาน จำนวน 138 ราย และผู้ป่วยกลุ่ม Control คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ไม่มีเชื้อคือยาหรือผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีเชื้อคือยาเพียง 1 ขนาน จำนวน 276 ราย ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนาน ได้แก่ กลุ่มใช้ยาเสพติดชนิดฉีด (OR=4.68) เป็นผู้ลี้ภัย (OR=2.55) การดูแลรักษาที่บ้าน (OR=2.05) ประวัติการรักษาเกี่ยวกับโรคปอดมาก่อน (OR=2.03) การอยู่ในเรือนจำ (OR=2.02) การหายใจเอาเชื้อวัณโรค

ปอดเข้าไป (OR=2.01) การติดเชื้อเฮลิคอบัคเตอร์ (OR=1.96) ตำแหน่งที่เป็นวัณโรค (OR=1.77) และผู้ให้การดูแลสุขภาพ (OR=1.69) ถ้าพิจารณาแยกเป็นประเทศ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนานในประเทศฝรั่งเศส คือ อายุ 60 ปีขึ้นไป ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนานในประเทศเยอรมัน คือ คนต่างชาติ และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนานในประเทศอิตาลี และสเปน คือ กลุ่มใช้ยาเสพติดชนิดฉีด จากการศึกษาที่สรุปได้ว่า ธรรมชาติและการระบาด ของโรค ในแต่ละประเทศมีลักษณะไม่เหมือนกัน

Annunziata Faustini *et al.* (2006) ได้ทบทวนรายงานวิจัยเรื่องปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาหลายขนานในยุโรป โดยเป็นการศึกษาแบบ Meta-analysis ซึ่งทำการคัดเลือกบทความที่ได้ตีพิมพ์เกี่ยวกับการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนานในยุโรป จำนวน 29 เรื่องจาก 123 เรื่องที่พบ ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาหลายขนาน ได้แก่ ภูมิภาค คือ ในยุโรปตะวันตก (Relative Risk (RR)=12.63, 95%CI, 8.20-19.45) มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นวัณโรคคือยาหลายขนานสูงกว่ายุโรปตะวันออก (RR=8.53, 95%CI, 6.57-11.06) และปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นวัณโรคคือยาหลายขนานด้านคุณลักษณะประชากร ได้แก่ คนต่างชาติ (OR=2.46, 95%CI, 1.86-3.24) เพศชาย (OR=1.38, 95%CI, 1.16-1.65) ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี (OR=2.53, 95%CI, 1.74-4.83) และการติดเชื้อเฮลิคอบัคเตอร์ (OR=3.52, 95%CI, 2.48-5.01)

Jae C Choi *et al.* (2007) ได้ทำการศึกษากว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาหลายขนาน ในประเทศเกาหลี โดยเป็นการศึกษาไปข้างหน้า ระหว่างปี พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2547 ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอด จำนวน 637 ราย ซึ่งสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นผู้ป่วยใหม่ จำนวน 512 ราย และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 125 ราย ซึ่งมีผู้ป่วยคือยา 1 ชนิดขึ้นไป จำนวน 112 ราย และเป็นผู้ป่วยที่คือยาหลายขนาน จำนวน 54 ราย เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกหลายตัวแปร (Multivariate logistic regression) ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคคือยาหลายขนาน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปี (OR=2.2, 95%CI, 1.10-4.30) ประวัติการรักษาวัณโรคมามาก่อน (OR=6.9, 95%CI, 3.61-13.12) และการมีแผลในโพรงปอด (OR=3.9, 95%CI, 1.98-7.55)

Cetin A Tanrikulu *et al.* (2008) ได้ทำการศึกษากว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาในผู้ป่วยวัณโรคที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาล Dicle ประเทศตุรกี โดยเป็นการศึกษาแบบ Cross-sectional ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอด จำนวน 116 ราย ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยคือยา 1 ชนิดขึ้นไป จำนวน 32 ราย และเป็นผู้ป่วยที่คือยาหลายขนาน จำนวน 13 ราย ในผู้ป่วยที่คือยาทั้งหมดมีการคือยาไอโซไนอะไซด์มากที่สุดถึง 25 ราย ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคมามาก่อน (p=0.002)

Christie Y Jeon *et al.* (2008) ได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาทุกขนาน (Extensively drug resistant) ในประเทศเกาหลีใต้ โดยเป็นการศึกษาไปข้างหน้า ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา คือ ผู้ป่วยวัณโรคปอด จำนวน 250 ราย ซึ่งมีผู้ป่วยที่ระบุว่าคือยาทุกขนาน จำนวน 26 ราย ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดคือยาทุกขนาน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาวัณโรคมามาก่อน จากการศึกษาสรุปได้ว่า วัณโรคปอดคือยาทุกขนาน ยังไม่มีแนวทางในการรักษาอย่างชัดเจน แต่พบการเปลี่ยนแปลงของผลเสมหะเป็นลบหลังจากทดสอบความไวต่อยา fluoroquinolones และ kanamycin แต่ไม่เปลี่ยนแปลงต่อยา streptomycin

Fernando Mello *et al.* (2006) ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดวัณโรคปอดเสมหะเป็นลบ ในประเทศบราซิล ด้วยวิธีการวิเคราะห์ Classification tree โดยเป็นการศึกษาแบบ Cross-sectional ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา คือ ผู้ป่วยวัณโรคที่มีลักษณะรอยโรคทางด้านรังสีผิดปกติ จำนวน 166 ราย ผลการศึกษาพบว่า ตัวแปรอิสระที่ใช้ในการแบ่งกลุ่ม คือ อายุ การเพาะเชื้อ และอาการเจ็บหน้าอก และเมื่อพิจารณา terminal node ในการวิเคราะห์นี้สามารถแบ่งกลุ่ม terminal node จากค่าร้อยละที่มากที่สุดของแต่ละคุณลักษณะของตัวแปรตาม (วัณโรคปอด/ไม่เป็นวัณโรคปอด) ได้เป็นกลุ่มวัณโรคปอด ได้แก่ 1) กลุ่มที่ผู้ป่วยมีอายุไม่เกิน 67 ปี การเพาะเชื้อไม่พบ และมีอาการเจ็บหน้าอก พบการเป็นวัณโรคปอดเท่ากับร้อยละ 64 และ 2) กลุ่มที่ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 56-67 ปี การเพาะเชื้อพบ พบการเป็นวัณโรคปอดเท่ากับร้อยละ 80 และกลุ่มไม่เป็นวัณโรคปอด ได้แก่ 1) กลุ่มที่ผู้ป่วยมีอายุเกิน 67 ปี พบการไม่เป็นวัณโรคปอดเท่ากับร้อยละ 11, 2) กลุ่มที่ผู้ป่วยมีอายุไม่เกิน 67 ปี การเพาะเชื้อไม่พบ และไม่มีอาการเจ็บหน้าอก พบการไม่เป็นวัณโรคปอดเท่ากับร้อยละ 33 และ 3) กลุ่มที่ผู้ป่วยมีอายุไม่เกิน 56 ปี การเพาะเชื้อพบ พบการไม่เป็นวัณโรคปอดเท่ากับร้อยละ 33

การสรุปผลจากการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังที่กล่าวมาข้างต้น ได้แสดงไว้ในภาคผนวก ก เพื่อการเปรียบเทียบระหว่างผลงานวิจัยได้สะดวกยิ่งขึ้น