บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความสำคัญและความเป็นมาของปัญหา

สถิติศาสตร์มีประโยชน์ต่อการวิจัยในหลายสาขาวิชา การนำสถิติมาประยุกต์เพื่อแก้ปัญหาทางชีววิทยาร่วมกับทางการแพทย์นั้น เป็นสาขาวิชาหนึ่งของสถิติศาสตร์ที่เรียกว่า ชีวสถิติ (Biostatistics) การศึกษาทางด้านนี้ส่วนใหญ่จะเป็นการทดลองเกี่ยวกับผลการรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ แล้วนำผลมาเปรียบเทียบกัน เพื่อดูว่ายาชนิดใดจะมีผลต่อการรักษามากกว่ากัน ซึ่งเรียกว่า การทดลองทางคลินิค (Clinical Trials) การทดลองดังกล่าวมีผลต่อชีวิตมนุษย์โดยตรง ดังนั้นการวางแผนการทดลองตลอดจนการวิเคราะห์ข้อมูลควรจะมีหลักเกณฑ์ และเหตุผลที่สามารถไว้ใจได้ ซึ่งการนำเอาวิชาการด้านสถิติเข้ามาช่วยนั้น สามารถทำให้การวิจัยดังกล่าวมีประสิทธิภาพ และสรุปผลได้ถูกต้องน่าเชื่อถือมากขึ้น ในปัจจุบันนี้การทดลองทางคลินิคมักจะมีปัญหาเกี่ยวกับระยะเวลาในการเก็บข้อมูล โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อยนั้น มักจะต้องใช้ระยะเวลาในการทำวิจัยมากกว่า ระยะเวลาที่กำหนดไว้ในโครงการ เพราะต้องขยายระยะเวลาในการเก็บข้อมูล จนกว่าจะได้ขนาดตัวอย่างครบหรือจนกว่าจะสรุปผลการวิจัยได้

ในการศึกษาและการวิจัยที่ผ่านมา พบว่าการสุ่มตัวอย่างแบบแบ่งชั้นภูมิสามารถกำจัดความผันแปรที่เนื่องมาจากปัจจัยที่ไม่ใช่ทรีทเมนท์ได้ ทำให้ความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากปัจจัยที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ลดน้อยลง ส่วนการวิเคราะห์ข้อมูลจำนวนนับ (Counted Data) หรือข้อมูลที่อยู่ในรูปความถี่ในตารางการ์จร (Contingency Table) นั้น มักจะทดสอบโดยใช้ การทดสอบแบบไคสแควร์ (X^2) และตัวแบบลอกการิทึมเชิงเส้นตรง (Log-Linear Model) ด้วยตัวสถิติไลลิฮูดจีสแควร์ (G^2) แต่สำหรับ

ตัวแบบลอกการิทึมเชิงเส้นตรงนั้น นอกจากจะทดสอบความเป็นอิสระระหว่างตัวแปรได้แล้วยังสามารถทดสอบความสัมพันธ์ในระดับย่อยของตัวแปรต่าง ๆ ได้ด้วย ไซมอน (1981:723-731) พบว่าการทำงานร่วมกันระหว่างสถาบันที่เป็นกลุ่มหลักในการทำวิจัยกับสถาบันวิจัยอื่น เป็นวิธีที่ประสบความสำเร็จ เช่น ในการศึกษาทดลองทางคลินิคของโรคที่สนใจ ถ้ามีการทำงานร่วมกันระหว่างโรงพยาบาลต่างๆโดยควบคุมสภาวะแวดล้อมให้อยู่ในสถานการณ์เดียวกัน แล้วจะทำให้ใช้ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลน้อยลง ดังนั้นในการวิจัยของ ไซมอน ครั้งนี้จึงวิจัยการทำงานร่วมกันระหว่างโรงพยาบาลที่เป็นกลุ่มหลักหรือศูนย์กลางการวิจัย (Main Group) กับแพทย์จากโรงพยาบาลอื่น (Private Physicians) เพื่อศึกษาอำนาจการทดสอบของการทดสอบความแตกต่างระหว่าง ทรีท-เมนต์ 2 ทรีทเมนต์โดยจำลองการทดลอง (Simulation) ซ้ำ 800 ครั้งของแต่ละกรณีในหลายๆ กรณี คือกรณีที่มีโรงพยาบาลที่เป็นกลุ่มหลัก หรือศูนย์กลางการวิจัยเพียงอย่างเดียว กรณีที่มีแพทย์จากโรงพยาบาลอื่นเพียงอย่างเดียว และกรณีที่มีทั้งโรงพยาบาลที่เป็นกลุ่มหลักหรือศูนย์กลางการวิจัย และมีแพทย์จากโรงพยาบาลอื่นด้วยนั้น จะมีอำนาจการทดสอบแตกต่างกันอย่างไร โดยเรียกวิธีการที่มีทั้ง โรงพยาบาลที่เป็นกลุ่มหลักหรือศูนย์กลางการวิจัย และมีแพทย์จากโรงพยาบาลอื่นด้วยว่า แผนแบบการสุ่มผสมสำหรับการทดลองทางคลินิค (Composite Randomization Designs for Clinical Trials)

ไซมอน ได้ศึกษาเฉพาะกรณีที่มี 2 ทรีทเมนต์ คือ A_1 และ A_2 และต้องการที่จะทดสอบสมมติฐานว่างว่า ทรีทเมนต์ A_1 มีประสิทธิภาพในการรักษาเหมือนกับทรีทเมนต์ A_2 โดยแบ่งการตอบสนองของผู้ป่วยออกเป็น 2 อย่าง (Binary Response) คืออาการเป็นที่น่าพอใจ (Success) และอาการไม่เป็นที่น่าพอใจ (Failure) การเก็บข้อมูลเพื่อทดสอบสมมติฐานว่างดังกล่าวกระทำดังนี้

ก. โรงพยาบาลที่เป็นกลุ่มหลัก หรือศูนย์กลางการวิจัย (Main Group) มีผู้ป่วยจำนวน N คน ในแต่ละทรีทเมนต์มีผู้ป่วยจำนวน N/2 คน ให้ G_{A1} และ G_{A2} เป็นจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการเป็นที่น่าพอใจ หลังจากได้รับทรีทเมนต์ A_1 และ A_2 ตามลำดับ

ข. แพทย์จากโรงพยาบาลอื่น (Private Physician) ซึ่งมีแพทย์จำนวน K คน โดยมีผู้ป่วยอยู่ในความดูแล n คนต่อแพทย์ 1 คน แบ่งแพทย์ออกเป็น 2 กลุ่มๆ ละ K/2 คนอย่างสุ่ม จากนั้นกำหนดทรีทเมนต์ที่แพทย์แต่ละกลุ่มจะต้องใช้รักษาผู้ป่วยที่อยู่ในความดูแลของตนทั้ง n คน ฉนั้นแต่ละทรีทเมนต์จะมีผู้ป่วยจำนวน nK/2 คนให้ S_{A1} และ S_{A2} เป็นจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการเป็นที่น่าพอใจหลังจากได้รับทรีทเมนต์ A_1 และ A_2 ตามลำดับ สำหรับตัวสถิติที่ ไซมอน ใช้ในการทดสอบครั้งนี้ คือ ตัวสถิติที่มีการแจกแจงเข้าสู่การแจกแจงแบบปกติ (Normal distribution) ซึ่งรายละเอียดต่างๆ ในการศึกษาของไซมอนนั้น จะกล่าวต่อไปในบทที่ 2 จากการศึกษาของ ไซมอนครั้งนี้พบว่า ในกรณีที่มีแพทย์จากโรงพยาบาลอื่นจำนวนมาก (K มาก) และมีผู้ป่วยต่อแพทย์จำนวนน้อย (n น้อย) แล้วการทดสอบดังกล่าวจะมีอำนาจของการทดสอบ (Power of the test) ใกล้เคียงกับอำนาจการทดสอบ ในกรณีที่มีเฉพาะโรงพยาบาลที่เป็นกลุ่มหลัก หรือศูนย์กลางการวิจัยเพียงอย่างเดียว (K=0 และ n=0)

สำหรับการศึกษาของไซมอนนั้น ศึกษาตัวแปรเพียง 2 ตัว คือตัวแปรตามหรือตัวแปรตอบสนอง กับทรีทเมนต์ (ตัวแปรอิสระ A) ซึ่งในการทดลองส่วนใหญ่แล้วมักจะมีตัวแปรอิสระที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์เข้ามามีอิทธิพลต่อการทดลองเสมอ เช่น เพศ อายุ และอาชีพ เป็นต้น ถ้าไม่หาวิธีกำจัดหรือแยกอิทธิพลดังกล่าวออกจากการทดลองก่อน จะทำให้ผลการทดลองที่ได้คลาดเคลื่อน (Error) มีผลทำให้สรุปผลการทดลองผิดพลาดด้วย เช่น ถ้าสรุปผลว่าทรีทเมนต์ทั้งสองมีประสิทธิภาพในการรักษาแตกต่างกัน ความแตกต่างดังกล่าวอาจจะไม่ได้เกิดจากทรีทเมนต์ที่ให้ แต่อาจจะเกิดจากตัวแปรอิสระที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ เป็นต้น เมื่อแยกตัวแปรอิสระที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ออก โดยการใช้ตัวแปรอิสระดังกล่าวเป็นตัวแบ่งประชากรออกเป็นชั้นภูมิต่างๆ แล้วควรจะมีการทดสอบความสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระดังกล่าวกับตัวแปรอื่นๆ ของการทดลองนั้นด้วย เช่น การศึกษาการใช้ยา Cefadroxil ในโรคติดเชื้อแบคทีเรียของผิวหนัง ผู้วิจัยเรื่องนี้ได้ศึกษายา 2 ชนิด คือ Cefadroxil กับ Penicillin โดยทดสอบเฉพาะประสิทธิภาพของยา

ทั้ง 2 ชนิดว่าแตกต่างกันหรือไม่เท่านั้น ซึ่งผลดังกล่าวอาจจะผิดพลาด เนื่องจากมีตัวแปรอิสระที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ได้

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาประยุกต์เอาแผนการทดลองที่ ไซมอนได้ศึกษามาใช้กับการสุ่มตัวอย่างแบบแบ่งชั้นภูมิ โดยวิเคราะห์ข้อมูลด้วยตัวแบบลอกการิทึมเชิงเส้นตรง ด้วยตัวสถิติไลลิฮูด G^2 ซึ่งจะเรียกวิธีการดังกล่าวว่า การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพแบบแบ่งชั้นภูมิในแผนแบบการสุ่มผสมสำหรับการทดลองทางคลินิค (Qualitative Analysis of Stratification in Composite Randomization Designs for Clinical Trials)

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อหาวิธีการลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจาก ปัจจัยที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ เช่น เพศ อายุ และอาชีพ เป็นต้น โดยใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างแบบแบ่งชั้นภูมิ

1.2.2 เพื่อทดสอบความเป็นอิสระระหว่างปัจจัยเหล่านั้นกับทรีทเมนต์ และทดสอบความสัมพันธ์ในระดับย่อยของปัจจัยเหล่านั้น หรือทรีทเมนต์ โดยใช้ตัวแบบลอกการิทึมเชิงเส้นตรง (Log Linear Model) และทดสอบตัวแบบด้วยตัวสถิติไลลิฮูด G^2

1.2.3 เพื่อศึกษาอำนาจการทดสอบ (Power of the Test) ของการทดสอบตัวแบบลอกการิทึมเชิงเส้นตรง (Log Linear Model) โดยใช้ตัวสถิติไลลิฮูด G^2

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

1.3.1 จำนวนตัวแปรที่ศึกษามี 3 ตัวแปร ตารางขนาด 3 มิติ (2x2xL) โดยมีตัวแปรดังนี้

1.3.1.1 ตัวแปรตามหรือตัวแปรตอบสนอง Y เป็นตัวแปรที่มีค่าเป็นไปได้ 2 อย่าง (Binary Response) ได้แก่ อาการเป็นที่น่าพอใจ (Success) และอาการไม่เป็นที่น่าพอใจ (Failure) โดยใช้ Subscript i=1,2 แทนอาการเป็นที่น่าพอใจ (Success) และอาการไม่เป็นที่น่าพอใจ (Failure) ตามลำดับ

1.3.1.2 ตัวแปรอิสระ A คือทรีทเมนต์ที่ศึกษาจำนวน 2 ทรีท-เมนต์ ได้แก่ A_1 และ A_2 โดยใช้ Subscript j = 1,2 แทนทรีทเมนต์ A_1 และทรีทเมนต์ A_2 ตามลำดับ

1.3.1.3 ตัวแปรอิสระ B คือปัจจัยที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ เช่น เพศ อายุ และ อาชีพ เป็นต้น ซึ่งปัจจัยดังกล่าวจะเป็นตัวแบ่งประชากรออกเป็น L ชั้นภูมิ โดย L เท่ากับ 2 , 3 และ 4 โดยใช้ Subscript l=1,2,3,...,L แทนชั้นภูมิที่ 1,2,3,..., L ตามลำดับ

1.3.2 ขนาดตัวอย่าง N_0 เท่ากับ 24, 48, 72, 96, 120, 144, 192 และ 240 โดยศึกษากรณีที่ขนาดตัวอย่างในแต่ละชั้นภูมิมีขนาดเท่ากัน คือ เท่ากับ $N_0/2L$

1.3.3 ระดับนัยสำคัญเท่ากับ .01 และ .05

1.3.4 ให้ P_{ijl} เป็นความน่าจะเป็นของการตอบสนอง (Probability of Response) ของเซล (i,j,l) โดยศึกษาภายใต้ความน่าจะเป็นของอาการเป็นที่น่าพอใจ (P_{1jl}) 4 ระดับ ได้แก่ 0.2, 0.4, 0.6 และ 0.8 สมมติฐานว่างที่สนใจศึกษา มีดังนี้

1.3.4.1 H_{01} : ทั้ง 3 ตัวแปรเป็นอิสระกันอย่างสมบูรณ์ หรือตัวแบบ [1][2][3] หรือ P_{ijl} เท่ากันทุกๆ i , j และ l

H_a : P_{ijl} ไม่เท่ากัน โดยตัวแบบที่สนใจภายใต้ H_a ดังกล่าวมีดังนี้

1.3.4.1.1 H_a : ไม่มีอิทธิพลเนื่องจากทรีทเมนต์ (ตัวแปรอิสระ A) หรือตัวแบบ [13] หรือ $P_{ijl} = P_{il}$; ทุกๆ j (นั่นคือ ภายในระดับหรือชั้นภูมิเดียวกัน จะมีความน่าจะเป็นของอาการเป็นที่น่าพอใจเท่ากันไม่ว่าจะอยู่ภายใต้ทรีทเมนต์ใดก็ตาม)

1.3.4.1.2 H_a : ไม่มีอิทธิพลเนื่องจากปัจจัยที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ (ตัวแปรอิสระ B) หรือ ตัวแบบ [12] หรือ $P_{ijl} = P_{ij}$; ทุกๆ l (นั่นคือ ภายในทรีทเมนต์เดียวกัน จะมีความน่าจะเป็นของอาการเป็นที่น่าพอใจเท่ากันไม่ว่าจะอยู่ในระดับหรือชั้นภูมิใดของปัจจัยก็ตาม)

1.3.4.2 H_{02} : ไม่มีอิทธิพลเนื่องจากทรีทเมนต์ (ตัวแปรอิสระ A) หรือ ตัวแบบ [13] หรือ $P_{ijl} = P_{il}$; ทุกๆ j

H_a : ตัวแบบ [12] หรือ $P_{ijl} = P_{ij}$; ทุกๆ l

[นั่นคือไม่มีอิทธิพลเนื่องจากปัจจัยที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ (ตัวแปรอิสระ B)]

1.3.4.3 H_{03} : ไม่มีอิทธิพลเนื่องจากปัจจัยที่ไม่ใช่ทรีทเมนต์ (ตัวแปรอิสระ B) หรือตัวแบบ [12] หรือ $P_{ijl} = P_{ij}$; ทุกๆ l

H_a : ตัวแบบ [13] หรือ $P_{ijl} = P_{il}$; ทุกๆ j

[นั่นคือไม่มีอิทธิพลเนื่องจากทรีทเมนต์ (ตัวแปรอิสระ A)]

1.4 คำจำกัดความ

1.4.1 อาการเป็นที่น่าพอใจ (Success) คือ อาการที่ดีขึ้นปานกลาง ดีขึ้นมาก หรือหาย

1.4.2 อาการไม่เป็นที่น่าพอใจ (Failure) คือ อาการที่ไม่ดีขึ้นเลย เลวลง หรือดีขึ้นเล็กน้อย

1.4.3 ความคลาดเคลื่อนประเภทที่ 1 (Type I Error) คือ ความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากการปฏิเสธสมมติฐานว่าง (Null Hypothesis ; H_0) เมื่อสมมติฐานว่างเป็นจริง

1.4.4 ความแกร่ง (Robustness) ของการทดสอบ หมายถึงคุณสมบัติของการทดสอบที่ไม่ไว (Non Sensitive) ต่อการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยอื่นที่ไม่ใช่ปัจจัยที่ต้องการทดสอบ สิ่งที่ใช้พิจารณาความแกร่งของการทดสอบ คือ ความน่าจะเป็นของความคลาดเคลื่อนประเภทที่ 1

1.4.5 อำนาจของการทดสอบ (Power of the Test) คือความน่าจะเป็นที่จะปฏิเสธสมมติฐานว่าง เมื่อสมมติฐานว่างผิด

1.4.6 ตัวแบบอิ่มตัว (Saturated Model) คือตัวแบบที่มีจำนวนพารามิเตอร์ที่อิสระเท่ากับจำนวนเซลในตารางการณ์จร

1.4.7 ตัวแบบไม่อิ่มตัว (Unsaturated Model) คือตัวแบบที่มีจำนวนพารามิเตอร์ที่อิสระน้อยกว่าจำนวนเซลในตารางการณ์จร

1.4.8 ตัวแบบแสดงอันดับ (Hierarchical Model) ตัวแบบใดจะเป็นตัวแบบแสดงอันดับได้ก็ต่อเมื่อ ถ้ามีอิทธิพลเนื่องจากตัวแปรที่มีอันดับสูงกว่า (Higher Order Effect) อยู่ในตัวแบบนั้นแล้วจะต้องมีอิทธิพลเนื่องจากตัวแปรที่มีอันดับต่ำกว่า (Lower Order Effect) อยู่ในตัวแบบนั้น ในทางตรงข้าม ถ้าไม่มีอิทธิพลเนื่องจากตัวแปรที่มีอันดับต่ำกว่าอยู่ในตัวแบบนั้น แล้วจะต้องไม่มีอิทธิพลเนื่องจากตัวแปรที่มีอันดับสูงกว่าอยู่ในตัวแบบนั้นเสมอ

1.4.9 ตารางผลบวก (Configuration : C) โดย Subscript ของ C เป็นตัวแปรที่เหลือ เช่น มีตัวแปร 3 ตัว C_{12} คือตารางของ $\{x_{ij.}\}$

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1.5.1 เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาแผนแบบการทดลองทางคลินิค

1.5.2 เพื่อให้นักวิจัยเข้าใจถึงวิธีการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ เมื่อข้อมูลอยู่ในรูปตารางการณ์จร โดยใช้ตัวแบบลอกการิทึมเชิงเส้นตรง ด้วยตัวสถิติไลลิฮูด G^2