

ตัวแบบพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา **DEFERASIROX**
และ **DEFERIPRONE** ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย
MODEL OF SERUM FERRITIN LEVEL BY DEFERASIROX AND
DEFERIPRONE IN PEDIATRIC THALASSEMIC PATIENTS

พัชรี มณีรัตน์* และพิศิษฐ์ นาคใจ

Patcharee Maneerat*, and Pisit Nakjai

Faculty of Science and Technology, Uttaradit Rajabhat University

*corresponding author e-mail: m.patcharee@uru.ac.th

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างตัวแบบการพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox และ Deferiprone ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ณ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ซึ่งสำรวจข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยระเบียบวิธีทางสถิติที่ใช้ คือการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุ พร้อมทั้งตรวจสอบความผิดพลาดจาก R^2_{adj} และ MSE พบว่าปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox มีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กในเลือดก่อนรักษา และระดับเอนไซม์ตับ ALT ที่เพิ่มขึ้นโดยที่ $R^2_{adj}=0.755$ และ $MSE=0.011$ และปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferiprone มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยของโรคอายุสถานะของม้าม ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดก่อนการรักษา และระดับเอนไซม์ตับ AST ที่เพิ่มขึ้นโดยที่ $R^2_{adj}=0.506$ และ $MSE=0.014$

คำสำคัญ: Deferasirox Deferiprone การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุ

Abstract

The objectives of this research are to construct model approximation using Serumferritin level by Deferasirox and Deferiprone in pediatric Thalassemic patients at clinical trial of Uttaradit hospital. This study is the retrospective cohort study. The statistical methodology is used multiple linear regressions. The error investigation and reliability was considered by R^2_{adj} and MSE. The results of this research found that: The post-Serum Ferritin of Deferasirox is involved with pre- Serum Ferritin and the enzymes alanine transaminase (ALT) while $R^2_{adj}=0.755$ and $MSE=0.011$. The post-Serum Ferritin of Deferiprone is associated with medical diagnosis, age, splenectomy, pre-Serum Ferritin and the enzymes aspartate transaminase (AST) while $R^2_{adj}=0.506$ and $MSE=0.014$.

Keywords: Deferasirox, Deferiprone, multiple linear regression

บทนำ

ในปัจจุบันคงได้ยินคำว่า “โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย” บ่อยครั้ง กระทรวงสาธารณสุขได้ให้ความสำคัญกับโรคนี้เป็นอย่างมาก เพราะเป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมมากที่สุดในประเทศไทย เนื่องจากมีคนไทยเป็นพาหะของโรคนี้คิดเป็นร้อยละ 30 ของประชากรสาเหตุส่วนหนึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีนในการควบคุมการสร้างฮีโมโกลบินซึ่งเป็นสาระสำคัญในเม็ดเลือดแดง ผู้ป่วยบางคนตัวซีดมาก ตับม้ามโตสาเหตุการเสียชีวิตเกิดจากวิธีการรักษาคือ ผู้ป่วยทุกคนจำเป็นต้องได้รับการให้เลือดเป็นประจำ แต่อาจพบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้บ่อยคือ ภาวะเหล็กเกิน เกิดการสะสมธาตุเหล็กมากเกินไปจนก่อให้เกิดผลเสียต่อการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย (อนุวัฒน์, 2553)

ในผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กเกินควรได้รับยาขับธาตุเหล็ก ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดร่วมกับยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอ ในขนาดที่พอเพียงจะมีธาตุเหล็กเกินไม่มาก มีคุณภาพชีวิตดีและมีชีวิตยืนยาวสาเหตุที่มีธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ส่วนใหญ่เกิดจากเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ (1 มิลลิลิตรของเม็ดเลือดแดงมีธาตุเหล็ก 1.16 มิลลิกรัม) และส่วนน้อยเกิดจากการดูดซึมธาตุเหล็กจากอาหารทางลำไส้ สามารถตรวจระดับธาตุเหล็กในร่างกายได้โดยการตรวจเลือดระดับเฟอร์ริติน (serum ferritin) ถ้าเฟอร์ริตินสูงมากจะก่อให้เกิดผลร้ายต่ออวัยวะต่าง ๆ ได้ เช่น ทำให้ตับแข็ง เป็นเบาหวาน และเกิดภาวะหัวใจวาย เป็นต้น (สุทัศน์ และคณะ, 2557)

การรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินนั้นมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเนื่องจากมียาที่ใช้รักษา คือ ยา Deferoxamine (Desferal[®]) เป็นยาขับเหล็กที่มีประสิทธิภาพดี แต่ต้องบริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ซึ่งผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่มักไม่ให้ความร่วมมือ ปัจจุบันมียาขับเหล็กชนิดรับประทาน ได้แก่ Deferiprone (GPO-L-ONE[®]) และ Deferasirox (Exjade[®]) สามารถบริหารยาได้ง่าย ลดระดับธาตุเหล็กในเลือดและหัวใจได้ดี และที่สำคัญสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยเด็ก (พิชชนภา และดารินทร์, 2557)

การศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยมีสาเหตุภาวะเหล็กเกินเนื่องจากการได้รับเลือดเป็นประจำและร่างกายปรับตัวจากภาวะซีดให้มีการดูดซึมธาตุเหล็กมากกว่าคนปกติทั้งนี้การที่มีธาตุเหล็กเกินจะไปสะสมในอวัยวะต่าง ๆ ทำให้รบกวนการทำงานตามปกติของอวัยวะนั้นปัญหาที่เป็นประเด็นสำคัญ คือ สิ่งใดบ้างที่มีอิทธิพลต่อปริมาณธาตุเหล็กในเลือดของผู้ป่วยดังกล่าวอันนำมาสู่ประเด็นในการศึกษาครั้งนี้ คือ การสร้างตัวแบบพยากรณ์ที่เหมาะสมกับปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox และ Deferiprone ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ณ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ซึ่งพิจารณาจากตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อปริมาณธาตุเหล็กคือ อายุ การวินิจฉัยโรค สถานะของม้าม ปริมาณธาตุเหล็กก่อนรักษา ขนาดของยาระดับเอนไซม์ตับ (aspartate transaminase; AST) ที่เพิ่มขึ้นระดับเอนไซม์ตับ (alanine transaminase; ALT) ที่เพิ่มขึ้น การทำงานของไตผิดปกติ โปรตีนรั่วในปัสสาวะและระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลโดยใช้ระเบียบวิธีทางสถิติ คือ การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุพร้อมทั้งตรวจสอบความผิดพลาดและความเชื่อถือได้ซึ่งพิจารณาจากสัมประสิทธิ์ตัวกำหนดแบบพหุที่ปรับค่าแล้ว (adjusted R square; R_{adj}^2) ความคลาดเคลื่อนกำลังสองเฉลี่ย (mean square error; MSE) ซึ่งหากได้ตัวแบบพยากรณ์ที่เหมาะสมแล้ว จะสามารถทราบถึงสิ่งที่มีอิทธิพลต่อปริมาณธาตุเหล็กในเลือดจากการรักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิดท้ายสุดแล้ว ข้อเสนอที่ได้รับความน่าเชื่อถือสะท้อนให้เห็นถึงสถานการณ์จริงที่เกิดขึ้นเพื่อนำไปสู่แนวทางการพัฒนา และแก้ไขปรับปรุงในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ขอบเขตประชากร/ขอบเขตตัวอย่าง

1.1 ขอบเขตประชากร

ผู้ป่วยเด็กอายุ 2-15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกิน และได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาขับธาตุเหล็ก Deferasirox หรือ Derferiprone ณ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ จังหวัดอุดรดิตถ์

1.2 ขอบเขตตัวอย่าง

ผู้ป่วยเด็กอายุ 2-15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกิน มีจำนวน 15 ราย และ 28 ราย จากการใช้ยาขับธาตุเหล็ก Deferasirox และ Derferiprone ตามลำดับ ณ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2557

2. ขอบเขตด้านตัวแปร

2.1 ตัวแปรตาม แสดงดังนี้

Y_1 = ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox: หน่วยเป็น ng/m

Y_2 = ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Derferiprone: หน่วยเป็น ng/m

2.2 ตัวแปรอิสระ แสดงดังนี้

X_1 = อายุ: หน่วยเป็นเดือน

X_2 = การวินิจฉัยโรค ($X_2 = 0$ คือการไม่เป็นชนิด Beta-Thalassemia
 $X_2 = 1$ คือการเป็นชนิด Beta-Thalassemia)

X_3 = สถานะของม้าม ($X_2 = 0$ คือการไม่ตัดม้ามและ $X_2 = 1$ คือการตัดม้าม)

X_4 = ปริมาณธาตุเหล็กก่อนรักษา

X_5 = ขนาดยา: หน่วยเป็น mg/kg/day

X_6 = ระดับเอนไซม์ตับ AST ที่เพิ่มขึ้น

X_7 = ระดับเอนไซม์ตับ ALT ที่เพิ่มขึ้น

X_8 = การทำงานของไตผิดปกติ: หน่วยเป็น ml/min

X_9 = โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ($X_2 = 0$ คือการมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่า 2+
 $X_2 = 1$ คือการมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 2+)

X_{10} = ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล: หน่วยเป็น cell/mm³

3. ระเบียบวิธีสถิติที่ใช้

ทำการสร้างตัวแบบการพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox และ Derferiprone โดยใช้ระเบียบวิธีทางสถิติคือ การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุ ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

3.1 การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุ

ในทางปฏิบัติการสร้างสมการการถดถอยแสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามกับตัวแปรอิสระเพียง 1 ตัวเกิดขึ้นได้ไม่บ่อยนัก เนื่องจากยังมีหลายปัจจัยหรืออิทธิพลที่มีต่อตัวแปรตาม อันเป็นที่มาของการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นแบบพหุ เพื่อรองรับสถานการณ์ที่เกิดขึ้นดังกล่าวข้างต้น

3.1.1 ตัวแบบถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุ

ตัวแบบดังกล่าวแสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามและตัวแปรอิสระ k ตัวมีรูปแบบดังนี้ (เกตุจันทร์, 2549)

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_k X_{ik} + \varepsilon_i; i = 1, 2, 3, \dots, n \quad \dots\dots\dots(1)$$

กำหนดให้	Y_i	แทน	ตัวแปรตามของค่าสังเกตที่ i
	X_{ij}	แทน	ตัวแปรอิสระของค่าสังเกตที่ i ลำดับที่ j โดย ที่ $j = 0, 1, \dots, k$ และ $X_{i0} = 1$
	β_j	แทน	ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ถือเป็นพารามิเตอร์ที่ไม่ทราบค่า
	ε_i	แทน	ความคลาดเคลื่อนเชิงสุ่ม (random error)

3.1.2 ข้อตกลงเบื้องต้น

- 1) ε_i เป็นตัวแปรสุ่มที่เป็นอิสระต่อกันและอยู่ภายใต้รูปแบบการแจกแจงปกติเดียวกัน ด้วยค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0 และความแปรปรวนเท่ากับ σ^2
- 2) Y_i เป็นตัวแปรสุ่มที่เป็นอิสระต่อกันและอยู่ภายใต้รูปแบบการแจกแจงปกติเดียวกัน ด้วยค่าเฉลี่ยเท่ากับ $\beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_k X_{ik}$ และความแปรปรวนเท่ากับ σ^2
- 3) X_j เป็นตัวแปรที่ทราบค่า (known value) เมื่อ $j = 1, 2, \dots, k$
- 4) X_j และ X_l เป็นอิสระต่อกัน เมื่อ $j, l = 1, 2, \dots, k$

3.1.3 การประมาณค่าพารามิเตอร์โดยวิธีกำลังสองน้อยที่สุด

การสร้างตัวประมาณพารามิเตอร์ β_j โดยวิธีกำลังสองน้อยที่สุด คือ ตัวประมาณค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวต้องสามารถทำให้ผลรวมกำลังสองของความคลาดเคลื่อน (error sum of square; SSE) มีค่าต่ำสุด โดยที่ความคลาดเคลื่อนเกิดจากความแตกต่างระหว่าง Y_i กับ \hat{Y}_i แสดงดังนี้

$$SSE = \sum_{i=1}^n e_i^2 = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (Y_i - \beta_0 - \beta_1 X_{i1} - \beta_2 X_{i2} - \dots - \beta_k X_{ik})^2 \quad \dots\dots\dots(2)$$

จากนั้นสร้างตัวประมาณพารามิเตอร์ β_j แต่การแก้สมการทั้งหมดด้วยหลักการพีชคณิตค่อนข้างยุ่งยาก ดังนั้นเพื่อสะดวกต่อการสร้างตัวประมาณ จาก (1) สามารถเขียนในรูปเมตริกซ์ได้ ดังนี้

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad \dots\dots\dots(3)$$

จากสมการ (2) สามารถเขียนผลรวมกำลังสองให้อยู่ในรูปของเมตริกซ์ได้ดังนี้

$$SSE = \sum_{i=1}^n e_i^2 = \varepsilon' \varepsilon = (Y - X\beta)'(Y - X\beta) = Y'Y - 2\beta'X'Y + \beta'X'X\beta \quad \dots\dots\dots(4)$$

จาก (4) หาอนุพันธ์เทียบกับพารามิเตอร์ β แล้วให้สมการเท่ากับ 0 และแทนค่า β ด้วยตัวประมาณ b จะได้สมการปกติในรูปของเมตริกซ์เป็น

$$X'Xb = X'Y \quad \dots\dots\dots(5)$$

แก้สมการ (5) โดยการคูณ $(X'X)^{-1}$ ในทั้ง 2 ข้างของสมการตัวประมาณ b ด้วยวิธีกำลังสองน้อยที่สุดของ β คือ $b = (X'X)^{-1}X'Y$ ดังนั้นสมการถดถอยในรูปของเมตริกซ์ คือ $\hat{Y} = Xb$

3.1.4 การตรวจสอบการแจกแจงของตัวแปรตาม

จากข้อตกลงเบื้องต้นเพื่อทำการตรวจสอบปริมาณธาตุเหล็กในเลือดอยู่ภายใต้การแจกแจงปกติหรือไม่ ด้วยการใช้สถิติทดสอบของ Shapiro-Wilk (Nornadiah & Yap, 2011) ถือเป็นสถิติทดสอบแรกที่สามารถตรวจจับข้อมูลที่ไม่มีการแจกแจงปกติเนื่องจากมีข้อมูลความโค้ง หรือความเบ้ หรือแม้จะกระทั่งเกิดทั้ง 2 พร้อมกัน (Althouse et al., 1998) คุณลักษณะเด่นของสถิติทดสอบนี้คือ การมีอำนาจการทดสอบที่สูง (power properties) จึงเป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลาย (Mendes & Pala, 2003) แต่มีข้อจำกัดคือการใช้ได้กับข้อมูลที่มีขนาดน้อยกว่า 50

กำหนดให้ตัวแปรสุ่ม Y_i โดยที่ เมื่อ $i = 1, 2, \dots, n$ เมื่อ n แทนขนาดของข้อมูล จากนั้นเรียงลำดับข้อมูลจากน้อยไปมากคือ $y_1 < y_2 < \dots < y_n$

สถิติทดสอบวิธีนี้คือ
$$W = \frac{\left(\sum_{i=1}^n a_i y_i\right)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}; 0 < W < 1$$

โดยที่ y_i แทน ตัวอย่างสุ่มอันดับที่ i

\bar{y} แทน ค่าเฉลี่ยของตัวอย่างสุ่ม

$$a_i = (a_1, a_2, \dots, a_n) = \frac{m^T v^{-1}}{(m^T v^{-1} v^{-1} m^T)^{1/2}}$$

$m = (m_1, m_2, \dots, m_n)$ แทนค่าคาดหวังของสถิติอันดับที่มีอิสระต่อกันและอยู่ภายใต้การแจกแจงเดียวกัน ซึ่งเป็นข้อมูลตัวอย่างจากการแจกแจงปกติปกติมาตรฐาน

v แทนเมทริกซ์ความแปรปรวนร่วมของสถิติอันดับถ้าหาก W มีค่าเข้าใกล้ 1 นั้นหมายความว่าข้อมูลชุดนั้นมีการแจกแจงปกติ

3.1.5 เกณฑ์ในการคัดเลือกเลือกตัวแบบ

การเลือกตัวแปรอิสระที่อยู่ในตัวแบบมี 2 ขั้นตอน คือ การสร้างสับเซตของตัวแปรอิสระที่เป็นไปได้ทั้งหมด และพิจารณาเลือกสับเซตของสมการที่ดีกว่าสับเซตอื่น สำหรับเกณฑ์ที่ใช้ตรวจสอบความผิดพลาดและความเชื่อถือได้ของสมการถดถอยพิจารณาจากค่าดังนี้

สัมประสิทธิ์ตัวกำหนดแบบพหุที่มีการปรับค่าแล้ว

สัมประสิทธิ์ตัวกำหนดแบบพหุมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มตัวแปรอิสระเข้าไปในตัวแบบ จึงเป็นที่มาของการพิจารณาสัมประสิทธิ์ตัวกำหนดแบบพหุที่มีการปรับค่าแล้ว สำหรับสับเซตของตัวแบบที่มี p เทอม ($R_{adj(p)}^2$) เพื่อช่วยป้องกันการเพิ่มตัวแปรอิสระที่ไม่จำเป็นเข้าในตัวแบบแสดงรูปแบบความสัมพันธ์ดังนี้

$$R_{adj(p)}^2 = 1 - \frac{SSE / (n - k - 1)}{SST / (n - 1)} = 1 - \left(\frac{n - 1}{n - p}\right)(1 - R^2) \quad \text{โดยที่ } 0 \leq R_{adj}^2 \leq 1, p = k + 1$$

ความคลาดเคลื่อนกำลังสองเฉลี่ย

ความคลาดเคลื่อนกำลังสองเฉลี่ยสำหรับสับเซตของตัวแบบที่มี p เทอม แทนด้วย " MSE_p " แสดงความสัมพันธ์ดังนี้

$$MSE_p = \frac{SSE_p}{n - p}$$

สำหรับเกณฑ์ในการเลือกจำนวนตัวแปรอิสระ เมื่อพิจารณาจาก MSE_p คือ เลือก p ที่ทำให้ MSE_p ต่ำสุดโดยที่มีค่าใกล้เคียงกับ MSE ของตัวแบบเต็มรูป (full model) ดังนั้นการเลือกตัวแปรอิสระเข้าไปในตัวแบบโดยใช้

เกณฑ์ที่ทำให้ MSE_p มีค่าต่ำสุดเทียบเท่ากับเกณฑ์ที่ทำให้ $R^2_{adj(p)}$ มีค่าสูงสุด

3.2 การตรวจสอบความเหมาะสมของสมการถดถอย

ข้อกำหนดเกี่ยวกับการแจกแจงปกติของความคลาดเคลื่อน เป็นหนึ่งในข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์การถดถอยดังนั้นก่อนที่จะนำตัวแบบการถดถอยภายใต้การพิจารณาไปใช้ประโยชน์ จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีการตรวจสอบความเหมาะสมของตัวแบบในขั้นต้นแรก ประกอบด้วยดังนี้

3.2.1 การวิเคราะห์ความคลาดเคลื่อนของตัวอย่าง ความแตกต่างระหว่าง Y_i

กับ Y_i ถูกเรียกว่า "ความคลาดเคลื่อน" แสดงอยู่ในรูปแบบดังนี้

$$e_i = Y_i - \hat{Y}_i \quad \text{โดยที่ } i = 1, 2, \dots, n$$

ความคลาดเคลื่อนตัวอย่างจึงถือว่าเป็นวิธีหนึ่งที่วัดประสิทธิภาพของสมการถดถอย ซึ่งความคลาดเคลื่อนตัวอย่างมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0 และค่าประมาณความแปรปรวนคงที่เท่ากับ MSE

3.2.1 การตรวจสอบความเท่ากันของความแปรปรวน เป็นวิธีการตรวจสอบ

ความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนคงที่นั้นสามารถใช้ในการทดสอบสมมติฐานทางสถิติ โดยใช้สถิติทดสอบของ Levene ที่มีการปรับค่า (modified levene test) พร้อมทั้งการแก้ไขปัญหาเมื่อกรณีเกิดความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนไม่คงที่ แสดงดังต่อไปนี้

สถิติทดสอบของ Levene ที่มีการปรับค่า

สถิติทดสอบที่ถูกปรับ หรือพัฒนามาจากสถิติทดสอบของ Levene ซึ่งเป็นสถิติทดสอบที่ไม่ใช้พารามิเตอร์ (non-parametric test) สำหรับสมมติฐานที่ต้องการทดสอบคือ $H_0: \text{Var}(e_i) = \sigma^2$ ดังนั้นสถิติทดสอบของ Levene ที่มีการปรับค่า คือ

$$t_L = \frac{\bar{d}_1 - \bar{d}_2}{\sqrt{S_p^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} \quad \text{โดยที่ } S_p^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} (d_{i1} - \bar{d}_1)^2 + \sum_{i=1}^{n_2} (d_{i2} - \bar{d}_2)^2}{n - 2}$$

เมื่อ d_{i1}, d_{i2} แทนส่วนเบี่ยงเบนสัมบูรณ์ของความคลาดเคลื่อนรอบมัธยฐานของข้อมูลในกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ, \bar{d}_1, \bar{d}_2 แทนค่าเฉลี่ยของ d_{i1}, d_{i2}

ณ ระดับนัยสำคัญ α ; หาก $|t_L| > t_{1-\alpha, n-2}$ หมายความว่าความแปรปรวนของค่าความคลาดเคลื่อนไม่เท่ากัน หรือไม่คงที่ ทำให้เกิดปัญหา "Heteroscedasticity"

การแก้ไขปัญหาเมื่อความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนไม่คงที่

เมื่อความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนไม่คงที่ ทำให้ตัวประมาณวิธีกำลังสองน้อยที่สุดถือเป็นตัวประมาณที่ไม่เอนเอียง แต่ขาดคุณสมบัติความแปรปรวนต่ำสุด มีผลให้ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยมีความคลาดเคลื่อนมาตรฐานสูงกว่าที่ควรจะเป็น ซึ่งการแปลงข้อมูลเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ทำให้ค่าการประมาณค่าพารามิเตอร์ที่แม่นยำ และมีความไวต่อการทดสอบสมมติฐานทางสถิติมากขึ้นดังนั้นการแก้ไขปัญหาในการศึกษาครั้งนี้คือ การแปลงค่าตัวแปรตามเป็นลอการิทึม (logarithm)

3.2.3 การตรวจสอบความสัมพันธ์ของค่าความคลาดเคลื่อน ในบางสถานการณ์ได้นำสมการถดถอยไปประยุกต์ใช้แล้วพบว่าตัวแปรอิสระ และตัวแปรตามขึ้นอยู่กับเวลาที่ผ่านไป จึงมักส่งผลให้ความคลาดเคลื่อนมีความสัมพันธ์กัน (autocorrelation) นั่นคือ

$$E(\varepsilon_i, \varepsilon_j) \neq 0 \text{ เมื่อ } i \neq j$$

สาเหตุของปัญหาดังกล่าวคือ สมการถดถอยสร้างจากข้อมูลอนุกรมเวลา และที่สำคัญคือ การขาดตัวแปรอิสระที่สำคัญบางตัวในตัวแบบการถดถอยที่ผ่านมา มีนักสถิติหลายท่านได้คิดค้นวิธีเพื่อตรวจสอบปัญหา autocorrelation สำหรับการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้มีวิธีการตรวจสอบปัญหาความคลาดเคลื่อนมีความสัมพันธ์กัน โดยการใช้สถิติทดสอบของ Durbin และ Watson เมื่อสมมติฐานคือ $H_0 : \rho = 0$ และ $H_1 : \rho > 0$ แสดงดังนี้

$$\text{สถิติทดสอบที่ใช้ คือ } d = \frac{\sum_{i=2}^n (e_i - e_{i-1})^2}{\sum_{i=1}^n e_i^2}$$

เมื่อ e_i แทนความคลาดเคลื่อนของสมการถดถอยที่ได้จากวิธีกำลังสองน้อยที่สุด โดยที่ $e_i = Y_i - \hat{Y}_i ; i = 1, 2, \dots, n$ สำหรับเกณฑ์ในการตัดสินใจกำหนดขอบเขตล่าง d_L และขอบเขตบน d_U ของสถิติทดสอบดังกล่าว หาก $d > d_U$ จะยอมรับ H_0 , $d < d_L$ จะปฏิเสธ H_0 และ $d_L \leq d \leq d_U$ ถือว่าไม่สามารถสรุปได้ (เกตุจันทร์, 2549)

3.2.4 การตรวจสอบ Multicollinearity

หนึ่งในข้อสมมติเบื้องต้นของการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นแบบพหุ คือ ตัวแปรอิสระต้องไม่มีความสัมพันธ์กัน "Multicollinearity" ถือเป็นปัญหาที่ตัวแปรอิสระมีความสัมพันธ์กันที่ใกล้เคียงกับเส้นตรง ส่งผลให้ $X'X$ เป็นเมทริกซ์ซิงกูลาร์ อันจะกระทบต่อการประมาณค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย สำหรับการตรวจสอบปัญหานี้ ทำได้ด้วยการคำนวณ Variance Inflation Factor (VIF) แสดงดังต่อไปนี้

$$VIF_j = \frac{1}{1 - R_j^2}$$

เมื่อ VIF_j แทนค่า Variance inflation Factor ของตัวแปรอิสระที่ j และ R_j^2 แทนค่าสัมประสิทธิ์ตัวกำหนดระหว่างตัวแปรอิสระ X_j กับตัวแปรอิสระตัวอื่น หาก $VIF_j > 5$ ถือว่าเกิดปัญหา "Multicollinearity" ในการวิจัยครั้งนี้ทำการวิเคราะห์ และประมวลผลข้อมูลโดยใช้โปรแกรม R

ผลการวิจัย

การสร้างตัวแบบการพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox และ Deferiprone ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ประกอบด้วยดังนี้

1. การตรวจสอบการแจกแจงของตัวแปรตาม

จากข้อตกลงเบื้องต้น เพื่อทำการตรวจสอบปริมาณธาตุเหล็กในเลือด อยู่ภายใต้การแจกแจงปกติหรือไม่ ด้วยค่าสถิติทดสอบ Shapiro-Wilk ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่าสถิติทดสอบ Shapiro-Wilk เพื่อตรวจสอบการแจกแจงของตัวแปรตาม

ข้อสมมติเบื้องต้น	Deferasirox		Deferiprone	
	ค่าสถิติ	p-value	ค่าสถิติ	p-value
การแจกแจงปกติของตัวแปรตาม	0.739	0.001	0.734	0.000
การแจกแจงปกติของตัวแปรตามเมื่อแปลงค่าตัวแปรตามเป็นลอการิทึม	0.923	0.217 ¹	0.918	0.030 ²

หมายเหตุ ^{1,2} คือ การทดสอบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ณ 0.05 และ 0.01 ตามลำดับ

จากข้างต้นผลการวิเคราะห์พบว่า ณ ระดับนัยสำคัญ 0.05 การแจกแจงของปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox มีการแจกแจงปกติ และ ณ ระดับนัยสำคัญ 0.01 การแจกแจงของปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferiprone มีการแจกแจงปกติเช่นกัน ดังนั้นการแจกแจงของตัวแปรตามเป็นไปตามข้อสมมติเบื้องต้น และนำไปสู่การสร้างตัวแบบต่อไป

2. การสร้างตัวแบบพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือด

การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุเพื่อใช้ในการพยากรณ์ หรือประมาณปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox ได้ผลการวิเคราะห์ดังนี้

2.1 ตัวแบบพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา โดยมีวิธีการคัดเลือกตัวแปรอิสระด้วยวิธี Stepwise Regression คือ

$$\log(\hat{y}_1) = 2.959 + 0.00008x_4 - 0.005x_7$$

ณ ระดับนัยสำคัญ 0.05 ตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox คือ ปริมาณธาตุเหล็กก่อนรักษาและ ALT คิดเป็นร้อยละ 88.90 และ $R^2_{adj} = 0.755$, $MSE = 0.011$

2.2 ตัวแบบพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferiprone โดยมีวิธีการคัดเลือกตัวแปรอิสระด้วยวิธี Backward Elimination คือ

$$\log(\hat{y}_2) = 2.391 + 0.003x_1 - 0.092x_2 - 1.360x_3 + 0.0001x_4 + 0.008x_6$$

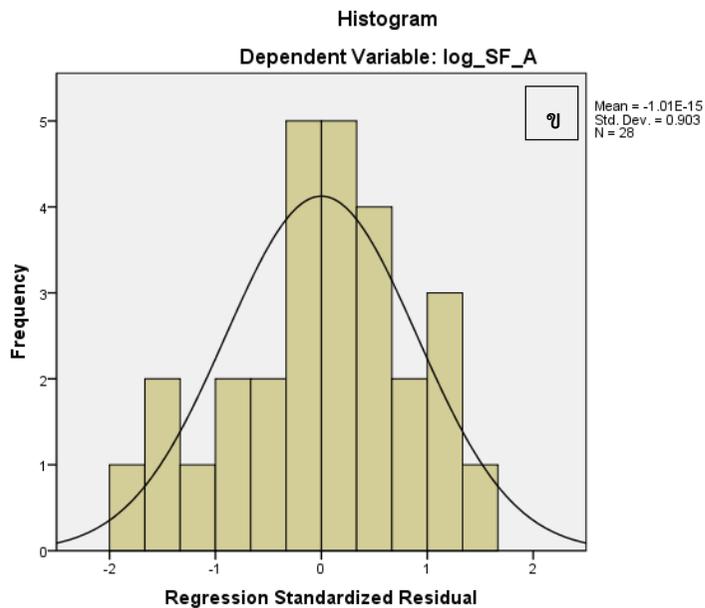
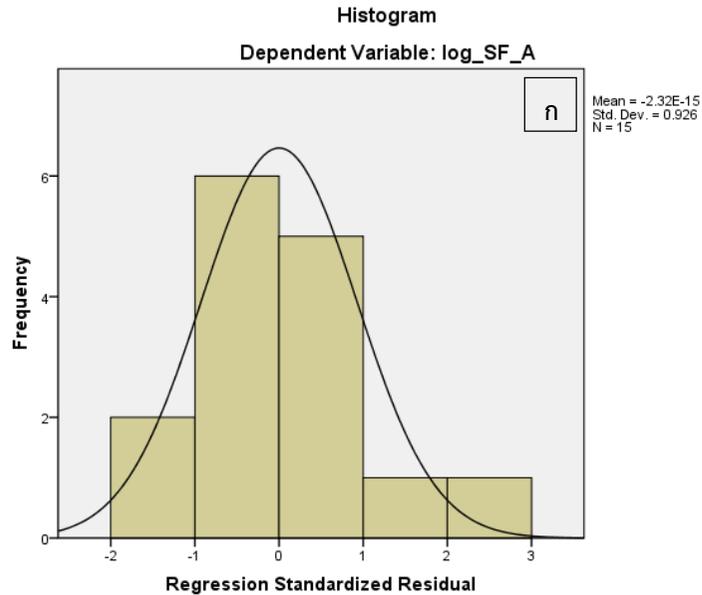
ณ ระดับนัยสำคัญ 0.10 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferiprone ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย คืออายุการวินิจฉัยโรคสถานะของม้าม ปริมาณธาตุเหล็กก่อนรักษาและ AST คิดเป็นร้อยละ 77.30 และ $R^2_{adj} = 0.506$, $MSE = 0.014$

3. การตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นเกี่ยวกับค่าความคลาดเคลื่อน

พิจารณาค่าความคลาดเคลื่อนว่าเป็นไปตามข้อสมมติเบื้องต้นหรือไม่ แสดงผลการทดสอบดังนี้

3.1 การตรวจสอบการแจกแจงของค่าความคลาดเคลื่อน

การตรวจสอบเพื่อต้องการทราบถึงค่าความคลาดเคลื่อน (e_i) เป็นอิสระต่อกัน และมีการแจกแจงปกติด้วยค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0 และค่าความแปรปรวนทุก ๆ ค่าของ X_i เท่ากับ σ^2 ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 คะแนนมาตรฐานของความคลาดเคลื่อนของปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วย (ก) Deferasirox และ (ข) Deferiprone

การตรวจสอบข้อสมมุติเบื้องต้นของค่าความคลาดเคลื่อนเป็นไปตามเงื่อนไขของการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นแบบพหุ คือในการตรวจสอบค่าเฉลี่ยของค่าความคลาดเคลื่อนจากข้อมูลยา Deferasirox และ Deferiprone ณ ระดับนัยสำคัญ 0.05 พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าความคลาดเคลื่อนของยาทั้ง 2 ชนิด เท่ากับ 0 ค่าสถิติของ Shapiro-Wilk บ่งชี้ว่าค่าความคลาดเคลื่อนอยู่ภายใต้การแจกแจงปกติค่าสถิติ Durbin-Watson ให้ผลว่าความคลาดเคลื่อนเป็นอิสระต่อกันและค่าสถิติของ Levene ที่มีการปรับค่าพบว่า ค่าความแปรปรวนของค่าความคลาดเคลื่อนคงที่ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นเกี่ยวกับความคลาดเคลื่อนของตัวแบบพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox และ Deferiprone

ข้อสมมุติเบื้องต้น	Deferasirox		Deferiprone	
	ค่าสถิติ	p-value	ค่าสถิติ	p-value
1. ค่าเฉลี่ยของค่าความคลาดเคลื่อน	0	0.500 ¹	0	0.500 ¹
2. ค่าความคลาดเคลื่อนอยู่ภายใต้การแจกแจงปกติ โดยใช้สถิติทดสอบของ Shapiro-Wilk	0.923	0.213 ¹	0.965	0.444 ¹
3. ความเป็นอิสระของค่าความคลาดเคลื่อน โดยใช้สถิติทดสอบของ Durbin - Watson	2.310	มากกว่า 1.500 เข้าใกล้ 2	2.569	มากกว่า 1.500 เข้าใกล้ 2
4. ความแปรปรวนของค่าความคลาดเคลื่อนคงที่ค่าสถิติของ Levene ที่มีการปรับค่า (Garson, 2012)				
- อายุ	-	-	1.008	0.325 ¹
- การวินิจฉัยโรค	-	-	0.043	0.838 ¹
- สถานะม้าม	-	-	0.604	0.444 ¹
- ปริมาณธาตุเหล็กก่อนรักษา	2.567	0.133 ¹	-	-
- AST	-	-	1.008	0.325 ¹
- ALT	2.567	0.133 ¹	-	-

หมายเหตุ ¹ คือ การทดสอบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ณ 0.05

3.2 การตรวจสอบความเป็นอิสระของตัวแปรอิสระที่อยู่ในสมการถดถอย

เป็นการตรวจสอบว่าสมการถดถอยที่ได้เป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นจึงจะสามารถใช้สมการถดถอยที่ได้จากกลุ่มตัวอย่าง สำหรับการทำนายค่าของตัวแปรตามได้อย่างมีความน่าเชื่อถือ

ตัวแปรอิสระในสมการถดถอยมีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับตัวแปรอิสระอื่น ๆ น้อยมากซึ่งยังไม่ถือว่าเกิดปัญหาตัวแปรอิสระมีความสัมพันธ์ต่อกัน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการตรวจสอบความเป็นอิสระของตัวแปรอิสระที่อยู่ในสมการถดถอย สำหรับพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา Deferasirox และ Deferiprone

Deferasirox		Deferiprone	
ตัวแปรอิสระ	VIF	ตัวแปรอิสระ	VIF
X ₄	1.530	X ₁	1.756
X ₇	1.138	X ₂	1.100
		X ₃	1.908
		X ₄	1.049
		X ₆	1.027

อภิปรายผล

จากการสร้างตัวแบบการถดถอยเชิงเส้นแบบพหุ เพื่อการพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา **Deferasirox** และ **Deferiprone** ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ณ โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ ซึ่งผลการศึกษาที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ (Cappellini et al., 2006; Piga et al., 2006) ทำการศึกษาในผู้ป่วยระยะที่ 2-3 พบว่าหนึ่งในตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อปริมาณธาตุเหล็ก ในเลือด คือ ระดับเอนไซม์ตับ AST และ ALT ที่เพิ่มขึ้น

จะเห็นได้ว่าตัวแบบการถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุที่ได้ยังเป็นตัวแบบที่ไม่น่าเชื่อถือมากนัก เนื่องจากสัมประสิทธิ์ตัวกำหนดแบบพหุที่มีการปรับค่าแล้วมีค่าค่อนข้างต่ำ และมีค่า MSE ค่อนข้างสูง อาจมีสาเหตุเนื่องจากตัวแบบการถดถอยดังกล่าวขาดตัวแปรอิสระที่สำคัญบางตัว และกรณีที่ใช้ศึกษา ค่อนข้างน้อย อันส่งผลให้ตัวแบบที่ได้รับยังขาดความแม่นยำในการพยากรณ์

สำหรับข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไป คือ ตัวแบบพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา **Deferasirox** ควรมีตัวแปรอิสระอื่นที่อาจมีความสัมพันธ์ คือ ภาวะผิดปกติของระบบทางเดินอาหารกรณีมีผื่นที่ผิวหนังการวัดค่าการทำงานของไตภาวะแทรกซ้อนทางตา และภาวะการได้ยิน และสำหรับยา **Deferiprone** ควรมีตัวแปรอิสระอื่นที่อาจมีความสัมพันธ์ คือภาวะผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร และการปวดข้อ เพื่อทำให้ตัวแบบมีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

สรุปผลการวิจัย

ตัวแบบการพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา **Deferasirox** มีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ คือ ปริมาณธาตุเหล็กก่อนรักษาและ ALT โดยที่ $R^2_{adj}=0.755$ และ $MSE=0.011$ และตัวแบบการพยากรณ์ปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยา **Deferiprone** มีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ คือ อายุการวินิจฉัยโรคสถานะของม้ามปริมาณธาตุเหล็กก่อนรักษาและ AST โดยที่ $R^2_{adj}=0.506$ และ $MSE=0.014$ ซึ่งทั้ง 2 สมการถดถอยเป็นไปตามเงื่อนไขข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นตรงแบบพหุ

จากตัวแบบข้างต้นแสดงให้เห็นว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาอาการข้างเคียงที่รุนแรง (การทำงานของไตผิดปกติและโปรตีนรั่วในปัสสาวะ) กับปริมาณธาตุเหล็กในเลือดหลังรักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิด ดังนั้นสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยเด็ก

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้ ด้วยความอนุเคราะห์จากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง ผู้วิจัยขอขอบพระคุณมหาวิทยาลัยราชภัฏอุตรดิตถ์ที่ได้อนุมัติทุนอุดหนุนการวิจัย และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มานะชัย รอดชื่น และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เกตุจันทร์ จำปาไชยศรี ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งที่ทำให้งานวิจัยนี้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

เกตุจันทร์ จำปาไชยศรี. (2549). การวิเคราะห์การถดถอย. พิษณุโลก: มหาวิทยาลัยนเรศวร.
พัชรนภา จงอัจฉริยกุล และดารินทร์ ซอโสติกุล. (2557). การรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยา **Deferasirox** เปรียบเทียบกับ **Deferiprone**. วารสารกุมารเวชศาสตร์, 53(1), 32-42.

- สุทัศน์ พุฒเจริญ, วรวรรณ ตันไพจิตร, กิตติ ต่อจรัส, วิพร วิประภษิต และอรุโณทัย มีแก้วกฤษ. (2557). แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคธาลัสซีเมีย. กรุงเทพฯ: สถาบันสุขภาพแห่งชาติมาหาราชินี.
- อนุวัฒน์ สุตัญชัย. (2553). เรื่องน่ารู้เกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย. จาก <http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/article/detail.asp?id=206>. เข้าถึงวันที่ 9 มีนาคม 2559.
- Althouse, L.A., Ware, W.B. & Ferron, J.M. (1998). **Detecting Departures from Normality: Amontecarlo Simulation of a New Omnibus Test Based on Moments**. Paper presented at the Annual Meeting of the American educational research association. San Diego: California.
- Cappellini, M.D., Cohen, A. & Piga, A., (2006). A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. **Blood**, 107(9), 3455-3462.
- Garson, G.D. (2012). **Testing Statistical Assumptions**. North Carolina State University: Associates Publishing.
- Mendes, M. & Pala, A. (2003). Type I error rate and power of three normality tests. **Pakistan Journal of Information and Technology**, 2(2), 135-139.
- Nornadiah, M.R. & Yap, B.W. (2011). Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. **Journal of Statistical Modeling and Analytics**, 2(1), 21-33.
- Piga, A., Galanello, R., & Forni, G.L. (2006). Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), A once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. **Haematologica**, 91(7), 873-880.