

บทความปริทัศน์ (Review Article)**การอ่านงานวิจัยทางสุขภาพอย่างมีวิจารณญาณ****Critical appraisal for health research articles**สุรศักดิ์ เสอแก้ว^{1, 2*} และ ณัฐพล สัมประสิทธิ์¹Surasak Saokaew^{1, 2*} and Nathapol Samprasit¹**บทคัดย่อ**

งานวิจัยทางคลินิกนับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่งในการใช้เป็นหลักฐานประกอบการตัดสินใจในการบำบัดรักษาผู้ป่วย ซึ่งงานวิจัยทางการแพทย์มีเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน การอ่านงานวิจัยต้องอาศัยกระบวนการคิด วิเคราะห์และประเมินให้ได้ถึงจุดแข็ง จุดด้อย และข้อจำกัดของงานวิจัยเพื่อนำความรู้และข้อสรุปจากงานวิจัยนั้นๆ มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วย ในที่นี้จะกล่าวถึงรูปแบบงานวิจัย เครื่องมือที่ช่วยในการอ่านงานวิจัย และหลักการประเมินงานวิจัยเบื้องต้น โดยเฉพาะงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษา

คำสำคัญ: งานวิจัย, การอ่านอย่างมีวิจารณญาณ, การสังสรรค์วรรณกรรม

Abstract

Clinical research is the essential source of evidence-base medicine for decision-marking. This evidence always increases on database. Critical appraisal of research article relies on the thought process of evaluating the strengths, weaknesses and limitations, of this research to apply the knowledge and conclusions from research that applied to the individual patient. This article describes type of clinical research, assessment tools for evaluation research, basic principle to critical appraisal including articles about safety and therapeutic research

Keywords: Research article, critical appraisal, journal club

¹ ศูนย์วิจัยผลลัพธ์ทางสุขภาพและโอสตรกรมานุบาล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา อำเภอเมือง จังหวัดพะเยา 56000

² ศูนย์วิจัยผลลัพธ์ทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000

¹ Center of Health Outcomes Research and Therapeutic Safety (Cohorts), School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao, Phayao Province 56000

² Center of Pharmaceutical Outcomes Research (CPOR), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok Province 65000

* Corresponding author, E-mail: surasak.sa@up.ac.th, saokaew@gmail.com

Received: 14 May 2014; Accepted: 30 November 2014

บทนำ

ปัจจุบันองค์ความรู้และข้อมูลทางการแพทย์มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ในแต่ละเดือนมีผลงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารต่างๆ อย่างมากมาย ซึ่งแต่ละงานวิจัยมีคุณภาพที่แตกต่างกันไป [1,2] บุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องมีทักษะในการสืบค้นข้อมูล มีความรู้ที่ถูกต้องและวิจารณ์งานในการอ่านงานวิจัย จวบจนสามารถเลือกใช้ผลงานวิจัยประกอบการตัดสินใจ (decision making) และการแปลผลสู่ประชากรเป้าหมาย (generalizability) จนสามารถนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้ เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการรักษาและแก้ไขปัญหาต่างๆ ของผู้ป่วยบนพื้นฐานของหลักฐานเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ (evidence-based medicine: EBM) ได้

งานวิจัยทางคลินิก

งานวิจัยทางคลินิก หมายถึง การศึกษาในมนุษย์ เพื่อค้นคว้าหาความจริงโดยใช้กระบวนการทางวิทยาศาสตร์ ได้แก่ การตั้งคำถาม หรือสมมติฐาน (hypothesis) การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลอย่างเป็นระบบเพื่อตอบปัญหาทางคลินิก โดยทั่วไปงานวิจัยที่พบบ่อยแบ่งได้เป็น 6 กลุ่ม [3] ได้แก่

1. งานวิจัยสถานการณ์และการดำเนินโรค (Burden of illness และ Natural history) เป็นงานวิจัยที่กล่าวถึงความถี่ ความรุนแรง ลักษณะ การเปลี่ยนแปลง และผลของโรคต่อผู้ป่วย มักเป็นรูปแบบการสำรวจหรือบรรยาย เช่น การรายงานผู้ป่วยหนึ่งราย (case report) หรือกลุ่มผู้ป่วยโรคใดโรคหนึ่ง (case series)

2. งานวิจัยผลของการรักษา (Therapeutic research) มักใช้ตอบปัญหาเมื่อต้องการเปรียบเทียบผลการรักษาตั้งแต่ 2 กลุ่มขึ้นไป ได้แก่ randomized controlled trial (RCT)

3. งานวิจัยสาเหตุและปัจจัยเสี่ยง (Etiologic and risk factor research) ใช้เมื่อต้องการทราบความสัมพันธ์ของสิ่งหนึ่งสิ่งใดที่มีต่อโรค รูปแบบงานวิจัย ได้แก่ case control, cohort และ cross sectional study

4. งานวิจัยวิธีการวินิจฉัย (Diagnostic research) เป็นการศึกษาและตอบคำถามที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยต่างๆ โดยรูปแบบงานวิจัยที่ดีจะต้องมีการเปรียบเทียบกับวิธีการมาตรฐาน (gold standard)

5. งานวิจัยประเมินเศรษฐศาสตร์คลินิก (Clinical economic evaluation) เป็นงานวิจัยที่ประเมินประสิทธิภาพของเทคโนโลยี เช่น ยา อุปกรณ์ที่ใช้รักษาหรือวินิจฉัยโรค ภายใต้เงื่อนไขทรัพยากรที่จำกัด โดยมีการเปรียบเทียบต้นทุนและผลดีที่ได้รับ เช่น การประเมินต้นทุนของประโยชน์ของคลินิกการฟารินที่จัดการโดยเภสัชกรในโรงพยาบาลจะมีโอกาสคุ้มค่าย่อยละ 49.6 เมื่อเทียบกับความเต็มใจที่จะจ่าย 150,000 บาท [4]

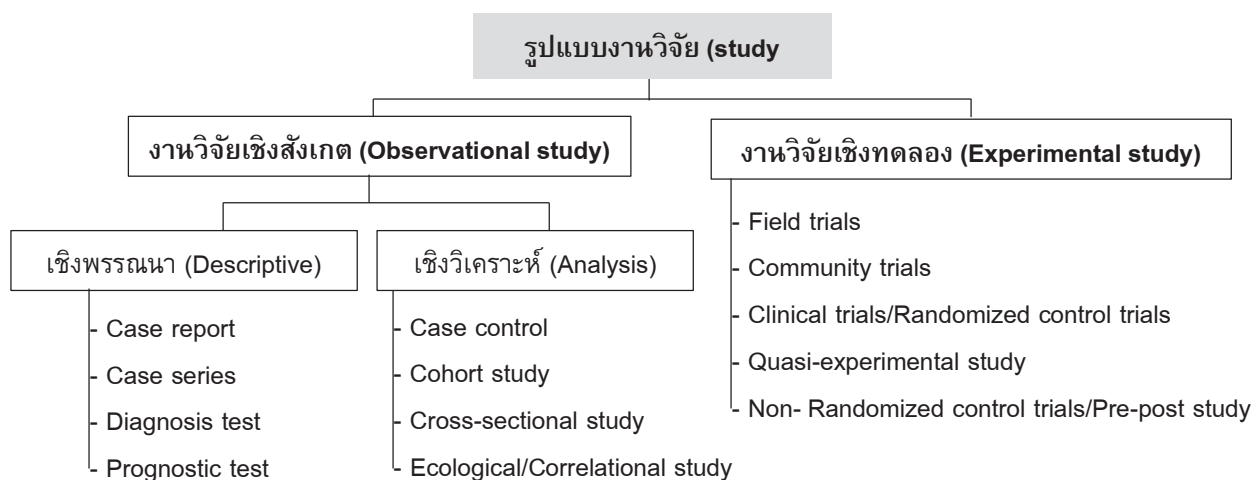
6. งานวิจัยเพื่อประเมินและพัฒนาคุณภาพการบริการ (Quality of care research) เป็นงานวิจัยที่ประยุกต์ใช้หลักการวิจัยเข้ากับการบริหารและบริการ เพื่อพัฒนาให้ได้บริการที่มีคุณภาพที่ต้องการ

การอ่านงานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณ

การอ่านงานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณ หมายถึง การอ่านงานวิจัยที่ผู้อ่านใช้ความคิดอย่างมีวิจารณญาณ (critical think) [5] เพื่อประเมินคุณภาพงานวิจัยถึงจุดอ่อน จุดแข็ง การตั้งคำถามงานวิจัย การออกแบบการศึกษาและรูปแบบของการศึกษา การแปลผลทางสถิติ และความสอดคล้องกันของผลสรุปงานวิจัย จวบจนตัดสินใจได้ว่างานวิจัยนั้นๆ มีเหตุผลน่าเชื่อถือและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้หรือไม่ [2] จากข้อมูลพบว่าบุคลากรทางการแพทย์ยังขาดทักษะในการค้นหาและประเมินหลักฐานเชิงประจักษ์เพื่อประกอบการรักษาในผู้ป่วยเฉพาะรายอยู่มาก เนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องเวลาและการเข้าถึงเทคโนโลยี [6,7]

การแบ่งประเภทของงานวิจัย

โดยทั่วไปแบ่งรูปแบบการศึกษาตามวิธีระเบียบวิจัยและระดับวิทยา [8,9] ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ (ดังภาพที่ 1) ได้แก่



ภาพที่ 1 การแบ่งประเภทงานวิจัยตามระเบียบวิธีวิจัยและระดับวิทยา [10]

1) งานวิจัยเชิงสังเกต (Observational study) เป็นการศึกษาที่ผู้วิจัยไม่มีการกระทำใดๆ ต่อกลุ่มตัวอย่าง (non-intervention) ปล่อยให้ทุกสิ่งเป็นไปตามธรรมชาติ ผู้วิจัยมีหน้าที่เพียงบันทึกและวัดผลลัพธ์ที่ต้องการ [11] การศึกษาชนิดนี้มีทั้งการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive) เช่น case report และ case series และการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (Analysis) เช่น cohort, case control study และ cross-sectional study [9]

2) งานวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) เป็นการศึกษาที่ผู้วิจัยมีส่วนโดยตรงในการเปลี่ยนแปลง (modify) สาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยง มีการกำหนดและให้สิ่งทดลอง (intervention หรือ Experimental) แก่ผู้ป่วย [12] จัดเป็นการทดลองที่กระทำกับมนุษย์จึงจำเป็นต้องคำนึงถึงจริยธรรม (Ethic) ในการทำวิจัย [13] รูปแบบการศึกษา เช่น clinical trials, Field trials และ Community trials เป็นต้น

รูปแบบงานวิจัยที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ

Case-report และ case-series เป็นการรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยเป็นรายบุคคลและกลุ่มบุคคล มักเป็น การศึกษาโรคใหม่ที่ไม่เคยพบมาก่อน หรือเกี่ยวข้องกับปัจจัยบางอย่างที่อาจเป็นพิษจากสิ่งแวดล้อมหรือพฤติกรรม ตัวอย่างรายงาน เช่น การพบทารกเป็นหิน (lithopedion) ในครรภ์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2515 และ 2542 โดยพบทั่วโลกทั้งสิ้น 300 ราย [14]

Case-control เป็นการศึกษาเชิงย้อนหลัง (retrospective study) [15] เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างโรคหรือผลลัพธ์ทางคลินิก (outcome) โดยเริ่มจากผลไปหาสาเหตุ การศึกษาประกอบด้วยกลุ่มคนที่เป็นโรค (case) และกลุ่มควบคุม (control) ผลการวิเคราะห์แสดงค่า Odds ratio (OR) หรืออัตราต่อรองเนื่องจากกลุ่มควบคุมที่นำมาเปรียบเทียบถูกกำหนดขึ้นมาจากผู้วิจัยอาจกำหนดเป็น 1:1, 1:2 หรือ 1:4 กล่าวคือ ไม่ใช่สัดส่วนของผู้ป่วยจริงๆ ในผู้ที่ได้รับปัจจัยเสี่ยงทั้งหมด จากตารางที่ 1 และสมการคำนวณ Odds ratio = 16 หมายความว่าคนที่มียปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษามีโอกาสเป็นโรคมากกว่าคนที่ไม่มีปัจจัยที่ศึกษา 16 เท่าโดยอนุมาน

Cross-sectional เป็นการศึกษาปัญหาในระดับบุคคลเพื่อดูความชุก (Prevalence) ของปัญหา ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง การศึกษาชนิดนี้เป็นได้ทั้งรูปแบบเชิงพรรณนาและวิเคราะห์ขึ้นกับการรายงานผล [9] ข้อจำกัดของงานวิจัยที่สำคัญคือ ไม่สามารถอธิบายอุบัติการณ์ของโรค (incidence) และลำดับเหตุการณ์ระหว่างสาเหตุและผลได้ [3] เช่น การศึกษาภาคตัดขวางช่วงปี 2001-2002 ของประเทศจีน พบความชุกร้อยละ 5.5 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานในช่วงอายุ 35-74 ปี [17]

ตารางที่ 1 การศึกษาแบบ case control เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดโรค [16]

		ประชากรในแต่ละกลุ่ม	
		Case (เป็นโรค)	Control (ไม่เป็นโรค) ¹
ปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษา	มี	80 (a)	20 (c)
	ไม่มี	20 (b)	80 (d)
	รวม	100	100

¹ กลุ่มควบคุมจะได้รับการเลือกประชากรที่มีระดับของการได้รับปัจจัยเสี่ยงที่สนใจแตกต่างไปจาก case แต่ต้องมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ใกล้เคียงกัน เพื่อลดอคติจากข้อมูล (information bias)

$$\text{Odds ratio} = \frac{\text{ความชุกของโรคในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง}}{\text{ความชุกของโรคในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง}} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{80/20}{20/80} = 16$$

Cohort study เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์เพื่อศึกษาและทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่คาดว่าจะเป็สาเหตุของโรค (Exposure) ที่นำไปสู่การเกิดโรค โดยจุดเริ่มต้นของการศึกษากลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มจะต้องยังไม่มีผลลัพธ์ (Outcome) เกิดขึ้น โดยแบ่งตามลักษณะการเก็บข้อมูลได้เป็น 2 ลักษณะ คือ การศึกษาที่ดำเนินไปข้างหน้า (prospective cohort study) และการศึกษาย้อนหลัง (retrospective cohort) [12,15] การรายงานผลมักแสดงในรูปความสัมพันธ์ (risk ratio; RR) หรือ ผลต่างของความเสี่ง (attribution risk, AR หรือ risk difference) ในรูปร้อยละ ตัวอย่างการศึกษา เช่น การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการติ่มสุราในเด็กและวัยรุ่น พบว่าปัญหาในครอบครัวจากพ่อแม่มีผลให้เด็กเริ่มติ่มสุราตั้งแต่วัยน้อย ส่วนอิทธิพลของกลุ่มเพื่อนมีผลต่อพฤติกรรม การติ่มสุราเมื่อเด็กอายุมากขึ้น โดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ เด็กหญิงที่ครอบครัวแตกแยก, การติ่มตั้งแต่อายุน้อย และคบเพื่อนไม่ดีควรมีการคัดกรองเป็นระยะ [18]

ตารางที่ 2 การศึกษาแบบ cohort เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดโรค

ปัจจัยเสี่ยง	จำนวนประชากร		อุบัติการณ์ของเหตุการณ์
	เกิดโรค	ไม่เกิดโรค	
ได้รับ	36 (a)	4 (b)	$a / (a+b)$ $= 36 / (36+4)$ $= 0.9$
ไม่ได้รับ	2 (c)	38 (d)	$c / (c+d)$ $= 2 / 2+38$ $= 0.05$

$$\text{Risk ratio} = \frac{\text{อุบัติการณ์ในกลุ่มที่ได้รับปัจจัยเสี่ยง}}{\text{อุบัติการณ์ในกลุ่มที่ไม่ได้รับปัจจัยเสี่ยง}} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)} = \frac{0.9}{0.05} = 18$$

$$\text{Attribution risk} = \text{ผลต่างของเหตุการณ์ที่ได้รับปัจจัยเสี่ยงและไม่ได้รับปัจจัยเสี่ยง} = 0.09 - 0.05 = 0.85 \text{ หรือ } 85\%$$

ข้อมูลจากตารางที่ 2 risk ratio = 18 หมายความว่าในกลุ่มที่ได้รับปัจจัยเสี่ยงส่งผลให้เกิดโรคมกกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับปัจจัยเสี่ยง 18 เท่า และ attribution risk = 85% หมายความว่า ในกลุ่มที่ได้รับปัจจัยทำให้เกิดโรคได้ 85%

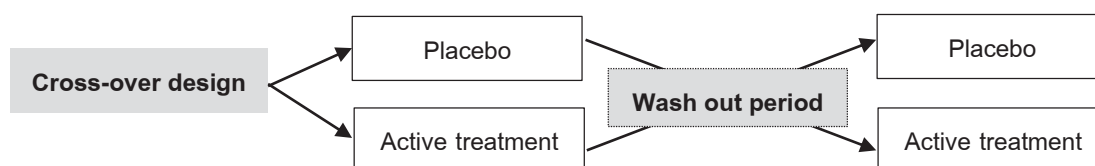
Randomized control trials เป็นกระบวนการทดลองในมนุษย์เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์และคุณค่าของการป้องกันหรือรักษาโรค โดยทั่วไปแบ่งการทดลองออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มทดลอง (intervention/treatment group) และกลุ่มควบคุม (control group) [11,19] โครงสร้างของรูปแบบงานวิจัยประเภทนี้ประกอบด้วยประชากรที่สนใจ โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างและควบคุมให้ได้รับสิ่งทดลองโดยอาศัยการสุ่มอย่างเหมาะสมและมีการเปรียบเทียบผลลัพธ์เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

กระบวนการสุ่มมีวัตถุประสงค์เพื่อกระจายลักษณะหรือปัจจัยที่อาจมีผลต่อการึกษา (confounding factor) ในทุกกลุ่มอย่างเท่าๆ กัน ควรมีการปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) และปกปิดข้อมูล (blinding or masking) [11] เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอคติ เช่น อคติที่เกิดจากผู้วิจัย (care provider bias), ผู้เข้าวิจัย (patient bias หรือผลจาก placebo effect), ผู้ประเมิน

ผลลัพธ์ (assessor bias) รวมทั้งผู้วิเคราะห์ผล (analyzer bias) [15] ด้วย

สำหรับรูปแบบการทดลอง [9] อาจแบ่งได้เป็น 3 ประเภทหลักๆ คือ

- 1) Parallel design คือ แต่ละกลุ่มได้รับสิ่งทดลอง (intervention) ชนิดเดียวตลอดการทดลอง
- 2) Cross-over design คือ ทั้งสองกลุ่มทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมได้รับปัจจัยที่จะศึกษาโดย



ภาพที่ 2 รูปแบบการศึกษาแบบ cross-over design

การติดตามผลการรักษา (Follow up to endpoint) จากการตั้งคำถามงานวิจัยหนึ่งๆ อาจจำเป็นต้องมีการติดตามผลลัพธ์ก่อน (surrogate endpoint) เพื่อนำไปสู่ผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) บางครั้งอาจมีการวัดผลลัพธ์รวม (composite endpoint) โดยเมื่อการศึกษาดำเนินไปอาจพบว่า กลุ่มตัวอย่างมีการสูญหาย (loss to follow up) ทำให้ไม่ทราบว่ากลุ่มตัวอย่างนั้นเกิดผลลัพธ์หรือไม่ ปัญหาดังกล่าวอาจแก้ไขโดยใช้การวิเคราะห์ผลลัพธ์ในผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านกระบวนการสุ่ม เรียกว่า intention to treat สำหรับการวิเคราะห์ผลลัพธ์เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับสิ่งทดลองและอยู่ครบระยะเวลาการศึกษา เรียกว่า per protocol

การนำเสนอข้อมูลจากงานวิจัย ได้แก่ risk ratio ดังที่ได้กล่าวเบื้องต้น และ number needed to treat (NNT) ซึ่งหมายถึง จำนวนผู้ป่วยที่ต้องทำการรักษาเพื่อให้ได้ผลลัพธ์เพิ่มขึ้นอีก 1 รายจากอัตราการเกิด outcome ในกลุ่มเปรียบเทียบ โดยแบ่งออกได้เป็น 2 อย่าง คือ NNT to be benefit (NNT หรือ NNTb) และ NNT to be harm (NNH หรือ NNTh) [20] อย่างไรก็ตามการแปลผลควรพิจารณาพร้อมกับค่าช่วงของความเชื่อมั่น (95% confidence interval, CI) ด้วย โดยค่า 95% CI ต้องไม่ครอบคลุม 1 จึงสามารถแปลผลการศึกษาที่พบนั้นว่า เกิดจากการรักษาจริงๆ ซึ่งค่าหรือขนาดของ RR ที่มีความสำคัญ

สลับช่วงเวลากัน มีการเว้นช่วงระหว่างการเปลี่ยนการรักษา เรียกว่า wash out period เพื่อลดผลของการรักษาแรกที่ยังคงอยู่นาน (carry over effect) ซึ่งอาจไปรบกวนการวัดผลลัพธ์ในระยะที่สอง (ดังภาพที่ 2)

- 3) Factorial design คือ การกำหนดสิ่งทดลองหลายอย่างในการศึกษาเดียวกัน

ทางคลินิกนั้นขึ้นอยู่กับ การตัดสินใจของแพทย์หรือผู้เชี่ยวชาญด้านนั้นๆ [15]

$$\text{Number needed to treat (NNT)} = \frac{1}{\text{absolute risk reduction}}$$

Systematic review และ Meta-analysis หรือการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิमान คือรูปแบบการวิจัยที่อาศัยวิธีการอย่างเป็นระบบที่ชัดเจน (systematically and explicitly) ในการสืบค้น ค้นหา คัดเลือก ประเมินและรวมผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (relevant research) และวิเคราะห์ข้อมูลจากรายงานก่อนหน้าที่ถูกคัดเลือก [21] โดยอาจใช้การวิเคราะห์ทางสถิติที่เรียกว่า meta-analysis ด้วยหรือไม่ก็ได้ ในปัจจุบันงานวิจัยที่เป็น Systematic reviews และ meta-analysis ได้รับการยอมรับว่าเป็นงานวิจัยที่ให้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือมากที่สุดเมื่อเทียบกับงานวิจัยรูปแบบอื่นๆ [22]

ความคลาดเคลื่อนในงานวิจัย

ความคลาดเคลื่อนในงานวิจัย แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ

- 1) ความคลาดเคลื่อนเชิงสุ่ม (random error) คือความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความบังเอิญ (chance หรือ probability) กล่าวคือ ถ้าในความจริงแล้วไม่มี

ความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม แต่ผลการศึกษากลับพบความแตกต่าง (false positive) จะเรียกความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 นี้ว่า α -error ในทางกลับกันหากผลการศึกษาไม่พบความแตกต่าง แต่ในความจริงมีความแตกต่างกัน (false negative) เราจะเรียกความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 2 นี้ว่า β -error ความคลาดเคลื่อนดังกล่าวสามารถแก้ไขได้โดยการกำหนดค่าทางสถิติที่นำมาซึ่งการกำหนดขนาดตัวอย่างและประชากรก่อนลงมือทำการศึกษา

2) ความคลาดเคลื่อนเชิงระบบ (systematic error) คือ ความคลาดเคลื่อนจากอคติและความลำเอียง โดยเกิดจากขั้นตอนและวิธีการศึกษา (research methodology) แบ่งย่อยตามขั้นตอนการศึกษาได้เป็น 6 ชนิด [9,23] คือ

2.1. Selection bias คืออคติที่เกิดจากการเลือกตัวอย่างเข้าการศึกษา โดยไม่เป็นตัวแทนความสัมพันธ์ที่จะศึกษา

2.2. Intervention bias เป็นอคติที่เกิดขึ้นจากการให้สิ่งทดลอง อาจแก้ไขได้โดยการปิดปิด (blind) สิ่งทดลอง

2.3. Follow up bias เกิดจากการสูญหายไป (drop out) ของข้อมูลหรือตัวอย่าง ทำให้การศึกษาที่คงอยู่ไม่ได้เป็นตัวแทนที่แท้จริงของทั้งหมด การวิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention to treat จะทำให้ลดอคติรูปแบบนี้ได้บ้าง

2.4. Measurement หรือ information bias คืออคติที่เกิดจากการวัดหรือความคลาดเคลื่อนของข้อมูล เช่นเมื่อผู้ป่วยถูกถามถึงเหตุการณ์ในอดีตมักจะตอบได้ไม่แน่ชัด (recall bias) ป้องกันได้โดยการใช้มาตรการการวัดหรือเก็บข้อมูลที่เป็นมาตรฐานเดียวกันทั้งหมดตลอดการดำเนินการ หรืออิทธิพลที่เกิดจากตัวแปรอื่นๆ (confounder) แก้ไขได้ด้วยวิธีการสุ่มหรือกระจายผู้ป่วยในกลุ่มต่างๆ กัน

2.5. Analysis bias คือ อคติที่เกิดจากการใช้สถิติ เช่น การเจาะจงเลือกใช้สถิติบางตัวที่ทำให้เห็นความสัมพันธ์ของการศึกษา แก้ไขได้โดยการกำหนดสถิติที่ใช้ล่วงหน้า หรือการปกปิดนักสถิติที่วิเคราะห์ผล

2.6. Results และ conclusion bias กล่าวคือ การเลือกรายงานผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่ได้สรุปถึงคำถามงานวิจัยที่ถูกตั้งไว้ตั้งแต่แรก

หลักการอ่านและประเมินคุณค่างานวิจัยโดยทั่วไป

ขั้นตอนแรกของการอ่านงานวิจัย คือ ผู้อ่านต้องเข้าใจคำถามงานวิจัย คำถามงานวิจัยที่ดีควรมีการระบุชัดเจนและมีลักษณะเฉพาะเจาะจงว่าเป็นการศึกษาในประชากรกลุ่มใด (Population, P) ทำการศึกษาผลิตภัณฑ์ ยา หรือเทคโนโลยีทางการแพทย์ใด (Intervention, I) ต้องการเปรียบเทียบกับสิ่งใด (Comparator, C) และผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาคืออะไร (Outcome) [24] การเข้าใจ PICO's จะช่วยให้ผู้อ่านงานวิจัยสามารถนำงานวิจัยไปประยุกต์ใช้ได้ตรงกับผู้ป่วย ผู้อ่านควรพิจารณาองค์ประกอบของบทความ [5,25] ดังต่อไปนี้

- ชื่อเรื่องและบทคัดย่อ (Title and abstract): เป็นส่วนที่แสดงข้อมูลของการศึกษาและข้อสรุปเบื้องต้น ซึ่งจะช่วยให้ผู้อ่านทราบภาพรวมคร่าวๆ ของงานวิจัย อย่างไรก็ตามการอ่านแต่บทคัดย่อไม่อาจทดแทนการอ่านวรรณกรรมทั้งฉบับได้

- บทนำ (Introduction): บทนำเป็นส่วนที่นำความคิดของผู้อ่านไปสู่สิ่งที่ทำการศึกษา ประกอบไปด้วยการอ้างอิงวรรณกรรมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้เป็นความรู้พื้นฐานจนนำมาสู่คำถามและวัตถุประสงค์ของงานวิจัย ผู้อ่านต้องเข้าใจนิยามของคำสำคัญในวรรณกรรมที่นำมาอ้างอิงว่ามีความสอดคล้อง ถูกต้องเหมาะสมกับการศึกษาที่กำลังอ่านหรือไม่

- วิธีและกระบวนการวิจัย (Methods): ระเบียบวิธีวิจัยเป็นสิ่งสำคัญที่ผู้อ่านต้องพิจารณาถึงความถูกต้องเที่ยงตรงของงานวิจัย ตั้งแต่การออกแบบการศึกษา การเลือกกลุ่มตัวอย่าง การสร้างเครื่องมือในการวัด วิธีใช้เครื่องมือและสถิติวิเคราะห์ งานวิจัยรูปแบบทดลองต้องกำหนดเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) และเลือกออก (exclusion criteria) ที่เหมาะสมโดยไม่ก่อให้เกิดความลำเอียงในการเลือกกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุม

- ผลการศึกษา (Results): เป็นส่วนที่แสดงสิ่งที่ค้นพบอย่างตรงไปตรงมา และไม่มีมีการวิจารณ์มาเกี่ยวข้อง ผู้อ่านควรพิจารณาให้ได้ว่า การแปลผลนั้น

ตอบคำถามงานวิจัยอื่นที่มีใช้คำถามงานวิจัยหลักที่ตั้งขึ้นไว้แต่แรกหรือไม่

- การวิจารณ์ (Discussion): เป็นการรายงานข้อจำกัดของการศึกษา อนาคตที่อาจเกิดขึ้น และความคลาดเคลื่อนจากวิธีวิจัย ตลอดจนอธิบายสิ่งที่เกิดขึ้นเพื่อยืนยัน คัดค้านความรู้เดิม หรือแสดงถึงองค์ความรู้ใหม่ อาจมีการชี้ประเด็นที่ต้องการศึกษาเพื่อตอบคำถามต่อไปในอนาคต

- บทสรุป (Conclusion): การสรุปงานวิจัยที่ดีต้องไม่สรุปผลเกินกว่าผลที่ได้จากการศึกษานั้นๆ และไม่นำผลการศึกษามาสรุปรวม ผู้อ่านควรมีวิจารณญาณว่า ผลจากสถิติมีความสำคัญทางคลินิกหรือไม่ อย่างไร

- กิตติกรรมประกาศ (acknowledgements): วรรณกรรมที่ดีควรมีความชัดเจนและโปร่งใสในการบอกที่มาของแหล่งทุนวิจัยหรือการสนับสนุนจากหน่วยงานใด การพิจารณาส่วนนี้จะทำให้การอ่านวรรณกรรมสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

การอ่านงานวิจัยอย่างวิจารณ์จำเป็นต้องอาศัยทักษะการคิด (critical thinking) และวิเคราะห์บนพื้นฐานของความรู้ทางคลินิกและระบาดวิทยา การหมั่นฝึกฝนการอ่านวรรณกรรมอย่างสม่ำเสมอจะช่วยเพิ่มพูนความรู้ ผู้อ่านงานวิจัยควรมีความเชื่อในเหตุผล มีใจเป็นกลาง และหมั่นฝึกฝนอยู่เสมอผ่านการตั้งข้อสงสัยในคำถาม 10 ข้อที่ระบุถึงงานวิจัย [2] ดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งจะช่วยให้หาข้อมูลมาใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติงานทางคลินิก

ตารางที่ 3 คำถาม 10 ข้อ เพื่อประเมินงานวิจัย [2]

1. คำถามงานวิจัยมีความสอดคล้องกันหรือไม่ (Is the study question relevant?)
2. การศึกษาสามารถค้นพบองค์ความรู้ใหม่ๆ ที่มีความน่าเชื่อถือหรือไม่ (Does the study add anything new?)
3. ประเภทของคำถามงานวิจัยคือประเภทใด (What type of research question is being asked?)
4. การออกแบบการศึกษาเหมาะสมกับคำถามงานวิจัยหรือไม่ (Was the study design appropriate for the research question?)

5. วิธีการศึกษาคำนึงถึงอคติและเหมาะสมกับคำถามงานวิจัยหรือไม่ (Did the study methods address the most important potential sources of bias?)
6. การศึกษาเป็นไปตามระเบียบวิธีวิจัยหรือไม่ (Was the study performed according to the original protocol?)
7. มีการทดสอบสมมติฐานของการศึกษา (Does the study test a stated hypothesis?): การตั้งสมมติฐานจะเป็นตัวกำหนดจำนวนตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณความน่าจะเป็นของเหตุการณ์และความเชื่อมั่นที่กำหนดในงานวิจัย
8. ผลวิเคราะห์ทางสถิติวิเคราะห์ให้ผลอย่างถูกต้องหรือไม่ (Were the statistical analyses performed correctly?)
9. ผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงข้อสรุปและการตัดสินใจหรือไม่ (Do the data justify the conclusions?)
10. ผลการศึกษาที่ได้มีข้อขัดแย้งกับสมมติฐานแรกหรือไม่ (Are there any conflicts of interest?)

เครื่องมือที่ช่วยในการอ่านงานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณ

ปัจจุบันการประเมินวรรณกรรมมีเครื่องมือที่ช่วยในการอ่านงานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณอย่างมากาย ส่วนใหญ่แบ่งตามรูปแบบการศึกษา เช่น CASP checklist [26] เกณฑ์การรายงานงานวิจัยเชิงสังเกต (case control และ cohort) เช่น STROBE statement [27] และงานวิจัยเชิงทดลอง เช่น CONSORT (consolidated standards of reporting trials) statement [28] ที่ใช้กับงานวิจัยรูปแบบ Randomized control trials (RCT) โดยเป็นเกณฑ์มาตรฐานในการคัดกรองและพิจารณาคุณภาพงานวิจัยที่ทำให้วารสารนั้นๆ มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น

การประเมินงานวิจัยรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Systematic reviews และ meta-analyses) โดยแต่ละการศึกษาที่คัดเลือก

เข้าจะถูกประเมินคุณภาพด้วยเครื่องมือที่แตกต่างกัน สำหรับเครื่องมือที่เป็นสากลและให้การยอมรับปัจจุบัน ในการประเมินงานวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) คือ JADAD scale [29] และการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดอคติ (Risk of bias) ที่นำเสนอโดย Cochrane collaboration [30] สำหรับเครื่องมือที่ใช้ประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงสังเกต (Observational study) ที่ได้รับการแนะนำจากคณะ Cochrane Collaboration Working Group คือ Newcastle Ottawa Scale [31] และ Downs and Blank [32] อย่างไรก็ตาม การคัดเลือกงานวิจัยเข้าการศึกษาควรมีการรายงานส่วนนี้ด้วย เครื่องมือที่ช่วยในการอ่านงานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณ เช่น AMSTAR assessments [33] เครื่องมือที่ช่วยให้การรายงานผลมีความสมบูรณ์ สอดคล้องและเพิ่มคุณภาพที่แนะนำ คือ QUOROM statement [34] ซึ่งเป็นรายการที่มีคำอธิบายครอบคลุมถึง บทนำ ระเบียบวิธี ผลการศึกษา และการอภิปรายผล ปัจจุบันปรับปรุงให้มีความชัดเจนขึ้น เรียกว่า PRISMA Statement [35] โดยรูปแบบการรายงานผลสามารถใช้เป็นแนวทางในการประเมินวรรณกรรมได้ สำหรับการประเมินการวิเคราะห์เชิงอภิमानรูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต (Meta-analysis of observation study) เช่น แนวทางของ the MOOSE group [36]

แนวทางการประเมินและอ่านงานวิจัยแต่ละรูปแบบ

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นแนวทางให้บุคลากรทางการแพทย์เข้าใจและเห็นความสำคัญของการอ่านงานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณ โดยเครื่องมือที่ช่วยมีทั้งรูปแบบรายการ (check lists) และ worksheet ที่มีความคล้ายคลึงกัน ผู้อ่านสามารถหาได้จากแหล่งข้อมูลที่ได้อ้างอิงข้างต้น โดยบทความนี้จะอธิบายตามหลักการของ Guyatt G. และคณะ ซึ่งตีพิมพ์ใน The Journal of the American Medical (JAMA) และถูกรวบรวมเป็นหนังสือ [37] โดยเลือกนำเสนอแนวทางการอ่านงานวิจัย 2 รูปแบบ คืองานวิจัยที่เกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรคและที่เกี่ยวกับประสิทธิภาพของการรักษา แสดงรายละเอียดในตารางที่ 4 และ 5

การประเมินคุณค่างานวิจัยแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน [37,38] ดังนี้

1) การพิจารณาความถูกต้องเที่ยงตรงของงานวิจัย กล่าวคือผลงานวิจัยนั้นมีความถูกต้องอย่างไร (How valid is the evidence?)

2) การพิจารณาผลงานวิจัย กล่าวคือผลการศึกษาเป็นอย่างไร (What are the results?)

3) การนำผลของงานวิจัยไปใช้ในเวชปฏิบัติ กล่าวคือผลการศึกษานั้นสามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยได้อย่างไร (How should I apply the results to patient care?)

ตารางที่ 4 หลักการพิจารณางานวิจัยเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรค

1. การพิจารณาความถูกต้องเที่ยงตรงของงานวิจัย

- 1.1 ในการศึกษามีกลุ่มที่เปรียบเทียบกับกันมีลักษณะอื่นๆ ที่มีอิทธิพลต่อการเกิดโรคนอกเหนือจากปัจจัยที่ต้องการศึกษาลักษณะคล้ายคลึงกันหรือไม่
- 1.2 กระบวนการวัดปัจจัยเสี่ยงและผลทางคลินิกที่เกิดขึ้นใช้วิธีเดียวกันในทั้งสองกลุ่มที่เปรียบเทียบกับหรือไม่
- 1.3 มีการติดตามผู้ป่วยอย่างครอบคลุมและยาวนานเพียงพอหรือไม่
- 1.4 ความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงกับผลทางคลินิกเป็นไปตามลำดับเวลาหรือไม่
- 1.5 ความเข้มข้นหรือความถี่ในการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลทางคลินิกหรือไม่

2. การพิจารณาผลงานวิจัย

- 2.1 ขนาดของความสำคัญของปัจจัยนั้นในการก่อให้เกิดโรค (การรายงานค่า OR, RR หรือ NNT ที่เหมาะสม)
- 2.2 ความแม่นยำ: จากช่วงความเชื่อมั่น 95% CI ยิ่งช่วงนี้มีค่าแคบเท่าไรผลการศึกษาที่ได้ยิ่งแม่นยำเท่านั้น

3. การนำผลของงานวิจัยไปใช้ในเวชปฏิบัติ

- 3.1 ผู้ป่วยที่ผู้อ่านดูแลอยู่มีความคล้ายคลึงกับกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาวิจัยนั้นมากน้อยเพียงใด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดโรค เช่น เพศ อายุ เชื้อชาติและอื่นๆ
- 3.2 ความคล้ายคลึงของปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยที่ผู้อ่านดูแลอยู่สัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงในการศึกษานั้นๆ มีมากน้อยเพียงใด ทั้งชนิด ปริมาณและความถี่ในการสัมผัส
- 3.3 ขนาดของความเสี่ยงที่แท้จริง เนื่องจากค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์และ Odds ratio มิได้บอกค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่เกิดขึ้นกับผู้สัมผัสปัจจัยเสี่ยง เพียงแต่บอกว่าผู้สัมผัสปัจจัยเสี่ยงมีโอกาสเกิดโรคเป็นกี่เท่าของผู้ที่ไม่ได้สัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง ดังนั้นผู้อ่านจึงจำเป็นต้องใช้วิธีการคำนวณเพื่อให้ทราบความเสี่ยงสัมพัทธ์ (absolute risk) ก่อนจะทำการตัดสินใจว่ามีความจำเป็นมากน้อยเพียงใดที่จะต้องหลีกเลี่ยงการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงนั้นๆ
- 3.4 ในการพยายาจะหลีกเลี่ยงการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงนั้นๆ ต้องใช้ความพยายามมากน้อยเพียงไร มีผลเสียที่อาจเกิดขึ้นหรือไม่และในกรณีที่ความเสี่ยงนั้นเป็นการได้รับยาเพื่อรักษาโรคบางอย่างมีการรักษาอื่นที่สามารถใช้ทดแทนได้หรือไม่

ตารางที่ 5 หลักการพิจารณางานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิผลของการรักษา

1. การพิจารณาความถูกต้องเที่ยงตรงของงานวิจัย

- 1.1 งานวิจัยใช้ระเบียบวิธีวิจัยเป็นแบบ Randomized controlled trial หรือไม่
- 1.2 ในการสรุปผลวิจัยได้มีการติดตามผลผู้ป่วยทุกรายและจัดกลุ่มผู้ป่วยในการวิเคราะห์ข้อมูลอย่างเหมาะสมหรือไม่
- 1.3 มีการปกปิดวิธีการรักษาของแต่ละกลุ่มจากผู้ป่วย แพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาและประเมินผลการรักษาผู้ป่วยหรือไม่
- 1.4 ผู้ป่วยทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองได้รับการรักษาอื่นๆ นอกเหนือจากการรักษาที่วิจัยอยู่โดยเท่าเทียมกันหรือไม่

2. การพิจารณาผลงานวิจัย

- 2.1 ความแตกต่างของผลการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับทั้งสองกลุ่ม
- 2.2 ความชัดเจนของความแตกต่างของผลการรักษานั้น
- 2.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มย่อย ผู้อ่านจะสามารถนำไปพิจารณาผลการวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มย่อยเพื่อนำผลไปประยุกต์ใช้ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ดูแลอยู่มีลักษณะใกล้เคียงกับผู้ป่วยในกลุ่มย่อยนั้นๆ ได้
 - ผลแตกต่างที่เกิดขึ้นมีขนาดใหญ่มากหรือไม่
 - มีโอกาสมากน้อยเพียงใดที่ความแตกต่างนั้นจะเกิดโดยบังเอิญ
 - มีการตั้งสมมติฐานและวางแผนการวิเคราะห์ผลข้อนี้ไว้ล่วงหน้าก่อนที่จะดำเนินการทดลองหรือไม่
 - มีการแบ่งกลุ่มย่อยเพื่อวิเคราะห์ข้อมูล เพียง 2-3 กลุ่มเฉพาะที่สำคัญใช้หรือไม่

- มีการศึกษาลักษณะเดียวกันนี้ในผู้ป่วยที่มีลักษณะเดียวกับผู้ป่วยในกลุ่มย่อยและผลการศึกษาเป็นไปในทำนองเดียวกัน หรือไม่

2.4 ผลลัพธ์ทางคลินิกที่มีความสำคัญทั้งหมดได้ถูกรายงานไว้หรือไม่

3. การนำผลของงานวิจัยไปใช้ในเวชปฏิบัติ

3.1 ลักษณะของผู้ป่วยของผู้อ่านใกล้เคียงกับผู้ป่วยในงานวิจัยหรือไม่

3.2 การรักษานั้นๆ อยู่ในสถานการณ์ที่สถานพยาบาลที่ผู้อ่านทำงานอยู่สามารถกระทำได้หรือไม่

3.3 ประสิทธิภาพและความคุ้มค่าของการรักษานั้นๆ เหมาะสมกับผู้ป่วยหรือไม่

อย่างไรก็ตาม การแสดงรายละเอียดเนื้อหาครบถ้วนสมบูรณ์ตามเกณฑ์ประเมินในเครื่องมือที่ใช้ไม่ได้เป็นตัวชี้วัดได้ว่างานวิจัยนั้นๆ มีความน่าเชื่อถือและนำมาใช้ได้กับผู้ป่วยทุกราย ในฐานะของบุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องคิดพิจารณาให้รอบคอบและรอบด้านก่อนที่จะสรุปผลออกมาเป็นข้อแนะนำให้กับผู้ป่วย โดยพึงระลึกไว้เสมอว่าทุกสิ่งในโลกนี้มักมีความเกี่ยวพันกับสิ่งอื่นๆ ในหลายด้านในแง่มุมที่แตกต่างกันไป ปัจจัยที่เป็นผลเสียต่อสภาวะหนึ่งอาจเป็นผลดีต่ออีกสภาวะหนึ่งก็ได้ การเลือกตัดสินใจว่าจะใช้การรักษาใดกับผู้ป่วยรายใดหรือไม่ แพทย์ย่อมต้องตัดสินใจโดยอาศัยองค์ประกอบอื่นๆ ร่วมด้วยซึ่งมีความแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย หลักการพิจารณารายงานวิจัยนี้ เพียงแต่ช่วยให้แพทย์ผู้รักษาสภาพการประเมินหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ได้ง่ายขึ้นเท่านั้น

สรุปผล

การอ่านงานวิจัยอย่างมีวิจารณญาณมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจจุดแข็งจุดอ่อนของงานวิจัย สามารถพิจารณาและนำข้อมูลมาประกอบกับการดูแลคนไข้บนพื้นฐานของหลักฐานเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ที่มีได้ กระบวนการต้องอาศัยการฝึกฝนความรู้ทางคลินิกและการคิดอย่างมีวิจารณญาณ อาจมีการแลกเปลี่ยนความคิดเห็นกันในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ซึ่งจะทำให้ได้ทัศนะคติที่แตกต่างกันมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Druss BG, Marcus SC. Growth and decentralization of the medical literature: implications for evidence-based medicine. J Med Libr Assoc. 2005 Oct;93(4):499-501.
2. Young JM, Solomon MJ. How to critically appraise an article. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2009 Feb;6(2):82-91.
3. จริยา เลิศอนนหมยมณี, ประดิษฐ์ สมประกิจ, อุบลรัตน์ สันตวัตร. งานวิจัยทางคลินิก. กรุงเทพฯ: ไพบูลย์การพิมพ์; 2544.
4. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A, Jeanpeerapong N. Cost-effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management in Thailand. Thromb Res. Oct;132(4):437-43.
5. มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์. การประเมินวรรณกรรมทางการแพทย์อย่างมีวิจารณญาณ. In: ภิรมย์ กมลรัตนกุล, มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์, ทวีสิน ต้นประยูร, editors. หลักการทำวิจัยให้สำเร็จ. กรุงเทพฯ: บริษัทเท็กซ์ แอนด์ เจอร์ นัล พับลิเคชั่น จำกัด; 2550. p. 33-44.
6. Al-Almaie SM, Al-Baghli NA. EVIDENCE BASED MEDICINE: AN OVERVIEW. J Family Community Med. 2003 May-Aug;10(2):17-24.

7. Kianifar HR, Akhondian J, Najafi-Sani M, Sadeghi R. Evidence Based Medicine in Pediatric Practice: Brief Review. Iran J Pediatr. Sep;20(3):261-8.
8. Bhopal RS. Concepts of Epidemiology: An integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. New York: Oxford University Press; 2002.
9. ชัยนัทรธร ปทุมมานนท์. ระบาดวิทยาการแพทย์ (Medical Epidemiology). กรุงเทพฯ : PHRCG Publishers; 2541.
10. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. The Lancet. 2002;359(9300):57-61.
11. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. Textbook of Pharmacoepidemiology. 2 ed.: John Wiley & Sons; 2006.
12. Anders Ahlbom, Staffan Norrell. Introduction to modern epidemiology. 2 ed. Newton Lower Falls: Epidemiology Resources; 1990.
13. ธาดา สืบหลินวงศ์, พรรณแข มไหสวริยะ, สุธีพานิชกุล. แนวทางจริยธรรมการทำวิจัยในคนในประเทศไทย พ.ศ. 2550. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551.
14. Somsak Patipanawat. Calcified Abdominal Pregnancy (Lithopedion): A Case Report. Khon Kaen Hospital Medical Journal. 2001;25(2):113-8.
15. กิตติ ต่อจรัส, สุธี พานิชกุล. Clinical Epidemiology. กรุงเทพฯ: โครงการตำราวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า; 2554.
16. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล. การวิจัยทางคลินิก: การวางแผนและการนำผลไปประยุกต์ใช้. Siriraj Med J 2006;58:1112-20.
17. Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. New England Journal of Medicine. 2014/03/30;362(12):1090-101.
18. Duncan SC, Duncan TE, Strycker LA. Alcohol use from ages 9 to 16: A cohort-sequential latent growth model. Drug Alcohol Depend. 2006 Jan 4;81(1):71-81.
19. Kesler K. Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials. 2 ed.: Taylor & Francis; 2007.
20. Rattanachaiyanont M. Clinical Evidence in Menopause Medicine: Part II Evaluating the Evidence. Siriraj Med J 2006;58.
21. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. Ann Intern Med. 1997 Nov 1;127(9):820-6.
22. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. Hippokratia. Dec;14(Suppl 1):29-37.
23. สุรศักดิ์ เสือแก้ว, ชัยนัทรธร ปทุมมานนท์. การวิจัยด้านความปลอดภัยในการรักษาโดยอาศัยองค์ความรู้ทางระบาดวิทยาทางคลินิก (therapeutic safety research using clinical epidemiology approach). วารสารนเรศวรพะเยา. [บทความปริทัศน์]. 2551;3:178-87.
24. สมเกียรติ โพธิ์สัตย์, รัตนา พันพานิช. คู่มือการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews). 2 ed. นนทบุรี: สำนักพัฒนาวิชาการแพทย กรมการแพทย์ 2546.
25. กาญจนา จันทรสูง. วิธีอ่านงานวิจัยทางคลินิกอย่างรู้เท่าทัน (Critical appraisal of clinical articles). Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University; 2548 [updated 2548; cited 2548 กันยายน, 28]; Available from: http://med.md.kku.ac.th/mdbtemplate/mytemplate/template.php?component=view_article&qid=54.
26. Crowe S, Brice R, Burls A, Bradley P. Critical Appraisal Skills Programme: Making sense of evidence. Better Value Healthcare [cited 2014 2, April]; Available from: <http://www.casp-uk.net/#!/casp-tools-checklists/c18f8>.

27. Christen M. STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE) statement. University of Bern; 2009 [updated 2009; cited 2014 2, April]; Available from: <http://www.strobe-statement.org/Myriam>
28. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* Jun 1;152(11):726-32.
29. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12.
30. Reeves B, Deeks J, Higgins J. Including non-randomized studies. In: Higgins J GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* U.K.: John Wiley & Sons; 2008.
31. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.; [cited 2014 2, April]; Available from: [http : // www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
32. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998 Jun;52(6):377-84.
33. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
34. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet.* 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
35. Altman D, Antes G, Barbour V. The PRISMA Statement: Transparent reporting of systematic reviews and Meta-analsis. 2009 [updated 2009; cited 2014 2, April]; Available from:<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>.
36. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group.* *JAMA.* 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
7. Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D. *JAMA evidence: Users' Guides to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice.* 2 ed.: McGraw-Hill Professional; 2008.
38. *Users' Guides to Evidence-Based Practice.* Centre for Health Evidence.; 2004 [updated 2004 July 11, 2005.; cited 2014 2, April]; Available from: <http://www.cche.net/usersguides/main.asp>.