

บทความพิเศษ

การพิจารณาขนาดตัวอย่างและเทคนิคการเลือกตัวอย่าง ในการทำวิจัยทางการแพทย์ (ตอนที่ 2)

เต็มศรี ชำนิจารกิจ*

Chumnijarakij T. The randomized allocation of patients to clinical trials. Chula Med J 1984 Feb; 28 (2) : 95-112

Randomized controlled clinical trials have gained widespread acceptance among clinical investigators for evaluating the therapeutic benefits of new as well as standard therapies. The term "randomized allocation" in the context of clinical trials, refers to the assignment of treatments to patients using a chance procedure. Usually a randomized allocation is made using a table of random numbers.

There are several ways of implementing randomized allocations in clinical trials. Firstly, "Completely random design", or simple randomization, which is the most elementary kind of randomization and is the kind which is carried out in many studies. One prepares a listing of the two treatments according to a table of random numbers. A simple way to do this is to have the even numbers in the table refer to the assignment of treatment A, and odd numbers to the assignment of treatment B. Secondly, "Stratification and randomization", in order to avoid bias situation which may arise in completely random design. The investigators can stratify the patients according to their important factors which may significantly affect response and then follow with simple randomization. Thirdly, "Randomized complete block design" consists of; deviding the patients into several blocks or groups of equal size. These blocks are usually formed corresponding to

* ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

the chronological time in which the patients enter the trial. Within each block of patients, assign the treatments so that there is an equal allocation for each treatment. The grouping is done in the chronological order of patient entry. Then within each group randomly assign the patients to each treatment. This will ensure that after every patient assignment, there will be an equal number of patients on each treatment.

The advantage of the Randomized complete block design is obvious and simple.

การพิจารณาและการสุ่มเลือกตัวอย่าง (Randomized Allocation) ในการวิจัยเพื่อประเมินผลการรักษาในคลินิก (Clinical Trials)

บทนำ

การวิจัยเพื่อประเมินผลการรักษาในคลินิก (Randomized controlled Clinical trials) จัดเป็นงานวิจัยที่มีผู้สนใจทำการศึกษากันอย่างกว้างขวางและแพร่หลาย การวิจัยชนิดนี้จัดเป็นการวิจัยเชิงทดลองในคลินิก ซึ่งอาจจะเป็นการศึกษาเพื่อประเมินผลการรักษาโรค โดยเปรียบเทียบผลของยาใหม่กับยาเดิมที่ได้มาตรฐาน และใช้กันอยู่แล้ว หรืออาจจะประเมินผลการผ่าตัดตัดผู้ป่วยโดยวิธีหรือเทคนิคต่าง ๆ ในด้านศัลยกรรม หรือสาขาวิชาอื่นก็ได้ การที่ต้องมีการสุ่มเลือกตัวอย่าง (Randomized) ในการวิจัยเชิงทดลองในคลินิกนี้จะให้ประโยชน์ต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. ช่วยในการกำหนดผู้ป่วยว่าจะได้รับทรีทเมนต์อะไร โดยที่ผู้ป่วยทุกคนต่างก็มีโอกาสได้รับทรีทเมนต์ต่าง ๆ นั้นเท่ากัน นอกจากนี้ยังมีวิธีการกำหนดทรีทเมนต์ โดยที่ทั้งฝ่ายผู้ป่วยและผู้ทำการศึกษาก็ไม่ทราบว่ายานชนิดใดแก่ผู้ป่วย (Double blind) หรืออาจเป็นฝ่ายผู้ป่วยไม่ทราบว่าได้รับยาอะไรฝ่ายเดียว (Blind assignment) หรือผู้ประเมินผล การศึกษาไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาอะไรเลยก็ได้ (Blind assessment)
2. เพื่อประโยชน์ในการเตรียมการเก็บข้อมูลที่เชื่อถือได้ และสามารถนำไปวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้วิธีการทางสถิติที่เหมาะสมและถูกต้องต่อไป

โดยทั่วไปแล้ววิธีการที่ใช้กันทั่วไปซึ่งสะดวกและรวดเร็วก็คือ การใช้ตัวเลขจากตารางเลขสุ่ม (Random number table) ตารางนี้ประกอบด้วยตัวเลข 0-9 และมี 5 หลัก ซึ่งตัวเลขแต่ละตัวเหล่านี้จะมีโอกาสปรากฏในตารางเท่า ๆ กัน โดยอาศัยหลักของความน่าจะเป็น (Probability) และการจัดเรียงกันจากวิธีสุ่มตัวเลขอีกที ดังนั้นตัวเลขเหล่านี้ในตารางจึงจัดว่าไม่มีความคลาดเคลื่อน (no error) ดังแสดงในตารางเลขสุ่ม

จุดประสงค์ของบทความพิเศษบทนี้ก็เพื่ออธิบายเกี่ยวกับวิธีการสุ่มเลือกตัวอย่าง (Randomized Allocation) ในการวิจัยเพื่อประเมินผลการรักษาในคลินิก ซึ่งผู้เขียนจะกล่าวเฉพาะวิธีที่สะดวก ทง่ายและเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปเท่านั้น โดยพยายามทำให้ผู้อ่านเข้าใจง่าย และสามารถนำไปใช้ประโยชน์ส่วนหนึ่งในการวางแผนงานวิจัยเพื่อประเมินผลการรักษาในคลินิกต่อไป

วิธีการสุ่มตัวอย่างประกอบด้วยวิธีต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. การวางแผนแบบสุ่มตลอด (Completely Random Design)
2. การสุ่มตัวอย่างโดยการแยกประเภทก่อน (Stratification & Randomization)

3. การวางแผนแบบสุ่มเป็นบล็อก (The Randomized Complete Block Design)
4. Adaptive Randomization
5. Play the Winner Randomization

ก่อนที่จะกล่าวถึงวิธีการสุ่มเลือกตัวอย่างเพื่อได้รับการทรีทเมนต์ใน 3 วิธีแรกที่จะกล่าวโดยละเอียดนั้น ควรจะต้องทราบเกี่ยวกับลักษณะและคุณสมบัติต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มศึกษา (Treatment Group) และกลุ่มควบคุม (Control) เสียก่อน โดยทั่วไปในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการใช้ยาใหม่ชนิดหนึ่งกับยาเดิมในการรักษาผู้ป่วยทางอายุรกรรม หรือศัลยกรรมนั้น การออกแบบการศึกษาจะต้องมีผู้ป่วยสองกลุ่มกลุ่มหนึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาใหม่ และอีกกลุ่มหนึ่งไม่ได้รับยานั้น (Control Group) หรือได้รับยาเก่า กลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้ก็มีวิธีการเลือกให้มีลักษณะคล้ายกับกลุ่มที่ศึกษามากที่สุด ที่ต่างกันก็คือไม่ได้รับยาใหม่ ซึ่งต้องการทดลองเปรียบเทียบเท่านั้น กลุ่มควบคุมนี้อาจเลือกเป็นกลุ่ม หรือเลือกเป็นคู่กับรายที่ศึกษาเป็นคู่ ๆ ไปก็ได้ (Matched-pairs) จากนั้นก็วัดหรือสังเกตสิ่งที่ต้องการทราบจากทั้งสองกลุ่มนั้นแล้วนำผลมาวิเคราะห์ต่อไป ความแตกต่างของข้อมูลที่ได้จากทั้งสองกลุ่มนี้อาจจะมีสาเหตุจากเหตุอื่นหลายประการ หรือเป็นความแตกต่างจากผลของยาใหม่นั้นจริง ๆ ก็ได้

ความแตกต่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

1. ความแตกต่างระหว่างตัวอย่าง (Sampling Variation) หรือชนิดที่เกิดโดยบังเอิญ (By Chance)

ความแตกต่างของค่าที่วัดได้จากทั้งสองกลุ่มนี้ จะเกี่ยวข้องกับการทดสอบสมมติฐานแท้ที่ต้องระมัดระวังในการใช้วิธีสถิติสำหรับทดสอบสมมติฐานให้ถูกต้องด้วย เช่นการศึกษานิคเลือกลักษณะของผู้ที่จะมาเปรียบเทียบให้ตรงกับผู้ศึกษาทุกประการ ผลที่ได้ก็จะเป็นผลเปรียบเทียบเป็นคู่ ๆ ไป แต่หาก

ผู้ทำการศึกษานิคเลือกใช้วิธีพิสูจน์สมมติฐานผิดโดยนำไปคิดเปรียบเทียบเป็นกลุ่ม 2 กลุ่ม (กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม) ก็จะทำให้ผลที่ได้ผิดไปได้เพราะเป็นการนำสิ่งที่ไม่เหมือนกันมารวมกัน

ตัวอย่าง

จากการศึกษาถึงการรักษาโรค (Polycythemia Vera) ในผู้ป่วย 5 คน หลังการรักษาแล้วต้องการเปรียบเทียบผลของระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยเหล่านั้นว่าจะปกติหรือไม่ โดยเปรียบเทียบกับคนปกติที่มีเพศและอายุเดียวกัน (Matched-pairs) ปรากฏผล ดังนี้

ระดับ ฮีโมโกลบิน (gm %)

อายุ	เพศ	ผู้ป่วย	คนปกติ (control)	d (ผลต่าง)	d ² (ผลต่าง) ²
50	ชาย	17.0	15.5	1.5	2.25
60	ชาย	14.7	13.1	1.6	2.56
56	ชาย	14.9	12.9	2.0	4.0
71	หญิง	14.4	12.8	1.6	2.56
34	หญิง	13.4	13.6	-0.2	.04
				6.5	11.33

ตามปกติแล้วค่าฮีโมโกลบินนี้จะแตกต่างกันตามเพศและอายุ ดังนั้น ในการเปรียบเทียบนี้จึงให้เปรียบเทียบกับคนปกติที่มีอายุ และเพศเดียวกับผู้ป่วย

สถิติที่ใช้เปรียบเทียบเพื่อดูว่า ระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยจะแตกต่างกันไปจากคนปกติหรือไม่นี้ สำหรับข้อมูลชนิดนี้ วิธีทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐาน คือ Paired t-Test

แต่ถ้าจากข้อมูลเดียวกันนี้หากนำค่าซีโม-
ไกลบินว่าของผู้ป่วยและคนปกติทั้งหมดรวม
กันแล้วหาค่าเฉลี่ย และหาค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
ของแต่ละกลุ่ม ทั้ง ๆ ที่ทราบแล้วค่าซีโม-
ไกลบินจะมีความแตกต่างกันตามเพศและอายุ

จากนั้นก็นำไปทดสอบสมมติฐานโดยใช้
Unpaired t – Test ตามลักษณะการหาค่า
เฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ย่อมทำได้ แต่
ผลที่ได้จะไม่ได้ไม่ตรงกับที่คำนวณโดยใช้
Paired t – Test ซึ่งใน Paired t–Test
นั้นได้ชี้ชัดความแตกต่างตามอายุและเพศออก
ไปก่อนแล้วจึงนำมาวิเคราะห์ผลตามวิธีที่
เหมาะสมและถูกต้องต่อไป การเลือกกลุ่ม
เปรียบเทียบโดยหาคนปกติที่อายุและเพศเดียวกับ
ผู้ป่วยโดยเทียบเป็นคู่ ๆ นั้นเรียกว่า “Mat-
ched–Pairs Control”

ข้อดีของการเปรียบเทียบโดย Mat-
ched–Pairs นี้จะเป็นการลดความแตกต่าง
ระหว่างตัวอย่างที่ศึกษาเอง (Sampling
Variation) ผลที่ได้ก็ย่อมเป็นผลที่แตกต่าง
จริง และมีความถูกต้องมากกว่า

2. ความแตกต่างที่มีอยู่ในตัวเอง (Inherent differences) ระหว่างกลุ่มที่ ศึกษากับกลุ่มควบคุม

ความแตกต่างชนิดนี้หมายถึง ความ
แตกต่างที่มีอยู่ทั้งสองกลุ่มแล้วตั้งแต่เริ่มการ

ศึกษา ยกตัวอย่างเช่นต้องการศึกษาถึงผลของ
ยาเก่า และยาใหม่ในการรักษาโรคความดัน
โลหิตสูง เมื่อเลือกกลุ่มผู้ป่วยเพื่อทำการศึกษา
และแบ่งเป็น 2 กลุ่มแล้ว กลุ่มหนึ่งให้ยาเก่าและ
อีกกลุ่มหนึ่งให้ยาใหม่ ปรากฏว่าในกลุ่มศึกษา
ทั้ง 2 กลุ่มนั้นบางคนมีประวัติรักษาโดยใช้
สมุนไพรมาก่อน ซึ่งมีผลในการทำให้ความดัน
โลหิตลดลงได้เช่นกัน ดังนั้นจะเห็นได้ว่า
ระหว่างกลุ่มศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม จะมีความ
แตกต่างกันตั้งแต่แรกเริ่มการศึกษาแล้วจะนั้น
ผลที่ได้จากยาเก่าและยาใหม่นั้นในคนที่ได้ใช้
สมุนไพรมาก่อนจนถึงวันทำการศึกษานั้นก็ย่อม
จะเป็นผลของการ รักษาโดยสมุนไพรร่วมกับ
การรักษาจากยาที่ทำการทดลองก็ได้ สรุปผล
ที่ได้อาจจะไม่ใช่ผลจริง ๆ ของยาเก่าหรือยาใหม่
นั่นเอง ความแตกต่างในกรณีเช่นนี้ จึงเป็น
ความแตกต่างที่มีอยู่ในตัวเองอยู่แล้ว (Inherent
differences)

3. ความแตกต่างเกิดขึ้น ระหว่างทำ การทดลอง

ซึ่งเกิดจากผู้ทำการศึกษาเอง ยก
ตัวอย่างเช่นต้องการศึกษาผลของยาใหม่ชนิด
หนึ่ง กลุ่มที่ได้รับยาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาล
ซึ่งได้รับการเอาใจใส่และประเมิณผลบ่อยส่วน
กลุ่มควบคุม (control) ให้กลับไปบ้าน เมื่อ
นำผลที่ได้จาก 2 กลุ่มนำมาเปรียบเทียบกัน
แม้ว่าจะใช้วิธีทดสอบสมมติฐานถูกต้องก็ตาม

แต่ผลที่ได้ไม่ได้มีมาตรฐานในการวัดผลเหมือนกัน ก็ย่อมจะทำให้ผลที่ได้ไม่ใช่ผลของยาใหม่ โดยแท้จริงได้

ผลที่ได้จริง

ผลที่ได้จริงนี้ ถ้าเป็นการทดลองการรักษาโรคโดยวิธีใหม่ หรือยาใหม่ก็ตามหากสามารถจัดความแตกต่างทั้ง 3 กรณีข้างต้นได้แล้ว ผลที่ได้ก็ย่อมจะเป็นผลจากประสิทธิภาพของยาใหม่นั้นจริง ๆ

ในการทำการศึกษาเพื่อประเมินผลการรักษาในคลินิกนั้น ควรจะต้องนึกถึงข้อบกพร่องอื่น ๆ อีก ดังต่อไปนี้

1. การเลือกรายศึกษาจากอาสาสมัคร โดยให้ยาทดลองแล้วเปรียบเทียบกับคนที่ไม่ใช่อาสาสมัครนั้น จะพบมีความผิดพลาดในการประเมินผลของการศึกษา (Error in the assessment) ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาการให้โพลีโวกซ์ซินในเด็กในเมืองใหญ่แห่งหนึ่ง ถ้าเลือกศึกษาจากอาสาสมัคร ก็จะพบว่ากลุ่มที่อาสาสมัครเข้าอยู่ในการศึกษานี้ อาจจะเป็นกลุ่มที่บิดา มารดา มีการศึกษาและมีฐานะเศรษฐกิจ-สังคมดี ซึ่งมีความสนใจและเอาใจใส่ดูแลบุตรดี ถ้านำผลนี้ไปเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (control group) ซึ่งไม่ใช่อาสาสมัคร ก็อาจจะพบว่ามีความแตกต่างกันอยู่ระหว่างสองกลุ่มนี้เรียบร้อยแล้ว

นอกจากนี้ถ้าเป็นอาสาสมัครเกี่ยวกับการรักษาโรคใดโรคหนึ่งก็เช่นเดียวกัน ผู้ที่เคยมีปัญหาเคยเป็นโรคนั้นบ่อย ๆ มักเป็นผู้ที่จะเป็นอาสาสมัครมากกว่าผู้ที่ไม่เคยมีปัญหาเจ็บป่วยด้วยโรคนั้น ถ้าจะศึกษาในท่านภูมิคุ้มกันด้วยแล้ว ก็ยังจะทำให้มีผลแตกต่างกันมากระหว่างกลุ่มอาสาสมัคร และกลุ่มควบคุม สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในตัวอย่างที่จะศึกษาได้ทั้งสิ้น ดังนั้นการออกแบบการศึกษาเชิงทดลองในคลินิกนี้ควรจะเป็นการออกแบบการศึกษาที่รัดกุมโดยพิจารณาถึงสิ่งสำคัญต่าง ๆ ดังนี้

1. ขจัดความคลาดเคลื่อนที่จะเกิดขึ้น (Systematic Error) จากการเลือกตัวอย่าง
2. ขจัดความคลาดเคลื่อนในการประเมินผลการรักษานั้น ๆ
3. พยายามลดความคลาดเคลื่อนของตัวอย่าง (random variation) โดยการทำให้หรือวัดค่าซ้ำ 2 ครั้ง

โดยจากหัวข้อสำคัญทั้ง 3 ข้อนี้ จะมีความเกี่ยวข้องกับการเลือกตัวอย่างที่เหมาะสมทั้งสิ้น เพื่อขจัดความบกพร่องหรือความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยจะได้กล่าวรายละเอียดของแต่ละหัวข้อดังต่อไปนี้

1. การขจัดความคลาดเคลื่อนจากการเลือกตัวอย่าง

(Removal of Systematic Errors of Allocation)

วิธีขจัดความคลาดเคลื่อนชนิดนี้ได้แก่

ก. หากกลุ่มเปรียบเทียบ โดยเลือก
ลักษณะต่าง ๆ ที่เหมือนกับกลุ่มศึกษาทุก
ประการ ยกเว้นยาที่ทดลองรักษาเท่านั้นซึ่ง
เรียกว่า “*MATCHING CONTROL*”

ข้อเสีย อาจจะมีตัวแปรอื่นที่ไม่ได้
Match ตั้งแต่ตอนเลือกครั้งแรก ซึ่งอาจมีอิทธิ-
พลต่อค่าที่ต้องการวัดด้วย

ข. การสุ่มเลือกตัวอย่าง (Randomized
Allocation) ซึ่งจะกล่าวละเอียดเฉพาะเรื่อง
ต่อไป

2. การขจัดความคลาดเคลื่อนในการ ประเมินผลการศึกษา (Elimination of systematic errors of assessment)

ความคลาดเคลื่อนอาจเกิดจากตัวอย่าง
(subject) ที่ศึกษาโดยประเมินผล หรืออาการ
ไม่เหมือนกันรวมทั้งจากแพทย์ผู้ทำการศึกษ
ด้วย วิธีการลดความคลาดเคลื่อนหรืออคติ
(biased) ต่าง ๆ เหล่านี้อาจทำได้โดย

ก. Single Blind

โดยผู้ป่วยไม่ทราบว่าได้รับการรักษา
อะไร ทั้งนี้เพื่อลดความคลาดเคลื่อนหรืออคติ
การประเมินผลการศึกษานั้นเอง เช่น อาการดี
ขึ้นหรือไม่ ยาที่ใช้ควรมีลักษณะเหมือนกันทุก
ประการที่ผู้ป่วยไม่สามารถแยกแยะได้

ข. Double Blind

ทั้งผู้ป่วยและทั้งผู้ทำการศึกษ ไม่ทราบ
ว่าผู้ป่วยได้รับยาอะไร ยาที่ใช้ก็ควรจะต้องอยู่ใน
ลักษณะเดียวกัน กรณีนี้ลดได้ทั้งความคลาด-
เคลื่อนในการประเมินผลของการรักษาทั้งทาง
ผู้ป่วยและทางแพทย์ผู้ประเมินผลด้วย

ค. ยาหลอก (Placebo)

ใช้เป็นแบ่งทำเป็นยาหลอกในการรักษา
โดยต้องการเปรียบเทียบผลของการได้รับยากับ
ไม่ได้รับยา และต้องให้ทั้งยาและยาหลอกนี้มี
ลักษณะเหมือนกันทุกอย่าง ยาหลอกที่ใช้
ต้องไม่มีผลอันตรายในทางเภสัชวิทยาใดๆ เลย
ด้วย

หมายเหตุ การใช้ยาหลอกนี้จะไม่ถือว่าเป็นผิด
จรรยาแพทย์ถ้าทราบผลการให้ยาหลอกมาก่อน
แล้วในกรณีการรักษานั้นไม่สามารถทำให้
เหมือนกันได้ก็อาจใช้ยาหลอกเป็นตัวร่วมได้
เช่น ถ้าต้องการเปรียบเทียบผลของยา ก. และ
ยา ข. ก็อาจจัดเป็นยา ก. และยาหลอก, กับยา ข.
และยาหลอก แล้วทดลองผลในผู้ป่วยก็ได้

3. ลดความคลาดเคลื่อนของตัวอย่าง โดยการซ้ำหรือวัดซ้ำ

(Replication in the Study of Random
Variation)

ส่วนมากการประเมินผลการรักษานั้นจะมี
ปัญหาเกี่ยวกับความคลาดเคลื่อนของตัวอย่าง

อยู่แล้ว ผลที่ได้จากคำบอกเล่าของผู้ป่วย หรือจากการสังเกตของผู้ศึกษาจะไม่สามารถบอกได้ว่าเกิดจากยา หรือเวลาให้ยา หรือการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย ส่วนใหญ่จะเป็นความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากวิธีการวัดมากกว่า ดังนั้นเพื่อจะลดความคลาดเคลื่อนชนิดนี้ลงไปได้บ้างก็คือทำการวัดซ้ำ 2 ครั้ง แล้วใช้ค่าจากผลเฉลี่ยของทั้ง 2 ค่านี้

การสุ่มเลือกตัวอย่าง

(Randomized Allocation)

การวางแผนงานเพื่อกำหนดให้ผู้ป่วยได้รับทรีทเมนต์ในการวิจัยเพื่อประเมินผลการรักษา (Clinical Trials) นั้นมีหลายแบบ แต่ละแบบก็มีวิธีการแตกต่างกันไป การที่จะเลือกใช้วิธีกำหนดให้ได้รับการทดลองแบบใดนั้นขึ้นอยู่กับความต้องการของผู้วิจัย และลักษณะของผู้ป่วยที่ต้องการศึกษาเป็นใหญ่

แบบของการสุ่มเลือกตัวอย่าง

1. การวางแผนแบบสุ่มตลอด

(Completely Random Design)

วิธีนี้เป็นแบบหนึ่งที่มีลักษณะง่าย ๆ และสะดวก แบบการสุ่มตัวอย่างนี้เหมาะในกรณีที่กลุ่มทดลองมีคุณสมบัติเหมือนกัน และไม่มีลักษณะอื่น ๆ แตกต่างกัน เช่น อายุ

น้ำหนัก เป็นต้น ผู้ป่วยทุกรายที่จัดเข้าเกณฑ์เป็นกลุ่มทดลองจะมีโอกาสได้รับการทดลองหรือทรีทเมนต์เท่า ๆ กัน วิธีการเลือกที่ใช้มากที่สุดคือ ใช้สุ่มเลือกตัวเลขจากตารางเลขสุ่ม (Random number table) และใช้ในกรณีต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1.1 กรณีทราบตัวผู้ป่วยแล้ว (ผู้ป่วยอยู่ที่คลินิก หรือหออผู้ป่วยแล้ว)

ก. ใส่เลขที่ของผู้ป่วย โดยใส่เลขที่ 1, 2, 3

ข. สุ่มเลือกตัวเลขในตารางสุ่มตัวอย่างเลือกมาเท่ากับจำนวนตัวอย่าง เช่น จำนวนตัวอย่าง = 10 ก็สุ่มค่าจากตารางสุ่มตัวอย่างมา 10 ค่า โดยใช้เลขหลักสุดท้ายหลักเดียวแล้วนำมาเรียงตามที่ได้จริง (โดยพิจารณาเลข 0 เป็น 10)

ค. แบ่งกลุ่มของค่าที่เรียงใน ข. ตามจำนวนกลุ่มที่ต้องการศึกษาแล้วกำหนดว่ากลุ่มใดจะได้รับทรีทเมนต์อะไร

ตัวอย่าง 1 กำหนดขนาดตัวอย่าง = 10 และกำหนดว่าการศึกษานี้จะแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยมีจำนวนเท่า ๆ กัน

สมมติว่าเลขที่ดึงมาจากตารางสุ่ม 10 ค่า นั้น คือ 5, 4, 10, 2, 1, 6, 8, 7, 9, 3 ก็อาจแบ่งกลุ่มได้เลยว่า 5 เลขที่แรก คือ 5, 4, 10, 2, 1 เป็นกลุ่มให้ยา ก. ส่วนอีก 5 เลขที่ คือ

6, 8, 7, 9, 3 จะให้ยา ข. ซึ่งเลขที่นี้จะตรงกับ เลขที่ผู้ป่วยที่เราให้เลขที่ไว้แล้วในข้อ ก. การเลือกตัวอย่างเช่นนี้เรียกว่า การวางแผนแบบ สุ่มตลอด (Completely Random Design) ตัวอย่าง 2 การทดลองยา 3 ชนิดในผู้ป่วย 12 รายในหอผู้ป่วย โดยแต่ละคนมีเลขที่ประจำตัว จากเลขที่ 1 ถึง 12 สุ่มเลขจากตารางเลขสุ่มมา 12 ค่า อาจจะใช้เลข 2 หลัก หรือ 3 หลักก็ได้ ดังแสดงในแถวบน แล้วเรียงลำดับที่จากค่าน้อยไปมาก (แถวล่าง) ดังจะเห็นได้ว่าลำดับ 1 เป็น 05 และลำดับที่ 12 เป็น 95

เลขที่สุ่มได้ 30 05 53 28 08 95 88 23 33
67 09 77
เรียงลำดับที่ 6 1 8 5 2 12 11 4 7 9 3 10
ลักษณะการเรียงลำดับแบบนี้ถือได้ว่าเป็นไปตามหลัก Random Permutation จากนั้นกำหนดตัวเลข 4 ลำดับแรก คือ 6,1,8,5 ให้ได้รับยา ก., ส่วนอีก 4 ลำดับหลังอีก 2 ชุด ให้ได้รับยา ข และ ยา ค. ตามลำดับ โดยเลขที่ที่เรียงลำดับแล้วนี้จะตรงกับเลขที่ผู้ป่วยทั้ง 12 คน ตามที่กำหนดไว้ตั้งแต่แรกแล้วนั่นเอง (ข้อ ก.)

ตารางแสดงเลขสุ่ม
(Random Number Table)

10480	15011	01536	02011	81647	91646
22368	46573	25595	85393	30995	89198
24130	48360	22527	97265	76395	64809
42167	93033	06243	61680	07856	16376
37570	39975	81837	16656	06121	97182
77921	06907	11008	42751	27756	53498
99562	72905	56420	69994	98872	31016
96301	91977	05463	07972	18876	20922
89579	14342	63661	10281	17453	18103
85476	36867	53342	53988	53060	59533
28918	69578	88231	33267	70997	79936
63553	40961	48236	03427	49626	69445
09429	93969	52636	92737	88947	33488
10365	61129	85729	85689	48237	52267
07119	97336	71048	08178	77233	13916
61085	12765	51821	51259	77452	16308
02363	21382	52404	60268	89368	19885
01011	54092	33362	94904	31273	04146
52162	53915	46369	58586	23216	11513
07056	97628	33787	09998	42698	06691

แหล่งที่มา : Table of Fisher and Yates (1963)

ข้อดีและข้อเสียของการวางแผนแบบ สุ่มตลอด ข้อดี

1. การวางแผนแบบสุ่มตลอดสามารถ
ยึดหยุ่นต่อจำนวนของทรีทเมนต์ และจำนวน
ในแต่ละทรีทเมนต์ได้ ซึ่งโดยทั่วไปนิยมใช้
จำนวนในแต่ละทรีทเมนต์เท่ากัน

2. วิธีการง่ายและสะดวก

3. ในกรณีที่มีค่าสูญเสีย การสูญเสีย
ข้อความจริง จะพบมีน้อยกว่าการวางแผนการ
สุ่มตัวอย่างชนิดอื่น

4. จำนวนชั้นแห่งความเป็นอิสระ
(Degree of Freedom) ของความคลาดเคลื่อน
จากการทดลอง (Experimental Error) มีมาก
กว่าการวางแผนการสุ่มตัวอย่างแบบอื่น ทำให้
งานทดลองขนาดเล็กมีความเชื่อถือได้มากขึ้น

ข้อเสีย

การวางแผนการสุ่มตัวอย่างแบบนี้มักไม่
ค่อยมีประสิทธิภาพนัก เพราะการสุ่มสิ่งทดลอง
ไม่มีข้อจำกัดอย่างอื่น และไม่มีการแยกกลุ่มสิ่ง
ทดลองตามลักษณะต่างๆ ที่มีความแตกต่างกัน
ภายในกลุ่มทดลองของแต่ละทรีทเมนต์ เช่น
เพศ อายุ เป็นต้น ถ้ามีความแตกต่างเหล่านี้
รวมอยู่ด้วยในกลุ่มทดลอง ก็จะทำให้เกิดมี
ความคลาดเคลื่อนในการทดลองสูง งานทดลอง
นั้นก็อาจมีประสิทธิภาพน้อยลงได้

1.2 กรณีไม่ทราบผู้ป่วยมาก่อน

1.2.1 การสุ่มเลือกชนิดไม่เคร่ง-
ครัดนัก (Unrestricted randomization) โดย

ก. ใส่เลขที่ผู้ป่วยตามการมา
ก่อนหรือหลังที่มาที่คลินิก คือ คนแรกเป็นเลข
ที่ 1, คนที่ 2 เป็นเลขที่ 2 ตามลำดับ

ข. เมื่อผู้ป่วยมาถึงคลินิกก็จัด
ตัวเลขจากตารางสุ่ม 1 ถ้า แล้วพิจารณาตาม
ข้อ ค. ต่อไป

ค. กำหนดกลุ่มของผู้ป่วยดังนี้
(เรียก Random allocation) ถ้าผู้ป่วยแบ่ง 2
กลุ่มเท่านั้น ก็กำหนดให้เลขคี่ (จากตารางสุ่ม)
เป็นกลุ่มแรก (T_1) ส่วนเลขคู่เป็นกลุ่ม T_2
ฉะนั้นผู้ป่วยแต่ละคนที่เข้ามารักษาตัวที่คลินิก
หรือที่หอบผู้ป่วยก็จะถูกเลือกโดยวิธีนี้ได้โดยง่าย
ถ้าต้องแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ ต้อง

การทดลอง 3 ทรีทเมนต์ (T_1, T_2 และ T_3)
ก็กำหนดดังนี้ ถ้าจัดตัวเลขจากตารางสุ่ม ลง
ท้ายด้วย 1, 2, 3 ก็จัดเป็น T_1 , ลงท้ายด้วย 4,
5, 6 ก็เป็น T_2 และลงท้ายด้วย 7, 8, 9 ก็จัด
เป็น T_3 โดยไม่พิจารณาที่ลงท้ายด้วย 0

หมายเหตุ การจัดตัวเลขจากตารางสุ่มนี้อาจจะ
จัดไปตามแกนนอน แกนตั้งหรือทางทะแยง
ก็ได้ ส่วนจะใช้เลขที่หลักนั้น แล้วแต่จำนวน
ขนาดตัวอย่าง ถ้าในกรณีข้างบนนี้อาจใช้หลัก
สุดท้ายหลักเดียวก็ได้

1.2.2 การเลือกโดยเคร่งครัด

(Restricted randomization) วิธีนี้มีข้อดี คือ ให้ทุกกลุ่มมีจำนวนเท่ากัน โดย

ก. กำหนดจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม เช่น ทุก ๆ 10 คน เพื่อจะนำไปสุ่มเลือกตัวอย่างต่อไป

ข. แบ่งผู้ป่วยที่มาที่คลินิกตามการมาก่อนหลัง โดยใส่เลขที่

ค. ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มนำมาเลือกโดยวิธีสุ่มเลือกตัวอย่าง

ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น เช่น กำหนดตัวอย่างแต่ละกลุ่ม = 10 และแบ่งกลุ่มรักษาเป็น 2 กลุ่ม ดังนั้นในแต่ละกลุ่มที่มี 10 คน จะเลือกได้ 2 กลุ่มโดยให้การรักษาคือ T_1 & T_2 ซึ่งจะเลือกเช่นนี้ ในทุก ๆ 10 คนของผู้ป่วย

ฉะนั้นจากผู้ป่วยที่เข้ามารักษาในคลินิกตามความก่อนหลังนั้นทุกคนจะมีโอกาสถูกเลือกเป็นตัวอย่างและได้รับการรักษา (T_1 & T_2) ของแต่ละกลุ่มที่กำหนดไว้ เช่น ทุก ๆ 10 คน, ทุก ๆ 20 คน เป็นต้น

2. การสุ่มตัวอย่างโดยการแยกประเภทก่อน

(Stratification & Randomization)

ในกรณีที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย อาจพิจารณาเลือกตัวอย่างลำบากและอาจทำให้มีอคติเกิดขึ้นได้โดยการเลือกตามวิธีดังกล่าวแล้วข้างต้น ฉะนั้นอาจจะต้องแยกประเภทของผู้ป่วยเสียก่อน (stratification) แล้ว จึงสุ่มตัวอย่างมาอีกที เช่น แบ่งตามเพศก่อนแล้วจึงเลือกตัวอย่างจากแต่ละเพศ โดยวิธีการวางแผนแบบสุ่มตลอดตามวิธีแรกต่อไป

2.1 การศึกษาโดยเปรียบเทียบผลของผู้ป่วยเอง

(Within Patient Studies)

การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาจากกลุ่มต่าง ๆ กันนี้ อาจออกแบบการศึกษาโดยให้มีการเปรียบเทียบกันเองในตัวผู้ป่วยก็ได้ ซึ่งผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการรักษาทุกวิธีเหมือนกันหมด วิธีนี้มีความแม่นยำ (precision) สูง เรียกว่า "CROSS-OVER TRIALS" ซึ่งเป็นการศึกษาที่สามารถทำได้ในระยะเวลาสั้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรังการจะให้ยาใดก่อนหลังของผู้ป่วยแต่ละคนก็เลือกให้โดยวิธีสุ่มเช่นกัน สิ่งที่จะต้องระมัดระวังอย่างมากในการศึกษาชนิดนี้ คือ ต้องแน่ใจว่าผลของยาแรกหมดไปแล้วจึงเปลี่ยนไปให้ยาใหม่เพื่อลดปัญหาฤทธิ์ยาแรกที่ยังคงมีอยู่ (carry over effect) ซึ่งอาจมีผลกระทบกระเทือนต่อการทดลองของยาชนิดต่อไปได้

3. การวางแผนแบบสุ่มเป็นบล็อก (The Randomized Complete Block Design)

การวางแผนการทดลองแบบนี้เป็นแบบที่ใช้กันอย่างกว้างขวางมากที่สุด Fisher เป็นผู้คิดค้นแบบนี้ในปี ค.ศ. 1925 และทดลองใช้ในด้านเกษตรกรรม ดังนั้นจึงเกี่ยวข้องกับพื้นที่ใช้เพาะปลูกที่แบ่งเป็นบล็อกนั่นเอง การออกแบบนี้กำหนดให้หน่วยของการทดลอง (Experimental unit) นั้นแบ่งย่อยเป็นบล็อกเล็ก ๆ ที่มีลักษณะเหมือนกันเสียก่อน ฉะนั้นแต่ละบล็อกที่มีลักษณะเหมือนกันก็มีโอกาสได้รับ ทรีทเมนต์เท่า ๆ กัน ดังนั้นทุก ๆ บล็อกจะได้รับทุกทรีทเมนต์เท่ากัน

จุดประสงค์ที่ใช้การออกแบบชนิดนี้เพื่อจะจัดความแตกต่างที่มีขึ้นในแต่ละบล็อก ซึ่งทำให้แน่ใจว่าเป็นผลจากการทรีทเมนต์จริง ๆ มิใช่ผลจากการสุ่มบล็อกไม่ถูกวิธี การที่จะเลือกบล็อกให้มีลักษณะเหมือนกัน (Homoge-

neous) นั้นขึ้นอยู่กับความรู้ของนักวิจัยเกี่ยวกับสิ่งที่จะทดลองนั่นเอง

ในสัตว์ทดลอง ถ้าพบว่าสัตว์ที่ต่างพันธุ์กัน (Different Breed) จะให้ผลต่างกัน ในทรีทเมนต์เดียวกันแล้ว ก็ควรใช้สัตว์ครอกเดียวกัน (litters) เป็นบล็อก สำหรับในคนต้องขจัดความแตกต่างที่เกิดจากอายุต่างกันออกไปโดยแบ่งผู้ป่วยตามอายุ เพราะฉะนั้นแต่ละอายุก็จะมีผู้ป่วยซึ่งจะได้รับทุกทรีทเมนต์

ข้อดี คือ เป็นการออกแบบที่เข้าใจง่าย คำนวณง่ายและทำง่ายด้วย นอกจากนี้หากเกิดความผิดพลาดใด ๆ ขึ้นระหว่างการศึกษา ก็สามารถหาหนทางแก้ไขได้ง่ายอีกด้วย

โดยทั่วไปแล้วผลของการศึกษาที่ได้โดยวิธีการวางแผนแบบสุ่มเป็นบล็อกนี้จะนำมาจัดเรียงเพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการวิเคราะห์ความแปรปรวน (Analysis of Variance) ต่อไปดังนี้

ตัวอย่าง การออกแบบการสุ่มเป็นบล็อก ในกรณีที่มีหลายทรีทเมนต์ (Randomized Complete Block Design)

บล็อก	ทรีทเมนต์				รวม	ค่าเฉลี่ย
	1	2	3.....k			
1	x_{11}	x_{12}	x_{13} x_{1k}		T_1	\bar{x}_1
2	x_{21}	x_{22}	x_{23} x_{2k}		T_2	\bar{x}_2
3	x_{31}	x_{32}	x_{33} x_{3k}		T_3	\bar{x}_3
....					
....					
....					
n	x_{n1}	x_{n2}	x_{n3} x_{nk}		T_n	
รวม	T_1	T_2	T_3 T_k		T	\bar{x}
ค่าเฉลี่ย	\bar{x}_1	\bar{x}_2	\bar{x}_3 \bar{x}_k		-	

T = ผลรวมของค่าทุก ๆ ค่า (Total of All Observations)

\bar{x} = ค่าเฉลี่ยของค่าทั้งหมด (Overall Mean)

k = จำนวนทรีทเมนต์

ตัวอย่างรายละเอียดการสุ่มเป็นบล็อก สำหรับสองทรีทเมนต์

1. แบ่งผู้ป่วยเป็นบล็อกหรือกลุ่มในจำนวนเท่า ๆ กัน แต่ละกลุ่มนี้จะได้จากผู้ป่วยที่เข้ามารักษาในโรงพยาบาลตามการมาก่อนหรือหลัง

2. กำหนดทรีทเมนต์ในแต่ละกลุ่ม ซึ่งทุก ๆ กลุ่มจะได้รับทรีทเมนต์เท่ากัน

ยกตัวอย่างเช่นต้องการทำการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคหนึ่งจำนวนที่จะทำการศึกษทั้งหมด 24 ราย และต้องการทดลองการรักษา 2 วิธี (A และ B) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 6 กลุ่ม และให้ทรีทเมนต์ ดังนี้

แสดงวิธีการแบ่งกลุ่ม และกำหนดทรีทเมนต์ A และ B

กลุ่มที่	1	2	3	4	5	6
ทรีทเมนต์	A	B	A	B	A	B
	A	B	B	A	B	A
	B	A	A	B	B	A
	B	A	B	A	A	B

3. จากนั้นสุ่มตัวเลขหลักสุดท้ายที่มีค่าไม่เกิน 6 มา 6 ตัว จากตารางเลขสุ่ม (ตารางหน้า 104) เพื่อจะสุ่มเลือกตามกลุ่มที่ได้กำหนด สมมติว่า สุ่มตัวเลขมาได้เป็น 2, 6, 4, 3, 1, 5 ซึ่งตัวเลขนี้จะตรงกับตัวเลขของกลุ่มข้างบน ผู้ป่วยที่มาใน 4 คนแรกก็จะจัดเป็นกลุ่มแรก

ฉะนั้น ในกลุ่มแรกที่สุ่มได้ 2 นั้นก็จะให้ทรีทเมนต์ของกลุ่ม 2 ตามที่กำหนดไว้ข้างบน คือ ผู้ป่วยคนแรกให้ B คนที่ 2 ให้ B คนที่ 3 ให้ A และคนที่ 4 ให้ A สำหรับกลุ่มต่อไปก็ให้ทรีทเมนต์ตามตัวเลขที่สุ่มได้เช่นกันจนครบ 6 กลุ่ม ตามรายละเอียดที่แสดงข้างบน

สรุปการวางแผนการสุ่มเป็นบล็อกสำหรับสองทรีทเมนต์

ตัวเลขที่สุ่มจากตารางเลขสุ่ม 2, 6, 4, 3, 1, 5

เลขที่ผู้ป่วย (ตามการมาก่อนหลัง)
การให้ทรีทเมนต์

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
B	B	A	A	B	A	A	B	B	A	B	A
2				6				4			

เลขที่กลุ่ม (ตามที่สุ่มได้)

เลขที่ผู้ป่วย

การให้ทรีทเมนต์

เลขที่กลุ่ม (ตามที่สุ่มได้)

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	B	A	B	A	A	B	B	A	B	B	A
3				1				5			

ในกรณีสุ่มเป็นบล็อกนี้ ถ้าเป็นการศึกษา
แห่งเดียวและผู้ทำการศึกษาคนเดียวก็อาจจะ
ทราบได้ก่อนว่าผู้ป่วยรายสุดท้ายของแต่ละกลุ่ม
จะได้รับทรีทเมนต์อะไร

สำหรับการศึกษาที่มีหลายทรีทเมนต์ก็ใช้
หลักการสุ่มเป็นบล็อกแบบเดียวกันนี้ วิธีนี้
เหมาะสำหรับในกรณีที่แต่ละกลุ่มมีจำนวนเท่าๆ
กัน และต้องการสุ่มเลือกเพื่อให้การทรีทเมนต์

โดยไม่มีอคติ ในกรณีผลที่ได้อาจแตกต่างกันตามกลุ่มอายุนี้ก็สามารถจัดความแตกต่างนี้ได้โดยแบ่งผู้ช่วยออกตามกลุ่มอายุ (เป็นบล็อก) แล้วสุ่มเป็นบล็อกตามวิธีการดังกล่าวแล้ว ดังนั้นผู้ช่วยในแต่ละกลุ่มอายุก็จะได้รับทริท-

เมนต์แต่ละทริทเมนต์โดยครบถ้วน เมื่อนำผลที่ได้จากการสุ่มเป็นบล็อกมาจัดเรียงเพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการวิเคราะห์ความแปรปรวน (Analysis of Variance) ต่อไป

แสดงค่าของตัวอย่างในการวางแผนสุ่มเป็นบล็อกที่มี 2 ทริทเมนต์

A		B	
X_{17}	X_{18}	X_{19}	X_{20}
X_3	X_4	X_1	X_2
X_{13}	X_{15}	X_{14}	X_{16}
X_{10}	X_{12}	X_9	X_{11}
X_{21}	X_{24}	X_{22}	X_{23}
X_6	X_7	X_5	X_8
รวม T_1		T_2	T
ค่าเฉลี่ย \bar{x}_1		\bar{x}_2	\bar{x}

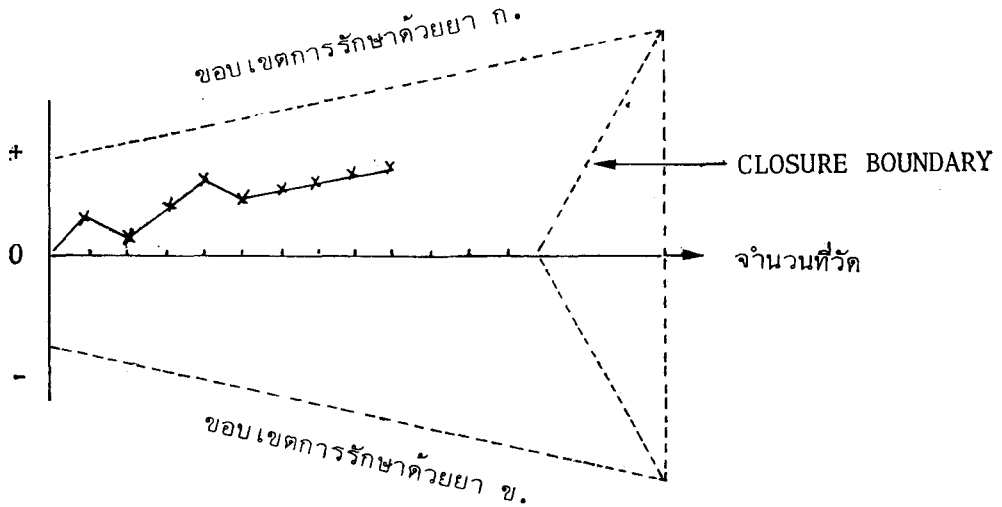
T = ผลรวมของทุก ๆ ค่า
 \bar{x} = ค่าเฉลี่ยของค่าทั้งหมด (Overall Mean)

4. การพิจารณาขนาดตัวอย่างโดย Sequential Studies

การศึกษาโดยวิธีนี้ ไม่ต้องกำหนดขนาดตัวอย่างว่าจะต้องใช้มากน้อยเท่าใด แต่จะใช้การประเมินผลของการศึกษานั้น ๆ ตามระยะเวลาที่ศึกษา คือ ทำการศึกษาไปเรื่อย ๆ จนกว่าจะถึงคนที่ได้ค่าผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติก็หยุดทำการศึกษาเพียงแค่นั้น โดยจะมี chart ที่แสดงค่าขอบเขตที่ระดับความมีนัยสำคัญไว้ เมื่อค่าที่ศึกษาในผู้ช่วยคนใดถึงระดับเขตที่มีนัยสำคัญก็หยุดทำการศึกษาถ้าผลที่ได้ไปจนถึงเขตสุดทางขวามือที่เรียกว่า “Closure Boundary” ก็หยุดทำการศึกษาได้ และผลสรุปว่าไม่มีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แสดงรูปของ Sequential Chart



หมายเหตุ การใส่ผล ถ้าเปรียบเทียบยา ก. และ ข. คู่แรกถ้ายา ก. ดีกว่ายา ข. ก็ใส่ในช่องของผล + ถ้า ข. ดีกว่า ก. ก็ใส่ผลลงในทาง - (ส่วนล่าง) และทำต่อกันไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งถึงเขตที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ หรืออาจไม่แตกต่าง คือ ถึง closure boundary ก็ให้หยุดทำการศึกษาเพียงแค่นั้น วิธีนี้มีข้อดีคือหากคำตอบที่สำคัญได้โดยไม่ต้องใช้จำนวนตัวอย่างมาก ซึ่งไม่ต้องเสียเวลานาน และลดปัญหาด้านจริยธรรมด้วย

- ข้อดี**
1. สามารถลดจำนวนตัวอย่างที่ทำการศึกษาได้ ทำให้ทุนค่าใช้จ่าย
 2. ได้คำตอบที่มีความเชื่อถือได้ เพราะ

เมื่อได้จนกระทั่งถึงเขตที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญนั้น ย่อมหมายถึงว่าความคลาดเคลื่อน (standard error) จะมีน้อยที่สุดจนถึงระดับที่ต้องการแล้ว

3. ในการวิจัยเพื่อประเมินผลการรักษาในคลินิก (randomized controlled clinical trials) โดยวิธีสุ่มตัวอย่างและกำหนดวิธีการรักษานั้น บางครั้งอาจพบมีปัญหาค้นจริยธรรมด้วย ดังนั้นการศึกษาวินัย เมื่อได้ผลถึงเขตที่มีความแตกต่างกันก็ไม่มีควมจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไปอีกแล้ว และเหมาะกับการศึกษาที่ผู้ป่วยเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลต่อเนื่องกันไปตามปกติด้วย

บรรณานุกรม

1. เต็มศรี ชำนิจารกิจ. สถิติประยุกต์ทางการแพทย์. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. คณะแพทยศาสตร์ กรุงเทพฯ, 2525
2. เต็มศรี ชำนิจารกิจ, ยูพา อ่อนท้วม. สถิติวิเคราะห์ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์. 2523
3. Armitage P. Statistical methods in medical research. 3 ed. Oxford : Blackwell, 1971
4. Bahn AK. Basic Medical Statistics. New York : Grune & Stration, 1972
5. Bailey NTJ. Statistical Methods in Biology. London : English Universities Press, 1959
6. Cochran WG. Sampling Techniques. 2 ed, New York : John Wiley, 1974
7. Colton T. Statistics in Medicine. Little Brown, 1974
8. Daniel WW. Biostatistics : A Foundation for Analysis in the health sciences. New York : John Wiley, 1974
9. Leaverton PE. A Review of Biostatistics, a Program for Self-Instruction. Iowa : University of Iowa, 1973
10. Schor S. Fundamental of Biostatistics, New York : Putnam, 1968
11. Snedecor GW, Cochran WG. Statistical Methods. 6 ed. Ames, Iowa : Iowa State University Press, 1968
12. Spiegel MR. Schaum's outline of Theory and Problems of Statistics. New York : McGraw-Hill, 1972
13. Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. J chronic Dis 1974 Sep; 27 (7-8) : 365-375

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 1 เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2526