



ผลของยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลินหัวใจไมตรัลและลินหัวใจเอออร์ติกรั่ว: การทบทวน  
วรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2566

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

ผลของยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว: การ  
ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2566

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

EFFECT OF FLUOROQUINOLONE ON MITRAL AND AORTIC REGURGITATION: A  
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for Master of Pharmacy SOCIAL AND ADMINISTRATIVE PHARMACY

Academic Year 2023

Copyright of Silpakorn University

หัวข้อ ผลของยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห้อภิमान

โดย นางสาวณัฐวีร์ ศรีคช

สาขาวิชา เกษษศาสตรสังคคและการบริหาร แผนก ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก รองศาสตราจารย์ เกษษกร วิวัฒน์ ถาวรวัฒนยงค

---

คณะเกษษศาสตร มหาวิทาลัยศิลปากร ได้รับความออนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเกษษศาสตรมหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะเกษษศาสตร  
(ศาสตราจารย์ ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์)

พิจารณาเห็นชอบโดย

.....ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. น้าฝน ศรีบัณฑิต)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก  
(รองศาสตราจารย์ เกษษกร วิวัฒน์ ถาวรวัฒนยงค)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วารณี บุญช่วยเหลือ)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก  
(รองศาสตราจารย์ ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงค)

61362301 : เกษัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญาโทบริหารธุรกิจ

คำสำคัญ : ฟลูออโรควิโนโลน, ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว, ลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว, ลิ้นหัวใจ, การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ, การวิเคราะห์ห่อภิมาณ

นางสาว ญาต์วีร์ ศรีคช: ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รองศาสตราจารย์ เกษัชกร วิวัฒน์ ภาววิวัฒน์ยงค์

งานวิจัยฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณถึงผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว โดยทำการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed Central (PMC), ScienceDirect, Scopus, Cochrane, Thai-Journal Citation Index (TCI), ThaiLis และ Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP) รวมถึงได้มีการสืบค้นเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ออนไลน์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร และจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และคัดเลือกงานวิจัยที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษและภาษาไทย ตั้งแต่ปีที่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 30 กันยายน 2565 และเมื่อคัดกรองแล้วปรากฏว่ามีงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกเข้าสู่กระบวนการประเมินคุณภาพ จำนวน 2 บทความ จาก 2,891 บทความ ซึ่งเป็นการศึกษาในรูปแบบ Nested case-control ทั้ง 2 บทความ จึงทำการประเมินคุณภาพด้วย Newcastle-Ottawa quality assessment scale case-control studies จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่า ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในช่วงเวลาต่าง ๆ กลุ่มที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 30 วัน และภายใน 1 ปี มีโอกาสเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น (OR = 1.34, 95%CI 0.59, 3.07 และ 1.15, 95%CI 0.71, 1.87 ตามลำดับ) สำหรับผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วกับยาปฏิชีวนะกลุ่มต่าง ๆ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีโอกาสดเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาอะม็อกซิซิลลิน (OR = 0.97, 95%CI 0.44, 2.14) ยากลุ่มแมโครไลด์ (OR = 1.10, 95%CI 0.60, 2.00) อย่างไรก็ตามงานวิจัยฉบับนี้ได้รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลต่างประเทศ และฐานข้อมูลในประเทศไทยที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษและภาษาไทยเท่านั้น จึงไม่ครอบคลุมการศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอื่น อีกทั้งการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วที่สืบค้นได้มีค่อนข้างน้อยและใช้เวลาในการศึกษาค่อนข้างจำกัด ดังนั้น เพื่อให้การวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้น

หัวใจเออร์ติกรั่ว มีความชัดเจน ครอบคลุม และไม่เกิดอคติ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยสืบค้นข้อมูล  
ในภาษาอื่น ๆ และมีการติดตามผลในระยะเวลาที่เหมาะสมต่อไป



61362301 : Major SOCIAL AND ADMINISTRATIVE PHARMACY

Keyword : fluoroquinolones, mitral regurgitation, aortic regurgitation, valvular disease, systematic review, meta-analysis

MISS Yawee SRICOTH : Effect of fluoroquinolone on mitral and aortic regurgitation: A systematic review and meta-analysis. Thesis advisor : Associate Professor Wiwat Thavornwattayanong

The purpose of this research was to conduct a systematic review and a meta-analysis on the effects of fluoroquinolones on mitral valve and aortic valve regurgitation. A systematic literature search was performed in PubMed Central (PMC), ScienceDirect, Scopus, Cochrane, Thai-Journal Citation Index (TCI), ThaiLis, and Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP) and included additional search from theses and dissertation online databases from Silpakorn university and Chulalongkorn university. Publications issued in both English and Thai were considered. Criteria for the search period were from the year the database was started until September 30, 2022. Subsequently screening, a total of 2,891 articles were screened and 2 relevant studies were identified, which were nested case-control studies. Therefore, Newcastle-Ottawa quality assessment scale case-control studies were used to investigate. Based on the results of the meta-analysis on the effects of fluoroquinolones on mitral and aortic regurgitation among patients receiving fluoroquinolones varied by treatment periods. The risk of mitral and aortic regurgitation did not differ between patients who received fluoroquinolones within 30 days and 1 year compared to patients who received other antibiotics (OR = 1.34, 95%CI 0.59, 3.07 and 1.15, 95%CI 0.71, 1.87, respectively). In addition, there were no differences between patients who received fluoroquinolones and patients who received amoxicillin (OR = 0.97, 95%CI 0.44, 2.14) and macrolide (OR = 1.10, 95%CI 0.60, 2.00). Nevertheless, this study compiles relevant studies from foreign databases and Thai databases published in English and Thai only. Therefore, studies published in other languages were not included. In addition, studies on the effect of fluoroquinolone on mitral valve and aortic valve regurgitation attributable to the findings were relatively small, and the duration of the study was limited. In order to provide a meta-analysis of the results of the effects of fluoroquinolone on mitral and aortic valve regurgitation

were explicit, comprehensive, and unbiased, further studies are suggested to include studies in multiple languages and follow-up at an appropriate time.





## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ด้วยดี เนื่องจากได้รับการสนับสนุนและความเอาใจใส่อย่างดี ยิ่งจากเภสัชกรรองศาสตราจารย์อาจารย์วิวัฒน์ ถาวรวัฒนยงค์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่คอยให้ คำปรึกษา ชี้แนะแนวทางในการดำเนินการวิจัย ตลอดจนให้คำแนะนำในการแก้ปัญหาต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น ในระหว่างดำเนินการวิจัยซึ่งเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้วิจัย ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณเภสัชกรหญิงผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.น้ำฝน ศรีบัณฑิต ประธานกรรมการ สอบวิทยานิพนธ์ เภสัชกรหญิงผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วารณี บุญช่วยเหลือ และเภสัชกรรอง ศาสตราจารย์ ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาสละเวลาให้คำแนะนำชี้แนะ ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม ทำให้งานวิจัยฉบับนี้มีความถูกต้องสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ประจำหลักสูตรสาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ทุกท่านที่ให้ความรู้ ให้คำแนะนำช่วยเหลือด้วยความเมตตา เสมอมา และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลืออำนวยความสะดวกแก่ผู้วิจัยด้วยดีตลอด มา



ญาติวีร์ ศรีคช

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ฅ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	4
สมมติฐานของการศึกษา.....	4
ขอบเขตของการศึกษา.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา.....	5
เชิงปฏิบัติการ.....	5
เชิงนโยบาย.....	5
บทที่ 2 ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	6
1. ภาวะลึนหัวใจไมตรัลและลึนหัวใจเอออร์ติกรั่ว .....	6
1.1 ลึนหัวใจ.....	6
1.2 ความผิดปกติของลึนหัวใจ.....	7
1.3 ภาวะลึนหัวใจไมตรัลและลึนหัวใจเอออร์ติกรั่ว.....	9
2. ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน .....	12
2.1 ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน.....	12

2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน .....	13
3. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน .....	16
(systematic review and meta-analysis).....	16
3.1 ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน.....	16
3.2 เครื่องมือในการประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงสังเกต (observational study).....	20
3.3 งานวิจัยประเภท cross sectional studies.....	21
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	23
รูปแบบการศึกษา .....	23
การสืบค้นและแหล่งข้อมูล.....	23
การคัดเลือกงานวิจัย .....	23
การรวบรวมข้อมูล .....	26
การประเมินคุณภาพงานวิจัย .....	27
1. งานวิจัยประเภท cohort studies.....	27
2. งานวิจัยประเภท case-control studies.....	28
3. งานวิจัยประเภท cross-sectional studies.....	29
การวิเคราะห์ทางสถิติ.....	30
1. การประเมินความต่างแบบกัน (heterogeneity).....	30
2. การรวมผลเข้าด้วยกัน (pooled result).....	31
3. การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias).....	31
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	33
1. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) เกี่ยวกับผลของ	
ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไมตรัลและคลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว .....	33
1.1 การคัดเลือกการศึกษา .....	33
1.2 ผลการประเมินคุณภาพการศึกษา.....	36

1.3 คุณลักษณะของการศึกษาที่ผ่านการคัดเลือก .....	37
2. ผลการวิเคราะห์ทอภิมาน (meta-analysis) ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิด หัวใจไมตรัสและลิ้นหัวใจเออร์ติกรั่ว .....	49
2.1 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัสและลิ้นหัวใจเออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในช่วงเวลาต่าง ๆ.....	49
2.2 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัสและลิ้นหัวใจเออร์ติกรั่วใน ผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะกลุ่มต่าง ๆ (ภายใน 1 ปี) .....	50
บทที่ 5 สรุปและอภิปรายผลการศึกษา .....	52
ข้อจำกัดของการศึกษา .....	58
ข้อเสนอแนะ .....	59
ข้อเสนอแนะเพื่อนำผลการวิจัยไปใช้.....	59
ข้อเสนอแนะเพื่อทำการวิจัยต่อในอนาคต.....	59
ภาคผนวก ก การสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง ๆ.....	61
ภาคผนวก ข การคัดเลือกการศึกษา.....	65
ภาคผนวก ค การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์.....	69
รายการอ้างอิง.....	72
ประวัติผู้เขียน.....	86

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย .....	24
ตารางที่ 2 ตารางรวบรวมข้อมูล .....	26
ตารางที่ 3 แสดงผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง ๆ .....	34
ตารางที่ 4 แสดงผลการประเมินคุณภาพการศึกษา (69) .....	36
ตารางที่ 5 แสดงคุณลักษณะของการศึกษาที่ถูกคัดเลือก .....	38
ตารางที่ 6 แสดงคุณลักษณะของการศึกษาที่ถูกคัดเลือก (ต่อ).....	44
ตารางที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างงานวิจัยของ Etminan และคณะ และงานวิจัยของ Strange และคณะ .....	55
ตารางที่ 8 แสดงคำค้นและผลลัพธ์ของการค้นหางานวิจัยจากฐานข้อมูลต่าง ๆ .....	62
ตารางที่ 9 แสดงการศึกษาที่ถูกคัดออกเพิ่มเติมเมื่อพิจารณาบทความฉบับเต็มก่อนเข้าสู่กระบวนการประเมินคุณภาพ .....	66



## สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการคัดเลือกงานวิจัยตาม PRISMA 2020 flow diagram (76).....	35
ภาพที่ 2 แสดง forest plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยาภายใน 30 วัน เทียบกับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น .....	49
ภาพที่ 3 แสดง forest plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยาภายใน 1 ปี เทียบกับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น .....	50
ภาพที่ 4 แสดง forest plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว เทียบกับยาอะม็อกซิซิลลิน .....	50
ภาพที่ 5 แสดง forest plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว เทียบกับยากลุ่มแมโครไลด์ .....	51
ภาพที่ 6 แสดง Funnel plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 30 วัน และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อทดสอบโดยใช้ Egger's test (p-value = 0.2814) .....	70
ภาพที่ 7 แสดง Funnel plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 1 ปี และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อทดสอบโดยใช้ Egger's test (p-value = 0.3114).....	70
ภาพที่ 8 แสดง Funnel plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาอะม็อกซิซิลลิน และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อทดสอบโดยใช้ Egger's test (p-value = 0.3283).....	71
ภาพที่ 9 แสดง Funnel plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยา กลุ่มแมโครไลด์ และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อทดสอบโดยใช้ Egger's test (p-value = 0.1381) .....	71

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (fluoroquinolones) เป็นยาปฏิชีวนะที่มีความสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย (1) เกิดจากการเพิ่มอนุพลฟลูออไรด์ (F-) เข้าไปในโมเลกุลของควิโนโลน (quinolone) ในกรดนาลิดิซิก (nalidixic acid) (2) ทำให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ที่มีขอบเขตในการออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics) ฆ่าเชื้อได้ครอบคลุมทั้งแบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative bacteria) และแบคทีเรียแกรมบวก (gram-positive bacteria) นอกจากนี้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนบางชนิดยังสามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจน (anaerobic bacteria) เช่น ยาโทรวาฟลอกซาซิน (trovafloxacin) ยากาติฟลอกซาซิน (gatifloxacin) ยาม็อกซิฟลอกซาซิน (moxifloxacin) ยาคลิเนาฟลอกซาซิน (clinafloxacin) และยาซิทาฟลอกซาซิน (sitafloxacin) เป็นต้น (3, 4) โดยเมื่อยาผ่านเข้าไปในเซลล์ของแบคทีเรียจะมีการจับกับเอนไซม์ดีเอ็นเอไจเรส (DNA gyrase) และเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส IV (topoisomerase IV) ของแบคทีเรีย มีผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid: DNA) ของแบคทีเรีย (5)

ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเป็นยาปฏิชีวนะที่มีการสั่งใช้มากที่สุดกลุ่มหนึ่ง เนื่องจากมีขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้าง และมีความสามารถในการกระจายตัวในเนื้อเยื่อที่สูง (6) ในปัจจุบันมีการนำยาในกลุ่มนี้มาใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ อย่างแพร่หลาย ทั้งโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ โรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรง โรคติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร และโรคหนองในแท้ (gonorrhoea) (3) ดังจะเห็นได้จากสถิติการสั่งใช้ยาในกลุ่มนี้ในประเทศต่าง ๆ เช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีการสั่งใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนคิดเป็นร้อยละ 24 ของปริมาณการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะทั้งหมด (5) และจัดเป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ถูกสั่งใช้มากที่สุดเป็นอันดับที่ 3 ในการรักษาผู้ป่วยนอกวัยผู้ใหญ่ (7) โดยมีผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจำนวนถึง 30 ล้านคนต่อปี (8) สอดคล้องกับงานวิจัยในประเทศอินเดีย ที่พบว่ายาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มที่ถูกสั่งใช้มากที่สุดเป็นอันดับ 1 ทั้งในร้านขายยา โรงพยาบาลและคลินิกเอกชน โดยโรงพยาบาลในเขตเมืองมีการสั่งใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนคิดเป็นร้อยละ 43.6 ของการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะทั้งหมด (9) สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย การจ่ายยาปฏิชีวนะให้แก่ผู้ป่วยนอกในระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า



(ข้อมูลไม่รวมกรุงเทพมหานคร) พบว่า มีสัดส่วนการจ่ายยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน คิดเป็นร้อยละ 11 หรือประมาณ 13 ล้าน defined daily dose (DDD)\* โดยเมื่อพิจารณารายการยาปฏิชีวนะที่มีปริมาณการใช้สูงสุด 10 อันดับแรก พบว่า มียาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน รวมอยู่ด้วยจำนวน 3 รายการ ได้แก่ ยานอร์ฟลอกซาซิน (norfloxacin) ยาโอฟลอกซาซิน (ofloxacin) และยาซิโปรฟลอกซาซิน (ciprofloxacin) ซึ่งมีมูลค่าการสั่งใช้ยา คิดเป็น 46 ล้านบาท (10) และจากการวิจัยของสถาบันประสาทวิทยา พบว่าปริมาณการใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มยาฟลูออโรควิโนโลน มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่หลากหลาย เช่น การท้องเสีย การแพ้แสง การเกิดปัญหาต่อระบบประสาทส่วนกลาง การเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ความเป็นพิษต่อไต และความเป็นพิษต่อตา (3, 6) รวมถึงอาการข้างเคียงที่ส่งผลกระทบต่อเอ็น ข้อ และเส้นประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมสลายของคอลลาเจน โดยพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่มีผลต่อการเสื่อมสลายของคอลลาเจนในสัดส่วนที่ไม่สูงนัก แต่เมื่อเกิดขึ้นแล้วอาจมีความรุนแรงและอาจส่งผลให้เกิดความพิการระยะยาวหรือพิการอย่างถาวร หรือเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ในผู้ป่วยบางราย (1) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยซึ่งตีพิมพ์ใน Journal of the American College of Cardiology ในปี พ.ศ. 2562 พบว่าการรับประทานยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว (mitral and aortic regurgitation) (12) และอาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ จากการพบอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่ได้กล่าวมาข้างต้น องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration; USFDA) ได้มีการเพิ่มคำเตือนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนอย่างต่อเนื่อง โดยในปี พ.ศ. 2551 ได้มีคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดเอ็นอักเสบ (tendinitis) และการฉีกขาดของเส้นเอ็น (tendon rupture) (13) ในปี พ.ศ. 2556 มีคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) (14) และในปี พ.ศ. 2561 ได้มีคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงในการลดระดับน้ำตาลในเลือด (15) และการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysm) (16)

\* defined daily dose (DDD) หมายถึง ปริมาณยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาต่อวัน ในขนาดรักษาปกติ สำหรับข้อบ่งใช้หลักของยานั้นในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่. นพคุณ ธรรมธัชอารี, อรอนงค์ วลีขจรเลิศ และจุฬารัตน์ ลิ้มวัฒนานนท์, “ปริมาณและมูลค่าการสั่งยาต้านแบคทีเรียแก่ผู้ป่วยนอกในระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า”, **วิจัยระบบสาธารณสุข** 11, 4 (ตุลาคม – ธันวาคม 2560):47



ในปัจจุบัน ได้มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา กลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่เพิ่มมากขึ้น โดยมีงานวิจัยซึ่งศึกษาข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยในประเทศ สหรัฐอเมริกา พบว่า ผู้ที่ได้รับยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีโอกาสเกิดภาวะลึ้นหัวใจไมตรีลหรือลึ้นหัวใจ เอออร์ติกรั่วสูงเป็น 1.45 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาในกลุ่มอื่น และเมื่อพิจารณาผู้ที่ได้รับยา ภายใน 30 วัน (current use) เทียบระหว่างผู้ได้รับยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนกับผู้ได้รับยาอะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) และยาอะซิโทรมัยซิน (azithromycin) จะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว คิดเป็น 2.4 เท่า และ 1.75 เท่า ตามลำดับ (12) ในประเทศแคนาดา งานวิจัยในรัฐออนแทรีโอ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนพบอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมสลายของคอลลาเจน ได้แก่ การฉีกขาดของเส้นเอ็น คิดเป็นร้อยละ 2.1 หลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง คิดเป็นร้อยละ 1.1 และจอประสาทตาลอก (retinal detachment) คิดเป็นร้อยละ 0.2 (17) นอกจากนี้งานวิจัยซึ่งทำการศึกษาในรัฐบริติชโคลัมเบีย ยังพบว่า จากจำนวนผู้ป่วย จอประสาทตาลอก 4,384 คน เป็นผู้ที่มีการใช้ยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน 445 คน หรือคิดเป็น ร้อยละ 10.2 (6) โดยผลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยวิธี umbrella review แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากกลุ่มนี้จะเพิ่มมากขึ้นตามอายุ ที่เพิ่มขึ้น ผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป จะมีความเสี่ยงในการเกิดการฉีกขาดของเส้นเอ็น และการเกิด จอประสาทตาลอกมากกว่าในกลุ่มอายุอื่น และในผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป จะพบโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ โป่งพองสูงกว่าในผู้ที่มีอายุน้อย (18) อย่างไรก็ตาม งานวิจัยซึ่งศึกษาข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วย ในประเทศเดนมาร์ก พบว่า การได้รับยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์กับการเกิดลึ้นหัวใจรั่ว เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาเพนนิซิลลิน วี (penicillin V) และให้ผลที่ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยา ในกลุ่มแมโครไลด์ (macrolides) และยาอะม็อกซิซิลลิน (19)

จากการศึกษาโดยอาศัยข้อมูลจากฐานข้อมูล U.S. Food and Drug Administration's Adverse Reporting System (FAERS) พบว่า ในผู้ป่วยที่พบลึ้นหัวใจไมตรีลหรือลึ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว และมีการใช้ยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนนั้น ยาที่มีการใช้สูงสุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ยาเลโวฟลอกซาซิน (levofloxacin) คิดเป็นร้อยละ 46.02 ยาซิโพรฟลอกซาซิน คิดเป็นร้อยละ 38.94 และยาม็อกซิฟลอกซาซิน คิดเป็นร้อยละ 9.73 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาโดยอาศัยข้อมูลจากฐานข้อมูล U.S. PharMetrics Plus (IQVIA) ที่พบว่า ยาที่มีการใช้สูงสุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ยาซิโพรฟลอกซาซิน (คิดเป็นร้อยละ 48.5) ยาเลโวฟลอกซาซิน (คิดเป็นร้อยละ 44.2) และยาม็อกซิฟลอกซาซิน (คิดเป็น ร้อยละ 7) ตามลำดับ (12) ในขณะที่ในผู้ป่วยที่พบการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง และมีการใช้ยากกลุ่มนี้นั้น พบว่ามีการใช้ยาซิโพรฟลอกซาซินน้อยกว่ายาอื่น ๆ ในกลุ่ม และไม่พบ ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการฉีกขาดของเส้นเอ็นกับยาซิโพรฟลอกซาซิน และยาเลโวฟลอกซาซิน (18)

ระยะเวลาที่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนนั้น จะมีความแตกต่างกันตามชนิดของอาการไม่พึงประสงค์ คือ การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง และการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว จะพบในผู้ที่ได้รับยาภายใน 30 วัน (current use) สูงกว่าผู้ที่ได้รับยาภายใน 31 – 60 วัน (recent use) และไม่พบความเสี่ยงในการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัล และลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วในผู้ที่ได้รับยาภายใน 65 – 365 วัน (past use) สำหรับการเกิดจอประสาทตาลอก จะพบในผู้ที่ได้รับยาภายใน 30 – 365 วัน (12, 18)

ในกรณีของผลกระทบต่ออาการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ยังไม่มีข้อกำหนดให้มีการระบุในคำเตือนของยา และจากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงผลในการทำให้เกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วของยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ดังนั้น การศึกษาผลของยากกลุ่มนี้ต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัล และลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วโดยวิธีทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ทอิกิมานจะช่วยให้ได้ข้อมูลเชิงประจักษ์ที่เป็นประโยชน์ต่อบุคลากรการแพทย์ผู้ปฏิบัติงานในการประกอบการวางแผนการใช้ยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนอย่างเหมาะสม และมีการติดตามเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น เพื่อความปลอดภัยสูงสุดของผู้ป่วย นอกจากนี้ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษายังเป็นประโยชน์ต่อผู้บริหารในการวางแผนป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากกลุ่มนี้ เพื่อตอบสนองต่อนโยบายความปลอดภัยด้านยาตามมาตรฐานความปลอดภัยด้านยา กระทรวงสาธารณสุข และมาตรฐานอื่น ๆ เช่น มาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพของสถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์กรมหาชน) นำไปสู่การพัฒนากระบวนการสุขภาพที่มีคุณภาพ ปลอดภัย และเหมาะสม สร้างความมั่นใจในระบบการจัดการด้านยา

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ทอิกิมานถึงผลของยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว

### สมมติฐานของการศึกษา

ยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนส่งผลต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว

### ขอบเขตของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลของยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจ

เออร์ติกรั้ว โดยครอบคลุมงานวิจัยที่เป็นการศึกษาประเภท randomized controlled trial (RCT), cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies และ grey literature ทำการประเมินคุณภาพงานวิจัย แล้วทำการสังเคราะห์งานวิจัยโดยการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) เพื่อหาข้อสรุปอย่างเป็นระบบ

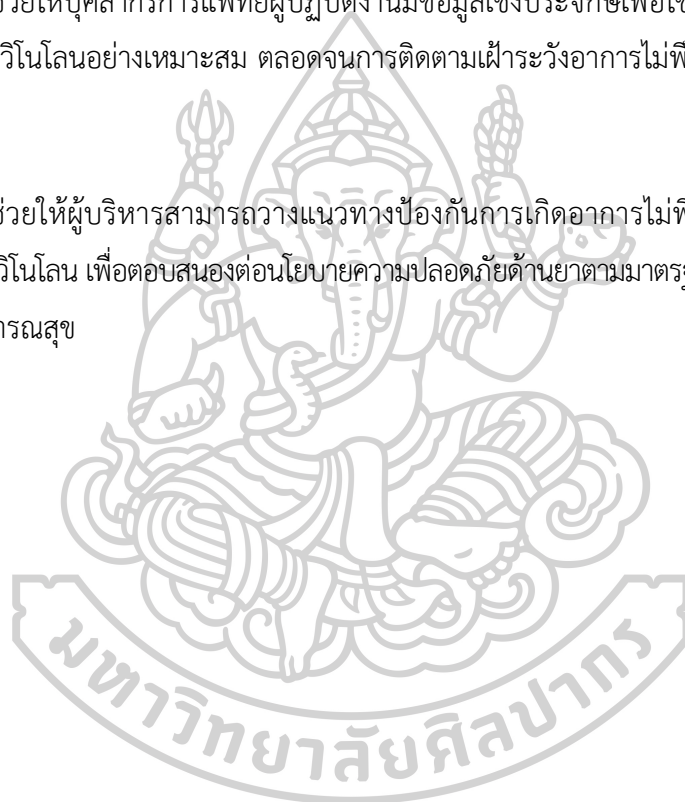
### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา

#### เชิงปฏิบัติการ

ช่วยให้บุคลากรการแพทย์ผู้ปฏิบัติงานมีข้อมูลเชิงประจักษ์เพื่อใช้ในการวางแผนการใช้อยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนอย่างเหมาะสม ตลอดจนการติดตามฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้อยาก

#### เชิงนโยบาย

ช่วยให้ผู้บริหารสามารถวางแผนทางป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้อยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เพื่อตอบสนองต่อนโยบายความปลอดภัยด้านยาตามมาตรฐานความปลอดภัยด้านยากระทรวงสาธารณสุข



## บทที่ 2 ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยนี้ เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ดังนี้

1. ภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว
  - 1.1 ลิ้นหัวใจ
  - 1.2 ความผิดปกติของลิ้นหัวใจ
  - 1.3 ภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว
2. ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน
  - 2.1 ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน
  - 2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน
3. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis)
  - 3.1 ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ
  - 3.2 เครื่องมือในการประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงสังเกต (observational study)

### 1. ภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว

#### 1.1 ลิ้นหัวใจ

หัวใจมีหน้าที่ในการสูบฉีดเลือดไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย มีลิ้นหัวใจทำหน้าที่ในการป้องกันการไหลย้อนกลับของเลือด ให้เลือดไปในทิศทางที่ถูกต้อง โดยเลือดจากร่างกายไหลผ่านหัวใจซีกขวาออกไปยังปอดเพื่อรับออกซิเจน แล้วส่งผ่านกลับไปยังหัวใจซีกซ้าย เพื่อสูบฉีดไปยังระบบต่าง ๆ ของร่างกาย (20) โดยลิ้นหัวใจมีการเปิด-ปิดประมาณ 100,000 ครั้งต่อวัน หรือ 40 ล้านครั้งต่อปี หรือมากกว่า 3 พันล้านครั้งภายใน 75 ปี (21)

ลิ้นหัวใจ มีลักษณะเป็นแผ่นแบน ๆ ที่ประกอบด้วยเส้นใยคอลลาเจน โครงสร้างของลิ้นหัวใจประกอบด้วยเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix; ECM), valvular interstitial cells (VICs) และเซลล์ผนังหลอดเลือด (endothelial cell) โดยเมทริกซ์นอกเซลล์มีองค์ประกอบหลัก คือ คอลลาเจน

โปรติโอไกลแคน (proteoglycan) และอีลาสติน (elastin) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานและความทนทานของลิ้นหัวใจ ซึ่งลิ้นหัวใจทำหน้าที่คล้ายประตูในการเปิด - ปิดให้เลือดไหลผ่านเข้า - ออกหัวใจแต่ละห้อง มีจำนวน 4 ลิ้น ได้แก่ ลิ้นหัวใจไตรคัสปิด (tricuspid valve; TV) อยู่ในหัวใจซีกขวากันระหว่างหัวใจห้องบนขวา (right atrium; RA) กับหัวใจห้องล่างขวา (right ventricle; RV) ลิ้นหัวใจพัลโมนารี (pulmonary valve; PV) อยู่ในหัวใจซีกขวากันระหว่างหัวใจห้องล่างขวากับหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary artery) ลิ้นหัวใจไมตรัล (mitral valve; MV) อยู่ในหัวใจซีกซ้ายกันระหว่างหัวใจห้องบนซ้าย (left atrium; LA) กับหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle; LV) และลิ้นหัวใจเอออร์ติก (aortic valve; AV) อยู่ในหัวใจซีกซ้ายกันระหว่างหัวใจห้องล่างซ้ายกับหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) (22-27)

หัวใจมี 4 ห้อง ได้แก่ หัวใจห้องบนขวา ทำหน้าที่รับเลือดจากร่างกาย ไหลผ่านลิ้นหัวใจไตรคัสปิดไปยังหัวใจห้องล่างขวา ซึ่งทำหน้าที่สูบฉีดเลือดผ่านลิ้นหัวใจพัลโมนารีและหลอดเลือดแดงปอดออกไปยังปอดเพื่อรับออกซิเจน เลือดที่ได้รับการพอกจากปอดจะไหลเข้าสู่หัวใจห้องบนซ้าย ผ่านลิ้นหัวใจไมตรัลไปยังหัวใจห้องล่างซ้าย ซึ่งทำหน้าที่สูบฉีดเลือดผ่านลิ้นหัวใจเอออร์ติกและหลอดเลือดเอออร์ติกออกไปทั่วร่างกาย ดังนั้น ลิ้นหัวใจจะมีหน้าที่เปิดและปิดเพื่อช่วยควบคุมให้เลือดไหลเวียนเข้าสู่หัวใจและไหลออกไปทั่วร่างกายในทิศทางที่ถูกต้อง โดยเมื่อหัวใจห้องบนขวาและห้องบนซ้ายหดตัวทำให้เลือดไหลเข้าสู่หัวใจ ส่งผลให้ลิ้นหัวใจไตรคัสปิดและลิ้นหัวใจไมตรัลเปิดออก เลือดจะถูกสูบฉีดไปยังหัวใจห้องล่างขวาและห้องล่างซ้าย เมื่อหัวใจห้องล่างขวาและห้องล่างซ้ายหดตัว ทำให้ลิ้นหัวใจไตรคัสปิดและลิ้นหัวใจไมตรัลปิดลง เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับของเลือด และในขณะเดียวกัน ลิ้นหัวใจพัลโมนารีและลิ้นหัวใจเอออร์ติกเปิดออก เพื่อให้เลือดสูบฉีดออกไปยังปอดและหัวใจ และเมื่อหัวใจห้องล่างขวาและหัวใจห้องล่างซ้ายคลายตัว ส่งผลให้ลิ้นหัวใจพัลโมนารีและลิ้นหัวใจเอออร์ติกปิดลง เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับของเลือดเข้าสู่หัวใจ และในขณะเดียวกัน ลิ้นหัวใจไตรคัสปิดและลิ้นหัวใจไมตรัลจะเปิดออก เพื่อให้เลือดไหลไปสู่หัวใจห้องล่างอีกครั้งหนึ่ง (20, 28, 29)

โดยปกติ ลิ้นหัวใจจะมีความยืดหยุ่น สามารถเปิดออกได้อย่างเต็มที่เพื่อให้เลือดสามารถไหลผ่านได้ดี และควรปิดได้สนิทเพื่อไม่ให้เลือดมีการไหลย้อนกลับ (23) เมื่อลิ้นหัวใจไม่สามารถเปิดและปิดได้ตามปกติ จะส่งผลเสียต่อหัวใจ อาจทำให้หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดให้เพียงพอทั่วทั้งร่างกาย ซึ่งความผิดปกติของลิ้นหัวใจเป็นหนึ่งในสาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) (28)

## 1.2 ความผิดปกติของลิ้นหัวใจ

ความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ได้แก่ ลิ้นหัวใจตีบ (stenosis) ลิ้นหัวใจรั่ว (regurgitation) ลิ้นหัวใจหย่อนหรือโป่งพอง (prolapse) และลิ้นหัวใจฝ่อ ไม่เจริญ (atresia)



1. ลิ้นหัวใจตีบ คือ การที่ลิ้นหัวใจเปิดได้แคบลง ทำให้การไหลของเลือดออกจากหัวใจห้องบน และหัวใจห้องล่างลดลง หัวใจจึงต้องสูบฉีดเลือดด้วยแรงที่มากขึ้น เพื่อให้เลือดเคลื่อนที่ผ่านลิ้นหัวใจที่แคบได้
2. ลิ้นหัวใจรั่ว คือ การที่ลิ้นหัวใจไม่สามารถปิดได้สนิท ทำให้ขณะที่เลือดไหลไปข้างหน้า จะมีเลือดบางส่วนไหลย้อนกลับผ่านลิ้นหัวใจ ซึ่งส่งผลให้มีปริมาตรเลือดภายในหัวใจมากเกินไป โดยในกรณีของลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจไตรคัสปิด จะส่งผลให้เลือดไหลจากหัวใจห้องล่างกลับไปสู่หัวใจห้องบน และในกรณีของลิ้นหัวใจเอออร์ติกและลิ้นหัวใจพัลโมนารี จะส่งผลให้เลือดไหลย้อนกลับเข้าสู่หัวใจห้องล่าง
3. ลิ้นหัวใจหย่อนหรือโป่งพอง
4. ลิ้นหัวใจฝ่อ ไม่เจริญ

ความผิดปกติของลิ้นหัวใจอาจเกิดขึ้นได้พร้อม ๆ กัน เช่น การเกิดลิ้นหัวใจรั่วในขณะเดียวกันกับการเกิดลิ้นหัวใจตีบ เป็นต้น อีกทั้งยังสามารถเกิดความผิดปกติขึ้นกับลิ้นหัวใจมากกว่า 1 จุด ในเวลาเดียวกัน (23, 25, 28, 30)

สาเหตุความผิดปกติของลิ้นหัวใจ ได้แก่

1. ความผิดปกติของลิ้นหัวใจแต่กำเนิด
2. ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่
  - อายุ โดยอายุที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของลิ้นหัวใจ
  - ประวัติครอบครัว
  - พฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น การไม่ออกกำลังกาย การรับประทานอาหารที่ไม่ดีต่อสุขภาพ การสูบบุหรี่ และภาวะอ้วน เป็นต้น
  - อุปกรณ์การแพทย์ ได้แก่ เครื่องกระตุ้นหัวใจด้วยไฟฟ้า (defibrator) และเครื่องกระตุ้นการเต้นของหัวใจ (pacemaker)
  - รังสีรักษา
  - เพศ โดยในทุกช่วงอายุพบความผิดปกติของลิ้นหัวใจในเพศชายมากกว่าในเพศหญิง
  - ภาวะอื่นๆ เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคภูมิคุ้มกันตนเอง และอาการเกี่ยวกับหัวใจอื่น ๆ เป็นต้น
  - การได้รับยาบางชนิด เช่น ยาในกลุ่มอนุพันธ์ ergot และยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เป็นต้น (12, 30-32)

เมื่อลิ้นหัวใจมีความผิดปกติ ส่วนใหญ่อาการแรกที่พบ คือ เสียงหัวใจผิดปกติ (murmur) อาการที่พบบ่อยของโรคลิ้นหัวใจ ได้แก่ เจ็บหน้าอก ใจสั่นเนื่องจากหัวใจเต้นผิดปกติ อ่อนเพลีย

เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำหรือสูงซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดความผิดปกติของลิ้นหัวใจ หายใจลำบาก ขาบวม และปวดท้องเนื่องจากตับโต (ในผู้ที่มีลิ้นหัวใจไตรคัสปิดผิดปกติ) ซึ่งหากลิ้นหัวใจไม่สามารถเปิด - ปิดได้อย่างเหมาะสม จะส่งผลให้หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ซึ่งความผิดปกติของลิ้นหัวใจเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดหัวใจล้มเหลว ลิ้นหัวใจที่พบความผิดปกติได้บ่อย ได้แก่ ลิ้นหัวใจไมตรัล และลิ้นหัวใจเอออร์ติก (25, 28, 30)

### 1.3 ภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว

การรั่วของลิ้นหัวใจ ส่งผลให้หัวใจทำงานหนักขึ้นเพื่อที่จะสูบฉีดเลือดให้ได้ในปริมาณที่เท่าเดิม อาจเกิดขึ้นอย่างฉับพลันหรือค่อย ๆ เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ และในการรักษาอาจทำได้โดยการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ซึ่งจะขึ้นกับความรุนแรงที่เกิดขึ้น (33)

#### 1.3.1 การรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัล

ลิ้นหัวใจไมตรัล หรือลิ้นหัวใจไบคัสปิด (bicuspid valve) ประกอบด้วยแผ่นลิ้นหัวใจ 2 แผ่น (leaflet) โดยแผ่นด้านหน้า (anterior leaflet) จะมีขนาดใหญ่กว่าแผ่นด้านหลัง (posterior leaflet) แยกหัวใจห้องบนซ้ายออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย มีหน้าที่เปิดเพื่อให้เลือดไหลออกจากหัวใจห้องบนซ้ายไปสู่หัวใจห้องล่างซ้ายในทิศทางที่ถูกต้อง และปิดเพื่อป้องกันการไหลกลับของเลือดจากหัวใจห้องล่างซ้ายไปสู่หัวใจห้องบนซ้าย ความผิดปกติที่สามารถพบได้ ได้แก่ ลิ้นหัวใจไมตรัลหย่อนหรือโป่งพอง ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว และลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ (23, 34, 35)

เส้นใยคอลลาเจน เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของโครงสร้างต่าง ๆ ในลิ้นหัวใจไมตรัล ได้แก่ แผ่นลิ้นหัวใจไมตรัล chordae tendineae และกล้ามเนื้อ papillary ดังนั้น หากเกิดความผิดปกติของเส้นใยคอลลาเจนในเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ของโครงสร้างเหล่านี้ จะส่งผลให้ลิ้นหัวใจไมตรัลทำงานผิดปกติได้ (36)

การรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัล ทำให้ขณะที่หัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวจะมีเลือดบางส่วนไหลไปในทิศทางที่ไม่ถูกต้อง โดยเลือดบางส่วนไหลจากหัวใจห้องล่างผ่านลิ้นหัวใจเอออร์ติกได้ตามปกติ และมีเลือดบางส่วนไหลย้อนกลับเข้าไปในหัวใจห้องบนผ่านลิ้นหัวใจไมตรัลที่ปิดไม่สนิท ซึ่งส่งผลให้ปริมาตรและความดันเลือดในหัวใจห้องบนซ้าย (left atrium pressure; LAP) เพิ่มขึ้น ทำให้หัวใจห้องบนซ้ายจะค่อย ๆ มีขนาดใหญ่ขึ้น (29, 30, 33, 34)

เมื่อลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว ผู้ป่วยส่วนมากจะอยู่ในภาวะเรื้อรัง เนื่องจากลิ้นหัวใจจะมีการเปลี่ยนแปลงแบบค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยจะมีอาการเวียนศีรษะ หายใจลำบาก ไอ เหนื่อยล้า เจ็บหน้าอก และบวมบริเวณเท้าและข้อเท้า หากไม่ได้รับการรักษา อาจนำไปสู่ภาวะหัวใจห้องบน

สั้นพลิ้ว (atrial fibrillation) หัวใจผู้ป่วยจะมีการเต้นเร็วผิดปกติ เกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) และภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งหัวใจจะไม่สามารถสูบฉีดเลือดได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย นอกจากนี้ ประสิทธิภาพในการสูบฉีดเลือดที่ลดลงของหัวใจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือด นำไปสู่การเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ (29, 34, 37)

ในแต่ละปี ประเทศสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยประมาณ 40,000 ราย ต้องเข้ารับการผ่าตัดซ่อมแซมหรือผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจไมตรัลเนื่องจากการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว (24) อย่างไรก็ตาม เมื่อพบลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว ผู้ป่วยอาจไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาหากไม่แสดงอาการ แต่หากมีการแสดงอาการ แพทย์จะพิจารณาให้ยาตามอาการ เช่น ยาขับปัสสาวะ (diuretics) เพื่อลดอาการหายใจลำบาก ยารักษาภาวะหัวใจห้องบนสั้นพลิ้ว หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น หรือพิจารณาให้เข้ารับการผ่าตัด โดยมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

- การรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัลแบบเฉียบพลัน
- การรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัลที่ไม่แสดงอาการ พบร่วมกับการเสื่อมของหัวใจห้องล่างซ้าย
- การรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัลที่ไม่แสดงอาการ พบร่วมกับหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิดหัวใจห้องบนสั้นพลิ้ว
- การรั่วของลิ้นหัวใจไมตรัลที่ไม่แสดงอาการ พบร่วมกับภาวะความดันในปอดสูง ซึ่งมีความดันในหลอดเลือดแดงปอดในขณะพัก สูงกว่า 50 มิลลิเมตรปรอท และในขณะที่ออกกำลังกายมีความดันในหลอดเลือดแดงปอดสูงกว่า 60 มิลลิเมตรปรอท (29, 34, 37)

การผ่าตัดลิ้นหัวใจไมตรัล แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

- การผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจไมตรัล อาจทำโดยการผ่าตัดหัวใจแบบเปิด (open heart surgery) เป็นการผ่าตัดให้ลิ้นหัวใจอยู่ในตำแหน่งที่เข้าใกล้กันมากขึ้น ซึ่งจะช่วยลดการไหลย้อนกลับของเลือดผ่านลิ้นหัวใจ โดยในการผ่าตัดจะต้องใช้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย (general anesthesia) หรืออาจทำโดยการผ่าตัดผ่านกล้อง (keyhole surgery) โดยใช้คลิปขนาดเล็กติดบนลิ้นหัวใจไมตรัล เพื่อช่วยในการปิดของลิ้นหัวใจไมตรัล
- การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจไมตรัล ใช้ในกรณีที่ไม่สามารถซ่อมแซมลิ้นหัวใจได้ เป็นการผ่าตัดเพื่อเปลี่ยนลิ้นหัวใจ โดยใช้ลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ (mechanical valve) หรือลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ (bioprosthetic valve) ซึ่งในการผ่าตัดจะต้องใช้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย เพื่อให้ผู้ป่วยหมดสติ และภายหลังการผ่าตัดผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดระยะยาว หรือต้องได้รับยาตลอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ (34)



### 1.3.2 การรั่วของลิ้นหัวใจเอออร์ติก

ลิ้นหัวใจเอออร์ติก มีขนาดเล็กกว่าลิ้นหัวใจไมตรัล ประกอบด้วยแผ่นลิ้นหัวใจ 3 แผ่น ตั้งชื่อตามความเกี่ยวข้องกับหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery) คือ left coronary cusp (LCC), right coronary cusp (RCC) และ non-coronary cusp (NCC) ซึ่งแผ่นลิ้นหัวใจดังกล่าวมีโครงสร้างเป็นคอลลาเจน แยกหัวใจห้องล่างซ้ายออกจากหลอดเลือดแดงใหญ่ มีหน้าที่เปิดเพื่อให้เลือดจากหัวใจห้องล่างซ้ายไหลออกจากหัวใจผ่านหลอดเลือดแดงใหญ่ไปสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย และปิดเพื่อป้องกันการไหลของเลือดจากหลอดเลือดแดงใหญ่ กลับเข้าสู่หัวใจห้องล่างซ้าย ความผิดปกติที่สามารถพบได้ ได้แก่ ลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว และลิ้นหัวใจเอออร์ติกตีบ (23, 38-40)

การรั่วของลิ้นหัวใจเอออร์ติก ทำให้มีเลือดไหลไปในทิศทางที่ไม่ถูกต้อง เลือดที่มีปริมาณออกซิเจนมากบางส่วนจะไหลผ่านหลอดเลือดแดงใหญ่ไปตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ตามปกติ และมีเลือดบางส่วนไหลย้อนกลับจากหลอดเลือดแดงใหญ่เข้าไปยังหัวใจห้องล่างซ้ายผ่านลิ้นหัวใจเอออร์ติกที่ผิดปกติในขณะที่หัวใจห้องล่างซ้ายคลายตัว จากการศึกษาพบว่า การมีรั่วของลิ้นหัวใจเอออร์ติกเพียง 0.5 ตารางเซนติเมตร ส่งผลให้เลือดไหลย้อนกลับเข้าสู่หัวใจห้องล่างซ้ายสูงถึงร้อยละ 50 ของปริมาณเลือดที่ไหลออกจากหัวใจทั้งหมด และหัวใจห้องล่างซ้ายจะมีการขยายขนาดใหญ่ขึ้นเรื่อย ๆ (29, 33, 41)

ในผู้ที่มีภาวะลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วไม่รุนแรง อาจไม่มีการแสดงอาการ รวมถึงในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้นหัวใจรั่วเรื้อรังขั้นรุนแรง หัวใจห้องล่างซ้ายอาจยังทำงานได้ตามปกติและไม่มีการแสดงอาการใด ๆ เนื่องจากร่างกายมีกลไกปรับตัวต่อความผิดปกติของลิ้นหัวใจที่เกิดขึ้น ซึ่งสามารถใช้ระยะเวลาหลายปี จึงจะพบอาการใจสั่น เจ็บหน้าอก อ่อนเพลีย หายใจลำบาก และอาการอื่น ๆ เช่น หายใจลำบาก ขณะนอนราบ อ่อนแรง เป็นลม และบวมบริเวณเท้าและข้อเท้า เป็นต้น หัวใจจะทำงานหนักขึ้นเพื่อปรับตัวชดเชยต่อการรั่วของลิ้นหัวใจเอออร์ติก ในผู้ที่มีอาการลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วอย่างรุนแรง ปริมาตรของเลือดที่ไหลย้อนกลับอาจเท่ากับหรือมากกว่าปริมาตรเลือดที่ไหลในทิศทางปกติ ทำให้ปริมาตรเลือดและความดันในหัวใจห้องล่างซ้ายมากขึ้น และปริมาณเลือดที่ถูกสูบฉีดออกจากหัวใจต่อการบีบตัวหนึ่งครั้ง (stroke volume) ลดลง ซึ่งนำไปสู่การเกิดภาวะน้ำท่วมปอด (pulmonary oedema) ความดันโลหิตต่ำ (hypotension) และภาวะช็อกจากเหตุหัวใจ (cardiogenic shock) ในที่สุดหัวใจอาจไม่สามารถสูบฉีดเลือดได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ทำให้เกิดหัวใจล้มเหลว และเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้น การทราบสาเหตุของการเกิดลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว จะเป็นประโยชน์ในการดูแลและให้การรักษาผู้ป่วยได้อย่างทันท่วงที (41-43)

ลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว จะพบมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น โดยจะพบสูงสุดในช่วงอายุ 40 - 60 ปี และพบได้ในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง (42) ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิด การเสื่อมสภาพตามอายุ ความดันโลหิตสูง ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ การบาดเจ็บที่ไม่ได้รับการรักษา หรือเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ สามารถทำการรักษาโดยใช้ยาลดการเกิดลิ่มเลือด ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และการรักษาโดยการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (33, 41) อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วสามารถทำได้ยาก และมีโอกาสสำเร็จน้อยกว่าการผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจไมตรัล และพบว่า หลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัดซ่อมแซมลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วภายใน 5 ปี จะมีโอกาสต้องเข้ารับการรักษาซ้ำสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้เข้ารับการรักษาด้วยการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว (29)

## 2. ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

### 2.1 ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มที่มีปริมาณการใช้จำนวนมาก ทั้งในระดับโรงพยาบาลและคลินิกผู้ป่วยนอก ในทวีปอเมริกาเหนือ ยากลุ่มนี้จัดเป็นหนึ่งในกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ถูกสั่งใช้สูงที่สุด โดยในประเทศสหรัฐอเมริกา มีการสั่งใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนคิดเป็นร้อยละ 24 ของการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะทั้งหมด และมีการสั่งจ่ายยากลุ่มนี้ให้แก่ผู้ป่วยนอกคิดเป็นมูลค่า 30 ล้านดอลลาร์ต่อปี (5, 8, 18)

เนื่องจากความสามารถในการกระจายสู่เนื้อเยื่อได้ดีและมีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง ส่งผลให้มีการใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่หลากหลาย เช่น โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ โรคต่อมลูกหมากอักเสบ โรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ โรคติดเชื้อทางเดินอาหาร โรคติดเชื้อทางเดินหายใจ โรคติดเชื้อที่ผิวหนัง โรคติดเชื้อของกระดูก ข้อ และเนื้อเยื่ออ่อน เป็นต้น และยังมีการใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่วินิจฉัยจากอาการแสดงของผู้ป่วยโดยไม่ทราบถึงชนิดเชื้อที่เป็นสาเหตุในการเกิดโรค (empiric therapy) (5, 44-46)

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน คือ ยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอ โดยการจับกับเอนไซม์ 2 ชนิด ของแบคทีเรีย ได้แก่ เอนไซม์ดีเอ็นเอไจเรส และเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส IV ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนรุ่นแรกจะออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบ และยาในรุ่นใหม่ ๆ ได้มีการพัฒนาให้มีความสามารถในการออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจน ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ครอบคลุมเชื้อ *Staphylococcus* ทั้งที่สามารถสร้างและไม่สามารถสร้างเอนไซม์เพนิซิลลิเนส (penicillinase) เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เชื้อ *Streptococcus viridans* เชื้อ *Enterococcus faecalis* เชื้อ *Listeria monocytogenes*

และเชื้อสกุล *Nocardia* และสามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบครอบคลุมเชื้อ *Neisseria meningitidis* เชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* เชื้อ *Haemophilus influenza* เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* เชื้อสกุล *Enterobacteriaceae* และเชื้อสกุล *Vibrio* (5, 46)

กลุ่มยาฟลูออโรควิโนโลนเกิดจากการเพิ่มอนุมูลฟลูออไรด์ เข้าไปในโมเลกุลของควิโนโลน ในกรटनाลิดิซิก จึงจัดเป็นยารุ่นที่ 2 – 4 ของกลุ่มยาควิโนโลน ดังนี้

- รุ่นที่ 1 ได้แก่ ยากรटनाลิดิซิก (nalidixic acid) และยาซิน็อกซาซิน (cinoxacin)
- รุ่นที่ 2 ได้แก่ ยานอร์ฟลอกซาซิน ยาอีโนกซาซิน (enoxacin) ยาซิโพรฟลอกซาซิน ยาโลมีฟลอกซาซิน (lomefloxacin) และยาโอฟลอกซาซิน
- รุ่นที่ 3 ได้แก่ ยาสิโวฟลอกซาซิน ยาทีมาฟลอกซาซิน (temafloxacin) ยาสปาร์ฟลอกซาซิน (sparfloxacin) ยาเกรพพาฟลอกซาซิน (grepafloxacin)
- รุ่นที่ 4 ได้แก่ ยาโทรวาฟลอกซาซิน ยาม็อกซิฟลอกซาซิน และยากาติฟลอกซาซิน (2, 46)

ยาในกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันตามขอบเขตการออกฤทธิ์ ซึ่งยากกลุ่มที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบ เช่น ยานอร์ฟลอกซาซิน ยาซิโพรฟลอกซาซิน ยาโอฟลอกซาซิน และยาโลมีฟลอกซาซิน เป็นต้น และยากกลุ่มที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง เช่น ยาสิโวฟลอกซาซิน ยาเกรพพาฟลอกซาซิน ยาโทรวาฟลอกซาซิน ยาม็อกซิฟลอกซาซิน และยากาติฟลอกซาซิน เป็นต้น (5)

## 2.2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการได้รับยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดท้อง และระคายเคืองกระเพาะอาหาร เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ปวดและเวียนศีรษะ นอนไม่หลับ เหนื่อยล้า วิดกกังวล ซึมเศร้า ประสาทหลอน เกิดความคิดฆ่าตัวตาย และชัก เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและระบบประสาทส่วนปลาย เช่น เอ็นอักเสบและฉีกขาด การปวดกล้ามเนื้อและข้อ และมีผลต่อเส้นประสาท เป็นต้น ซึ่งส่วนใหญ่อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจะอยู่ในระดับที่ไม่รุนแรงและไม่เป็นผลให้ต้องหยุดทำการรักษา (5, 46-48)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนอาจส่งผลให้ผู้ที่ได้รับยากกลุ่มนี้เกิดทุพพลภาพถาวร ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 1997 ถึงปี ค.ศ. 2015 มีรายงานการเกิดทุพพลภาพถาวรจากยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจำนวน 178 ราย คิดเป็น 1 รายต่อ 3 ล้านใบสั่งยาหรือประมาณ 10 รายต่อปี และในประเทศแคนาดา ระหว่างปี ค.ศ. 1986 ถึงปี ค.ศ. 2017 มีรายงานจำนวน 115 ราย คิดเป็น 1 รายต่อ 1 ล้านใบสั่งยา หรือประมาณ 4 รายต่อปี ดังนั้น การเกิดทุพพลภาพถาวรจากการใช้ยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (49)

นับตั้งแต่ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนได้รับอนุมัติทะเบียน ได้พบมีความเกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น การติดเชื้อคลอสตริเดียมดิฟฟิซิล (Clostridium difficile) การเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิต (fatal arrhythmia) เนื่องจาก QT prolongation การเกิดความเป็นพิษต่อตับ การเกิดกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตกสลาย-ยูรีเมีย (hemolytic uremic syndrome; HUS) และลดระดับน้ำตาลในเลือด เป็นต้น ส่งผลให้มีการถอนยาในกลุ่มนี้ออกจากตลาดหลายรายการ ได้แก่ ยาที่มาฟลอกซาซิน ยาโทรวาฟลอกซาซิน ยาเกรพพาฟลอกซาซิน และยาเกติฟลอกซาซิน (18, 47)

องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicine Agency; EMA) กระทรวงสาธารณสุขแคนาดา และคณะกรรมการการควบคุมดูแลผลิตภัณฑ์ด้านสุขภาพของออสเตรเลีย (Therapeutic Goods Administration in Australia) ได้มีการแจ้งเตือนให้เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยาฟลูออโรควิโนโลนชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ได้แก่ ยาซิพรฟลอกซาซิน ยาลิโวฟลอกซาซิน และยาม็อกซิฟลอกซาซิน (18)

มีการศึกษาเชิงสังเกตและการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานจำนวนมากที่รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับคอลลาเจน ได้แก่ เส้นเอ็นและเอ็นร้อยหวายฉีกขาด หลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองและฉีกขาด จอประสาทตาลอก และลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว (5, 17, 18, 45, 50) โดยพบว่ายากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้างคอลลาเจน ทำให้เกิดการเสื่อมสลายของคอลลาเจนและองค์ประกอบที่เป็นโครงสร้างของเมทริกซ์นอกเซลล์ โดยกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอส (matrix metalloproteinase) และกระตุ้นภาวะเครียดออกซิเจน (oxidative stress) ในเซลล์ของเส้นเอ็น (8, 51) อย่างไรก็ตาม งานวิจัยของ Yu และคณะ ในปี ค.ศ. 2020 ซึ่งทำการศึกษาในได้หวัน ในคนที่มีอายุ 0 - 18 ปี พบว่า การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับคอลลาเจนไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อเทียบระหว่างผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนและผู้ที่ไม่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (52)

ในเดือนกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2008 องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้มีคำเตือนเกี่ยวกับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน โดยการได้รับยากลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเส้นเอ็นอักเสบและเส้นเอ็นฉีกขาด (53) และจากผลการศึกษาของ Daneman และคณะ ในรัฐออนแทรีโอ ประเทศแคนาดา ในปี ค.ศ. 2015 พบว่า ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีความสัมพันธ์กับการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด (17) ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Yu และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ที่พบว่าการใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเส้นเอ็นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (54) แต่ในการศึกษาของ Biak และคณะในปี ค.ศ. 2020

ซึ่งทำการศึกษาในผู้สูงอายุที่มีอายุ 65 ปี ขึ้นไป ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า เมื่อพิจารณาที่ยา ฟลูออโรควิโนโลนในฐานะกลุ่มยา ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยากลุ่มนี้กับการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด และเมื่อพิจารณาที่ยาซิโพรฟลอกซาซินและยาม็อกซิฟลอกซาซิน ก็ไม่พบความเสี่ยงในการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด แต่พบว่ายาอีโวฟลอกซาซินเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (55)

การเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองและหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ ในปี ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้มีคำเตือนเกี่ยวกับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน โดยการได้รับยากลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในผู้ป่วยบางกลุ่ม ได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีประวัติหลอดเลือดแดงใหญ่หรือหลอดเลือดอื่น ๆ อุดตัน ผู้ที่มีความดันโลหิตสูง หรือผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด (16, 56) และจากการศึกษาของ Chen และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในไต้หวัน ในปี ค.ศ. 2021 และการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Ribeiro และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 พบว่าการใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองและฉีกขาดเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยากลุ่มนี้ และผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ได้แก่ ยาอะม็อกซิซิลลิน และยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม (beta-lactam antibiotic) (57, 58) ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาของ Singh และ Nautiyal ในปี ค.ศ. 2017 ที่พบว่า การได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองและหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 60 วัน นับจาก index date (current use) (45) นอกจากนี้การศึกษาในประเทศสวีเดน ระหว่างเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 2006 ถึงเดือนธันวาคม ค.ศ. 2013 และการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Rawla และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ซึ่งศึกษาการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองและฉีกขาดภายใน 60 วัน ภายหลังจากได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน พบว่า การได้รับยากลุ่มนี้สัมพันธ์ในเชิงบวกกับการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองและฉีกขาด โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือ เพศชาย อายุมากกว่า 60 ปี การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง ประวัติครอบครัว และระยะเวลาที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ซึ่งมีรายงานว่า เมื่อระยะเวลาในการได้รับยาเพิ่มขึ้นจาก 3 – 14 วัน เป็นมากกว่า 14 วัน ความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองและฉีกขาดจะเพิ่มขึ้นด้วย (8, 57, 59)

เมื่อพิจารณาถึงการเกิดจอประสาทตาลอก จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Chui และคณะ ในปี ค.ศ. 2014 พบว่า การได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ไม่สัมพันธ์กับการเกิดจอประสาทตาลอก ซึ่งสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและ



วิเคราะห์ห่อภิมาณของ Alves และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 (60, 61) นอกจากนี้ การศึกษาในรัฐมินนิโซตา ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2014 พบว่า การรับประทานยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดจอประสาทตาลอกชนิดที่มีรูฉีกขาดของจอประสาทตา (rhegmatogenous retinal detachment) (62) ในขณะที่การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Yu และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 แสดงว่ายากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีความสัมพันธ์กับการเกิดจอประสาทตาลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาในผู้ที่ได้รับยาภายใน 1 - 30 วัน (current use) และผู้ที่ได้รับยาภายใน 31 - 365 วัน (past use) (54) ซึ่งให้ผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของ Etminan และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ที่ทำการศึกษาในรัฐบริติช-โคลัมเบีย ประเทศแคนาดา พบว่า ในผู้ที่ได้รับยาฟลูออโรควิโนโลนชนิดรับประทานจะมีความเสี่ยงในการเกิดจอประสาทตาลอกสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาชนิดนี้ (6)

จากข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนและการเกิดลึนหัวใจไมตรัลและลึนหัวใจเอออร์ติกรั่วของ Etminan และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ซึ่งทำการศึกษาข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ในผู้ที่ได้รับยาชนิดนี้ภายใน 30 วัน (current use) จะมีความเสี่ยงในการเกิดลึนหัวใจไมตรัลและลึนหัวใจเอออร์ติกรั่ว สูงกว่าผู้ที่ได้รับยาชนิดนี้ภายใน 31 - 60 วัน (recent use) (12) อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Strange และคณะ ในปี ค.ศ. 2021 ซึ่งทำการศึกษาข้อมูลในประเทศเดนมาร์ค พบว่า ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดลึนหัวใจไมตรัลและลึนหัวใจเอออร์ติกรั่ว (19)

### 3. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis)

#### 3.1 ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีขั้นตอนหลัก 6 ขั้นตอน ดังนี้

##### 3.1.1 การตั้งคำถามงานวิจัย

การทบทวนวรรณกรรมได้อย่างครอบคลุมครบถ้วนและได้ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณที่มีคุณภาพเกิดจากการกำหนดคำถามงานวิจัยที่ดี ควรมีการระบุวัตถุประสงค์ที่ชัดเจน เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัยเข้ามาในการศึกษา โดยจะต้องมีการระบุอย่างชัดเจนว่า กลุ่มตัวอย่างที่สนใจศึกษาคือประชากรกลุ่มใด (Population: P) สิ่งแทรกแซงที่สนใจศึกษาคืออะไร (Intervention: I) สิ่งที่ต้องการเปรียบเทียบคืออะไร (Comparator: C) การวัดผลหลักที่ต้องการศึกษาคือผลลัพธ์ใด (Outcome: O) และรูปแบบงานวิจัยที่ต้องการศึกษาเป็นชนิดใด (Study: S)

ซึ่งคำถามงานวิจัยที่มีความชัดเจน จะเป็นประโยชน์ในการกำหนดคำสำคัญในการสืบค้นข้อมูล การกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย ตลอดจนการสรุปผลงานวิจัยได้อย่างมีคุณภาพ (63-65)

### 3.1.2 การสืบค้นงานวิจัย

การสืบค้นงานวิจัยอย่างเป็นระบบ มีเป้าหมายเพื่อสืบค้นให้ได้งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ คำถามที่ต้องการศึกษาได้อย่างครบถ้วน ทำการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ เช่น PubMed, Medline, EMBASE, The Cochrane Controlled Trial Register (CCTR) และ Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) เป็นต้น โดยใช้คำสำคัญ (keyword) ร่วมกับคำเชื่อม ดังนี้

- คำเชื่อม OR เพื่อเรียกดูงานวิจัยที่มีคำสำคัญที่ใช้สืบค้นอย่างน้อย 1 คำ
- คำเชื่อม AND เพื่อเรียกดูงานวิจัยที่มีคำสำคัญที่ใช้สืบค้นทุกคำ
- คำเชื่อม NOT เพื่อเรียกดูงานวิจัยที่มีคำสำคัญคำแรก แต่ไม่มีคำสำคัญคำที่ 2 (63-66)

นอกจากนี้ อาจทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์ เช่น วิทยานิพนธ์ รายงานสืบเนื่องจากการประชุมวิชาการ ข้อมูลงานวิจัยที่อยู่ระหว่างการศึกษา หรือสอบถามจากผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้น ๆ เป็นต้น (63, 64)

### 3.1.3 การคัดเลือกงานวิจัย

การคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเข้ามาในการศึกษาเพื่อทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ควรทำการคัดเลือกโดยผู้คัดเลือก 2 คนขึ้นไป จะต้องมีการกำหนดเกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยที่ชัดเจน ซึ่งประกอบด้วย กลุ่มประชากรที่สนใจศึกษา สิ่งแทรกแซงที่สนใจศึกษา กลุ่มเปรียบเทียบที่สนใจศึกษา ผลลัพธ์ของการศึกษา รวมถึงการกำหนดชนิดของงานวิจัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งงานวิจัยประเภท randomized controlled trial (RCT) เนื่องจากได้รับการยอมรับว่าเป็นรูปแบบงานวิจัยที่เป็นมาตรฐานหลักในการประเมิน ประสิทธิภาพทางคลินิก อย่างไรก็ตาม การนำงานวิจัยเชิงสังเกตเข้ามารวมในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ อาจมีข้อมูลเชิงความปลอดภัยซึ่งพบน้อยจากรายงานของงานวิจัยประเภท randomized controlled trial และเมื่อมีการคัดเลือกงานวิจัยที่ไม่เกี่ยวข้องออก ควรระบุเหตุผลที่ชัดเจนไว้ด้วย (63, 64)

### 3.1.4 การสกัดข้อมูล

การสกัดข้อมูลจากงานวิจัยแต่ละฉบับ ควรทำโดยใช้แบบฟอร์มที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน ทำการสกัดข้อมูลโดยบุคคล 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน หากผลการสกัดข้อมูลไม่ตรงกัน จะทำการหารือกับบุคคลที่ 3 และควรมีการประเมินคุณภาพงานวิจัยควบคู่ไปกับขั้นตอนการสกัดข้อมูลด้วย (64)

### 3.1.5 การวิเคราะห์ทางสถิติ

ในขั้นตอนการวิเคราะห์ทางสถิติ ประกอบด้วย การประเมินความต่างแบบกัน (heterogeneity) การรวมผลเข้าด้วยกัน (pooled result) และการตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) (64)

#### 3.1.5.1 การประเมินความต่างแบบกัน

การประเมินความต่างแบบกัน จัดเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่ช่วยให้สามารถเลือกแบบจำลองทางสถิติที่เหมาะสมในการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน เป็นการประเมินว่างานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามานั้นสามารถรวมกันได้หรือไม่ โดยประเมินความต่างของผลของการศึกษา (treatment effect) หรือขนาดอิทธิพล (effect size) ของแต่ละงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามา ทั้งนี้ งานวิจัยที่รวมเข้ามากในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ควรเป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาเพื่อตอบคำถามงานวิจัยเดียวกันเท่านั้น (64, 67)

เครื่องมือ Cochrane chi-square (Q-test) เป็นเครื่องมือทางสถิติที่นำมาใช้ในการประเมินว่างานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามานั้น มีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยตั้งสมมติฐานว่างานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามาทั้งหมดเป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาเพื่อตอบคำถามงานวิจัยเดียวกัน และพยายามวัดขนาดอิทธิพลเดียวกัน ซึ่งสามารถแปลผลจากค่า p-value ได้ คือ ค่า p-value < 0.05 หมายถึง งานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามานั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การใช้เครื่องมือ Cochrane chi-square มีพลังในการทดสอบทางสถิติต่ำ โดยเฉพาะในกรณีที่งานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามามีจำนวนน้อย จึงกำหนดนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.10

เครื่องมือ  $I^2$  เป็นเครื่องมือทางสถิติอีกชนิดหนึ่งที่นำมาใช้ในการประเมินความต่างแบบของผลจากงานวิจัย โดยจะแสดงผลในรูปร้อยละ สามารถคำนวณได้จากค่า Q-test ตามสูตร

$$I^2 = 100\% \times (Q-df)/Q$$

โดยปกติ ค่า  $I^2$  จะมีค่าอยู่ระหว่าง 0 - 100% ซึ่งสามารถแปลผลค่า  $I^2$  ได้ดังนี้

- ร้อยละ 0 - 30 หมายถึง ความต่างแบบที่พบ อาจไม่มีความสำคัญ
- ร้อยละ 31 - 60 หมายถึง ความต่างแบบที่พบ อาจอยู่ในระดับปานกลาง
- ร้อยละ 61 - 75 หมายถึง ความต่างแบบที่พบ อาจค่อนข้างชัดเจน
- มากกว่าร้อยละ 75 หมายถึง ความต่างแบบที่พบ ปรากฏชัดเจน (มีนัยสำคัญ) (64)

#### 3.1.5.2 การรวมผลเข้าด้วยกัน

การรวมผลเข้าด้วยกันของการวิเคราะห์ห่อภิมาณนั้น จะเลือกใช้แบบจำลองทางสถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลแบบใดนั้น ขึ้นกับผลการประเมินความต่างแบบกัน ดังนี้



1. แบบจำลองแบบคงที่ (fixed effect model) ใช้ในการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน เมื่อผลการวิจัยที่คัดเลือกเข้ามานั้นไม่มีความแตกต่างกัน หรือมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีสมมติฐานว่าความแตกต่างของผลการวิจัยเกิดจากความผิดพลาดแบบสุ่มภายในงานวิจัย ดังนั้น แบบจำลองแบบคงที่ จะคำนวณความแตกต่างของค่าสถิติงานวิจัยจากความแปรปรวนภายในงานวิจัยเท่านั้น วิธีที่ใช้ในการคำนวณ ได้แก่ Inverse Variance-Weighted Method, The Mantel-Haenzel Method และ Peto Method
2. แบบจำลองแบบสุ่ม (random effect model) ใช้ในการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกันเมื่อผลการวิจัยที่คัดเลือกเข้ามานั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยบอกไม่ได้ว่า ความแตกต่างของผลการวิจัยเกิดจากสาเหตุใด ดังนั้น แบบจำลองแบบสุ่มจะคำนวณความแตกต่างของค่าสถิติงานวิจัยจากความแปรปรวนภายในงานวิจัย และความแปรปรวนระหว่างงานวิจัย วิธีที่ใช้ในการคำนวณ ได้แก่ DerSimonian and Laird Method (63, 64, 67)

### 3.1.5.3 การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์

ตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ของงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามา โดยสามารถทำได้ 2 วิธี ได้แก่

1. การทดสอบโดยใช้กราฟ เช่น funnel plot และ contour-enhanced funnel plot เป็นต้น การทดสอบโดย funnel plot คือ ซึ่งเป็นการสร้าง scatter plot ระหว่างค่าที่แสดงถึงขนาดอิทธิพล (แกน x) และขนาดของตัวอย่าง (แกน y) ซึ่งสามารถแปลผลอคติจากการตีพิมพ์จากการประเมินความสมมาตรของกราฟ funnel plot ได้ดังนี้
  - กรณีที่ไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ กราฟที่ plot ได้ จะมีความสมมาตร
  - กรณีที่มีอคติจากการตีพิมพ์ กราฟที่ plot ได้ ไม่มีความสมมาตร อย่างไรก็ตาม ความไม่สมมาตรของกราฟอาจเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากอคติจากการตีพิมพ์
2. การทดสอบทางสถิติ เช่น Begg's test, Egger's test, Harbord's modified test และ Peters' test เป็นต้น (64)

### 3.1.6 การรายงานผลการศึกษา

การรายงานผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ควรมีความครอบคลุมถึงการนำเสนอบทคัดย่อ บทนำ ระเบียบวิธีวิจัย การคัดเลือกงานวิจัย การประเมินคุณภาพงานวิจัย การวิเคราะห์ห่อภิมาณ และผลการศึกษา โดยกระบวนการคัดเลือกงานวิจัยนั้น ควรมีการนำเสนอในรูปแบบ flow diagram (64)

### 3.2 เครื่องมือในการประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงสังเกต (observational study)

การประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงสังเกต จะใช้เครื่องมือ Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) โดยจะใช้แบบประเมินที่แตกต่างกันตามประเภทของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา ดังนี้

#### 3.2.1 งานวิจัยประเภท cohort studies

ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies ซึ่งประกอบด้วยประเด็นการพิจารณา 3 ประเด็น ได้แก่ การคัดเลือก (selection) การเปรียบเทียบ (comparability) และการวัดผลลัพธ์ (outcome) ดังนี้

##### 3.2.1.1 การคัดเลือก

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ การเป็นตัวแทนของกลุ่มวิจัย (representativeness of the exposed cohort) การคัดเลือกกลุ่มที่ไม่มีปัจจัย (selection of the non-exposed cohort) การเก็บรวบรวมข้อมูล (ascertainment of exposure) และการพิสูจน์ว่าผลลัพธ์ที่สนใจไม่ได้เกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มการศึกษา (demonstration that outcome of interest was not present at start of study)

##### 3.2.1.2 การเปรียบเทียบ

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ การเปรียบเทียบกลุ่มศึกษาบนพื้นฐานของการออกแบบหรือการวิเคราะห์ (comparability of cohorts on the basis of the design or analysis)

##### 3.2.1.3 การวัดผลลัพธ์

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ การประเมินผลลัพธ์ (assessment of outcome) การติดตามนานเพียงพอ (was follow-up enough for outcomes to occur) และความเพียงพอในการติดตามผลของประชากรที่ศึกษา (adequacy of follow-up of cohorts)

โดยมีการให้คะแนนในแต่ละประเด็น ซึ่งมีการกำหนดคะแนนสูงสุดของแต่ละประเด็นไว้ได้แก่

- การคัดเลือก และการวัดผลลัพธ์ คะแนนสูงสุดที่สามารถให้ได้ในแต่ละหัวข้อย่อยที่พิจารณา เท่ากับ 1 คะแนน
- การเปรียบเทียบ คะแนนสูงสุดที่สามารถให้ได้ในแต่ละหัวข้อย่อยที่พิจารณา เท่ากับ 2 คะแนน (68, 69)

#### 3.2.2 งานวิจัยประเภท case-control studies

ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa quality assessment scale case-control studies ซึ่งประกอบด้วยประเด็นการพิจารณา 3 ประเด็น ได้แก่ การคัดเลือก (selection) การเปรียบเทียบ (comparability) และปัจจัยต้นเหตุ (exposer) ดังนี้

### 3.2.2.1 การคัดเลือก

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ กลุ่มที่สนใจศึกษามีจำนวนเพียงพอหรือไม่ (is the case definition adequate?) กลุ่มที่สนใจศึกษาเป็นตัวแทนที่ดีหรือไม่ (representativeness of the cases) การคัดเลือกกลุ่มควบคุม (selection of controls) และนิยามของกลุ่มควบคุม (definition of controls)

### 3.2.2.2 การเปรียบเทียบ

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ การเปรียบเทียบกลุ่มที่สนใจศึกษากับกลุ่มควบคุมภายใต้การวิเคราะห์ (comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis)

### 3.2.2.3 ปัจจัยต้นเหตุ

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ การสืบหาปัจจัยต้นเหตุ (ascertainment of exposure) การสืบหาปัจจัยต้นเหตุของกลุ่มที่สนใจศึกษาและกลุ่มควบคุมใช้วิธีเดียวกัน (same method of ascertainment for cases and controls) และอัตราการไม่ตอบกลับ (non-response rate)

โดยมีการให้คะแนนในแต่ละประเด็น ซึ่งมีการกำหนดคะแนนสูงสุดของแต่ละประเด็นไว้ ดังนี้

- การคัดเลือก และปัจจัยต้นเหตุ คะแนนสูงสุดที่สามารถให้ได้ในแต่ละหัวข้อย่อยที่พิจารณา เท่ากับ 1 คะแนน
- การเปรียบเทียบ คะแนนสูงสุดที่สามารถให้ได้ในแต่ละหัวข้อย่อยที่พิจารณา เท่ากับ 2 คะแนน (68, 69)

## 3.3 งานวิจัยประเภท cross sectional studies

ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa quality assessment scale adapted for cross-sectional studies ซึ่งประกอบด้วยประเด็นการพิจารณา 3 ประเด็น ได้แก่ การคัดเลือก (selection) การเปรียบเทียบ (comparability) และการวัดผลลัพธ์ (outcome) ดังนี้

### 3.3.1 การคัดเลือก

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ การเป็นตัวแทนของกลุ่มตัวอย่าง (representativeness of the sample) ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (sample size) การที่ไม่ใช่ผู้ตอบแบบสอบถาม (non-respondents) และการค้นหาปัจจัยสัมผัส (ปัจจัยเสี่ยง) ((ascertainment of the exposure (risk factor)

### 3.3.2 การเปรียบเทียบ

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันเมื่อทำการเปรียบเทียบ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับรูปแบบการศึกษาหรือการวิเคราะห์ปัจจัยที่เป็นตัวกวนถูควบคุม (the subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis confounding factors are controlled)

### 3.3.3 การวัดผลลัพธ์

หัวข้อที่พิจารณา ได้แก่ การประเมินผลลัพธ์ (assessment of the outcome) และการทดสอบทางสถิติ (statistical test)

โดยมีการให้คะแนนในแต่ละประเด็น ซึ่งมีการกำหนดคะแนนสูงสุดของแต่ละประเด็นไว้ดังนี้

- การคัดเลือก คะแนนสูงสุดที่สามารถให้ได้ในแต่ละหัวข้อย่อยที่พิจารณา เท่ากับ 5 คะแนน
- การเปรียบเทียบ คะแนนสูงสุดที่สามารถให้ได้ในแต่ละหัวข้อย่อยที่พิจารณา เท่ากับ 2 คะแนน
- การวัดผลลัพธ์ คะแนนสูงสุดที่สามารถให้ได้ในแต่ละหัวข้อย่อยที่พิจารณา เท่ากับ 3 คะแนน (68, 69)

สำหรับ Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) นั้น ไม่ได้มีการกำหนดค่าในการตัดสินคุณภาพของงานวิจัยว่ามีคุณภาพที่สูงหรือต่ำ (70)

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิमान

#### การสืบค้นและแหล่งข้อมูล

สืบค้นงานวิจัยในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จากต่างประเทศ จำนวน 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed Central (PMC), ScienceDirect, Scopus และ Cochrane และสืบค้นในฐานข้อมูลงานวิจัยในประเทศไทย จำนวน 3 ฐานข้อมูล ได้แก่ Thai-Journal Citation Index (TCI), ThaiLis และ Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP) รวมถึงสืบค้นวิทยานิพนธ์ที่เกี่ยวข้องกับผลของยาฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว จากฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์มหาวิทยาลัยศิลปากร และจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ กำหนดคำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้น (keyword) โดยอาศัย MeSH term (Medical Subject Headings) ได้แก่ “fluoroquinolones” “\*oxacin” “aortic regurgitation” “mitral regurgitation” “aortic valve insufficiency” “mitral valve insufficiency” และ “heart and safety” ร่วมกับคำสำคัญอื่น ๆ ในการสืบค้น และใช้คำสั่งเชื่อม AND/OR เพื่อรวมผลลัพธ์ของการสืบค้นเข้าด้วยกัน

#### การคัดเลือกงานวิจัย

อาศัย PICOS framework (71) เป็นแนวทางในการคัดเลือกงานวิจัย ดังนี้

- P (Participants) คือ ผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ
- I (Interventions) คือ การให้ยากุ่มฟลูออโรควิโนโลน
- C (Comparisons) คือ เปรียบเทียบระหว่างการให้การรักษาโดยได้รับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลน และการรักษาโดยได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่น
- O (Outcomes) คือ การเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว โดยต้องเป็นความผิดปกติของการทำงานของลิ้นหัวใจแท้ ซึ่งส่งผลให้ลิ้นหัวใจปิดไม่สนิท ทำให้เลือดบางส่วนรั่วและไหลย้อนกลับ

- S (Study design) คือ งานวิจัยประเภท randomized controlled trial (RCT), cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies หรือ grey literature

ทำการคัดกรองชื่อเรื่อง บทความย่อ และบทความฉบับเต็มตามเกณฑ์การคัดเลือกที่กำหนดไว้ โดยผู้คัดเลือกบทความ 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน คือ นางสาวญาติวีร์ ศรีเดช และเภสัชกรรองศาสตราจารย์ วิวัฒน์ ถาวรวัฒนยงค์ หากผลการคัดเลือกไม่ตรงกัน จะทำการหารือกับผู้ร่วมคัดเลือกคนที่ 3 เพื่อหาข้อสรุปร่วมกัน (รายละเอียดตามตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย

	เกณฑ์การคัดเลือกเข้า	เกณฑ์การคัดออก
กลุ่มตัวอย่าง	กลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะ	กลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ
สิ่งแทรกแซง	มีการศึกษาการให้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน	ไม่ได้มีการศึกษาการให้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน
กลุ่มเปรียบเทียบ	เปรียบเทียบระหว่างยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนและยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่น	- ไม่ได้มีการเปรียบเทียบระหว่างยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนและยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่น หรือ - เปรียบเทียบระหว่างยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนด้วยกัน
ผลลัพธ์	ศึกษาการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรัสและคลื่นหัวใจเออร์ติกรั่ว โดยต้องเป็นความผิดปกติของการทำงานของคลื่นหัวใจแท้	- ไม่ได้ศึกษาการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรัสและคลื่นหัวใจเออร์ติกรั่ว - ศึกษาการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรัสและคลื่นหัวใจเออร์ติกรั่ว โดยไม่ได้เป็นความผิดปกติของการทำงานของคลื่นหัวใจแท้
ชนิดของงานวิจัย	เป็นการศึกษาประเภท randomized controlled trial (RCT), cohort studies, case-control studies,	-



	cross-sectional studies หรือ grey literature	
	<b>เกณฑ์การคัดเข้า</b>	<b>เกณฑ์การคัดออก</b>
<b>ภาษาที่ใช้ในการพิมพ์</b>	ภาษาอังกฤษ หรือภาษาไทย	ภาษาอื่น ๆ นอกเหนือจาก ภาษาอังกฤษ และภาษาไทย
<b>ปีที่ตีพิมพ์</b>	ปีที่เริ่มมีฐานข้อมูล จนถึง เดือนกันยายน 2565	-
<b>การเข้าถึงบทความ</b>	-	ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูล ที่จะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ อภิमान (โดยจะทำการขอข้อมูล จากห้องสมุดคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรก่อน หากไม่สามารถเข้าถึงข้อมูล จึงจะคัดงานวิจัยนั้นๆออกจาก การศึกษา)



### การรวบรวมข้อมูล

บันทึกข้อมูลทั่วไปของงานวิจัยที่คัดลอกเข้ามา ลงในตารางรวบรวมข้อมูล (Data Extraction Sheet) (72)

ตารางที่ 2 ตารางรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	สถานที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	การวัดผลการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วยในการศึกษา	สูตรยาที่ได้รับ		ช่วงเวลาในการใช้ยา		ผลลัพธ์	ปีที่สนใจศึกษา
								กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ใช้ยาในปัจจุบัน	ใช้ยาในอดีต		
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- วิธีการสุ่มตัวอย่าง:</li> <li>- ช่วงอายุที่สนใจ:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ภาวะเก็บข้อมูล:</li> <li>- ภาวะวิเคราะห์ทางสถิติ:</li> </ul>							



## การประเมินคุณภาพงานวิจัย

ทำการประเมินคุณภาพของงานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามา โดยผู้ประเมินจำนวน 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน ได้แก่ นางสาวญาติวีร์ ศรีสุข และเกษัษกรรองศาสตราจารย์วิวัฒน์ ถาวรพัฒน์นงศ์ หากผลการประเมินไม่ตรงกัน จะทำการหารือกับผู้ประเมินคนที่ 3 เพื่อหาข้อสรุปร่วมกันถึงคุณภาพของงานวิจัยฉบับนั้น ๆ

โดยในการประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงสังเกต จะใช้เครื่องมือ Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) และสำหรับ Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) นั้น ไม่ได้มีการกำหนดเกณฑ์คะแนนในการตัดสินคุณภาพของงานวิจัยว่ามีคุณภาพที่สูงหรือต่ำ (70) โดยการคัดเลือกงานวิจัยมาใช้ในการศึกษา จะเลือกงานวิจัยที่มีคะแนนรวมตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป ซึ่งแบบประเมินที่ใช้ประเมินเพื่อให้คะแนนจะแตกต่างกันตามประเภทของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาศึกษา ดังนี้

### 1. งานวิจัยประเภท cohort studies

ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies ซึ่งประกอบด้วยประเด็นที่ต้องพิจารณาให้คะแนน 3 ประเด็น ได้แก่ selection, comparability และ outcome ได้แก่

#### 1.1 Selection

ประกอบด้วย 4 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา โดยคะแนนรวมในหัวข้อนี้มีคะแนนเต็มเท่ากับ 4 คะแนน ดังนี้

##### 1.1.1 Representativeness of the exposed cohort

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

##### 1.1.2 Selection of the non-exposed cohort

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

##### 1.1.3 Ascertainment of exposure

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

##### 1.1.4 Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

## 1.2 Comparability

ประกอบด้วย 1 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา คือ Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis โดยคะแนนเต็มเท่ากับ 2 คะแนน

## 1.3 Outcome

ประกอบด้วย 3 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา โดยคะแนนรวมในหัวข้อนี้มีคะแนนเต็มเท่ากับ 3 คะแนน ดังนี้

### 1.3.1 Assessment of outcome

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

### 1.3.2 Was follow-up enough for outcomes to occur

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

### 1.3.3 Adequacy of follow-up of cohorts

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน (68, 69)

## 2. งานวิจัยประเภท case-control studies

ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa quality assessment scale case control studies ซึ่งประกอบด้วยประเด็นที่ต้องพิจารณาให้คะแนนใน 3 ประเด็น ได้แก่ selection, comparability และ exposure ได้แก่

### 2.1 Selection

ประกอบด้วย 4 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา โดยคะแนนรวมในหัวข้อนี้มีคะแนนเต็มเท่ากับ 4 คะแนน ดังนี้

#### 2.1.1 Is the case definition adequate?

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

#### 2.1.2 Representativeness of the cases

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

### 2.1.3 Selection of controls

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

### 2.1.4 Definition of controls

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

## 2.2 Comparability

ประกอบด้วย 1 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา คือ Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis โดยคะแนนเต็มเท่ากับ 2 คะแนน

## 2.3 Exposure

ประกอบด้วย 3 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา โดยคะแนนรวมในหัวข้อนี้มีคะแนนเต็มเท่ากับ 3 คะแนน ดังนี้

### 2.3.1 Ascertainment of exposure

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

### 2.3.2 Same method of ascertainment for cases and controls

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน

### 2.3.3 Non-response rate

สามารถให้คะแนนสูงสุดเท่ากับ 1 คะแนน (68, 69)

## 3. งานวิจัยประเภท cross-sectional studies

ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa quality assessment scale adapted for case-control studies ซึ่งประกอบด้วยประเด็นที่ต้องพิจารณาให้คะแนนใน 3 ประเด็น ได้แก่ selection, comparability และ outcome ได้แก่

### 3.1 Selection

คะแนนรวมในหัวข้อนี้มีคะแนนเต็มเท่ากับ 5 คะแนน ประกอบด้วย 4 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา ได้แก่ Representativeness of the sample, Sample size, Non-respondents และ Ascertainment of the exposure (risk factor)

### 3.2 Comparability

ประกอบด้วย 1 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา คือ The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis confounding factors are controlled โดยคะแนนเต็มเท่ากับ 2 คะแนน

### 3.3 Outcome

ประกอบด้วย 2 หัวข้อย่อยที่ต้องพิจารณา โดยคะแนนรวมในหัวข้อนี้มีคะแนนเต็มเท่ากับ 3 คะแนน ได้แก่ Assessment of the outcome และ Statistical test (68, 69)

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป STATA 16 โดยทำการวิเคราะห์ใน 3 หัวข้อ ดังนี้

#### 1. การประเมินความต่างแบบกัน (heterogeneity)

ทำการประเมินว่างานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามานั้น มีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยใช้เครื่องมือ Cochrane chi-square (Q-test) (กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.10) ร่วมกับเครื่องมือ  $I^2$  (64) ซึ่งมีสูตรคำนวณดังนี้

$$I^2 = \left( \frac{Q-df}{Q} \right) \times 100\%$$

โดย Q คือ ค่า Q-test

df คือ ค่า degree of freedom (เท่ากับ k-1 เมื่อ k คือจำนวนงานวิจัย) (67)

การแปลผลค่า  $I^2$  ได้มีการแบ่งระดับความแตกต่างของผลจากงานวิจัยไว้ ดังนี้

- ร้อยละ 0 - 30 หมายถึง ความแตกต่างที่พบอาจไม่มีความสำคัญ
- ร้อยละ 31 - 60 หมายถึง ความแตกต่างที่พบอาจอยู่ในระดับปานกลาง
- ร้อยละ 61 - 75 หมายถึง ความแตกต่างที่พบอาจค่อนข้างชัดเจน
- ร้อยละ 76 - 100 หมายถึง ความแตกต่างที่พบปรากฏชัดเจน (มีนัยสำคัญ)

ดังนั้นหากค่า  $I^2$  มีค่าตั้งแต่ร้อยละ 31 ขึ้นไป จะถือว่าผลจากงานวิจัยมีความแตกต่างกัน (64)

กรณีพบว่างานวิจัยมีความแตกต่างกัน จะทำการค้นหาสาเหตุของความแตกต่างในผลการวิจัย (source of heterogeneity) โดยจัดกลุ่มงานวิจัยที่มีความใกล้เคียงกันไว้ในกลุ่มเดียวกัน แล้วทำการวิเคราะห์ผลแต่ละกลุ่มแยกกัน (subgroup analysis) (63)

## 2. การรวมผลเข้าด้วยกัน (pooled result)

โดยพิจารณาเลือกใช้แบบจำลองตามผลการประเมินความต่างแบบกันของงานวิจัย (heterogeneity) ดังนี้

- กรณีที่งานวิจัยไม่มีความแตกต่างกัน จะรวมผลการวิจัยโดยใช้แบบจำลองคงที่ (fixed effect model)
- กรณีที่งานวิจัยมีความแตกต่างกัน จะรวมผลการวิจัยโดยใช้แบบจำลองแบบสุ่ม (random effect model)

ผลรวมการศึกษาจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณจะแสดงด้วยค่าสถิติ ซึ่งนำเสนอในรูปแบบ forest plot โดยกรณีผลการศึกษาเป็นข้อมูลสองกลุ่ม (binary data) จะแสดงผลรวมเป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) หรือ odds ratio (OR) (63, 64)

## 3. การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias)

ตรวจสอบหาอคติจากการตีพิมพ์ของงานวิจัยต่าง ๆ โดยใช้กราฟร่วมกับการทดสอบทางสถิติ

### 3.1 การทดสอบโดยใช้กราฟ

วิเคราะห์หาอคติจากการตีพิมพ์โดยใช้ funnel plot ซึ่งเป็นการสร้าง scatter plot ระหว่างค่าที่แสดงถึงขนาดอิทธิพล (แกน x) และขนาดของตัวอย่าง (แกน y) และประเมินความสมมาตรของกราฟที่ได้ ดังนี้

- กราฟเป็นลักษณะกรวยคว่ำที่มีความสมมาตร หมายถึง ไม่มีอคติจากการตีพิมพ์
- กราฟไม่มีความสมมาตร หมายถึง อาจมีอคติจากการตีพิมพ์

### 3.2 การทดสอบทางสถิติ

ตรวจสอบหาอคติจากการตีพิมพ์โดยใช้ Egger's test ทดสอบความสมมาตรของ funnel plot โดยการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดอิทธิพล และขนาดของตัวอย่าง ซึ่งสามารถแปลผลจากค่า p-value ได้ดังนี้

- ค่า p-value  $\geq 0.05$  ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% หมายถึง งานวิจัยนั้นมีไม่มีอคติจากการตีพิมพ์

- ค่า p-value < 0.05 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% หมายถึง งานวิจัยนั้นมีโอกาสดีจากการตีพิมพ์ (63, 64, 73-75)





## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมานผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว เปรียบเทียบกับผลของการได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่น โดยสืบค้นข้อมูลงานวิจัยรูปแบบ randomized controlled trial (RCT), cohort studies, case-control studies และ cross-sectional studies และสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จากต่างประเทศ จำนวน 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed Central (PMC), ScienceDirect, Scopus และ Cochrane และสืบค้นในฐานข้อมูลงานวิจัยในประเทศไทย จำนวน 3 ฐานข้อมูล ได้แก่ Thai-Journal Citation Index (TCI), ThisLis และ Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP) รวมถึงใช้วิธีการสืบค้นฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร และฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนกันยายน 2565 โดยแบ่งผลการศึกษาที่ได้นำเสนอเป็น 2 ส่วน ดังนี้

1. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) เกี่ยวกับผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ประกอบด้วย
  - 1.1 การคัดเลือกการศึกษา
  - 1.2 การประเมินคุณภาพการศึกษา
  - 1.3 คุณลักษณะของการศึกษาที่ผ่านการคัดเลือก
2. ผลการวิเคราะห์หือภิมาน (meta-analysis) ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว

#### 1. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) เกี่ยวกับผลของยา กลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว

##### 1.1 การคัดเลือกการศึกษา

จากการสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่วตามขั้นตอนที่กำหนด พบว่า มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องรวมทั้งสิ้น 2,901 บทความ จากการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ต่างประเทศจำนวน 2,891 บทความ

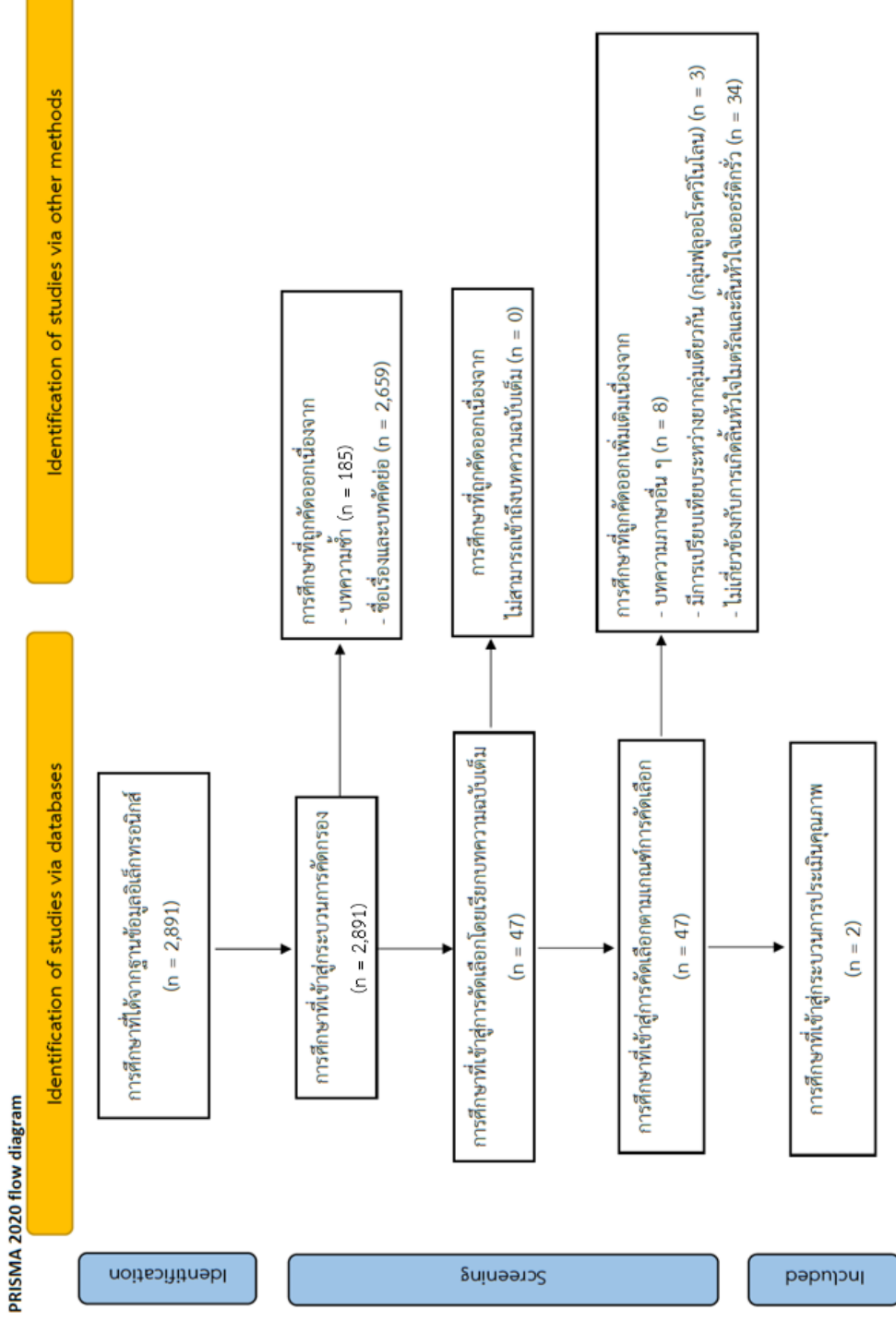
จำแนกเป็นบทความจากฐานข้อมูล PubMed Central (PMC) จำนวน 452 บทความ ฐานข้อมูล ScienceDirect จำนวน 1,001 บทความ ฐานข้อมูล Scopus จำนวน 1,361 บทความ และฐานข้อมูล Cochrane จำนวน 77 บทความ และไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องจากการสืบค้นฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในประเทศไทย นอกจากนี้ ยังไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนลोन ต่อการเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่วจากการสืบค้นฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร และจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 3** แสดงผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง ๆ

ฐานข้อมูล	จำนวนการศึกษาที่พบ (บทความ)
ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ต่างประเทศ	2,891
ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในประเทศไทย	0
ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์	0
<b>รวม</b>	<b>2,891</b>

จากจำนวนการศึกษาทั้งหมด 2,891 บทความ เมื่อพิจารณาตัดบทความที่มีความซ้ำกันออก โดยใช้โปรแกรม EndNote 20 พบบทความซ้ำจำนวน 185 บทความ และเมื่อคัดกรองจาก ชื่อเรื่อง และบทคัดย่อ พบบทความที่ถูกคัดออกเนื่องจากไม่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการวิจัยจำนวน 2,659 บทความ ส่งผลให้มีการศึกษาที่เข้าสู่การคัดเลือกโดยเรียกบทความฉบับเต็มจำนวน 47 บทความ

การพิจารณาคัดเลือกบทความตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ โดยเกณฑ์การคัดเลือก คือ เป็นการศึกษาประเภท randomized controlled trial (RCT) หรือ cohort studies หรือ case-control studies หรือ cross-sectional studies หรือ grey literature ภาษาที่ใช้ในการพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ หรือภาษาไทย และปีที่ตีพิมพ์เป็นปีที่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนกันยายน 2565 สำหรับการศึกษาที่ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลที่จะนำมาวิเคราะห์ห่อถักได้ โดยมีการศึกษาที่ถูกคัดออกจำนวน 45 บทความ เนื่องจาก เป็นการศึกษาที่เป็นบทความภาษาอื่นจำนวน 8 บทความ เป็นการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบระหว่างยาในกลุ่มเดียวกัน (ฟลูออโรควิโนลोन) จำนวน 3 บทความ เป็นการศึกษาที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว จำนวน 34 บทความ และไม่มีการศึกษาที่ถูกคัดออก เนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงบทความฉบับเต็ม ทำให้ได้การศึกษาที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าสู่กระบวนการประเมินคุณภาพจำนวน 2 บทความ



ภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการคัดเลือกงานวิจัยตาม PRISMA 2020 flow diagram (76)

## 1.2 ผลการประเมินคุณภาพการศึกษา

ประเมินคุณภาพการศึกษาที่คัดเลือกเข้ามา โดยผู้ประเมินจำนวน 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน ได้แก่ นางสาวญาติวีร์ ศรีคช และเกสัชกร รองศาสตราจารย์วิวัฒน์ ถาวรวัฒนยงค์ โดยผู้ประเมินมีความเห็นตรงกันถึงผลการประเมินคุณภาพการศึกษา จึงไม่ได้ทำการหารือกับผู้ประเมินคนที่ 3 ทำการประเมินคุณภาพการศึกษาประเภท case-control studies จำนวน 2 บทความ ด้วยแบบประเมิน Newcastle-Ottawa quality assessment scale case-control studies ซึ่งประกอบด้วย 3 ประเด็นหลัก ได้แก่ selection, comparability และ exposur ในการคัดเลือกการศึกษามาใช้ จะเลือกงานวิจัยที่มีคะแนนรวม ตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป โดยผลการประเมินคุณภาพการศึกษา พบว่า การศึกษาทั้ง 2 บทความสามารถนำมาใช้ในงานวิจัยได้ เนื่องจากมีคะแนนรวมจากการประเมินคุณภาพเท่ากับ 4 คะแนน และ 5 คะแนน

ตารางที่ 4 แสดงผลการประเมินคุณภาพการศึกษา (69)

ประเด็นการประเมินคุณภาพ	การศึกษาที่ 1	การศึกษาที่ 2
	Etminan M et al. (2019)	Strange JE et al. (2021)
<b>Selection</b>		
1. Is the case definition adequate?		
2. Representativeness of the cases	*	*
3. Selection of Controls		
4. Definition of Controls	*	*
<b>Comparability</b>		
1. Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	*	**
<b>Exposure</b>		
1. Ascertainment of exposure		
2. Same method of ascertainment for cases and controls	*	*
3. Non-response rate		
<b>คะแนนรวม</b>	4 คะแนน	5 คะแนน

### 1.3 คุณลักษณะของการศึกษาที่ผ่านการคัดเลือก

เมื่อพิจารณาการศึกษาที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้จำนวน 2 เรื่อง พบว่าเป็นการศึกษารูปแบบ nested case-control ที่ถูกตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2019 และปี ค.ศ. 2021 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนกับยาปฏิชีวนะอื่น ได้แก่ ยาอะม็อกซิซิลลิน ยากุ่มแมคโครไลด์ และยาเพนนิซิลลิน วี โดยทำการศึกษาในประเทศแถบทวีปอเมริกาและทวีปยุโรป โดยมีระยะเวลาการศึกษาอยู่ระหว่างช่วงปี ค.ศ. 2006 ถึงปี ค.ศ. 2018 (12, 19)

การศึกษาของ Etminan และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ซึ่งทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล U.S. PharMetrics Plus (IQVIA) ระหว่างปี ค.ศ. 2006 ถึงปี ค.ศ. 2016 ศึกษาประวัติการได้รับยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 1 ปีของในผู้ที่เกิดลิ้นหัวใจรั่ว โดยขอบเขตของการเกิดลิ้นหัวใจรั่วที่นำมาศึกษา คือ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรกว่า มีโรคหรือความบกพร่องของลิ้นหัวใจไมตรัล มีโรคหรือความบกพร่องของลิ้นหัวใจเอออร์ติก มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติก ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนสัมพันธ์กับการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว โดยความเสี่ยงในการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วจะสูงที่สุดในผู้ที่ได้รับยาภายใน 30 วัน (current use) ตามด้วยผู้ที่ได้รับยากุ่มนี้ภายใน 31 - 60 วัน (recent use) และไม่พบความเสี่ยงในการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วในผู้ที่ได้รับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 61 - 365 วัน (past use) โดยมีการเปรียบเทียบกับยาอะม็อกซิซิลลิน และยาอะซิโทรมายซิน (12)

การศึกษาของ Strange และคณะ ในปี ค.ศ. 2021 ซึ่งทำการศึกษาในประเทศเดนมาร์ก โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล The Danish National Patient Register (DNPR) ระหว่างปี ค.ศ. 2005 ถึงปี ค.ศ. 2018 ศึกษาประวัติการได้รับยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ภายใน 1 ปีของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว และศึกษาประวัติการได้รับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลน ภายใน 3 ปี ของผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเนื่องจากการเกิดลิ้นหัวใจรั่ว โดยจะต้องไม่มีประวัติการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ประวัติการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และประวัติการเป็นโรคต่าง ๆ ได้แก่ โรคไข้รูมาติก (rheumatic fever) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) กลุ่มอาการมาร์ฟาน (Marfan syndrome) หรือโรคกระดูกสันหลังอักเสบชนิดยึดติด (Bechterew's disease) ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์กับการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วโดยมีการเปรียบเทียบกับยาเพนนิซิลลิน วี ยาอะม็อกซิซิลลิน และยากุ่มแมคโครไลด์ (19)

ตารางที่ 5 แสดงคุณลักษณะของการศึกษาที่ถูกคัดเลือก

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	สถานที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	การวัดผลการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วยในการศึกษา
Etminan M et al. (12)	2019	Nested case-control	สหรัฐอเมริกา	กลุ่มตัวอย่าง 12,502 คน และกลุ่มควบคุม 125,020 คน (1:10)	เป็นผู้ที่เกิดลิ้นหัวใจรั่ว ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรกกว่าเกิดลิ้นหัวใจรั่วจากรหัสการวินิจฉัย (ICD-10) และรหัสการผ่าตัด และหัตถการ (ICD-9) และหัตถการ (ICD-9) (ICD-9 394.9, 396.3, 396.8, 396.9, 424.0 และ ICD-10 I34 และ I35 ช่วงอายุที่สนใจ: ไม่ได้ระบุ	<p>การเก็บข้อมูล: จากฐานข้อมูล U.S. Pharmetrics Plus (QVIA)</p> <p>การวิเคราะห์ทางสถิติ: Adjusted RR</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อายุระหว่าง 58.1 ± 12.7 ปี</li> <li>- มีสัดส่วนเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 56.3)</li> <li>- ยาที่ได้รับ ได้แก่ ยากลุ่ม statin, cabergoline, pergolide และ phentermine</li> <li>- โรคประจำตัว ได้แก่ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease)</li> </ul>




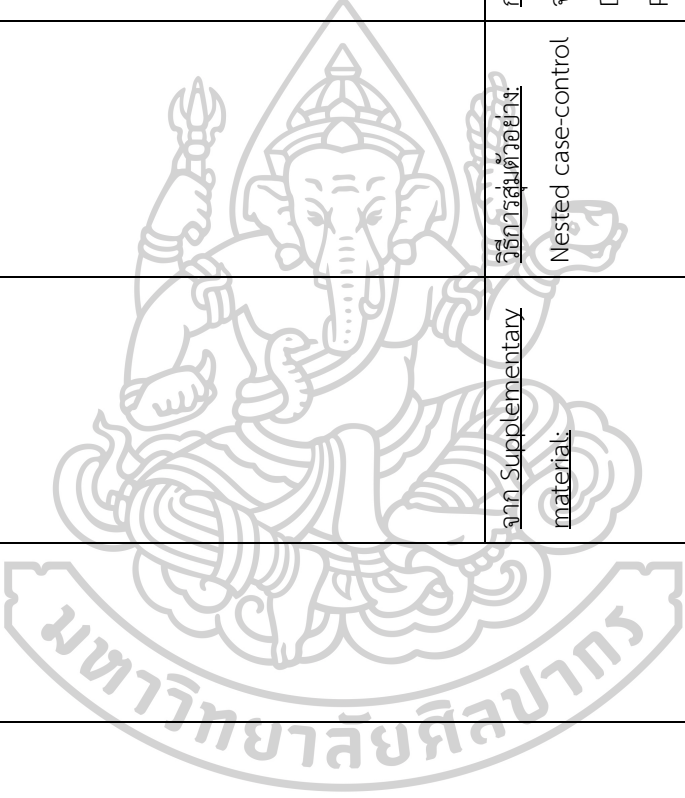
ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	สถานที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	การวัดผลการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วยในการศึกษา
Eminan M et al. (ต่อ)							โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) และภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure)
Strange JE et al. (19)	2021	Nested case-control	เดนมาร์ค	จำนวนที่สนใจ: 38,370 กลุ่มตัวอย่าง 38,370 คน และกลุ่มควบคุม 1,151,100 คน (1:30)	วิธีการสุ่มตัวอย่าง: Nested case-control โดยคัดเลือกผู้ที่มีโรคหัวใจ ไม่ตรัสหรือถิ่นหัวใจ เอลอร์ดิกริวจากรหัสการวินิจฉัย ช่วงอายุที่สนใจ: 30 - 100 ปี	การเก็บข้อมูล: จากฐานข้อมูล The Danish National Patient Register (DNPR) การวิเคราะห์ทางสถิติ: Hazard ratios (HRs)	- เป็นผู้ป่วยใน - ประเทศเดนมาร์ค - มีฐานอายุ เท่ากับ 70 (QR 61 - 78) - มีสัดส่วนเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 51) - ยาที่ได้รับ ได้แก่ ยา กลุ่ม beta-blocker ยา กลุ่ม calcium-channel blocker ยา กลุ่ม RAS inhibitor ยา กลุ่ม loop diuretic

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	สถานที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	การวัดผลการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วยในการศึกษา
Strange JE et al. (ต่อ)				จากกรณีศึกษา: (ต่อ)			<p>ยากกลุ่ม non-loop diuretic</p> <p>ยากกลุ่ม statin</p> <p>ยากกลุ่ม ADP inhibitor</p> <p>acetylsalicylic acid</p> <p>และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral coagulant)</p> <p>- โรคประจำตัว ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)</p> <p>โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)</p> <p>ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)</p> <p>ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation)</p>

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	สถานที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	การวัดผลการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วยในการศึกษา
Strange JE et al. (ต่อ)				จากผู้ที่สวีนิจฉัย: (ต่อ)  จากผู้ที่เข้ารับการรักษาด้วย: กลุ่มตัวอย่าง 4,008 คน และกลุ่มควบคุม 120,240 คน (1:30)	วิธีการสุ่มตัวอย่าง: Nested case-control โดยคัดเลือกผู้เข้ารับการรักษาที่ตนเองจากลิ้นหัวใจไม่ตรึงหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ช่วงอายุที่สนใจ:	การเก็บข้อมูล: จากฐานข้อมูล The Danish National Patient Register (DNPR) ภาวะวิเคราะห์ทางสถิติ: Hazard ratios (HRs)	โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure)  - เป็นผู้ป่วยใน - ประเทศเดนมาร์ค - มีชัวยุอายุ เท่ากับ 66 (IQR 57 – 73) - มีสัดส่วนเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 68) - ยาที่ได้รับ ได้แก่

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	สถานที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	การวัดผลการศึกษา	ยากลุ่ม beta-blocker
Strange JE et al. (ต่อ)			สถานที่ที่เข้ารับการรักษา (ต่อ)	30 – 100 ปี	กลุ่มตัวอย่าง	การวัดผลการศึกษา	<p>ยากลุ่ม calcium-channel blocker</p> <p>ยากลุ่ม RAS inhibitor</p> <p>ยากลุ่ม loop diuretic</p> <p>ยากลุ่ม non-loop diuretic</p> <p>ยากลุ่ม statin</p> <p>ยากลุ่ม ADP inhibitor</p> <p>acetylsalicylic acid</p> <p>และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน</p> <p>(oral coagulant)</p> <p>- โรคประจำตัว ได้แก่</p> <p>ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)</p> <p>โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)</p>

	ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	สถานที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	กลุ่มตัวอย่าง	การวัดผลการศึกษา	ลักษณะผู้ป่วยในการศึกษา
				มหาวิทยาลัยศิลปากร				ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)

Strange JF et al. (ต่อ)			จากผู้ที่เข้ารับการศึกษาต่อ: (ต่อ)			ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure)
			จาก supplementary material:	วิธีการสุ่มตัวอย่าง: Nested case-control	การเก็บข้อมูล: จากฐานข้อมูล The Danish National Patient Register (DNPR) การวิเคราะห์ทางสถิติ: Hazard ratios (HRs)	- เป็นผู้พำนักถาวรในประเทศเดนมาร์ค

ตารางที่ 6 แสดงคุณลักษณะของการศึกษาที่ถูกต้องคัดเลือก (ต่อ)



ผู้วิจัย	สูตรยาที่ได้รับ		ช่วงเวลาในการใช้ยา		ปีที่สนใจ ศึกษา	
	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ใช้ยาในปัจจุบัน	ใช้ยาในอดีต		
Etminan M et al. (12)	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin	Amoxicillin	กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา	- กลุ่มที่ได้รับยา ภายใน 31 - 60 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา - กลุ่มที่ได้รับยา ภายใน 61 - 365 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา	- ความเสี่ยงในการเกิดลิ้นหัวใจ ไม่ตรึงและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว เพิ่มขึ้น 2.4 เท่า ในกลุ่มที่ได้รับ ยาภายใน 30 วัน (adjusted RR = 2.40, 95%CI 1.82, 3.16) และเพิ่มขึ้น 1.47 เท่า ในกลุ่มที่ ได้รับยาภายใน 31 - 60 วัน (adjusted RR = 1.47, 95%CI 1.03, 2.09) - ไม่พบความเสี่ยงในการเกิดลิ้น หัวใจไม่ตรึงและลิ้นหัวใจเอ ออร์ติกรั่ว ในกลุ่มที่ได้รับยา ภายใน 61 - 365 วัน(adjusted RR = 1.06, 95%CI 0.91, 1.21)	ปี ค.ศ. 2006 - 2016

ผู้วิจัย	ช่วงเวลาในการใช้ยา	ผลลัพธ์
----------	--------------------	---------

	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ใช้ยาในปัจจุบัน	ใช้ยาในอดีต		ปีที่สนใจศึกษา
Etminan M et al. (ต่อ)	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin	Azithromycin	กลุ่มที่ได้รับยา ภายใน 30 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา	- กลุ่มที่ได้รับยา ภายใน 31 - 60 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา - กลุ่มที่ได้รับยา ภายใน 61 - 365 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา	- ความเสี่ยงในการเกิดคลื่นหัวใจ ไม่ตรงและคลื่นหัวใจเออร์ติกัว เพิ่มขึ้น 1.75 เท่า ในกลุ่มที่ ได้รับยาภายใน 30 วัน (adjusted RR = 1.75, 95%CI 1.34, 2.29) และ เพิ่มขึ้น 1.37 เท่า ในกลุ่มที่ ได้รับยาภายใน 31 - 60 วัน (adjusted RR = 1.37, 95%CI 0.95, 1.98) - ไม่พบความเสี่ยงในการเกิด คลื่นหัวใจไม่ตรงและคลื่นหัวใจ เออร์ติกัวในกลุ่มที่ได้รับยา ภายใน 61 - 365 วัน (adjusted RR = 1.18, 95%CI 1.01, 1.38)	ปี ค.ศ. 2006 - 2016

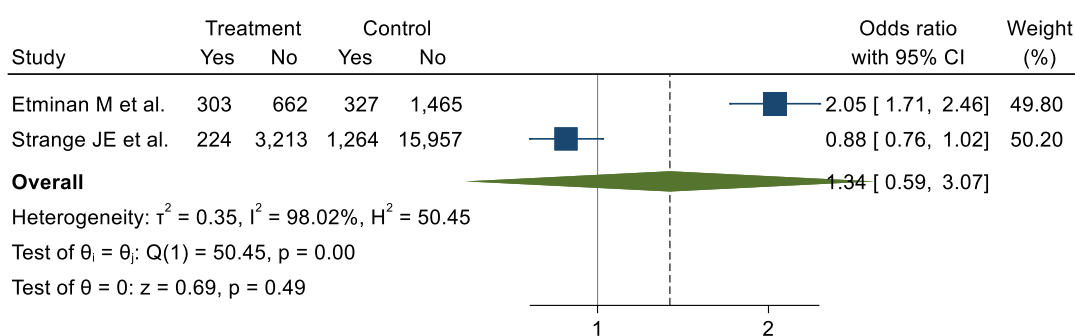
ผู้วิจัย	สูตรยาที่ได้รับ		ช่วงเวลาในการใช้ยา		ผลลัพธ์	ปีที่สนใจศึกษา
	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ใช้ยาในปัจจุบัน	ใช้ยาในอดีต		
Strange JE et al. (19)	Ciprofloxacin, Moxifloxacin	จากบริษัทสินิจฉัย: Penicillin V	- กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา - กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา	-	ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเกิดคลื่นหัวใจเร็ว ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน (HR = 0.91, 95%CI 0.67, 1.24) ภายใน 90 วัน (HR = 0.92, 95%CI 0.81, 1.06) และภายใน 1 ปี (HR = 1.02, 95%CI 0.95, 1.09)	ปี ค.ศ. 2005 - 2018
		จากผู้ให้บริการผ่าตัด: Penicillin V	- กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 1 ปี ก่อนวันที่สนใจศึกษา - กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 3 ปี ก่อนวันที่สนใจศึกษา	-	ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเกิดคลื่นหัวใจเร็ว ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 1 ปี (HR = 0.81, 95%CI 0.65, 1.02) และภายใน 3 ปี (HR = 0.96, 95%CI 0.84, 1.11)	

ผู้วิจัย	สูตรยาที่ได้รับ		ช่วงเวลาในการใช้ยา		ผลลัพธ์	ปีที่สนใจ ศึกษา
	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ใช้ยาในปัจจุบัน	ใช้ยาในอดีต		
Strange JE et al (ต่อ)	Ciprofloxacin, Moxifloxacin	จาก Supplementary material: Amoxicillin	- กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน ก่อนวันที่ สนใจศึกษา - กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 1 ปี ก่อนวันที่สนใจ ศึกษา	-	ยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์ กับการเพิ่มอัตราการเกิดคลื่นหัวใจ ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน (HR = 0.73, 95%CI 0.57, 0.93) และภายใน 1 ปี (HR = 0.71, 95%CI 0.64, 0.79)	ปี ค.ศ. 2005 - 2018
		Macrolides	- กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน ก่อนวันที่ สนใจศึกษา - กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 1 ปี ก่อนวันที่สนใจ ศึกษา	-	ยากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์ กับการเพิ่มอัตราการเกิดคลื่นหัวใจ ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน (HR = 0.77, 95%CI 0.63, 0.95) และภายใน 1 ปี (HR = 0.82, 95%CI 0.75, 0.89)	

## 2. ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิด ลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว

### 2.1 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในช่วงเวลาต่าง ๆ

#### 2.1.1 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 30 วัน



Random-effects DerSimonian–Laird model

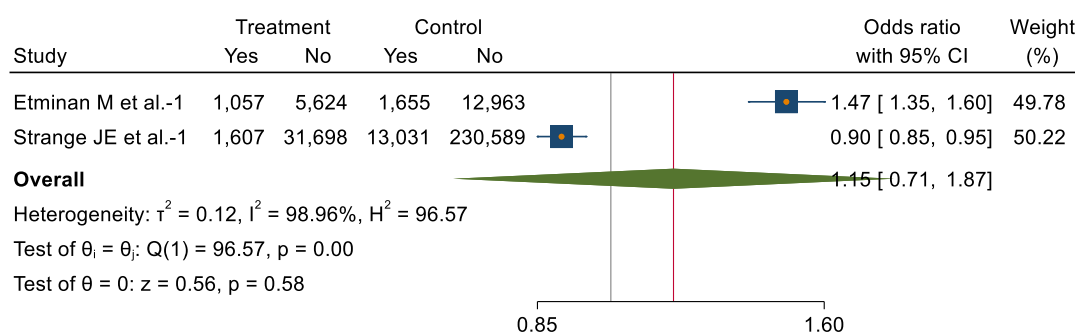
ภาพที่ 2 แสดง forest plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยาภายใน 30 วัน เทียบกับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในผู้ที่ได้รับยาภายใน 30 วัน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีโอกาสเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่น (OR = 1.34, 95%CI 0.59, 3.07)

#### 2.1.2 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 90 วัน

จากการศึกษาของ Strange และคณะ พบว่า ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเกิดลิ้นหัวใจรั่วในผู้ที่ได้รับยาภายใน 90 วัน โดยทำการศึกษาในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว (HR = 0.92, 95%CI 0.81, 1.06)

### 2.1.3 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 1 ปี



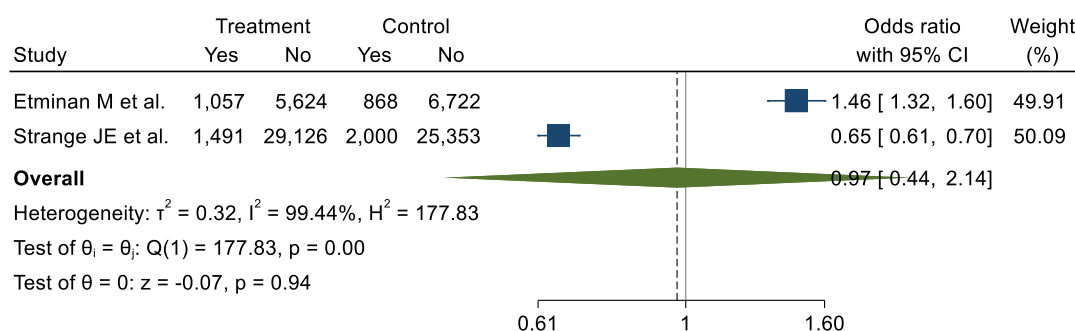
Random-effects DerSimonian–Laird model

ภาพที่ 3 แสดง forest plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยาภายใน 1 ปี เทียบกับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในผู้ที่ได้รับยาภายใน 1 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีโอกาสเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่น (OR = 1.15, 95%CI 0.71, 1.87)

## 2.2 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะกลุ่มต่าง ๆ (ภายใน 1 ปี)

### 2.2.1 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาอะม็อกซิซิลลิน



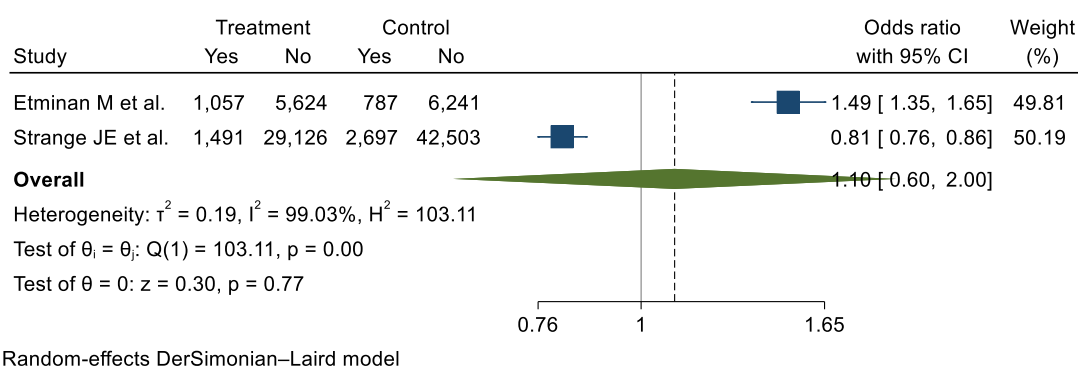
Random-effects DerSimonian–Laird model

ภาพที่ 4 แสดง forest plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว เทียบกับยาอะม็อกซิซิลลิน



จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา  
กลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีโอกาสเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วไม่แตกต่างจากกลุ่มที่  
ได้รับยาอะม็อกซิซิลลิน (OR = 0.97, 95%CI 0.44, 2.14)

## 2.2.2 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยากลุ่มแมคโครไลด์



ภาพที่ 5 แสดง forest plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจ  
เอออร์ติกรั่ว เทียบกับยากลุ่มแมคโครไลด์

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา  
กลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีโอกาสเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วไม่แตกต่างจากกลุ่มที่  
ได้รับยากลุ่มแมคโครไลด์ (OR = 1.10, 95%CI 0.60, 2.00)

## 2.2.3 ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาเพนนิซิลลิน วี

จากการศึกษาของ Strange และคณะ พบว่า ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์กับ  
การเพิ่มอัตราการเกิดลิ้นหัวใจรั่วเมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาเพนนิซิลลิน วี โดยได้ทำการศึกษาในผู้ที่  
ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลหรือลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว (HR = 1.02, 95%CI 0.95, 1.09)  
และผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเนื่องจากการเกิดลิ้นหัวใจรั่ว (HR = 0.81, 95%CI 0.65, 1.02)

## บทที่ 5

### สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

งานวิจัยฉบับนี้ ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาถึงผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิด ลื่นหัวใจไมตรัลและลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ด้วยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ อภิमान โดยสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลต่าง ๆ ตั้งแต่ปีที่เริ่มมีฐานข้อมูล จนถึงวันที่ 30 กันยายน 2565 ซึ่งเป็นงานวิจัยจากฐานข้อมูลต่างประเทศและตีพิมพ์เป็นภาษาต่างประเทศ ทั้งหมด โดยไม่พบบทความที่เกี่ยวข้องจากการสืบค้นฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในประเทศไทย รวมถึงได้มีการสืบค้นด้วยมือเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์มหาวิทยาลัยศิลปากร และ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนกับการเกิด ลื่นหัวใจไมตรัลและลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว จำนวนทั้งหมด 2,891 บทความ เมื่อนำมาคัดกรองแล้ว ปรากฏว่า มีการศึกษาที่ผ่านการคัดเลือกเข้าสู่กระบวนการประเมินคุณภาพ จำนวน 2 บทความ ซึ่งจากการประเมินคุณภาพ พบว่า การศึกษาทั้ง 2 บทความ เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพดี คือ กลุ่มที่สนใจศึกษาเป็นตัวแทนที่ต่อเนื่องหรือชัดเจน มีการนิยามกลุ่มควบคุมว่าไม่มีประวัติ การเกิดโรคมามาก่อน และการสืบหาปัจจัยต้นเหตุของกลุ่มที่สนใจศึกษาและกลุ่มที่ควบคุมใช้วิธีเดียวกัน

การศึกษาที่ถูกคัดเลือกเข้ามาทั้ง 2 บทความ เป็นการศึกษารูปแบบ nested case-control ซึ่งเมื่อพิจารณาระดับความน่าเชื่อถือของงานวิจัย ตาม JBI Levels of Evidence for Effectiveness พบว่า อยู่ระดับ 3.d จากระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลทั้งหมด 5 ระดับ (77) จึงอาจสรุปได้ว่า งานวิจัยที่ถูกคัดเข้ามานั้นมีความเชื่อถืออยู่ในระดับกลาง โดยเป็นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2019 และปี ค.ศ. 2021 ซึ่งเป็นข้อมูลล่าสุดที่สืบค้นได้ที่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน กับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ได้แก่ ยากลุ่มแมคโครไลด์ และยาอะม็อกซิซิลลิน เนื่องจากเป็นยาปฏิชีวนะ ที่สั่งใช้กันอย่างแพร่หลาย และการศึกษาระหว่างผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนกับยาเพนนิซิลลิน วี เนื่องจากยาเพนนิซิลลิน วี เป็นยาลำดับแรกที่ใช้ในการรักษาปอดอักเสบในชุมชน (community-acquired pneumonia) ในประเทศเดนมาร์ค และเมื่อพิจารณาถึงช่วงเวลาในการใช้ยา พบว่า ทั้ง 2 บทความ ให้ข้อมูลครอบคลุมผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลื่นหัวใจไมตรัลและลื่นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยาภายใน 1 ปี และผู้ที่ได้รับยาภายใน 30 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา

สำหรับการศึกษาผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเออร์ติกริ้วในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น พบว่ากลุ่มที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีโอกาสเกิดคลื่นหัวใจไมตรีลและคลื่นหัวใจเออร์ติกริ้วไม่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Strange และคณะ ที่ได้ศึกษาข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยในประเทศเดนมาร์ค ซึ่งเป็นฐานข้อมูลขนาดใหญ่ระดับประเทศที่มีความครบถ้วนสมบูรณ์ เป็นตัวแทนที่ดีของประชากรได้ โดยพบว่า ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเกิดคลื่นหัวใจรั่ว อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาที่พบจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมานฉบับนี้ มีความขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Etminan และคณะ ที่ได้ทำการศึกษาข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นข้อมูลเฉพาะของประชากรที่สามารถเข้าถึงประกันสุขภาพส่วนบุคคลของเอกชนได้เท่านั้น โดยความครอบคลุมของฐานข้อมูลอาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผลการศึกษามีความไม่สอดคล้องกัน

ทั้งนี้ ผลการศึกษาที่แตกต่างกันของงานวิจัยทั้ง 2 ฉบับที่ถูกคัดเลือกเข้ามาใช้ในการศึกษา อาจอธิบายได้จากความแตกต่าง ดังนี้

ฐานข้อมูลที่ใช้ในการศึกษามีความแตกต่างกัน โดยงานวิจัยของ Strange และคณะ ทำการศึกษาโดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล The Danish National Patient Register (DNPR) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลทะเบียนผู้ป่วยแห่งชาติประเทศเดนมาร์ค ซึ่งเป็นฐานข้อมูลขนาดใหญ่ สามารถเป็นตัวแทนที่ดีของประชากรได้ ในขณะที่งานวิจัยของ Etminan และคณะ ทำการศึกษาโดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล U.S. PharMetrics Plus (IQIA) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลการเรียกเก็บเงินประกันสุขภาพของสหรัฐอเมริกา เป็นตัวแทนประชากรเฉพาะกลุ่มผู้ที่สามารถซื้อประกันสุขภาพของเอกชนได้เท่านั้น

ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการเปรียบเทียบผลกับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีความแตกต่างกัน โดยงานวิจัยของ Etminan และคณะ ทำการศึกษาโดยมีการเปรียบเทียบกับยาอะม็อกซิซิลลินและยาอะซิโทรมัยซิน ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มแมโครไลด์ ในขณะที่งานวิจัยของ Strange และคณะ ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนกับยาเพนนิซิลลิน วี และยังทำการศึกษาคอบคลุมถึงผลของยาทั้ง 2 กลุ่ม ที่ได้มีการศึกษาไว้ในงานวิจัยของ Etminan และคณะ อีกด้วย ซึ่งอาจส่งผลให้ผลการวิจัยของ Strange และคณะ มีความน่าเชื่อถือมากกว่า

รายการยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่สนใจศึกษา และรูปแบบการสั่งจ่ายยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนที่มีความแตกต่างกัน โดยในงานวิจัยของ Etminan และคณะ สนใจศึกษาการสั่งจ่ายยาซิโพรฟลอกซาซิน ยาเจมิฟลอกซาซิน (gemifloxacin) ยาลีโวฟลอกซาซิน ยาเม็อกซิฟลอกซาซิน

ยาโอฟล็อกซาซิน และยานอร์ฟล็อกซาซิน ซึ่งผ่านการคัดเข้ามาในงานวิจัยจำนวน 4 รายการ ได้แก่ ยาซิโพรฟล็อกซาซิน ยาเจมิฟล็อกซาซิน ยาอีโวฟล็อกซาซิน และยาม็อกซิฟล็อกซาซิน ในขณะที่งานวิจัยของ Strange และคณะ สนใจศึกษาเพียงการส่งจ่ายยาซิโพรฟล็อกซาซิน และยาม็อกซิฟล็อกซาซิน

ความแตกต่างกันของช่วงเวลาในการใช้ยาที่สนใจศึกษา จัดเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้ผลการศึกษาที่พบมีความแตกต่างออกไป โดยงานวิจัยของ Etminan และคณะ สนใจศึกษาระยะเวลาที่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน โดยแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 31 – 60 วัน และกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 61 – 365 วัน ก่อนวันที่สนใจศึกษา ในขณะที่ Strange และคณะ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน และกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 1 ปีก่อนวันที่สนใจศึกษา และข้อมูลจากการเปรียบเทียบกับยาอะม็อกซิซิลลินและยากุ่มแมคโครไลด์นั้น สนใจศึกษาในกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน และภายใน 1 ปีก่อนวันที่สนใจศึกษา ซึ่งในงานวิจัยของ Etminan และคณะ ไม่ได้ให้ข้อมูลของกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน ส่งผลให้มีข้อมูลไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ห่อภิมาณในกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน

โดยเมื่อพิจารณาที่ระยะเวลาที่พบอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีโอกาสเกิดลึ้นหัวใจไม่ตรัสและลึ้นหัวใจเอออร์ติกรั้ว ไม่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น โดยกลุ่มที่ได้รับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 30 วัน และภายใน 1 ปี มีโอกาสเกิดลึ้นหัวใจไม่ตรัสและลึ้นหัวใจเอออร์ติกรั้วไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ซึ่งมีความขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Etminan และคณะ ที่พบว่า ผู้ที่ได้รับยากุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 30 วัน มีโอกาสเกิดลึ้นหัวใจไม่ตรัสและลึ้นหัวใจเอออร์ติกรั้วมากกว่าผู้ที่ได้รับยาอะม็อกซิซิลลินและยาอะซิโทรมัยซิน คิดเป็น 2.4 เท่า และ 1.75 เท่า ตามลำดับ (12, 19)

เนื่องจากงานวิจัยทั้ง 2 ฉบับ ที่ถูกคัดเลือกเข้ามาใช้ในการศึกษา มีรูปแบบการศึกษาแบบ nested case-control ซึ่งมีข้อดี คือ ค่าใช้จ่ายในการศึกษาน้อยกว่าและใช้เวลาในการศึกษาน้อยกว่าการศึกษาแบบ cohort ลดอคติจากการเลือกตัวอย่าง (selection bias) เนื่องจากกลุ่มควบคุมมาจากกลุ่มประชากรเดียวกันกับกลุ่มทดลอง โดยจะถูกเลือกมาจากฐานข้อมูลเดียวกัน ในขณะที่การศึกษาแบบ case-control ทั่วไปจะเลือกกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยการสุ่มตามสะดวก (convenience sampling) ลดอคติที่เกิดจากการลืม (recall bias) เนื่องจากเป็นการศึกษาข้อมูลแบบย้อนกลับ ข้อมูลได้ถูกเก็บมาก่อนแล้ว อย่างไรก็ตาม การบรรจุข้อมูลลงในฐานข้อมูลขนาดใหญ่จำเป็นต้องใช้บุคลากรจำนวนมาก ซึ่งอาจส่งผลต่อความถูกต้องแม่นยำในการประเมินปัจจัยเสี่ยงและผลลัพธ์ต่าง ๆ ได้ นอกจากนี้ ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลการส่งจ่ายยาชนิดนั้น ๆ อาจไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยได้รับยาชนิดนั้น ๆ ตามขนาดและช่วงเวลาแพทย์สั่งจ่ายจริง (12, 19, 78, 79)

ตารางที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างงานวิจัยของ Etminan และคณะ และงานวิจัยของ Strange และคณะ

	งานวิจัยของ Etminan และคณะ (12)	งานวิจัยของ Strange และคณะ (19)
รูปแบบการศึกษา	Nested case-control	Nested case-control
ฐานข้อมูล	U.S. PharMetrics Plus (IQIA)	The Danish National Patient Register (DNPR)
	ฐานข้อมูลการเรียกเก็บเงินประกันสุขภาพ	ทะเบียนผู้ป่วยแห่งชาติ
ประเทศ	สหรัฐอเมริกา	เดนมาร์ก
ปีที่ตีพิมพ์	2019	2021
ปีที่สนใจศึกษา	2006 – 2016 (10 ปี)	2005 – 2018 (13 ปี)
จำนวนตัวอย่าง	กลุ่มทดลอง = 12,502 คน กลุ่มควบคุม = 125,020 คน กลุ่มทดลอง:กลุ่มควบคุม = 1:10	<u>จากรหัสวินิจฉัย</u> กลุ่มทดลอง = 38,370 คน กลุ่มควบคุม = 1,151,100 คน กลุ่มทดลอง:กลุ่มควบคุม = 1:30 <u>จากผู้ที่เข้ารับการผ่าตัด</u> กลุ่มทดลอง = 4,008 คน กลุ่มควบคุม = 120,240 คน กลุ่มทดลอง:กลุ่มควบคุม = 1:30
ช่วงอายุที่สนใจศึกษา	ไม่ระบุ	30 – 100 ปี
อายุในการศึกษา	อายุระหว่าง 58.1±12.7 ปี	<u>จากรหัสวินิจฉัย</u> มัธยฐานอายุ = 70 ปี <u>จากผู้ที่เข้ารับการผ่าตัด</u> มัธยฐานอายุ = 66 ปี

	งานวิจัยของ Etminan และคณะ	งานวิจัยของ Strange และคณะ
สัดส่วนเพศชายและเพศหญิง	เพศชาย > เพศหญิง (เพศชาย ร้อยละ 56.3)	จากกรณีศึกษาวิจัย เพศชาย < เพศหญิง (เพศชาย ร้อยละ 49) จากผู้เข้ารับการรักษา เพศชาย > เพศหญิง (เพศชาย ร้อยละ 68)
ยาอื่น ๆ ที่ได้รับ	ยากลุ่ม statin, cabergoline, pergolide, phentermine	ยากลุ่ม beta-blocker ยากลุ่ม calcium-channel blocker ยากลุ่ม RAS inhibitor ยากลุ่ม loop diuretic ยากลุ่ม non-loop diuretic ยากลุ่ม statin ยากลุ่ม ADP inhibitor acetylsalicylic acid ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด รับประทาน
โรคประจำตัว	ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ภาวะไตวายเรื้อรัง	ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว โรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว โรคเบาหวาน โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ภาวะไตวายเรื้อรัง



	งานวิจัยของ Etminan และคณะ	งานวิจัยของ Strange และคณะ
สูตรยาที่ได้รับ		
กลุ่มทดลอง	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin	Ciprofloxacin, Moxifloxacin
กลุ่มควบคุม	Amoxicillin, Azithromycin	จากรหัสวินิจฉัย Penicillin V จากผู้ที่เกี่ยวข้อง จาก Supplementary material Amoxicillin, Macrolides
ช่วงเวลาที่น่าสนใจศึกษา	ผู้ศึกษาได้สร้างช่วงเวลาความเสี่ยง ที่ต้องการศึกษาแตกต่างกัน 3 ช่วงเวลา ได้แก่ 1. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน 2. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 31 - 60 วัน 3. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 61 - 365 วัน	จากรหัสวินิจฉัย 1. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน 2. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน 3. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 1 ปี จากผู้ที่เกี่ยวข้อง 1. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 1 ปี 2. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 3 ปี จาก Supplementary material 1. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 90 วัน 2. กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 1 ปี

	งานวิจัยของ Etminan และคณะ	งานวิจัยของ Strange และคณะ
ผลการศึกษา	<ul style="list-style-type: none"> <li>- กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน มีความเสี่ยงในการเกิดคลื่นหัวใจรั่วสูงสุด</li> <li>- กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 31 - 60 วัน มีความเสี่ยงในการเกิดคลื่นหัวใจรั่วรองลงมา</li> <li>- กลุ่มที่ได้รับยาภายใน 61 - 365 วัน ไม่พบความเสี่ยงในการเกิดคลื่นหัวใจรั่ว</li> </ul>	ไม่พบความเสี่ยงในการเกิดคลื่นหัวใจรั่ว ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาภายใน 30 วัน, 90 วัน, 1 ปี และ 3 ปี

#### ข้อจำกัดของการศึกษา

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรัสและคลื่นหัวใจเออร์ติกรั่วนี้ มีการรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลในต่างประเทศและฐานข้อมูลในประเทศไทย จำนวน 7 ฐานข้อมูล และสืบค้นจากฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์มหาวิทยาลัยศิลปากร และจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งอาจยังไม่ครอบคลุมงานวิจัยทั้งหมดที่ทำการศึกษเกี่ยวกับผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรัสและคลื่นหัวใจเออร์ติกรั่ว และการรวบรวมงานวิจัยนี้จำกัดเฉพาะงานวิจัยที่มีการตีพิมพ์ในภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยเท่านั้น ไม่รวมการศึกษาในภาษาอื่นนอกเหนือจากภาษาอังกฤษและภาษาไทย เนื่องจากข้อจำกัดด้านภาษาของผู้วิจัย ทำให้อาจมีโอกาที่ข้อมูลที่ได้จากการสืบค้นในงานวิจัยนี้ไม่ครอบคลุมการศึกษาทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะงานที่ได้รับการตีพิมพ์เป็นภาษาอื่นทำให้อาจมีคิดเกิดขึ้นได้ นอกจากนี้ ในกระบวนการคัดเลือกงานวิจัยซึ่งมีการคัดกรองบทความจากชื่อเรื่อง และคัดกรองบทคัดย่อ อาจทำให้สืบค้นไม่พบข้อมูลอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ระบุไว้ในงานวิจัยประเภท randomize controlled trial (RCT) ได้ รวมถึงการตัดงานวิจัยที่เป็นการเปรียบเทียบระหว่างยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนด้วยกันออกในขั้นตอนการคัดเลือก อาจทำให้ข้อมูลที่สืบค้นได้ไม่ครบถ้วน อีกทั้งการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรัสและคลื่นหัวใจเอ

ออร์ติกรั้วที่สืบค้นได้ มีจำนวนค่อนข้างน้อย จึงส่งผลให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของยากลุ่มนี้ ต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั้วที่ระยะเวลาานกว่า 1 ปีได้

### ข้อเสนอแนะ

#### ข้อเสนอแนะเพื่อนำผลการวิจัยไปใช้

จากผลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้ โดยภาพรวมสามารถกล่าวได้ว่า ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัล และลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั้ว ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ผู้ปฏิบัติงาน สามารถนำผลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณนี้ไปใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกใช้ยา กลุ่มฟลูออโรควิโนโลน รวมถึงเป็นข้อมูลสำหรับผู้บริหารเพื่อการวางแผนทางในการใช้ยากลุ่ม ฟลูออโรควิโนโลน โดยระยะเวลาของการศึกษาสูงสุด 1 ปี ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ยังไม่ครอบคลุมถึงผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั้ว ในระยะเวลายาวนานกว่า 1 ปี ดังนั้น หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มนี้เป็นระยะเวลาาน ควรมีการติดตามผลการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

#### ข้อเสนอแนะเพื่อทำการวิจัยต่อในอนาคต

ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะที่มีความสำคัญ และมีการสั่งใช้ยากลุ่มนี้ อย่างแพร่หลาย เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยในการใช้ยาอย่างสูงสุด ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม ในมุมมองอื่น ๆ เพิ่มเติม ได้แก่

1. ทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัล และลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั้ว เนื่องจากจำนวนงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษามีจำนวนเพียง 2 บทความ
2. ทำการวิจัยในประชากรกลุ่มอื่น ๆ เพิ่มเติม เนื่องจากในปัจจุบันข้อมูลที่ได้จากการสืบค้นในงานวิจัยฉบับนี้ พบเพียงการศึกษาในฐานข้อมูลผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกาและในฐานข้อมูลผู้ป่วยในประเทศเดนมาร์ค ดังนั้น จึงควรทำการวิจัยในผู้ป่วยในประเทศอื่น ๆ รวมถึงควรทำการวิจัยในกลุ่มประชากรที่เป็นคนเอเชีย เพื่อให้ได้ผลการศึกษามผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั้วที่ครอบคลุมมากยิ่งขึ้น
3. ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณเพิ่มโดยเพิ่มฐานข้อมูลที่ใช้ในการสืบค้นงานวิจัย คัดเลือกงานวิจัยที่เผยแพร่เป็นภาษาอื่น ๆ นอกเหนือจากภาษาอังกฤษหรือ

ภาษาไทย นอกจากนี้ ควรมีการสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมในฐานข้อมูลอื่น ๆ เช่น CINAHL และ EMBASE เป็นต้น เพื่อให้ได้ข้อมูลจากงานวิจัยที่มีครอบคลุมและหลากหลายมากยิ่งขึ้น

4. ทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับขนาดการได้รับยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนของผู้ป่วย รวมถึงศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงและคลื่นหัวใจเอออร์ติกเร็ว เพื่อให้สามารถนำผลการศึกษามาสรุปเป็นข้อแนะนำในการใช้กลุ่มนี้ได้โดยเฉพาะเจาะจงได้ เช่น ข้อแนะนำในการใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนสำหรับผู้สูงอายุ และข้อควรระวังในการใช้ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนอย่างต่อเนื่อง เป็นต้น





ภาคผนวก ก  
การสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง ๆ

ตารางที่ 8 แสดงคำค้นและผลลัพธ์ของการค้นทางนวิจยจากฐานข้อมูลต่าง ๆ

ลำดับ ที่	ฐานข้อมูล	คำค้นหา	ผลการค้นหา (เรื่อง)	ใส่คำตัดกรองจากแถบเมนู	ผลการค้นหา (เรื่อง)
1	Cochrane	("fluoroquinolones"[MeSH] OR "oxacin") AND (((Aortic OR mitral OR valve) and (regurgitation OR insufficiency OR incompetence OR leak)) OR (heart AND safety)) in Title Abstract Keyword	77	trials	77
2	PubMed Central	("fluoroquinolones"[MeSH] OR "oxacin") AND (((Aortic OR mitral OR valve) and (regurgitation OR insufficiency OR incompetence OR leak)) OR (heart AND safety))	452	-	452



ลำดับ ที่	ฐานข้อมูล	คำค้นหา	ผลการค้นหา (เรื่อง)	ใส่คำคัดกรองจากแถบเมนู	ผลการค้นหา (เรื่อง)
3	Scopus	TITLE-ABS- KEY ( ( "fluoroquinolones" OR "*"oxacin" ) AND ( ( ( aortic OR mitral OR valve ) AND ( regurgitation OR insufficiency OR incompetence OR leak ) ) OR ( heart AND safety ) ) ) )	2004	Document type: article Source type: journal Language: English  TITLE-ABS- KEY ( ( "fluoroquinolones" OR "*oxacin" ) AND ( ( ( aortic OR mitral OR valve ) AND ( regurgitation OR insufficiency OR incompetence OR leak ) ) OR ( heart AND safety ) ) ) AND ( LIMIT- TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT- TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( SRCTYPE , "j" ) )	1361

ลำดับ ที่	ฐานข้อมูล	คำค้นหา	ผลการค้นหา (เรื่อง)	ใส่คำคัดกรองเพิ่มเติม	ผลการค้นหา (เรื่อง)
4	ScienceDirect	("fluoroquinolones" OR "oxacin") AND ("aortic regurgitation" OR "mitral regurgitation" OR "aortic valve insufficiency" OR "mitral valve insufficiency")	235	Article type: research article case report	44
		("fluoroquinolones" OR "oxacin") AND ("heart" AND "safety"))	3182	Article type: research article case report	957
		รวม	5950		2891



ตารางที่ 9 แสดงการศึกษาศึกษาที่ถูกคัดออกเพิ่มเติมเมื่อพิจารณาบทความฉบับเต็มก่อนเข้าสู่กระบวนการประเมินคุณภาพ

ลำดับที่	ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	เหตุผลในการคัดออก
1	Álvarez-Lerma F et al. (80)	2004	บทความภาษาอื่น ๆ
2	Amsden GW et al. (81)	2003	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
3	Andriole VT et al. (82)	2005	มีการเปรียบเทียบระหว่างยากลุ่มเดียวกัน (กลุ่มฟลูออโรควิโนโกลิน)
4	Ball P et al. (83)	2004	มีการเปรียบเทียบระหว่างยากลุ่มเดียวกัน (กลุ่มฟลูออโรควิโนโกลิน)
5	Barrera CM et al. (84)	2016	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
6	Bonaldo G et al. (85)	2019	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
7	Carbon C et al. (86)	1992	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
8	Charton M et al. (87)	1992	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
9	Chen S-W et al. (58)	2021	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
10	Cohen R et al. (88)	1989	บทความภาษาอื่น ๆ
11	D'Ignazio J et al. (89)	2005	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
12	De Waele JJ et al. (90)	2013	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
13	De Waele JJ et al. (91)	2014	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
14	Feldman C et al. (92)	2001	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว
15	Finch R et al. (93)	2002	ไม่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติกแก้ว

ลำดับที่	ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	เหตุผลในการคัดออก
16	Frank E et al. (94)	2002	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
17	Gallat J (95)	1995	บทความภาษาอื่น ๆ
18	Geddes A et al. (96)	1999	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
19	Gentry LO et al. (97)	1989	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
20	Hannedouche T et al. (98)	2018	บทความภาษาอื่น ๆ
21	Haverkamp W et al. (99)	2012	มีการเปรียบเทียบระหว่างยาในกลุ่มเดียวกัน (กลุ่มฟลูออโรควิโนโลน)
22	Henry DC et al. (100)	1999	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
23	Jareoncharsri P et al. (101)	2004	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
24	Khan FA et al. (102)	1989	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
25	Klimberg IW et al. (103)	1992	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
26	Klimberg IW et al. (104)	1999	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
27	Lepout C et al. (105)	1987	บทความภาษาอื่น ๆ
28	Lipsky BA et al. (106)	1999	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
29	Lorde H et al. (107)	2002	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
30	Lorde H et al. (108)	1987	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว
31	Mariette C และ Slim K (109)	2007	บทความภาษาอื่น ๆ
32	Meropol SB et al. (110)	2008	ไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดคลื่นหัวใจไม่ตรงกับหัวใจเอออร์ติกร้าว

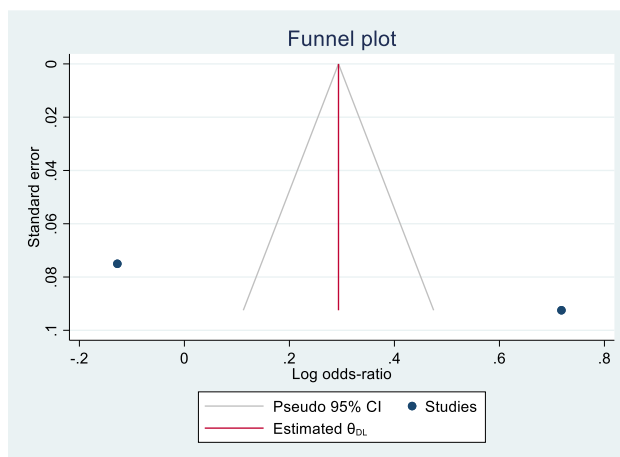
ลำดับที่	ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	เหตุผลในการคัดออก
33	Olaechea Astigarraga PM et al. (111)	2007	บทความภาษาอื่น ๆ
34	Oldach D et al. (112)	2013	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
35	Ott SR et al. (113)	2008	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
36	Pavesio C et al. (114)	1997	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
37	Petitpretz P et al. (115)	2007	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
38	Quintero-Perez NP et al. (116)	1989	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
39	Raoult D และ Lévy PY (117)	1994	บทความภาษาอื่น ๆ
40	Read RC et al. (118)	1999	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
41	Sabbaj J et al. (119)	1986	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
42	Tanaseanu C et al. (120)	2008	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
43	Tanaseanu C et al. (121)	2009	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
44	Vick-Fragoso R et al. (122)	2009	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก
45	Weiss LR (123)	2002	ไม่เกี่ยวข้องกับที่เกิดลิ้นหัวใจและลิ้นหัวใจเอออร์ติก



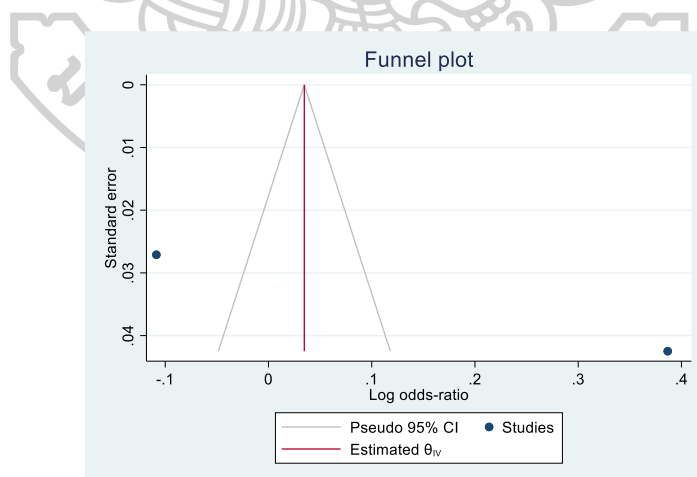


### ผลการตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์

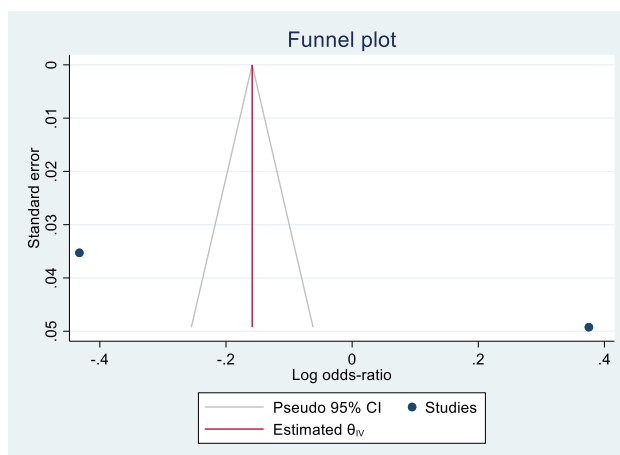
ตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ด้วย Egger's test พบว่า การศึกษาผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่วในทุกผลลัพธ์ ไม่พบอคติในการตีพิมพ์ ( $p < 0.05$ )



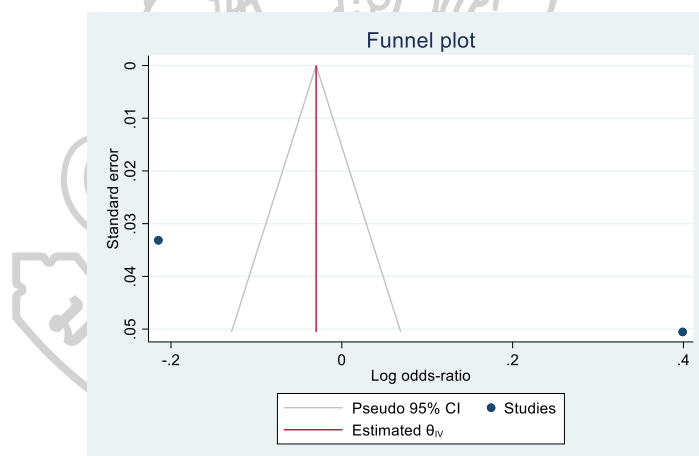
ภาพที่ 6 แสดง Funnel plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 30 วัน และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อทดสอบโดยใช้ Egger's test ( $p\text{-value} = 0.2814$ )



ภาพที่ 7 แสดง Funnel plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนภายใน 1 ปี และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อทดสอบโดยใช้ Egger's test ( $p\text{-value} = 0.3114$ )



ภาพที่ 8 แสดง Funnel plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาอะม็อกซิซิลลิน และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อทดสอบโดยใช้ Egger's test (p-value = 0.3283)



ภาพที่ 9 แสดง Funnel plot ผลของยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนต่อการเกิดลิ้นหัวใจไมตรัลและลิ้นหัวใจเอออร์ติกรั่ว ในผู้ที่ได้รับยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยากลุ่มแมคโครไลด์ และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ เมื่อทดสอบโดยใช้ Egger's test (p-value = 0.1381)

## รายการอ้างอิง

1. Hull University Teaching Hospitals NHS Trust. Fluoroquinolone Antibiotics (Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin) What you need to know 2019 [ Available from: <https://www.hey.nhs.uk/patient-leaflet/fluoroquinolone-antibiotics-ciprofloxacin-moxifloxacin-levofloxacin-ofloxacin-what-you-need-to-know/>.
2. กำพล ศรีวัฒนกุล. คู่มือการใช้ยาฉบับสมบูรณ์. ปทุมธานี: สกายบุ๊กส์; 2549.
3. ทศนีย์ ปัญจนาท. หลักการใช้ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย. กรุงเทพฯ: เอเชียติจิตอลการพิมพ์; 2550.
4. Australian Government Department of Health. Fluoroquinolone antibiotics and risk of aortic aneurysm/dissection 2019 [cited 2020 February 18]. Available from: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/fluoroquinolone-antibiotics-and-risk-aortic-aneurysmdissection>.
5. Carino D, Zafar MA, Singh M, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Fluoroquinolones and Aortic Diseases: Is There a Connection. Aorta (Stamford). 2019;7(2):35-41.
6. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. Jama. 2012;307(13):1414-9.
7. Kabbani S, Hersh AL, Shapiro DJ, Fleming-Dutra KE, Pavia AT, Hicks LA. Opportunities to Improve Fluoroquinolone Prescribing in the United States for Adult Ambulatory Care Visits. Clin Infect Dis. 2018;67(1):134-6.
8. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. BMJ. 2018;360:k678.
9. Chandy SJ, Thomas K, Mathai E, Antonisamy B, Holloway KA, Stalsby Lundborg C. Patterns of antibiotic use in the community and challenges of antibiotic surveillance in a lower-middle-income country setting: a repeated cross-sectional study in Vellore, South India. J Antimicrob Chemother. 2013;68(1):229-36.
10. นพคุณ ธรรมธัชอารี อรอนงค์ วลีจระเลิศ และจุฬารักษ์ ลิ้มวัฒนานนท์. ปริมาณและมูลค่าการสั่งยาต้านแบคทีเรียแก่ผู้ป่วยนอกในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า. วิจัยระบบสาธารณสุข. 2560;11(4):471-80.
11. เสริมสุข ละอองสุวรรณ และคณะ. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาต้านจุลชีพในสถาบันประสาทวิทยา. ไทยเฝ้าระวังนิพนธ์ 2560;12(2):21-9.

12. Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(11):1444-50.
13. Tanne JH. FDA adds "black box" warning label to fluoroquinolone antibiotics. *Bmj*. 2008;337(7662):a816.
14. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection 2013 [March 7]. Available from: <https://www.fda.gov/media/86575/download>.
15. U.S. Food and Drug Administration. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>].
16. U.S. Food and Drug Administration. FDA in brief: FDA warns that fluoroquinolone antibiotics can cause aortic aneurysm in certain patients 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-fluoroquinolone-antibiotics-can-cause-aortic-aneurysm-certain-patients>].
17. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e010077.
18. Gatti M, Bianchin M, Raschi E, De Ponti F. Assessing the association between fluoroquinolones and emerging adverse drug reactions raised by regulatory agencies: An umbrella review. *Eur J Intern Med*. 2020;75:60-70.
19. Strange JE, Holt A, Blanche P, Gislason G, Torp-Pedersen C-, Christensen DM, et al. Oral fluoroquinolones and risk of aortic or mitral regurgitation: a nationwide nested case-control study. *European Heart Journal*. 2021;42(30):2899-908.
20. American Heart Association. Heart Valves and Circulation 2020 [cited 2021 November 10]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-valve-problems-and-disease/about-heart-valves/heart-valves-and-circulation>.

21. Kodigepalli KM, Thatcher K, West T, Howsmon DP, Schoen FJ, Sacks MS, et al. Biology and Biomechanics of the Heart Valve Extracellular Matrix. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2020;7(4).
22. British Heart Foundation. Heart valve disease 2021 [ Available from: <https://www.bhf.org.uk/information-support/conditions/heart-valve-disease>.
23. American Heart Association. Role of Your Four Heart Valves 2020 [cited 2021 November 10]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-valve-problems-and-disease/about-heart-valves/roles-of-your-four-heart-valves>.
24. Ayoub S, Ferrari G, Gorman RC, Gorman JH, Schoen FJ, Sacks MS. Heart Valve Biomechanics and Underlying Mechanobiology. *Compr Physiol.* 2016;6(4):1743-80.
25. Columbia University Irving Medical Center. Heart Valves, Anatomy and Function 2022 [ Available from: <https://www.columbiadoctors.org/treatments-conditions/heart-valves-anatomy-and-function>.
26. Hinton RB, Lincoln J, Deutsch GH, Osinska H, Manning PB, Benson DW, et al. Extracellular Matrix Remodeling and Organization in Developing and Diseased Aortic Valves. *Circulation Research.* 2006;98(11):1431-8.
27. Yue B. Biology of the extracellular matrix: an overview. *J Glaucoma.* 2014;23(8 Suppl 1):S20-3.
28. Johns Hopkins Medicine. Heart Valve Diseases n.d. [cited 2021 November 10]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/heart-valve-diseases>.
29. ปิยะ สมานคตวัฒน์. การรักษาโรคลิ้นหัวใจด้วยวิธีทางศัลยกรรม ม.ป.ป. [cited 2564 10 พฤศจิกายน]. Available from: <https://www.rama.mahidol.ac.th/surgery/sites/default/files/public/pdf/cvt1.pdf>.
30. American Heart Association. Heart Valve Problems and Causes 2020 [cited 2021 November 10]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-valve-problems-and-disease/heart-valve-problems-and-causes>.
31. National Heart Lung and Blood Institute. Heart Valve Diseases: Causes and Risk Factors 2022 [ Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/heart-valve-diseases/causes>.



32. Cosyns B, Droogmans S, Rosenhek R, Lancellotti P. Drug-induced valvular heart disease. *Heart*. 2013;99(1):7-12.
33. American Heart Association. Problem: Heart Valve Regurgitation 2020 [cited 2021 November 10]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-valve-problems-and-disease/heart-valve-problems-and-causes/problem-heart-valve-regurgitation>.
34. National Health Service. Mitral Valve Problems 2019 [cited 2021 November 10]. Available from: <https://www.nhs.uk/about-us/about-the-nhs-website/>.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Valvular Heart Disease 2019 [Available from: [https://www.cdc.gov/heartdisease/valvular\\_disease.htm](https://www.cdc.gov/heartdisease/valvular_disease.htm)].
36. Goodwin RL, Kheradvar A, Norris RA, Price RL, Potts JD. Collagen Fibrillogenesis in the Mitral Valve: It's a Matter of Compliance. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(8).
37. American Heart Association. Problem: Mitral Valve Regurgitation 2020 [cited 2021 November 10]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-valve-problems-and-disease/heart-valve-problems-and-causes/problem-mitral-valve-regurgitation>.
38. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, Bogdanova M, Kostareva A, Stenslkken KO, et al. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9):e006339.
39. Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:29-46.
40. Handa-Tsutsui F, Matsumoto T, Seino Y, Hillel Z, Thys Daniel M. Learning Aid for Geometric Relations of Cardiac Valves. *Anesthesiology*. 2004;101(4):1050-1.
41. American Heart Association. Problem: Aortic Valve Regurgitation 2020 [cited 2021 November 10]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-valve-problems-and-disease/heart-valve-problems-and-causes/problem-aortic-valve-regurgitation>.
42. Maurer G. Aortic Regurgitation. *Heart*. 2006;92(7):994-1000.
43. Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2005;112(1):125-34.

44. Van Der Heijden YF, Maruri F, Holt E, Mitchel E, Warkentin J, Sterling TR. A comparison of interview methods to ascertain fluoroquinolone exposure before tuberculosis diagnosis. *Epidemiology and Infection*. 2015;143(5):960-5.
45. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(12):1449-57.e9.
46. Brar RK, Jyoti U, Patil RK, Patil HC. Fluoroquinolone antibiotics: An overview. *Adesh University Journal of Medical Sciences & Research*. 2020;2(1):26-30.
47. Whyte J, Winiiecki S, Hoffman C, Patel K. FDA collaboration to improve safe use of fluoroquinolone antibiotics: an ex post facto matched control study of targeted short-form messaging and online education served to high prescribers. *Pharm Pract (Granada)*. 2020;18(2):1773-.
48. Bonkat G, Wagenlehner F. In the Line of Fire: Should Urologists Stop Prescribing Fluoroquinolones as Default? *Eur Urol*. 2019;75(2):205-7.
49. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. *BMC Infect Dis*. 2011;11:187.
50. Califf RM. Oral Fluoroquinolones. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(11):1451-3.
51. พิษัญญา พยุงพันธ์ และกนกกร เกิดผล. ความสัมพันธ์ของยาในกลุ่ม fluoroquinolones กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด. *เภสัชกรรมโรงพยาบาล*. 2019;29(2):136-52.
52. Yu PH, Hu CF, Liu JW, Chung CH, Chen YC, Sun CA, et al. The incidence of collagen-associated adverse events in pediatric population with the use of fluoroquinolones: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):64.
53. U.S. Food and Drug Administration. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics 2016 [ Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics>.
54. Yu X, Jiang DS, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K, et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2019;42(9):1025-33.

55. Baik S, Lau J, Huser V, McDonald CJ. Association between tendon ruptures and use of fluoroquinolone, and other oral antibiotics: a 10-year retrospective study of 1 million US senior Medicare beneficiaries. *BMJ Open*. 2020;10(12):e034844.
56. Latif A, Ahsan MJ, Kapoor V, Lateef N, Malik SU, Patel AD, et al. Fluoroquinolones and the Risk of Aortopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Wmj*. 2020;119(3):185-9.
57. Vouga Ribeiro N, Gouveia Melo R, Guerra NC, Nobre Â, Fernandes RM, Pedro LM, et al. Fluoroquinolones Are Associated With Increased Risk of Aortic Aneurysm or Dissection: Systematic Review and Meta-analysis. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;33(4):907-18.
58. Chen SW, Chan YH, Chien-Chia Wu V, Cheng YT, Chen DY, Lin CP, et al. Effects of Fluoroquinolones on Outcomes of Patients With Aortic Dissection or Aneurysm. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1875-87.
59. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2019;17(1):3-10.
60. Chui CS, Wong IC, Wong LY, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(4):971-8.
61. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(5):e251-9.
62. Kapoor KG, Hodge DO, St Sauver JL, Barkmeier AJ. Oral fluoroquinolones and the incidence of rhegmatogenous retinal detachment and symptomatic retinal breaks: a population-based study. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1269-73.
63. สาวิตรี เกตุเอม เนติ สุขสมบูรณ์ และนลินี พูลทรัพย์. อภิวิเคราะห์ (ABC of Meta-analysis) 2548 [ Available from: [https://www.thaihp.org/index.php?option=other\\_detail&lang=th&id=24&sub=26](https://www.thaihp.org/index.php?option=other_detail&lang=th&id=24&sub=26).
64. สุรศักดิ์ เส้าแก้ว. การอ่านและแปลผลงานวิจัยการวิเคราะห์อภิมาน. *เชียงใหม่เวชสาร*. 2559;8(1/2559):139-51.

65. McGill Library. Systematic Reviews, Scoping Reviews, and other Knowledge Syntheses: McGill Library; 2022 [updated Feb 15, 2022; cited 2022 7 March]. Available from: <https://libraryguides.mcgill.ca/knowledge-syntheses>.
66. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. Korean J Anesthesiol. 2018;71(2):103-12.
67. เชษฐา นามจรัส. การประเมินความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในการวิเคราะห์เมตา. ศรีนครินทร์เวชสาร. 2552;24(2):142-7.
68. คณะกรรมการจัดการความรู้ (KM) สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์. คู่มือการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย 2562.
69. 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 Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. . 2000; .
70. Harrison JK, Reid J, Quinn TJ, Shenkin SD. Using quality assessment tools to critically appraise ageing research: a guide for clinicians. Age Ageing. 2017;46(3):359-65.
71. Centre for Reviews Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare: York Publ. Services; 2009.
72. อัจฉรา คำมะทิพย์ และมัลลิกา มากรัตน์. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ: วิธีการปฏิบัติที่ละขั้นตอน. The Southern College Network Journal of Nursing and Public Health. 2016;3(3):249-59.
73. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997;315(7109):629-34.
74. van Enst WA, Ochodo E, Scholten RJPM, Hooft L, Leeflang MM. Investigation of publication bias in meta-analyses of diagnostic test accuracy: a meta-epidemiological study. BMC Medical Research Methodology. 2014;14(1):70.
75. อรณูช ประดิษฐ์ทรัพย์ และคณะ. การวิเคราะห์อภิมานสำหรับงานวิจัยทางระบาดวิทยาพันธุศาสตร์. Thai Journal of Genetics. 2552;2(2):103-19.
76. PRISMA. PRISMA Flow Diagram 2021 [cited 2022 March 12]. Available from: <https://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>.
77. Joanna Briggs Institute. JBI Levels of Evidence 2013 [cited 2023 24 April]. Available from: [https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence\\_2014\\_0.pdf](https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf).

78. Sedgwick P. Nested case-control studies: advantages and disadvantages. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;348:g1532.
79. Ernster VL. Nested Case-Control Studies. *Preventive Medicine*. 1994;23(5):587-90.
80. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, León C, Sánchez M, Bermejo B. Estudio observacional sobre el uso de levofloxacino en pacientes ingresados en UCI. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2004;22(4):220-6.
81. Amsden GW, Baird IM, Simon S, Treadway G. Efficacy and Safety of Azithromycin vs Levofloxacin in the Outpatient Treatment of Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest*. 2003;123(3):772-7.
82. Andriole VT, Haverstock DC, Choudhri SH. Retrospective analysis of the safety profile of oral moxifloxacin in elderly patients enrolled in clinical trials. *Drug Safety*. 2005;28(5):443-52.
83. Ball P, Stahlmann R, Kubin R, Choudhri S, Owens R. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: Cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(7):940-50.
84. Barrera CM, Mykietiuk A, Metev H, Nitu MF, Karimjee N, Doreski PA, et al. Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL). *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(4):421-30.
85. Bonaldo G, Andriani LA, D'Annibali O, Motola D, Vaccheri A. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2019;28(11):1457-63.
86. Carbon C, Léophonte P, Petitpretz P, Chauvin JP, Hazebroucq J. Efficacy and safety of temafloxacin versus those of amoxicillin in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(4):833-9.
87. Charton M, Mombet A, Gattegno B. Urinary tract infection prophylaxis in transurethral surgery: Oral lomefloxacin versus parenteral cefuroxime. *The American Journal of Medicine*. 1992;92(4, Supplement 1):S118-S20.

88. Cohen R, Reinert P, Danan C, Geslin P. Accidents et tolerance des quinolones. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1989;19(10, Part 2):532-6.
89. D'Ignazio J, Camere MA, Lewis DE, Jorgensen D, Breen JD. Novel, Single-Dose Microsphere Formulation of Azithromycin versus 7 - Day Levofloxacin Therapy for Treatment of Mild to Moderate Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(10):4035-41.
90. De Waele JJ, Tellado JM, Alder J, Reimnitz P, Jensen M, Hampel B, et al. Randomised clinical trial of moxifloxacin versus ertapenem in complicated intra-abdominal infections: results of the PROMISE study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013;41(1):57-64.
91. De Waele JJ, Tellado JM, Weiss G, Alder J, Kruesmann F, Arvis P, et al. Efficacy and Safety of Moxifloxacin in Hospitalized Patients with Secondary Peritonitis: Pooled Analysis of Four Randomized Phase III Trials. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15(5):567-75.
92. Feldman C, White H, O'Grady J, Flitcroft A, Briggs A, Richards G. An open, randomised, multi-centre study comparing the safety and efficacy of sitafloxacin and imipenem/cilastatin in the intravenous treatment of hospitalised patients with pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;17(3):177-88.
93. Finch R, Schürmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized Controlled Trial of Sequential Intravenous (i.v.) and Oral Moxifloxacin Compared with Sequential i.v. and Oral Co-Amoxiclav with or without Clarithromycin in Patients with Community-Acquired Pneumonia Requiring Initial Parenteral Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(6):1746-54.
94. Frank E, Liu J, Kinasewitz G, Moran GJ, Oross MP, Olson WH, et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clinical Therapeutics*. 2002;24(8):1292-308.
95. Gaillat J. Manifestations cliniques des infections à *Chlamydia pneumoniae*. *La Revue de Médecine Interne*. 1995;17:S41-S4.
96. Geddes A, Thaler M, Schonwald S, Härkönen M, Jacobs F, Nowotny I. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: Comparison



with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;44(6):799-810.

97. Gentry LO, Koshdel A. Intravenous/oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of serious gram-negative infections of the skin and skin structure. *The American Journal of Medicine*. 1989;87(5, Supplement 1):S132-S5.

98. Hannedouche T, Fouque D, Joly D. Complications métaboliques en insuffisance rénale chronique : hyperphosphatémie, hyperkaliémie et anémie. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14(6, Supplement):6S17-6S25.

99. Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, van Veenhuizen D, Arvis P. Update on the Cardiac Safety of Moxifloxacin. *Curr Drug Saf*. 2012;7(2):149-63.

100. Henry DC, Moller DJ, Adelglass J, Michael Scheid W, Jablonski CK, Zhang H, et al. Comparison of sparfloxacin and clarithromycin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clinical Therapeutics*. 1999;21(2):340-52.

101. Jareoncharsri P, Bunnag C, Fooanant S, Tunsuriyawong P, Voraprayoon S, Srifuengfung S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin / clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology*. 2004;42(1):23-9.

102. Khan FA, Basir R. Sequential Intravenous-Oral Administration of Ciprofloxacin vs Ceftazidime in Serious Bacterial Respiratory Tract Infections. *Chest*. 1989;96(3):528-37.

103. Klimberg IW, Childs SJ, Madore RJ, Klimberg SR. A multicenter comparison of oral lomefloxacin versus parenteral cefotaxime as prophylactic agents in transurethral surgery. *The American Journal of Medicine*. 1992;92(4, Supplement 1):S121-S5.

104. Klimberg IW, Malek GH, Cox CE, Patterson AL, Whalen E, Kowalsky SF, et al. Single-dose oral ciprofloxacin compared with cefotaxime and placebo for prophylaxis during transurethral surgery. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;43(SUPPL. A):77-84.

105. Leport C, Domart Y, Trouillet JL, Bricaire F, Gibert C, Vilde JL. Endocardites infectieuses sur prothese valvulaire : Données cliniques, microbiologiques, pronostiques et thérapeutiques de 78 cas. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1987;17:302-13.



106. Lipsky BA, Unowsky J, Zhang H, Townsend L, Talbot GH. Treating acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis in patients unresponsive to previous therapy: Sparfloxacin versus clarithromycin. *Clinical Therapeutics*. 1999;21(6):954-65.
107. Lode H, File TM, Mandell L, Ball P, Pypstra R, Thomas M. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: A randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clinical Therapeutics*. 2002;24(11):1915-36.
108. Lode H, Wiley R, Höffken G, Wagner J, Borner K. Prospective randomized controlled study of ciprofloxacin versus imipenem-cilastatin in severe clinical infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(10):1491-6.
109. Mariette C, Slim K. Trattamento perioperatorio in chirurgia digestiva. *EMC - Tecniche Chirurgiche Addominale*. 2007;13(2):1-14.
110. Meropol SB, Chan KA, Chen Z, Finkelstein JA, Hennessy S, Lautenbach E, et al. Adverse Events Associated with Prolonged Antibiotic Use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(5):523-32.
111. Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar Martínez M, Zaragoza Crespo R, et al. Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*. 2007;31(6):294-317.
112. Oldach D, Clark K, Schranz J, Das A, Craft JC, Scott D, et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Oral Solithromycin (CEM-101) to Those of Oral Levofloxacin in the Treatment of Patients with Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2526-34.
113. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H, Bodmann KF, et al. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection*. 2008;36(1):23-30.
114. Pavesio C, Morlet N, Allan B, El Kassaby H, DeCock R, Butcher J, et al. Ofloxacin Monotherapy for the Primary Treatment of Microbial Keratitis: A Double-masked,

Randomized, Controlled Trial with Conventional Dual Therapy. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1902-9.

115. Petitpretz P, Choné C, Trémolières F. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;30(1):52-9.

116. Quintero-Perez NP, Andrade-Villaneuva JF, Leon-Garnica G, Bertin-Montano M, Rodriguez-Chagollan JJ, Rodriguez-Noriega E. Efficacy and safety of intravenous ciprofloxacin in the treatment of serious infections. A comparison with ceftazidime. *The American Journal of Medicine*. 1989;87(5 SUPPL. 1):S198-S201.

117. Raoult D, Lévy PY. Place des nouvelles molécules en antibioprofylaxie chirurgicale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1994;13:S173-S8.

118. Read RC, Kuss A, Berrisoul F, Kearsley N, Torres A, Kubin R. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with co-amoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respiratory Medicine*. 1999;93(4):252-61.

119. Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1986;18(SUPPL. 48):48-53.

120. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva ME, Dukart G, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2008;61(3):329-38.

121. Tanaseanu C, Milutinovic S, Calistru PI, Strausz J, Zolubas M, Chernyak V, et al. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2009;9:44.

122. Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, Amábile-Cuevas CF, Arvis P, Reimnitz P, et al. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection*. 2009;37(5):407-17.

123. Weiss LR. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clinical Therapeutics*. 2002;24(9):1414-25.





## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล

ญาติวีร์ ศรีคช

วุฒิการศึกษา

เกสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Master of Sciences in Health Sciences (management), University of Northumbria at Newcastle, United Kingdom

