

Phương pháp nghiên cứu khoa học cơ bản dành cho bác sĩ lâm sàng

NHỮNG GHI CHÉP TỪ BÀI GIẢNG CÁC KHÓA
TẬP HUẤN VỀ
PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

Ấn bản lần thứ nhất năm 2014



Japan International Cooperation Agency

Hướng dẫn sử dụng

Cuốn sách này được tập thể các tác giả biên soạn dựa trên kinh nghiệm giảng dạy các khóa tập huấn về phương pháp nghiên cứu khoa học trong hơn 10 năm qua tại trường đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Mục đích sử dụng chính của cuốn sách này là dành cho các học viên của khóa học, phần lớn trong số họ là các bác sĩ lâm sàng mới lần đầu tiếp cận với phương pháp nghiên cứu khoa học, để nắm rõ hơn về nội dung khóa học. Những kiến thức học hỏi từ cuốn sách này sẽ dồi dào hơn thông qua việc tham dự khóa học, thảo luận với các giảng viên và học viên khác. Tuy nhiên, cũng qua cuốn sách này, chúng tôi sẵn lòng chia sẻ các điều học hỏi của mình đến với những độc giả không có điều kiện tham gia khóa học

Tài liệu này do cơ quan Hợp tác Quốc tế Nhật Bản tài trợ (Japan International Cooperation Agency – JICA)

Cuốn sách cũng được trình bày trên trang web của khóa học, và luôn được cập nhật thường xuyên dựa trên các ý kiến đóng góp của các học viên và bất kỳ độc giả nào quan tâm. Nếu muốn chia sẻ ý kiến, vui lòng liên hệ email cho chúng tôi.

Địa chỉ liên hệ

Goto, Aya

Quản lý dự án

Bộ môn Sức khỏe cộng đồng, Trường đại học Y khoa Fukushima, Nhật Bản

E-mail: agoto@fmu.ac.jp

Scientific evidence is critical in developing health policy and improving health services. This introductory textbook in epidemiology and biostatistics offers a chance for every Vietnamese physician to learn about ways to apply up-to-date scientific data into practice and to learn from their patients. More specifically, readers will be able to better understand scientific articles and collect and analyze patients' data.

This book was written based on more than a decade experience of authors to teach research methodology in the South of Vietnam. The project is based a tight collaboration between Japanese and Vietnamese physician-researchers. Authors carefully extracted important points from their lectures.

This book is not in Ministry's standard textbook format, which actually provides its unique strengths. Three major strengths of this textbook are its availability on web to everyone, conciseness and flexibility of constant revision. After publication of its coupling English version, Ministry of Health recommended authors to add a chapter on research ethics, which was added shortly afterwards.

I believe that this textbook could function as a catalyst in promoting research methodologies leading to building firm basis of evidence-based medicine in Vietnam. I invite readers to contribute in upgrading this textbook.

Nguyen Cong Khan, MD, PhD
Director, Administration of Science Technology and Training, Ministry of Health

Bằng chứng khoa học có vai trò quan trọng trong phát triển chính sách về sức khỏe (health policy) và nâng cao chất lượng các dịch vụ y tế.

Cuốn sách tham khảo về dịch tễ học và thống kê y sinh học này cung cấp kiến thức cơ bản cho các thầy thuốc Việt Nam biết cách áp dụng và cập nhật những số liệu khoa học vào thực hành và thu nhận thông tin từ phía người bệnh. Đặc biệt hơn nữa, độc giả sẽ có khả năng hiểu kỹ hơn các bài báo khoa học và thu thập dữ liệu cũng như phân tích các dữ liệu từ người bệnh.

Cuốn sách này được soạn thảo dựa trên hơn 10 năm kinh nghiệm của các tác giả tham gia dự án giảng dạy về phương pháp nghiên cứu tại miền Nam Việt Nam. Dự án này được thực hiện trên cơ sở hợp tác chặt chẽ giữa các thầy thuốc-nhà nghiên cứu Nhật Bản và Việt Nam. Các tác giả đã trích dẫn những điểm quan trọng từ bài giảng của họ.

Cuốn sách tham khảo này không theo định dạng chuẩn về sách giáo khoa của Bộ Y Tế. Đây chính là những điểm độc đáo của sách. Ba điểm độc đáo chính này là sách được công bố trên mạng cho tất cả mọi người tham khảo, ngắn gọn và linh hoạt vì thường xuyên được cập nhật. Sau khi phiên bản tiếng Anh của cuốn sách được công bố trên mạng, theo khuyến nghị của Bộ Y Tế, chương về đạo đức nghiên cứu đã được bổ sung vào cuốn sách chỉ sau một thời gian ngắn.

Tôi tin tưởng rằng cuốn sách giáo khoa này sẽ có tác dụng thúc đẩy việc áp dụng phương pháp nghiên cứu khoa học vào trong thực hành y khoa, góp phần xây dựng nền tảng y học bằng chứng tại Việt Nam. Tôi trân trọng kính mời các độc giả tiếp tục đóng góp ý kiến để nâng cao hiệu quả của tài liệu.



GS, TS, BS Nguyễn Công Khẩn
Cục trưởng, Cục Khoa Học Công Nghệ và Đào Tạo,
Bộ Y Tế

Lời nói đầu

Các bác sĩ lâm sàng luôn luôn đứng trước thử thách làm thế nào để điều trị tốt nhất cho người bệnh. Tuy đã hấp thu được một khối lượng kiến thức không nhỏ tại giảng đường trường đại học, thực tế công việc đòi hỏi sự liên hệ mật thiết giữa kiến thức cơ bản, môi trường làm việc cùng các tiến bộ mới của y học. Những thay đổi về môi trường, xã hội, những tiến bộ mới về sinh học phân tử, miễn dịch học, bệnh học ... khiến cho các bác sĩ luôn luôn phải cập nhật kiến thức. Trong một rừng thông tin được cập nhật hàng tuần, thậm chí hàng ngày làm cách nào có thể chọn được những thông tin đúng và thực sự cần thiết cho công việc. Ngoài ra các nghiên cứu thường được thực hiện tại các nước công nghiệp phát triển, việc áp dụng kết quả vào thực tế Việt Nam cần sự phán đoán tích cực. Thực tế lâm sàng phong phú và đa dạng nhưng để có thể thực sự rút ra kinh nghiệm từ thực tế, cần có những nghiên cứu nghiêm chỉnh để giải quyết các hỏi nghiên cứu xuất phát từ chính công việc hàng ngày của các bác sĩ.

Những kinh nghiệm lâm sàng cần được trình bày ở tầm cao hơn kinh nghiệm cá nhân, dịch tễ học chính là ngôn ngữ chung để các bác sĩ lâm sàng trình bày kinh nghiệm của mình thông qua các nghiên cứu, hội nhập với đồng nghiệp tại Việt Nam và trên thế giới.

Các kỹ năng đánh giá thông tin và nghiên cứu khoa học không thể tự nhiên xuất hiện, kỹ năng chỉ được mài dũa nhờ các kiến thức về dịch tễ học và thực hiện các nghiên cứu.

Các bài giảng trong cuốn sách này được dựa trên các bài giảng từ lớp học “Dịch tễ học dành cho các bác sĩ lâm sàng” do Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh phối hợp tổ chức cùng Đại Học Fukushima, từ năm 2004-2009, chủ yếu cho các bác sĩ làm việc tại TP HCM. Sau đó từ năm 2011 lớp học này được mở rộng cho các bác sĩ làm việc ở các bệnh viện tỉnh với sự tài trợ của JICA Nhật Bản thuộc tỉnh Fukushima. Ban giảng huấn được mở rộng sang các trường Đại Học khác tại Nhật Bản, các học viên từ những lớp đầu tiên đã

trở thành trợ giảng và có thêm các đơn vị liên kết tổ chức như Hội Y Học TPHCM.

Mục tiêu của lớp học này nhằm cung cấp những kiến thức cơ bản về dịch tễ học và sinh thống kê cho các bác sĩ lâm sàng, xây dựng kỹ năng xử lý thông tin, nghiên cứu khoa học. Lớp học không nặng về lý thuyết mà chú trọng về thực hành, do vậy một số thành viên của lớp học đã có công trình nghiên cứu được đăng tải tại các tạp chí quốc tế “peer review”, tuy số lượng chưa nhiều nhưng đây là một sự khởi đầu tốt đẹp; một số bệnh viện đã tổ chức câu lạc bộ đọc báo để cập nhật và đánh giá các nghiên cứu khoa học đang tải trong các tạp chí quốc tế. Hơn thế nữa, các bác sĩ đã cảm nhận tầm quan trọng của “làm việc nhóm”, và niềm vui khi thực hiện các nghiên cứu lâm sàng. Cuốn sách là thành quả quan trọng của các thành viên trong ban giảng huấn và trợ giảng, tập hợp các bài giảng trong chương trình học cùng với một số dữ liệu về đạo đức nghiên cứu tại Việt Nam.

Chúng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến ban giảng huấn thuộc Bộ Môn Dịch Tễ trường Đại Học Fukushima Nhật Bản, nhất là PGS TS Aya Goto, người đặt nền móng cho sự hợp tác này, cùng các BS trong ban giảng huấn từ nhiều trường Đại Học của Nhật Bản, ban điều hành dự án của tỉnh Fukushima. Chúng tôi cũng chân thành cảm tạ Ban Giám Hiệu Đại Học Y Dược TP HCM đã tạo điều kiện cho lớp học được tổ chức thành công sau nhiều năm, sự tài trợ của JICA Nhật Bản để lớp học được tiếp tục duy trì.

Chúng tôi chân thành cảm tạ các thành viên trong Ban Giảng Huấn và trợ giảng đã soạn thảo cuốn sách này, đặc biệt là BS Nguyễn Quang Vinh, người đã giới thiệu PGS Aya Goto với chúng tôi, BS Nguyễn Quang Vinh vẫn tiếp tục tham gia tích cực vào lớp học. Chúng tôi cũng xin cảm tạ Ban Giảng Huấn của Đại Học Y tế Công Cộng Hà Nội đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu về nội dung. Rất mong đón nhận được những ý kiến đóng góp để lần xuất bản sau được hoàn chỉnh hơn.

TS, BS Nguyễn Thy Khuê

Phó Chủ tịch Hội Y học TP. Hồ Chí Minh

Phó Giáo sư, trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Mục lục

Các thông tin liên quan khóa học.....	11
1. Bối cảnh của khóa học	11
2. Các mục tiêu học hỏi	12
Các bước căn bản trong tiến hành một nghiên cứu....	14
1. Câu hỏi nghiên cứu	154
2. Công cụ tiến hành nghiên cứu.....	165
3. Bắt đầu nghiên cứu từ đâu?	165
4. Các bước chuẩn bị	176
5. Ứng dụng trở lại kết quả.....	210
6. Một tầm nhìn mang tính lịch sử	20
Tìm y văn và đánh giá có hệ thống bài báo khoa học.	23
1. Cách tìm y văn.....	23
2. Đánh giá có hệ thống các bài báo khoa học.....	30
Lệch và Nhiễu	37
1. Sai lầm và xếp nhóm sai.....	37
2. Các loại sai lệch.....	41
3. Nhiễu	44
Nghiên cứu mô tả	50
1. Giới thiệu về nghiên cứu mô tả.....	50
2. Các loại nghiên cứu mô tả.....	51
3. Tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ mới mắc.....	54
4. Ví dụ về nghiên cứu mô tả.....	55
Nghiên cứu cắt ngang.....	57

1. Khái niệm cơ bản và mục tiêu nghiên cứu	57
2. Thiết kế.....	58
3. Thu thập dữ liệu.....	60
4. Trình bày kết quả.....	61
5. Độ mạnh và hạn chế.....	64
6. Ví dụ	65
Nghiên cứu cohort	67
1. Khái niệm căn bản và mục đích.....	67
2. Cách thiết kế.....	67
3. Thu thập dữ liệu.....	70
4. Trình bày kết quả nghiên cứu.....	70
5. Điểm mạnh và giới hạn.....	70
6. Ví dụ minh họa.....	73
Nghiên cứu bệnh – chứng	74
1. Khái niệm cơ bản và mục đích	74
2. Thiết kế.....	75
3. Thu thập dữ liệu.....	78
4. Trình bày kết quả.....	79
5. Điểm mạnh và hạn chế.....	80
6. Ví dụ	80
Nghiên cứu can thiệp: Lý luận cơ bản và thực tế	83
1. Định nghĩa nghiên cứu can thiệp.....	83
2. Ngẫu nhiên hóa và sự tuân thủ	83
3. Mù đôi và giả dược.....	85
4. Nghiên cứu giống can thiệp.....	86

5. Ví dụ nghiên cứu	88
Các khái niệm sinh thống kê căn bản	90
1. Giới thiệu	90
2. Thống kê mô tả.....	90
3. Thống kê suy lý.....	93
Các phép kiểm căn bản	99
1. Giới thiệu	99
2. Phép kiểm chi bình phương	100
3. Phép kiểm Fisher's exact.....	100
4. Phép kiểm Student's t.....	101
5. Phép kiểm Mann-Whitney.....	101
6. Test chặn đoán.....	103
Sự không trung thực về học thuật.....	106

Tưởng nhớ Bác sĩ Phạm Nghiêm Minh

Cuốn sách này tưởng niệm đến bác sĩ Phạm Nghiêm Minh (mất năm 2013), một trong những học viên xuất sắc của khóa học đầu tiên. Không có những học viên năng động và tích cực như bác sĩ Phạm Nghiêm Minh, khóa học của chúng tôi không có cơ hội duy trì trong suốt hơn 10 năm qua.

Thành phần Ban biên soạn

Ban biên tập

Phiên bản tiếng Việt:

TS.BS Nguyễn Thy Khuê (Phó Chủ tịch Hội Y học TP. Hồ Chí Minh, Phó Giáo sư danh dự đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam)

Phiên bản tiếng Anh:

TS.BS Aya Goto (Phó Giáo sư, Bộ môn Sức khỏe cộng đồng, đại học Y Fukushima, Nhật Bản)

Ban hiệu đính

TS. BS Lê Cự Linh (Phó Giáo sư, bộ môn Dân số học, đại học Y tế công cộng Hà Nội)

Danh sách tác giả

Xếp theo họ vần alphabet

TS. BS Koriyama Chihaya (Phó Giáo sư, Bộ môn Dịch tễ và Y học dự phòng, đại học Kagoshima)

ThS. BS Nguyễn Quang Vinh (Trưởng Đơn vị Nghiên cứu lâm sàng, bệnh viện Nguyễn Tri Phương)

BS Nguyễn Thị Bội Ngọc (Khoa Nội tiết, bệnh viện Nhân Dân 115, TP. Hồ Chí Minh)

TS. BS Nguyễn Thị Từ Vân (Giảng viên chính, bộ môn Phụ sản, đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh)

BS Nguyễn Thu Tịnh (Giảng viên, bộ môn Nhi, đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh)

TS. BS Suzuki Yuriko (Trưởng phòng Sức khỏe tâm thần người trưởng thành, viện Nghiên cứu sức khỏe tâm thần)

ThS. BS Trần Quang Nam (Giảng viên, bộ môn Nội tiết, đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh)

ThS. BS Trần Thế Trung (Giảng viên, bộ môn Nội tiết, đại học Y Dược TP.
Hồ Chí Minh)

ThS. BS Trần Viết Thắng (Giảng viên, bộ môn Nội tiết, đại học Y Dược TP.
Hồ Chí Minh)

BS. Võ Tuấn Khoa (Khoa Nội tiết, bệnh viện Nhân Dân 115, TP. Hồ Chí
Minh)

TS. BS Yokokawa Hirohide (Phó Giáo sư, bộ môn Lão khoa, đại học y
khoa Juntendo)

Biên tập tiếng Anh

Alden Y Lai (nghiên cứu sinh, đại học quốc gia Singapore)

CHƯƠNG 1

Các thông tin liên quan khóa học

Aya Goto, Nguyễn Quang Vinh

1. Bối cảnh của khóa học

Nghiên cứu về sức khỏe là một sức mạnh then chốt để cải thiện các hoạt động của hệ thống y tế. Việc nghiên cứu giúp các quốc gia xác định nhu cầu và liên kết việc ứng dụng các kết quả nghiên cứu. Xây dựng khả năng làm nghiên cứu là một bước quan trọng trong việc phát triển hệ thống y tế ở các nước phát triển.

Tại Việt Nam, đào tạo y khoa liên tục ngày càng được quan tâm qua việc thiết lập các chính sách và các chương trình chính thức gần đây. Nhận thấy nhu cầu cần xây dựng nguồn lực để nghiên cứu, đại học Y Dược TP.HCM bắt đầu tìm kiếm những hỗ trợ phương pháp nghiên cứu từ bên ngoài từ năm 2000. Các tác giả trong quyển sách này giữ vai trò chủ yếu trong việc tiến hành các khóa tập huấn từ đó. Dự án đầu tiên do Hội Đồng Nhân Dân (Population Council) tổ chức, là một khóa học bán thời gian 9 tháng, các đối tượng là bác sĩ sản phụ khoa. Sau đó, cách huấn luyện được đổi thành các khóa học ngắn hạn toàn thời gian và được đại học

Y Dược TP.HCM và đại học Y khoa Fukushima đồng tổ chức. Chương trình và nội dung của khóa học được tóm lược trong bảng 1.2.

Bảng 1.1 Công tác tổ chức khóa học

	Khóa I-IV	Khóa V 1-3	Khóa VI 1&2
Thời gian	2004-2009	2010-2012	2013-2015
Tài trợ	Quỹ hỗ trợ nghiên cứu của chính phủ Nhật	Cơ quan hợp tác quốc tế Nhật (JICA) thuộc tỉnh Fukushima	Cơ quan hợp tác quốc tế Nhật (JICA), công ty được địa phương
Cấp phép	Trường đại học y khoa	Trường đại học y khoa, Hội Y học	Trường đại học y khoa, Hội Y học, Bộ Y tế (thí điểm)
Đối tượng	Các giảng viên đại học y	Các bác sĩ tại TP.HCM	Các bác sĩ tại miền Nam Việt Nam
Ban giảng huấn	Nhật	Nhật, Việt, nước thứ ba	Nhật, Việt, nước thứ ba
Cấu trúc khóa học	<ul style="list-style-type: none"> • Phương pháp nghiên cứu khoa học và thống kê sinh học • Chia nhóm thảo luận 	<ul style="list-style-type: none"> • Phương pháp nghiên cứu khoa học và thống kê sinh học • Bài tập làm và sửa tại lớp • Chia nhóm thảo luận 	<ul style="list-style-type: none"> • Phương pháp nghiên cứu khoa học và thống kê sinh học • Bài tập làm và sửa tại lớp • Chia nhóm thảo luận

2. Các mục tiêu học hỏi

Các khóa huấn luyện của chúng tôi tập trung vào các đối tượng là bác sĩ thực hành lâm sàng và qua đó trang bị các phương pháp thực hành nghiên cứu căn bản để ứng dụng

nhằm cải thiện thực hành lâm sàng hàng ngày. Khóa học giải quyết những chủ đề ở các giai đoạn của đời sống, tập trung vào khía cạnh thể chất, tinh thần và xã hội của sức khỏe con người.

Mục tiêu chính của khóa học là giúp các học viên hiểu được bằng chứng dịch tễ học, thiết kế và tiến hành nghiên cứu, công bố và sử dụng các kết quả nghiên cứu. Các mục tiêu khác bao gồm:

1. củng cố các kiến thức căn bản về phương pháp nghiên cứu và thống kê sinh học;
2. Trang bị các kỹ năng cần cho nghiên cứu khoa học: tìm tài liệu y văn, đánh giá các bằng chứng y học, các thiết kế nghiên cứu, xây dựng bộ câu hỏi thu thập dữ liệu, quản lý, xử lý dữ liệu, và trình bày kết quả.

Quyển sách này giới thiệu và diễn giải các khái niệm và thuật ngữ được dùng trong các khóa học. Chúng tôi sẽ đưa các ví dụ minh họa là các nghiên cứu thực sự đã tiến hành vào các khóa học để các bạn hiểu rõ hơn. Nếu được, các bạn hãy tham dự các huấn luyện, nếu không bạn có thể tiếp cận kiến thức căn bản từ quyển sách này.

CHƯƠNG 2

Các bước căn bản trong tiến hành một nghiên cứu

Aya Goto, Nguyễn Thu Tịnh

1. Câu hỏi nghiên cứu

Tại sao tôi nhận thấy loại bệnh nhân này ngày càng xuất hiện nhiều trong thời gian gần đây? Làm thế nào chúng ta chẩn đoán bệnh này tốt hơn? Trị liệu mới nhất cho bệnh này là gì? Bằng cách nào chúng ta có thể ngăn ngừa đợt tái phát bệnh này cho bệnh nhân? Trên đây là tất cả câu hỏi lâm sàng xuất hiện trong đầu bạn trong thực hành mỗi ngày. Những câu hỏi này sẽ dẫn bạn xây dựng các mục tiêu nghiên cứu.

Chủ đề nghiên cứu của bạn không nhất thiết khu trú vào một thể bệnh hay một kết cục chuyên biệt. Có thể là những vấn đề liên quan đến sức khỏe như các hành vi sức khỏe, các triệu chứng cơ năng về thể chất và tâm lý, thời gian nằm viện, hoặc giá thành điều trị. Trong cuốn sách này, các vấn đề sức khỏe được xem như là kết cục xuyên suốt. Xác lập một câu hỏi nghiên cứu tương tự như bạn định nghĩa một câu hỏi để tìm tài liệu y văn, sẽ được trình bày trong Chương 2.

2. Công cụ tiến hành nghiên cứu

Các công cụ cần thiết để trả lời câu hỏi nghiên cứu là dịch tễ học (epidemiology) và sinh thống kê (biostatistics). Bạn phải hiểu rõ các thuật ngữ của dịch tễ học và sinh thống kê khi đọc các bài báo khoa học. Bạn cũng cần học cách dùng các thuật ngữ này khi muốn tiến hành một nghiên cứu dịch tễ học. Thuật ngữ và các khái niệm trong dịch tễ học sẽ giúp thu thập dữ liệu, còn sinh thống kê giúp xử lý dữ liệu; cả hai sẽ giúp hiểu rõ bằng chứng khoa học. Bạn có thể học các khái niệm căn bản ở những chương sau, còn những chủ đề dịch tễ học cần quan tâm đặc biệt sẽ được trình bày trong Chương 3, sau đó là các kỹ thuật chính trong thu thập dữ liệu từ Chương 4 đến Chương 8. Kế tiếp Chương 9 và 10 sẽ tóm lược các khái niệm sinh thống kê căn bản. **Những từ khóa quan trọng được gạch dưới và liệt kê ở phần cuối cuốn sách này. Bạn có thể giải thích và sử dụng các thuật ngữ được gạch dưới này sau khi đọc xong cuốn sách.**

3. Bắt đầu nghiên cứu từ đâu?

Bạn cần bắt đầu bằng cách học sử dụng các công cụ tìm kiếm y văn (literature search) trong PubMed và Medline. Ngoài ra, hiện nay có nhiều tập san điện tử cung cấp thông tin miễn phí. Những tập san này sẽ rộng cửa đón bạn đến với đại dương mênh mông của tri thức bằng chứng khoa học. Sau đó, bạn cần học cách biết bơi trong đại dương đó. Bạn cũng cần học cách đánh giá một cách hệ thống các bài

báo khoa học mà bạn tìm được. Các bài báo này được viết dưới ngôn ngữ dịch tễ học và sinh thống kê. Mục đích chính của việc tìm kiếm y văn là để biết xem chủ đề mà bạn nghiên cứu có điều gì đã được biết và điều gì chưa được biết, dựa trên nơi mà bạn quyết định bắt đầu nghiên cứu.

Nếu bạn không quen lắm với các thuật ngữ tiếng Anh, bạn có thể dùng chức năng của MeSH trong PubMed. Ngay khi gõ vào thuật ngữ bạn muốn tìm, thì công cụ MeSH sẽ liệt kê một loạt các từ tìm kiếm thích hợp. Khi sử dụng công cụ tìm kiếm lần đầu, bạn nên tìm xem các bài tổng quan (review) hoặc bài báo của hệ thống Cochrane. Điều này sẽ giúp bạn có cái nhìn tổng quát về các bằng chứng hiện tại. Nếu thời gian eo hẹp, bạn nên khu trú vào các bài báo xuất bản trong 10 năm vừa qua. Những kỹ năng này sẽ được trình bày chi tiết trong Chương 2.

4. Các bước chuẩn bị

Thành công trong nghiên cứu, dẫu lớn hay nhỏ thế nào, là tùy thuộc vào thiết kế nghiên cứu tốt đến đâu. Các thiết kế nghiên cứu chính (study designs), mà các bạn sẽ học sau (Chương 4 đến 8), bao gồm nghiên cứu mô tả, cắt ngang, bệnh chứng, cohort, và nghiên cứu can thiệp. Danh mục này dựa trên độ khó khi thiết kế và thực hiện các nghiên cứu. Bạn cũng nên tìm quanh các đồng nghiệp và chọn một mô hình mang tính khả thi cho nhóm của bạn để tiến hành.

Sau khi tạo một nhóm làm việc thoải mái, bạn nên viết một (research protocol) và xây dựng một bộ câu hỏi (questionnaire). Một ví dụ mẫu được viết kèm trong cuốn sách này. Khung 1.1 trình bày các đề mục căn bản bao gồm trong

đề cương nghiên cứu. Nếu đây là cuốn sách viết phương pháp nghiên cứu đầu tiên mà bạn đọc, vui lòng đọc các nội dung trong khung sau khi bạn đã đọc xong các phần chính của sách.

Khung 1.1. Đề cương nghiên cứu

1. Tên đề tài
2. Nhóm nghiên cứu: Họ tên, nơi làm việc, và nhiệm vụ của mỗi người
3. Nguồn tài trợ: Nếu có.
4. Giới thiệu
 - 1) Giải thích ngắn gọn chủ đề nghiên cứu mà bạn cố gắng khu trú. Các bài báo quốc tế và trong nước liên quan chủ đề này.
 - 2) Mô tả các nghiên cứu trước (trong nước và quốc tế). Nếu đã làm nghiên cứu thử hoặc nghiên cứu khác có cùng chủ đề, bạn nên mô tả sơ lược ở phần này. Cái mới trong nghiên cứu này là gì?
 - 3) Phát biểu mục tiêu chuyên biệt.
5. Thiết kế và Phương pháp nghiên cứu
 - 1) Thiết kế: Cắt ngang, bệnh chứng, cohort, hoặc can thiệp? Nêu lý do tại sao chọn thiết kế này cho nghiên cứu của bạn?
 - 2) Thời gian nghiên cứu và nội tiến hành
 - 3) Đối tượng nghiên cứu: Tiêu chuẩn chọn vào hoặc loại ra? Nếu làm nghiên cứu bệnh chứng, nên định nghĩa thế nào là ca bệnh hay ca chứng, bao gồm có việc bắt cặp hay không. Tính cỡ mẫu dựa trên các giả định hợp lý và các test thích hợp.
 - 4) Cách đo lường các kết cục chính và các đề mục nghiên cứu. Mô tả cách xây dựng một bộ câu hỏi. Đính kèm bản nháp bộ câu hỏi với một tờ phía trước giải thích cách sử dụng. Nếu bạn dùng các dữ liệu có sẵn tại nơi nghiên cứu, nên mô tả cách thức chọn các

để mục nghiên cứu từ các hồ sơ y khoa hoặc các nguồn dữ liệu khác. Nếu thu thập thông tin từ các quan sát thực hành lâm sàng, hãy mô tả cách bạn phát triển phiếu quan sát (liệt kê các điểm quan trọng khi quan sát).

- 5) Cách tiến hành nghiên cứu: Bộ câu hỏi sử dụng trong nghiên cứu là phỏng vấn trực tiếp hay tự điền? Đối với các nghiên cứu dựa trên bộ câu hỏi, mô tả cách thức phân phát bộ câu hỏi và thu thập dữ liệu. Đối với nghiên cứu dựa trên phỏng vấn, mô tả đối tượng nào thực hiện phỏng vấn cùng với nơi và khi nào tiến hành phỏng vấn. Nếu nghiên cứu dùng các test lâm sàng hay các qui trình thăm khám, nên giải thích kỹ cách tiến hành hay đo lường. Nếu tiến hành nghiên cứu can thiệp, giải thích rõ ràng cách can thiệp. Bạn có tặng quà hay khuyến khích gì cho đối tượng tham gia? Ai theo dõi nghiên cứu hay can thiệp?
- 6) Vấn đề đạo đức khi nghiên cứu và cách tiến hành: Giải thích phương pháp tuyển chọn đối tượng và cách lấy thỏa thuận tham gia nghiên cứu (nói miệng hay viết ra giấy). Có bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra trong nghiên cứu, cho đối tượng nghiên cứu hay các thành viên tham gia nghiên cứu không? Cách mà bạn kiểm soát các nguy cơ này như thế nào? Ai sẽ xem xét và chấp thuận đề cương nghiên cứu của bạn?
- 7) Quản lý dữ liệu: Ai được phân công mã hóa và nhập dữ liệu? Ai có trách nhiệm bảo quản dữ liệu và lưu ở đâu?
- 8) Phân tích dữ liệu: Nêu phần mềm thống kê và các test thống kê dự tính sử dụng. Thích hợp nhất là lên kế hoạch xử lý dữ liệu với các bảng/hình có sẵn đề mục và khung (bảng/hình để trống) được trình bày trong báo cáo cuối cùng.
6. Các giới hạn của nghiên cứu: Có các sai lệch (bias) tiềm năng có thể xảy ra trong nghiên cứu không (bias do nhớ lại, bias liên quan người quan sát, bias do chọn lựa,

- mất dấu theo dõi hoặc phân nhóm nhầm)? Nếu có, làm thế nào để giảm thiểu các bias này?
7. Công bố kết quả nghiên cứu: bạn có dự tính trình bày kết quả trong các hội nghị, đăng tải bài báo cho tập san y khoa, hay báo cáo kết quả cho các đối tượng tham gia trong nghiên cứu của bạn?
 8. Các lợi ích mong đợi: Các đối tượng tham gia nghiên cứu, bản thân bạn và nơi bạn tiến hành nghiên cứu có lợi ích như thế nào từ nghiên cứu này? Nghiên cứu có đóng góp như thế nào cho quá trình nghiên cứu tương lai trong lĩnh vực đó? Bạn có đưa ra các khuyến nghị liên quan đến chủ đề mà bạn nghiên cứu để phát triển các chính sách y tế hay không?
 9. Tài liệu tham khảo: Liệt kê các tài liệu quan trọng được dùng khi viết đề cương nghiên cứu.
 10. Thời gian biểu của các hoạt động nghiên cứu chính.
 11. Phân bổ ngân sách: Nhân lực, trang thiết bị, nhà cung cấp, chi phí đi lại, chăm sóc bệnh nhân, chi phí liên hệ và các chi phí khác

Thông thường khảo sát hết toàn bộ quần thể là không hợp lý. Do vậy, cách lấy mẫu và cách thu thập đối tượng nghiên cứu là một trong những vấn đề quan trọng nhất khi tiến hành nghiên cứu dịch tễ. Bạn thử khuyến khích bệnh nhân tình nguyện tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, những đối tượng tình nguyện này có xu hướng khác những người còn lại, ngoài ra họ đều tuân thủ hoặc có hành vi sức khỏe tốt hơn trong hầu hết thời gian tham gia nghiên cứu. Bạn nên chọn phương pháp lấy mẫu khoa học vô tư. Về lý thuyết, chọn mẫu ngẫu nhiên đơn rất dễ hiểu, nhưng có thể không áp dụng được trong thực hành lâm sàng cho các bác sĩ. Rất khó để chọn ngẫu nhiên, nhất là khi các bệnh nhân ngoại trú đến khám không theo lịch hẹn trước. Trong trường hợp như

vậy, bạn có thể cân nhắc cách chọn mẫu hệ thống/chọn mẫu thuận tiện. Ví dụ: bạn có thể tuyển chọn bệnh nhân đến phòng khám lần lượt hoặc mỗi ba bệnh nhân thì lấy một. Trong bất kỳ trường hợp nào, đừng quên cho biết tổng số trường hợp tuyển chọn và bao nhiêu người từ chối tham gia. Nếu không, bạn sẽ không tính được tỷ lệ tham gia (response rate). Vấn đề này được thảo luận chi tiết ở Chương 5.

Ngoài ra, luôn luôn nhớ làm nguyên cứu thử (pilot test) theo một cách thức tương tự nghiên cứu chính. Bạn có thể đánh giá tính khả thi (feasibility) của dự án trong đề cương; xem tất cả các trang thiết bị có chuẩn bị chưa; các nhân viên có theo được đề cương không, các đối tượng tuyển chọn có tham gia nghiên cứu và trả lời các câu hỏi không. Kiểm tra tỷ lệ tham gia và các câu trả lời bỏ lỡ. Nghiên cứu thử cũng cho bạn dữ liệu để tính cỡ mẫu.

5. Ứng dụng trở lại kết quả

Kết quả nghiên cứu nên luôn được đưa trở lại nơi mà dữ liệu ban đầu được thu thập. Các dữ liệu nên được áp dụng để cải thiện dịch vụ nơi bạn làm việc và cuối cùng, cải thiện sức khỏe của bệnh nhân và cộng đồng dân cư. Bạn cũng có thể đóng góp bằng cách công bố kết quả cho các tập san trong nước và quốc tế.

6. Một tầm nhìn mang tính lịch sử

Nhiều sách giáo khoa dịch tễ học thường bắt đầu với trường hợp nghiên cứu của John Snow. Tôi không chú ý lắm đến vấn đề này lúc bắt đầu hành nghề, nhưng sau đó, khi

làm việc trong lĩnh vực này càng lâu, tôi càng nhận thức ra những khái niệm quan trọng từ trường hợp nổi tiếng này. John là một bác sĩ gây mê hồi sức. Vào lúc đó, khi người ta chưa biết đến cơ chế bệnh sinh của bệnh tả, ông đã phát hiện và khảo sát bệnh dịch này tại nơi mà ông sinh sống, và góp phần nêu các điểm chính yếu của bệnh. Câu hỏi lâm sàng của ông xuất phát từ thực hành lâm sàng hàng ngày; ông đã chỉ ra các trường hợp mới mắc, và nhận biết nguồn lây bệnh. Ông là bác sĩ lâm sàng với tầm nhìn về y tế cộng đồng. Với những kiến thức và kỹ năng về dịch tễ học và sinh thống kê, một bác sĩ lâm sàng có thể đóng góp vào việc cải thiện sức khỏe cho một quần thể rộng lớn hơn chứ không chỉ đơn thuần cho những bệnh nhân đến khám ở bạn.

CHƯƠNG 3

Cách tìm y văn và Đánh giá có hệ thống các bài báo khoa học

Chihaya Koriyama, Võ Tuấn Khoa

1. Cách tìm y văn

Tìm kiếm y văn là một quy trình rất thiết yếu tại thời điểm bắt đầu (trước), giữa kỳ nghiên cứu và viết báo cáo công trình nghiên cứu. Bạn nên dành nhiều thời gian để tìm y văn hơn là ngồi viết bản thảo kết quả nghiên cứu. Bằng không, bạn sẽ đi sai hướng hoặc mọi cố gắng tiến hành nghiên cứu sẽ vô ích. Do vậy, chúng tôi khuyến cáo bạn không tiếc thời gian để tìm kiếm y văn một cách đầy đủ.

1) Bạn nên chọn lọc cái gì trong tìm kiếm y văn

Bạn nên biết phần nào của vấn đề nghiên cứu đã được thực hiện trước khi bạn bắt tay vào nghiên cứu. Để thực hiện điều này, bạn cần phải tìm kiếm y văn để tăng cường kiến thức của bạn về lĩnh vực mà bạn dự định nghiên cứu. Quy trình này cũng hữu ích trong lúc đang tiến hành nghiên cứu và khi viết bản thảo. Nên nhớ luôn cập nhật các kiến thức

của bạn về lãnh vực nghiên cứu, và rà soát các kết quả hay thành tựu y khoa mới nhất mà có thể ứng dụng sâu vào nghiên cứu của bạn. Bạn cũng nên biết tác giả (hoặc nhóm tác giả) nào là hàng đầu trong lãnh vực nghiên cứu thông qua việc tìm kiếm y văn. Làm như thế, bạn sẽ không bỏ qua các bài báo quan trọng được công bố trong chủ đề nghiên cứu mà bạn quan tâm.

Thông qua tìm kiếm y văn, bạn cũng có thể tìm thấy các câu hỏi nghiên cứu chưa có lời giải đáp, làm bật lên các giả thuyết nghiên cứu mới hoặc đưa ra ý tưởng để tiến hành nghiên cứu của mình.

2) Bạn tiến hành tìm kiếm y văn như thế nào

Nếu bạn làm việc trong trường đại học hoặc viện nghiên cứu, bạn cần tham khảo lời khuyên tốt của bộ phận quản lý thư viện nơi đó. Tuy nhiên, tôi nhấn mạnh một vài mẹo thông thường khi tìm kiếm y văn qua internet

BƯỚC 1. Xác định câu hỏi nghiên cứu; Tìm kiếm y văn là một qui trình khác hẳn việc xem lướt qua các tập san và website. Bạn nên đưa ra câu hỏi nghiên cứu chuyên biệt. Bằng không, bạn sẽ phí thời gian vô ích mà thôi.

BƯỚC 2. Bắt đầu qui trình tìm kiếm; Chỉ khi nào đã xác định câu hỏi nghiên cứu, lúc đó bạn mới chọn các từ khóa thích hợp để tìm kiếm. Cố gắng dùng nhiều nguồn tìm kiếm. Sau đây là một vài nguồn thông tin trực tuyến tôi khuyến cáo bạn dùng.

- PubMed là một cơ sở dữ liệu lớn nhất về y khoa và khoa học đời sống, bao gồm cả hệ thống MEDLINE, do thư viện Y khoa quốc gia Hoa Kỳ cung cấp
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

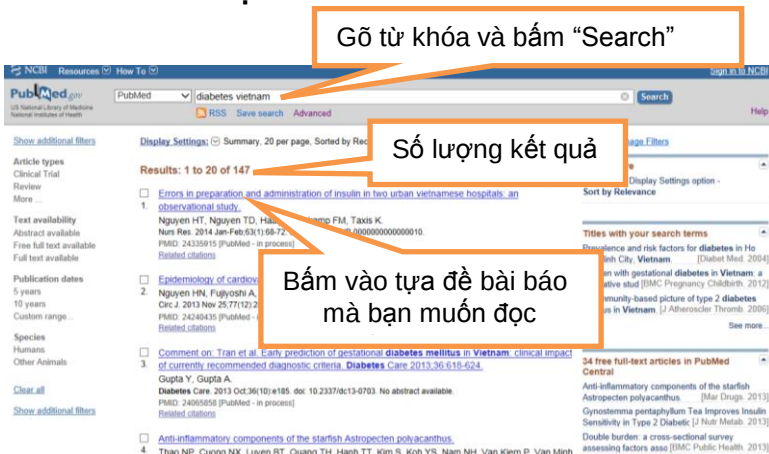
- Embase chứa hàng triệu tài liệu được sắp xếp theo danh mục từ hàng ngàn tập san, bao gồm hơn 5 triệu tài liệu của MEDLINE và 2,000 tập san y sinh hiện không thuộc MEDLINE. Cơ sở dữ liệu này do Elsevier xây dựng và cung cấp.
<http://www.embase.com/>
- Free Medical Journals là một website được tạo ra để đẩy mạnh việc truy cập internet vào các tập san y khoa toàn văn miễn phí (3780 tập san).
<http://www.freemedicaljournals.com/>
- Popline cung cấp truy cập đến 350,000 ấn bản và nguồn thông tin có chọn lọc liên quan đến lãnh vực sức khỏe sinh sản và kế hoạch hóa gia đình do cơ quan USAID (United States Agency for International Development) tài trợ.
<http://www.popline.org/>
- HINARI là cơ sở dữ liệu do WHO và các nhà xuất bản lớn phát triển có thể truy cập đến một trong các nơi lưu trữ tài liệu sức khỏe và y sinh qui mô lớn nhất thế giới. Hiện tại, hơn 11,400 tập san (với 30 ngôn ngữ khác nhau), 18,500 sách điện tử, 70 nguồn thông tin khác nhau sẵn sàng để dùng cho tất cả các trung tâm sức khỏe ở hơn 100 quốc gia (bao gồm cả Việt Nam) và vùng lãnh thổ.
<http://www.who.int/hinari/en/>

3) Một vòng PubMed

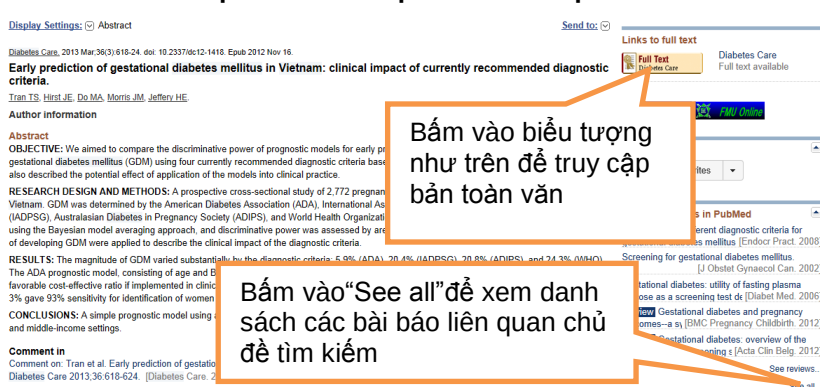
Mở trang mạng PubMed, gõ từ khóa vào hộp tìm kiếm, bấm “go”, và bạn sẽ toàn bộ kết quả tìm kiếm (Hình 2.1). Trong trường hợp này, kết quả là 73. Nếu bạn thấy một tựa

đề quan tâm, hãy bấm vào tựa đề đó, và bản tóm lược (abstract) sẽ hiện ra (Hình 2.2). Trong một số tình huống, bạn có thể truy xuất bài báo toàn văn bằng cách bấm vào biểu tượng ở góc trên bên phải của bản tóm lược.

Hình 2.1. Giao diện PubMed: Gõ từ khóa cần tìm



Hình 2.2. Giao diện PubMed: Đọc bản tóm lược



4) Giới hạn kết quả tìm kiếm

Bạn có thể choáng ngợp với một danh sách dài của kết quả tìm kiếm. Để giới hạn lại, bạn có thể áp dụng các cách sau đây: dùng từ khóa chuyên biệt hơn, các toán tử logic kết hợp các từ khóa hoặc giới hạn dựa trên thể loại bài báo, đối tượng nghiên cứu, thời gian xuất bản (Hình 2.3). Cũng có thể dùng tên tập san, năm xuất bản và tên tác giả làm từ khóa tìm kiếm. Giả sử bạn muốn tìm các công trình nghiên cứu của tác giả Matsumura được đăng tải trên “Lancet” năm 2010. Khi đó bạn gõ cụm từ “matsumura cancer 2010” vào hộp tìm kiếm. Có nhiều nguồn tra cứu thông tin, chẳng hạn “Clinical Queries” (truy vấn lâm sàng), là một công cụ hữu ích cho các bác sĩ lâm sàng tìm các tài liệu tham khảo liên quan đến thực hành lâm sàng (Hình 2.4).

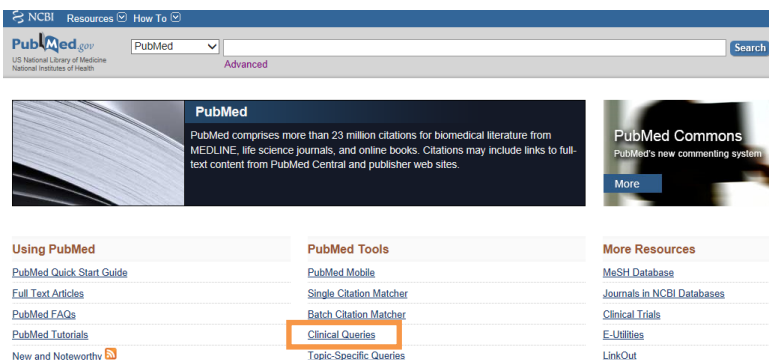
Sau đây là vài mẹo thực hành tìm kiếm y văn:

- Kết hợp các từ khóa bằng các toán tử (AND/OR): Ví dụ, nếu gõ “diabetes AND hypertension”, kết quả là danh sách các bài báo liên quan cả “diabetes” và “hypertension”. Danh sách kết quả có thể ngắn với từ khóa “diabetes” (hoặc “hypertension”). Nếu gõ “diabetes OR hypertension”, kết quả là những bài báo về diabetes hoặc hypertension. Danh sách kết quả sẽ dài hơn với 1 từ khóa duy nhất “diabetes” (hoặc “hypertension”).
- Áp dụng các công cụ giới hạn kết quả tìm kiếm: Ví dụ, giới hạn kết quả tìm kiếm;
 - Các công trình công bố trong 10 năm vừa qua.
 - Các bài Review (tổng quan) nếu muốn tìm cái mới hoặc toàn cảnh sơ bộ về chủ đề nghiên cứu.
 - Các bài “Free full text available” (toàn văn miễn phí sẵn có). Sau đó, bạn đọc các bài toàn văn được liệt kê.

Hình 2.3. Giao diện PubMed: Giới hạn kết quả tìm kiếm



Hình 2.4. Giao diện PubMed: Sử dụng công cụ truy vấn lâm sàng (Clinical queries)



5) Lưu giữ các kết quả tìm kiếm

Sau khi tìm kiếm các tài liệu, bạn nên lưu các kết quả để tránh lặp lại các tìm kiếm tương tự. Bạn nên tạo một thư mục chú thích (annotated bibliography). Đây là danh sách các tài liệu tham khảo với ghi chú của bạn liên quan bài báo. Có thể tổ chức và tập hợp các kết quả tìm kiếm vào trong ‘library’ (thư viện) riêng do bạn tạo ra. Có nhiều công cụ/phần mềm tiện ích (miễn phí và trả phí) để thực hiện.

- ☐ PubMed “My NCBI”:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 (Cần đăng ký tài khoản. Bấm vào biểu tượng ở góc trên bên phải của giao diện PubMed)
- Zotero (phần mềm miễn phí): <http://www.zotero.org>
- ☐ Endnote (Commercialized): <http://endnote.com>

Các công cụ này giúp: 1) trích xuất/xuất/nhập các thông tin liên quan bài báo; 2) sắp xếp và lưu trữ trong thư viện (‘library’); 3) và quan trọng nhất: định dạng tài liệu tham khảo một cách thích hợp khi viết bản thảo, báo cáo hoặc đề cương. Định dạng tài liệu tham khảo thông dụng là kiểu Vancouver hoặc Harvard. Công cụ như Endnote sẽ tự động định dạng theo bất kỳ một kiểu cho trước.

- ☐ Ví dụ về kiểu định dạng Vancouver
 Phần văn bản: A study has been completed to determine the prevalence of probable depressive state among mothers in Vietnam.¹

Phần tài liệu tham khảo:

1. Suzuki Y, Goto A, Nguyen QV, Nguyen TTV, Pham NM, Chung TMT, Trinh HP, Pham VT, Yasumura S. Postnatal depression and associated parenting indi-

cators among women. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2011; 3: 219–227.

- ☐ Ví dụ về kiểu định dạng Harvard

Text: A study has been completed to determine the prevalence of probable depressive state among mothers in Vietnam (Suzuki et al. 2011).

Phần tài liệu tham khảo:

Suzuki, Y., Goto, A., Nguyen, Q.V., Nguyen, T.T.V., Pham, N.M., Chung, T.M.T., Trinh, H.P., Pham, V.T. & Yasumura, S. (2011) Postnatal depression and associated parenting indicators among women. *Asia-Pacific Psychiatry*, vol. 3, pp. 219–227.

6) Các nguồn thông tin bổ sung thêm về Y học thực chứng (EBM)

Có các nguồn thông tin hữu ích khác về Y học thực chứng (evidence-based medicine) cung cấp cho bạn các kết quả liên quan các bài tổng quan hệ thống (systematic review). Thư viện Cochrane tỏ ra rất hữu dụng cho các bác sĩ lâm sàng có được các bài tổng quan về chủ đề quan tâm (y học dự phòng, chẩn đoán, điều trị) do thư viện có các bài tổng quan hệ thống.

- ☐ The Cochrane Library
<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
- ☐ BMJ Clinical Evidence
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>
- ☐ TRIP Database
<http://www.tripdatabase.com/>

2. Đánh giá có hệ thống các bài báo khoa học

Đánh giá có hệ thống các bài báo khoa học (Critical appraisal) là một phương pháp tiếp cận một cách hệ thống để đọc, hiểu, diễn giải, đánh giá giá trị của nghiên cứu, xác định các giới hạn của nghiên cứu cũng như quyết định xem các kết quả của bài báo khoa học có hữu ích hay không (tính ứng dụng). Các điểm quan trọng tổng quát khi đọc một bài báo được liệt kê ở Khung 2.1, và các hướng dẫn về thiết kế nghiên cứu ở Bảng 2.1. Nếu đây là cuốn sách tham khảo về phương pháp nghiên cứu đầu tiên mà bạn đọc, vui lòng đọc chi tiết ở phần khung và bảng sau khi đã đọc phần nội dung chính của sách. Muốn biết thêm thông tin, truy cập các bộ tiêu chuẩn đánh giá bài báo tại nhiều website ở bên dưới. Bạn nên thực hiện việc đánh giá bài báo định kỳ với các đồng nghiệp (mỗi tuần, mỗi hai tuần hoặc mỗi tháng) ở câu lạc bộ đọc báo (journal club) nơi bạn làm việc để chia sẻ các thông tin y khoa cập nhật giúp cải thiện thực hành lâm sàng.

- Center for Evidence Based Medicine, University of Oxford
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>
- McMaster University
<http://fhswedge.csu.mcmaster.ca/ceftp/qasite/CriticalAppraisal.html>
- University of South Australia
<http://www.unisa.edu.au/Research/Sansom-Institute-for-Health-Research/Research-at-the-Sansom/Research-Concentrations/Allied-Health-Evidence/Resources/CAT/>
- The College of Family Physicians of Canada

<http://www.cfpc.ca/uploadedFiles/CPD/Pearls/Pearls%20for%20Residents%20Critical%20Appraisal%20Sheet.pdf>

- Royal College of Psychiatrists, UK
<http://www.rcpsych.ac.uk/pdf/app2.pdf>
- Stanford School of Medicine
http://peds.stanford.edu/Tools/documents/Critical_Appraisal_Form_CGP.pdf.

Khung 2.1. Cách đánh giá có hệ thống bài báo

1. Câu hỏi nghiên cứu

Câu hỏi nghiên cứu là cái mà nhà nghiên cứu cố gắng trả lời trong bài báo, và vì thế nên phát biểu một cách rõ ràng trong phần Dẫn nhập (introduction) của bài báo.

- 1) Câu hỏi có liên hệ đến các kết quả trong các nghiên cứu trước không?
- 2) Câu hỏi này là đầu tiên xuất hiện, hay đã được nêu trong các nghiên cứu khác?
- 3) Câu hỏi có hợp lý không?

2. Mô hình nghiên cứu và quần thể nghiên cứu

- 1) Loại mô hình nghiên cứu ở đây là gì?
- 2) Mô hình này có phù hợp để trả lời câu hỏi nghiên cứu không? Vui lòng xem thêm phần nội dung về các mô hình trong các nghiên cứu dịch tễ học từ Chương 4 đến Chương 8.
- 3) Quần thể nào được chọn để nghiên cứu?
- 4) Quần thể được chọn có phù hợp với câu hỏi nghiên cứu không?
- 5) Có xuất hiện bias do chọn lựa (selection bias) không? (Xem thêm phần này ở Chương 3). Tất cả các đối tượng nghiên cứu trong quần thể mục tiêu có được mời tham gia, hoặc được chọn ngẫu nhiên? Nếu không, qui trình chọn mẫu có được giải thích rõ ràng không?

- 6) Tỷ lệ đối tượng tham gia là bao nhiêu?
- 7) Các tiêu chuẩn nhận vào và loại ra của đối tượng nghiên cứu có được phát biểu rõ ràng không?
- 8) (Trong nghiên cứu bệnh-chứng) Định nghĩa ca bệnh và ca chứng là gì?
- 9) Các kết quả của nghiên cứu có khái quát hóa cho các quần thể khác hay không?
- 10) Cỡ mẫu có đủ lớn? (Bao nhiêu đối tượng được đưa vào nghiên cứu?)
- 11) Có tính xác suất phát hiện sự khác biệt (nếu có) còn gọi là độ mạnh thống kê (power of test) không (trong các nghiên cứu can thiệp)?
- 12) (Trong nghiên cứu can thiệp) Có giải thích chi tiết biện pháp can thiệp không?
- 13) Quá trình xây dựng hoặc tạo ra bộ câu hỏi nghiên cứu có được diễn giải đầy đủ?

3. Diễn giải các yếu tố tiếp xúc (study factors) và kết cục nghiên cứu

Mục đích chính của nghiên cứu dịch tễ là đánh giá mối liên hệ nhân quả giữa yếu tố tiếp xúc (exposure hay study factors) và kết cục. Yếu tố tiếp xúc và kết cục nên phù hợp với câu hỏi nghiên cứu.

- 1) Biến kết cục là gì? Định nghĩa (như thế nào, khi nào, và bởi ai)?
- 2) Chỉ số ước lượng của biến kết cục là gì? (Trung bình, trung vị, tỷ lệ hiện mắc (%), tỷ lệ phát sinh, odds ratio, hazard ratio, vv...)
- 3) Các bias và yếu tố gây nhiễu trong nghiên cứu là gì? (xem thêm phần yếu tố gây nhiễu ở Chương 3)

4. Bias và yếu tố gây nhiễu

Bias là một dạng sai lầm mang tính hệ thống dẫn kết quả lệch khỏi sự thật. Bias có thể xuất hiện trong bất kỳ quá trình nào của nghiên cứu, chẳng hạn thu dung đối tượng, thu thập dữ liệu, xử lý dữ liệu, công bố kết quả hoặc kết hợp các yếu tố trên. (Xem Chương 3)

- 1) Có bias trong mỗi quá trình này hay không (thiết kế

nghiên cứu, thu thập dữ liệu, xử lý dữ liệu, công bố kết quả hoặc kết hợp các yếu tố trên)?

- 2) Tác giả có đánh giá cẩn thận hoặc bàn luận các bias nếu có trong nghiên cứu không (mức độ và chiều hướng ảnh hưởng của bias)?
- 3) Trong các nghiên cứu can thiệp, tác giả có đánh giá mức độ hoàn tất nghiên cứu của đối tượng tham gia không (số ca bỏ cuộc và lý do)? Ví dụ, nếu tỷ lệ bỏ cuộc trong nhóm điều trị bằng thuốc A cao hơn thuốc B do tác dụng phụ của thuốc A trầm trọng, nên kết luận của nghiên cứu này có bị bias không).
- 4) Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên RCT (Randomized Controlled Trials), đối tượng tham gia và người đánh giá kết cục có được làm mù (blind-ed) không? Thích hợp là cả hai không biết người nào thuộc nhóm điều trị hay nhóm placebo.

5. Xử lý thống kê

- 1) Sơ đồ các xử lý thống kê có rõ ràng và hợp lý không?
- 2) Các phương pháp xử lý thống kê có được mô tả đầy đủ trong phần Phương pháp và Kết quả của bài báo không?
- 3) Tác giả có dùng các phép kiểm thống kê phù hợp để đánh giá mối liên hệ giữa yếu tố tiếp xúc và kết cục không?
- 4) Yếu tố gây nhiễu có được điều chỉnh hợp lý không?

6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Có thể có mối quan ngại về y đức ngay cả khi bài báo đã được bình duyệt.

- 1) Đề cương nghiên cứu có được Ủy ban y đức độc lập đã xem xét và chấp thuận chưa? Nếu không thông qua, điều này có được diễn giải rõ ràng không? Tác giả có bản đồng thuận của các đối tượng tham gia nghiên cứu (nếu cần) không?
- 2) Có bất kỳ vấn đề y đức nào khác không?

7. Kết quả thống kê và cách diễn giải

- 1) Tác giả có trình bày và diễn giải các kết quả theo đúng như câu hỏi nghiên cứu không?
 - 2) Có thấy tác giả dùng các ước số phù hợp, khoảng tin cậy tương ứng và giá trị p?
 - 3) Có bất kỳ các diễn giải kết quả nào khác không?
 - 4) Tác giả có nêu ra mối liên hệ nhân quả không?
8. Các giới hạn của nghiên cứu
- Mỗi nghiên cứu đều có ít nhiều giới hạn. Điều quan trọng là tác giả có nhận thức được hay không, và diễn giải kết quả với các giới hạn này.
- 1) Tác giả có bàn luận các giới hạn của nghiên cứu trong bài báo không?
 - 2) Các ước số tính được có diễn giải quá mức hoặc dưới mức không?
 - 3) Có bất kỳ giới hạn nào khác không?
9. Kết luận và ứng dụng
- Tác giả nên đưa ra kết luận dựa trên các diễn giải kết quả một cách phù hợp. Tính ứng dụng của nghiên cứu có thể khác biệt trong một số tình huống. Chúng ta phải tự hỏi: liệu tôi có thể khái quát kết quả nghiên cứu này trong thực hành lâm sàng của tôi không?

Bảng 2.1. Các hướng dẫn đánh giá mô hình nghiên cứu

Từ viết tắt	Mô hình	Website
CONSORT	Thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên	http://www.consort-statement.org/
STROBE	Nghiên cứu quan sát	http://www.strobe-statement.org/
MOOSE	Phân tích tổng hợp các nghiên cứu quan sát	http://www.equator-network.org/?o=1073
PRISMA	Tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp	
STARD	Test chẩn đoán	http://www.stard-statement.org/
STREGA	Mối liên hệ genetic (Mở rộng STROBE)	http://www.medicine.uottawa.ca/public-health-genomics/web/eng/strega.html

CHƯƠNG 4

Lệch và Nhiều

Chihaya Koriyama, Trần Thế Trung

1. Sai lầm và xếp nhóm sai

Theo từ điển dịch tễ học *Dictionary of Epidemiology* (do Last chủ biên), lệch hay sai lệch (bias) là “sự chệch hướng của kết quả hoặc suy luận đối với sự thật, hoặc những tiến trình dẫn đến những chệch hướng đó” (*deviation of results or inferences from the truth or processes leading to such deviation*). Khi thực hiện những nghiên cứu dịch tễ, điều quan trọng là cần nỗ lực tối đa, thực hiện hết mọi điều có thể để ngăn ngừa sai lệch xảy ra vào bất kỳ giai đoạn nào của nghiên cứu. Để hiểu rõ hơn các sai lệch, trước hết cần nhắc lại khái niệm sai lầm (error). Có hai loại sai lầm, phân biệt khái niệm của hai loại sai lầm này được trình bày ở Hình 3.1.

- Sai lầm ngẫu nhiên (Random error); Khi chúng ta nói ngắn gọn “sai lầm” là muốn nói đến loại sai lầm ngẫu nhiên. Bởi vì “sai lầm” xảy ra một cách ngẫu nhiên, giá trị trung bình của số đo sẽ tiến dần đến giá trị thực nếu gia tăng số lần đo.
- Sai lầm hệ thống (Systematic error); Sai lầm hệ thống được gọi là “lệch” hay “sai lệch” (bias). Bởi vì “sai lầm hệ thống” có xu hướng lệch (cao hơn/ nhiều hơn hoặc thấp

hãy đọc phần diễn giải trong sách trước khi bạn đọc nội dung trong khung.

- Xếp nhóm sai không phân biệt (Non-differential misclassification): Khi so sánh giữa các nhóm (các quần thể), một sai lầm hệ thống có thể không phải là một vấn đề nghiêm trọng khi điều đó xảy ra ở tất cả các nhóm theo cùng một kiểu, do vậy nó được gọi là “không phân biệt”. Trong trường hợp này, nguy cơ ước tính sẽ chệch hướng, tiến về không liên quan.
- Xếp nhóm sai có phân biệt (Differential misclassification): Nếu sai lệch xảy ra chỉ ở một nhóm chuyên biệt nào đó, nguy cơ ước tính sẽ bị chệch hướng so với giá trị không liên quan. Khi bạn lo ngại sự sai lệch có thể hiện diện trong nghiên cứu, cần đánh giá cẩn thận xem xét các khả năng liệu kết quả có bị ước tính quá mức (over-estimation) hay bị đánh giá thấp hơn giá trị thực hay không (under-estimation).

Khung 3.1. Ví dụ, các tính toán của xếp nhóm sai không phân biệt và có phân biệt

Giả sử có 50 trong số 60 người ở nhóm phơi nhiễm và 50 trong số 140 người ở nhóm không phơi nhiễm được chẩn đoán có bệnh. (Ghi chú, độ nhạy và độ chuyên biệt của chẩn đoán là 100% ở cả hai nhóm). Phân bố các ca bệnh và không bệnh (chứng) như sau:

	Phơi nhiễm	Không phơi nhiễm
Bệnh	50	50
Không bệnh	10	90

Nguy cơ tương đối (relative risk) trong trường hợp này là:

$$\frac{(50 / 60)}{(50 / 140)} = 2,3$$

Nếu độ nhạy và độ chuyên của chẩn đoán lần lượt là 80% và 90%, ở nhóm phơi nhiễm sẽ có 10 trong số 50 ca bệnh được chẩn đoán là không bệnh và xếp vào nhóm không bệnh (độ nhạy 80%), và có 1 trong số 10 ca không bệnh bị xếp nhầm vào nhóm có bệnh (độ chuyên 90%). Điều này cũng xảy ra tương tự ở nhóm không phơi nhiễm bởi đây là xếp nhóm sai không phân biệt. Do vậy, phân bố các ca bệnh và không bệnh sẽ như sau:

	Phơi nhiễm	Không phơi nhiễm
Bệnh	41	49
Không bệnh	19	91

Nguy cơ tương đối trong tình huống này là

$$\frac{(41 / 60)}{(49 / 140)} = 1,95$$

Giá trị ước tính ghi nhận được (ở đây là RR) tiến gần hơn đến 1 (không liên quan) khi xuất hiện xếp nhóm sai có phân biệt, có nghĩa rằng giá trị quan sát bị ước tính thấp (under-estimation).

Ngược lại, sự lệch hướng của chỉ số nguy cơ quan sát được sẽ thay đổi tùy theo bối cảnh của xếp nhóm sai có phân biệt. Hãy xem xét hai tình huống khác nhau dưới đây.

- a) Giả sử độ nhạy và độ chuyên của chẩn đoán các ca bệnh lần lượt là 80% và 90%, nhưng CHỈ XẢY RA ở nhóm phơi nhiễm. (Nhóm không phơi nhiễm được chẩn đoán đúng hoàn toàn.) Sự phân bố các ca bệnh và không bệnh sẽ như sau:

	Phơi nhiễm	Không phơi nhiễm
Bệnh	41	50
Không bệnh	19	90

Do vậy, nguy cơ tương đối tính được trong tình huống này là:

$$\frac{(41 / 60)}{(50 / 140)} = 1,91 < 2,3 \text{ (giá trị thực)}$$

- b) Ngược lại, giả sử rằng độ nhạy và độ chuyên của chẩn đoán các ca bệnh lần lượt là 80% và 90%, nhưng CHỈ XẢY RA ở nhóm không phơi nhiễm. (Các ca bệnh được chẩn đoán đúng hoàn hảo ở nhóm phơi nhiễm.) Phân bố các ca bệnh và không bệnh sẽ như sau:

	Phơi nhiễm	Không phơi nhiễm
Bệnh	50	49
Không bệnh	10	91

Nguy cơ tương đối tính được trong tình huống này là:

$$\frac{(50 / 60)}{(49 / 140)} = 2,38 > 2,3 \text{ (giá trị thực)}$$

Như vậy, nguy cơ tương đối trong tình huống A là ước tính thấp (under-estimated), nhưng trong tình huống B là ước tính quá mức (over-estimated). Do đó, bạn cần đánh giá tất cả hướng lệch có thể có của kết quả nghiên cứu.

2. Các loại sai lệch (bias)

Nhiều loại sai lệch có thể xảy ra trong các giai đoạn của nghiên cứu.

1) Sai lệch lựa chọn (Selection bias)

Sai lệch lựa chọn (Selection bias) xuất hiện do tuyển chọn các đối tượng nghiên cứu dựa trên những đặc điểm có tiềm

năng liên quan đến yếu tố phơi nhiễm và/hoặc biến cố kết cục. Ví dụ, khi ước tính nguy cơ ung thư phổi do thuốc lá, bạn cần tuyển chọn các đối tượng nhóm chứng phù hợp (không có tiền sử ung thư). Nếu bạn chọn nhóm chứng từ những người kiểm tra sức khỏe hàng năm, tỷ lệ hút thuốc lá ở nhóm chứng này sẽ thấp hơn trong dân số bởi vì những người đi kiểm tra sức khỏe thường có ý thức chăm sóc sức khỏe tốt hơn so với cộng đồng. Kết quả của nghiên cứu như vậy sẽ bị ước tính quá mức.

Sai lệch lựa chọn cũng xảy ra trong nghiên cứu mà tỷ lệ đối tượng đồng ý tham gia thấp. Cũng lấy ví dụ trên, chúng ta đề nghị những người khám sức khỏe định kỳ tham gia nghiên cứu, và những người có ý thức cao về chăm sóc sức khỏe có xu hướng đồng ý tham gia. Do vậy, một tỷ lệ đồng ý tham gia thấp sẽ càng làm gia tăng mức độ ước tính quá mức.

2) Sai lệch phát hiện (Detection bias)

Sai lệch phát hiện xảy ra khi xác định trường hợp quan tâm hoặc chẩn đoán. Ví dụ, một bác sĩ có thể đọc phim X-quang ngực của một bệnh nhân cẩn thận hơn nếu vị bác sĩ biết rằng bệnh nhân này là một người nghiện thuốc lá so với trường hợp một bệnh nhân không hút thuốc. Nhằm tránh hoặc giảm thiểu sai lệch phát hiện, cần có một quy trình chung để thực hiện việc chẩn đoán hoặc xác định trường hợp. Đối với các đánh giá cận lâm sàng, cách thức phù hợp để tiến hành là thực hiện “mù”.

3) Sai lệch nhớ lại (Recall bias)

Sai lệch nhớ lại là một sai lầm hệ thống do sự khác biệt về mức độ chính xác hoặc đầy đủ trong việc nhớ lại những việc xảy ra trong quá khứ. Loại sai lệch này đặc biệt thường xảy ra trong nghiên cứu bệnh chứng. Ví dụ, một bà mẹ của đứa bé bị viêm da không điển hình có khuynh hướng sẽ nhớ lại các chi tiết về chế độ ăn của mình trong thời gian mang thai, cho con bú, lúc cai sữa và tiền căn gia đình về bệnh viêm da không điển hình, đầy đủ hơn so với các bà mẹ có con khỏe mạnh. Việc này dẫn đến mối liên hệ giữa những yếu tố này với tình trạng viêm da không điển hình ở trẻ sẽ bị phóng đại lên. Một trong số các chiến lược để làm giảm thiểu sai lầm nhớ lại là tuyển chọn nhóm chứng trong bệnh viện (hoặc tại phòng khám ngoại trú) của các bệnh lý khác.

3. Nhiều (confounding)

Trong một số sách, hiện tượng nhiễu được giải thích là một dạng sai lệch (bias) bởi vì nó cũng dẫn đến sai lầm có tính hệ thống. Tuy nhiên, ở một số sách khác, nó lại được phân biệt khác với sai lệch bởi vì ảnh hưởng của nhiễu có thể được điều chỉnh phần nào bằng các phân tích thống kê phù hợp, trong khi tác động của sai lệch là không thể hiệu chỉnh được nữa khi đã kết thúc thu thập số liệu. Mặc dù có sự mâu thuẫn trong cách phân loại của nhiễu (khi đề cập đến sai lệch), định nghĩa về hiện tượng nhiễu là như nhau.

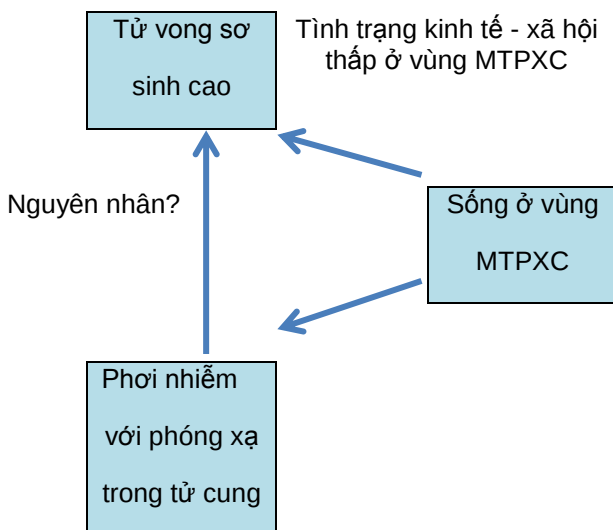
1) Định nghĩa hiện tượng nhiễu

Nhiều (Confounding) là một hiện tượng biến dạng của mối liên hệ giữa yếu tố phơi nhiễm và kết cục do (những) yếu tố khác tác động. Những yếu tố này được gọi là yếu tố nhiễu (confounder hay confounding factor). Cụ thể, một yếu tố nhiễu cần hội tụ đủ ba tính chất sau đây:

- i) Yếu tố nhiễu là một yếu tố nguy cơ của kết cục
- ii) Yếu tố nhiễu có liên quan đến yếu tố phơi nhiễm (Điều này có thể xảy ra do ngẫu nhiên)
- iii) Yếu tố nhiễu KHÔNG nằm trong tiến trình của mối liên hệ giữa yếu tố phơi nhiễm và kết cục

2) Ví dụ về hiện tượng nhiễu

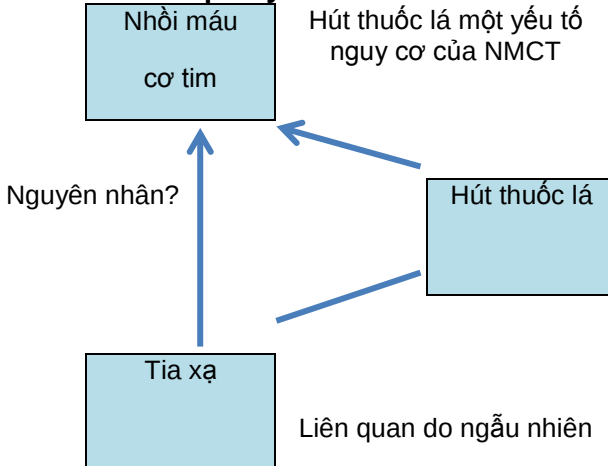
Trong bối cảnh trình bày trong Hình 3.2, chúng ta cần phân tích mối liên hệ giữa phơi nhiễm với phóng xạ trong tử cung và tỷ lệ tử vong sơ sinh. Việc sống trong khu vực môi trường có phóng xạ cao (MTPXC) là một yếu tố nhiễu bởi vì i) tình trạng kinh tế xã hội của khu vực này thấp, sẽ dẫn đến tử vong sơ sinh cao, ii) sống ở vùng MTPXC gây ra phơi nhiễm với tia xạ trong tử cung, và iii) sống ở vùng MTPXC không phải là giai đoạn trung gian của mối liên hệ từ phơi nhiễm với tia xạ trong tử cung đến tử vong sơ sinh.

Hình 3.2. Ví dụ về yếu tố nhiễu: Sống ở vùng MTPXC

MTPXC = Khu vực Môi trường có phóng xạ cao

Hãy xem một ví dụ khác về hiện tượng nhiễu. Trong bối cảnh trình bày ở Hình 3.3, chúng ta thắc mắc liệu phơi nhiễm với tia xạ có hay không gây ra nhồi máu cơ tim (NMCT) (giả sử bạn ghi nhận được một liên hệ có ý nghĩa thống kê trong số liệu của bạn). Hút thuốc lá là một yếu tố nhiễu bởi vì i) hút thuốc đã được biết rõ là một yếu tố nguy cơ của NMCT, ii) hút thuốc lá có liên quan đến phơi nhiễm tia xạ do ngẫu nhiên (bạn không có đủ cơ sở để giải thích mối liên quan này), và iii) hút thuốc lá không nằm trong tiến trình của mối liên hệ từ phơi nhiễm tia xạ đến NMCT.

Hình 3.3. Ví dụ về yếu tố nhiễu: Hút thuốc lá



3) Phòng ngừa hiện tượng nhiễu

Có 3 cách để ngăn ngừa tác động của hiện tượng nhiễu trong giai đoạn thiết kế.

- Giới hạn (Limitation): Ví dụ, giới là một yếu tố nhiễu thường gặp trong các nghiên cứu dịch tễ. Nếu bạn giới hạn đối tượng nghiên cứu chỉ gồm phụ nữ, tác động của hiện tượng nhiễu do giới sẽ hoàn toàn được ngăn chặn.
- Phân nhóm ngẫu nhiên (Randomization): Phương pháp này có thể áp dụng cho những nghiên cứu can thiệp, và khi đó bạn không cần phải xác định những yếu tố nhiễu là yếu tố nào.
- Bắt cặp (Matching): Mặc dù phương pháp này được áp dụng cho cả nghiên cứu bệnh - chứng cũng như nghiên cứu đoàn hệ, tác động của hiện tượng nhiễu chỉ thực sự được ngăn ngừa trong nghiên cứu đoàn hệ.

4) Xác định hiện tượng nhiễu

Có hai cách để kiểm tra yếu tố nhiễu, bằng lý thuyết và bằng toán học.

- Bằng lý thuyết, yếu tố nhiễu phải hội tụ đủ các tiêu chí nêu ở trên.
- Bằng toán học, bạn có thể so sánh các chỉ số ước tính nguy cơ giữa trước và sau khi phân nhóm theo yếu tố nhiễu. Nếu bạn thấy có sự không nhất quán của các chỉ số ước tính nguy cơ, nhiều khả năng đây là một yếu tố nhiễu. Hãy xem ví dụ nghiên cứu bệnh chứng về ung thư phổi (K phổi) dưới đây. Nếu đây là cuốn sách về phương pháp nghiên cứu đầu tiên mà bạn đọc, hãy tự kiểm tra lại các tính toán sau khi bạn đọc xong.

	K phổi	Chứng
Thế tích rượu tiêu thụ		
Nhiều	33	1667
Ít	27	2273

$$\text{Tỷ số chênh (Odds ratio)} = (33 \times 2273) / (1667 \times 27) = 1,67$$

Tiêu thụ rượu có vẻ như là một yếu tố nguy cơ mức độ trung bình của ung thư phổi. Sau khi phân nhóm theo tình trạng hút thuốc lá,

	Hút thuốc		Không hút thuốc	
	K phổi	Chứng	K phổi	Chứng
Thế tích rượu tiêu thụ				
Nhiều	24	776	9	891
Ít	6	194	21	2079

$$\begin{aligned}\text{Tỷ số chênh} &= 24 \times 194 / 776 \times 6 &= 9 \times 2079 / 891 \times 21 \\ &= 1 &= 1\end{aligned}$$

Mối liên hệ giữa lượng rượu tiêu thụ và ung thư phổi biến mất sau khi phân nhóm theo tình trạng hút thuốc. Do vậy, hút thuốc là một yếu tố nhiễu trong ví dụ này.

5) Xử lý hiện tượng nhiễu (các phương pháp để có được các chỉ số ước tính nguy cơ hiệu chỉnh)

Các ảnh hưởng của hiện tượng nhiễu có thể được loại bỏ đến một mức nào đó bằng cách sử dụng các phương pháp thống kê phù hợp. Những phương pháp cao cấp đó không nằm trong khuôn khổ bài viết của cuốn sách này, và sẽ được giải thích chi tiết hơn trong khóa học.

- Phân tầng (stratification): Sau khi phân tầng, các chỉ số nguy cơ như OR (odds ratio) chung giữa các tầng được tính toán (Mantel-Haenszel odds ratio).
- Hiệu chỉnh bằng thống kê: các mô hình hồi qui đa biến được sử dụng để hiệu chỉnh tác động của hiện tượng nhiễu bằng cách đưa các yếu tố nhiễu vào trong mô hình như là những đồng biến số.

6) Sự thay đổi của mối liên hệ

Không phải lúc nào cũng có thể kết hợp các tầng lại với nhau. Khi sức mạnh của mối liên hệ (thể hiện qua các chỉ số RR, OR) giữa yếu tố phơi nhiễm và kết cục khác biệt nhiều giữa các tầng, bạn không nên kết hợp chúng lại. Nói cách khác, khi bạn thấy có sự thay đổi về mức độ ảnh hưởng

trong mối liên hệ, tốt hơn là nên trình bày số liệu cho từng phân tầng.

CHƯƠNG 5

Nghiên cứu mô tả

Hirohide Yokokawa, Trần Viết Thắng

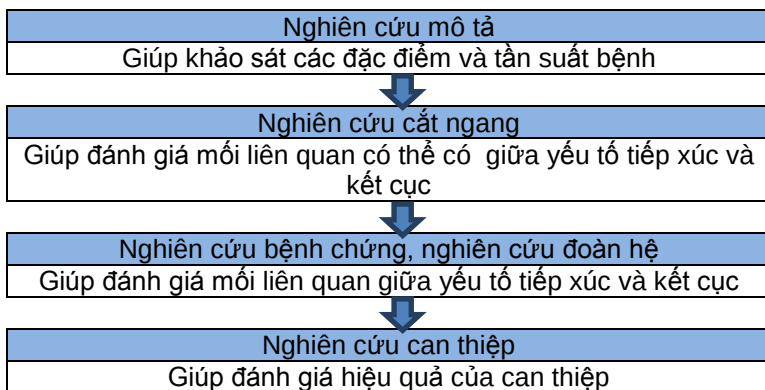
1. Giới thiệu về nghiên cứu mô tả

Nghiên cứu mô tả (descriptive study) là một nghiên cứu quan sát, có đặc điểm là quan sát và mô tả đặc tính của bệnh (hay kết cục được quan tâm) trong quần thể. Khi mô tả kết cục xảy ra, chúng ta cần chú ý đến “ba yếu tố quan trọng” là con người, địa điểm và thời gian. Nghiên cứu mô tả là một công cụ quan trọng giúp chẩn đoán bệnh của một người hay một nhóm người và giúp tìm hiểu một vấn đề sức khỏe mới xuất hiện. Trong những năm gần đây, phân tích địa lý trên máy tính (hệ thống thông tin địa lý, geographic information system-GIS) nhanh chóng trở nên phổ biến như là một công cụ hữu ích giúp vẽ biểu đồ tần suất xuất hiện kết cục.

Chúng ta thường rất muốn thực hiện ngay một nghiên cứu can thiệp sau khi đọc các bài báo đăng từ các tạp chí có uy tín. Tuy nhiên, chúng ta cần phải biết cách đi qua các bước của “bậc thang dịch tễ”. Đầu tiên, cần phải biết các đặc điểm của quần thể nghiên cứu và tần suất của bệnh tật (hay kết cục được quan tâm) trước khi đánh giá mối liên quan giữa yếu tố tiếp xúc và kết cục. Giống như trường hợp của John Snow ở chương 1, phân tích mô tả chi tiết đặc điểm

của quần thể và kết cục có thể cung cấp những thông tin quan trọng giúp tiến hành những hoạt động chăm sóc sức khỏe đối với quần thể đó. Do đó, nghiên cứu mô tả là một bước đi khởi đầu rất quan trọng không được bỏ qua. Sau đó, chúng ta có thể tiến hành nghiên cứu cắt ngang (phân tích), nghiên cứu bệnh chứng hay nghiên cứu đoàn hệ để đánh giá mối liên quan thật sự giữa yếu tố tiếp xúc và bệnh tật. Chỉ sau khi xác định được các yếu tố nguy cơ hay yếu tố giúp phòng ngừa của kết cục, chúng ta mới có thể thiết kế một nghiên cứu can thiệp để đánh giá sự hiệu quả của biện pháp phòng ngừa.

Hình 1. Tổng quan các thiết kế nghiên cứu và các bậc thang



2. Các loại nghiên cứu mô tả

Nghiên cứu mô tả bao gồm các loại nghiên cứu như báo cáo ca bệnh, báo cáo hàng loạt ca (hay chùm ca bệnh),

ngiên cứu cắt ngang và điều tra cơ bản có đặc điểm là phân tích dữ liệu ở cấp độ cá nhân. Một loại khác của nghiên cứu mô tả là nghiên cứu sinh thái đánh giá dữ liệu ở cấp độ quần thể.

Nghiên cứu mô tả có một hạn chế lớn là không thể ước đoán mối liên quan nhân quả giữa yếu tố tiếp xúc và kết cục. Tuy nhiên, nghiên cứu mô tả có khả năng cung cấp một giả thuyết để có thể kiểm định bằng các nghiên cứu quan sát phân tích.

1) Báo cáo ca

Báo cáo ca mô tả kinh nghiệm trên một hay nhiều bệnh nhân có chẩn đoán tương tự nhau. Những bệnh nhân này mắc bệnh hiếm gặp hay có các triệu chứng hiếm gặp của một bệnh nào đó. Đây được xem như là “những bằng chứng đầu tiên” giúp xác định bệnh mới hay phản ứng phụ của một yếu tố tiếp xúc nào đó. Báo cáo ca bệnh rất thường gặp trong các tạp chí lâm sàng. Chúng cũng hữu ích trong sức khỏe cộng đồng ví chúng cung cấp cầu nối giữa thực hành lâm sàng và dịch tễ học.

2) Báo cáo hàng loạt ca

Báo cáo hàng loạt ca mô tả một loạt những bệnh nhân có cùng một kết cục được quan tâm, và không có “nhóm chứng”. Có thể xem báo cáo hàng loạt ca là tập hợp của nhiều báo cáo ca. Loại thiết kế nghiên cứu này trước đây có vai trò rất quan trọng trong dịch tễ học. Báo cáo hàng loạt ca thường được sử dụng như là một phương tiện để xác định sự khởi đầu hoặc lưu hành của một dịch bệnh. Báo cáo hàng loạt ca

cũng có thể được dùng làm nhóm bệnh trong nghiên cứu bệnh chứng.

3) Nghiên cứu cắt ngang (tỷ lệ bệnh lưu hành)

Nghiên cứu cắt ngang quan sát một quần thể xác định ở một thời điểm hay một khoảng thời điểm xác định trước. Nghiên cứu cắt ngang đo lường yếu tố tiếp xúc và kết cục ở cùng một thời điểm. Ưu điểm của nghiên cứu này là chi phí thấp và đây là một phương pháp giúp ước tính tỷ lệ bệnh tương đối nhanh (một chỉ số cho biết tỷ lệ lưu hành của các ca bệnh hiện tại). Nhược điểm lớn nhất của nghiên cứu cắt ngang như đã đề cập ở trên là không thể ước đoán mối liên quan nhân quả cũng như tỷ lệ mới mắc của bệnh (một chỉ số cho sự xuất hiện của các ca bệnh mới). Cần chú ý rằng một nghiên cứu cắt ngang vừa có thể là một nghiên cứu mô tả mà không phân tích mối liên quan giữa yếu tố tiếp xúc – kết cục hay là một nghiên cứu phân tích nếu có những phân tích như vậy đi kèm.

4) Nghiên cứu sinh thái (nghiên cứu tương quan sinh thái)

Nghiên cứu sinh thái có thể giúp đánh giá mối liên quan có thể có giữa yếu tố tiếp xúc và kết cục ở cấp độ quần thể chứ không phải ở cấp độ cá nhân. Nghiên cứu sinh thái thường là phân tích trên những số liệu đã có sẵn trước đó.

3. Tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ mới mắc

Tỷ lệ lưu hành là tỷ lệ dân số có biến cố sức khỏe được quan tâm. Tần suất là tỷ lệ số người có bệnh chia cho tổng

số người được nghiên cứu và thường được mô tả dưới dạng phần trăm hay dưới dạng số ca bệnh trên mỗi 1000, 10000 hay 100000 người. Tỷ lệ mới mắc đo lường sự xuất hiện của một biến cố sức khỏe mới trong một khoảng thời gian xác định trước. Tỷ lệ mới mắc là số lượng ca bệnh mới xuất hiện chia cho quần thể nghiên cứu trong một đơn vị thời gian. Nếu như tần suất được tính từ nghiên cứu cắt ngang, tính tỷ lệ mới mắc đòi hỏi phải theo dõi một đoàn hệ (một quần thể) trong một khoảng thời gian.

4. Ví dụ về nghiên cứu mô tả

Là bác sĩ chuyên khoa đái tháo đường làm việc ở Việt Nam, từ những đồng nghiệp trong nước chúng tôi biết có sự gia tăng tỷ lệ hội chứng chuyển hóa và đái tháo đường. Qua tìm hiểu y văn, chúng tôi nhận thấy không có nhiều tài liệu đề cập đến vấn đề này. Do đó tôi quyết định thành lập một nhóm nghiên cứu dự kiến thực hiện một nghiên cứu nhằm đánh giá các đặc điểm của hội chứng chuyển hóa và các thành phần của hội chứng chuyển hóa ở những bệnh nhân đái tháo đường ở thành phố Hồ Chí Minh.¹

Dữ liệu được thu thập từ 652 bệnh nhân ngoại trú theo dõi điều trị tại một bệnh viện công lập (Bệnh viện Nhân Dân 115) và một phòng khám tư nhân (Trung tâm chẩn đoán y khoa Medic) ở thành phố Hồ Chí Minh. Chúng tôi chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo định nghĩa của Liên đoàn Đái tháo đường thế giới (IDF) và phân tích mô tả các số liệu thu

¹Yokokawa H, Goto A, Watanabe K, Yasumura S. Internal Medicine Journal. 2007; 237: 161-167.

thập được. Hội chứng chuyển hóa gặp ở 39,4% bệnh nhân nam và 70,5% bệnh nhân nữ. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ hội chứng chuyển hóa cao ở những bệnh nhân đái tháo đường ở Việt Nam, đặc biệt là ở nữ, và cho thấy đặc điểm quan trọng nhất là béo bụng.

CHƯƠNG 6

Nghiên cứu cắt ngang

Yuriko Suzuki, Nguyễn Thị Bội Ngọc

1. Khái niệm cơ bản và mục tiêu nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang đánh giá tỷ lệ hiện mắc của bệnh hay vấn đề (kết cục - outcomes) của bệnh trong một quần thể xác định, và mối liên hệ giữa các biến số và kết cục tại một thời điểm.

1) Biết được tỷ lệ hiện mắc của kết cục

Mục tiêu của một nghiên cứu cắt ngang là tính tỷ lệ hiện mắc của một kết cục trong một dân số xác định. Nghiên cứu bao gồm tỷ lệ tại một thời điểm và tỷ lệ trong một thời gian. Trong nghiên cứu cắt ngang, tỷ lệ hiện mắc của một kết cục được mô tả, và có thể được phân tầng sâu hơn theo nhiều yếu tố, như con người (giới, tuổi, công việc, lối sống, v.v.), vị trí địa lý (vùng miền, quốc gia, v.v.), thời gian (mùa, năm, v.v.). Khi biết được tỷ lệ hiện mắc, chúng ta có thể đánh giá được gánh nặng của một kết cục hay một bệnh và so sánh với nhóm dân số khác. Thông tin về tỷ lệ hiện mắc của một bệnh đặc biệt có ích cho một bệnh mạn tính với thời gian mắc bệnh kéo dài. Bằng cách đánh giá tỷ lệ hiện mắc trong năm với một loạt các nghiên cứu cắt ngang, chúng ta có thể

đánh giá xu hướng của một vấn đề sức khỏe. Đây chỉ là những thông tin rất đơn giản, nhưng lại là một bước đầu rất quan trọng trong việc phát triển một chiến lược bảo vệ sức khỏe cộng đồng.

2) Hình thành một giả thuyết về kết cục và yếu tố tiếp xúc và đặt nền tảng cho các nghiên cứu sâu hơn

Một mục tiêu khác của nghiên cứu cắt ngang là xác định mối liên hệ giữa kết cục và yếu tố phơi nhiễm (yếu tố tiếp xúc) có thể gây ảnh hưởng đến kết cục. Theo truyền thống trước kia, mối liên hệ giữa kết cục và yếu tố tiếp xúc được đánh giá đơn giản; tuy nhiên ngày nay, mối liên hệ hữu ích trong việc hình thành các chính sách về sức khỏe sẽ được đánh giá. Ví dụ như:

- Mối liên hệ giữa một kết cục và các yếu tố nguy cơ (ví dụ, trầm cảm sau sinh và các yếu tố liên quan đến thai kỳ)
- Mối liên hệ giữa một vấn đề sức khỏe và sử dụng dịch vụ, và so sánh với quốc tế
- Mối liên hệ giữa sử dụng dịch vụ và kiến thức, thái độ và niềm tin về các vấn đề sức khỏe

2. Thiết kế

Để xây dựng đề cương cho một nghiên cứu cắt ngang, cần xem xét một cách cẩn thận về việc lấy mẫu dân số nghiên cứu và xác định rõ ràng kết cục. Lấy mẫu nghiên cứu đòi hỏi việc xem xét mẫu số, trong khi đó xác định một kết cục đòi hỏi việc xem xét đến tử số của tỷ lệ lưu hành. Lấy

mẫu không thích hợp có thể gây ra sai lệch lấy mẫu (sampling bias), và một định nghĩa không cụ thể về kết cục có thể gây ra sai lệch đo lường.

1) Lấy mẫu

Thực hiện nghiên cứu trên toàn bộ quần thể mục tiêu trong một thời gian và nguồn nhân lực hạn định là điều không khả thi. Trong thực hành, một quần thể nghiên cứu được rút ra từ quần thể mục tiêu, và các đối tượng tham gia nghiên cứu là một phần của quần thể nghiên cứu do có những đối tượng không thể tiếp cận được, hay từ chối tham gia nghiên cứu, hay vì lý do khác. Liệu kết quả thống kê rút ra từ các đối tượng tham gia nghiên cứu có thể suy luận cho quần thể mục tiêu (giá trị nội tại - internal validity) phụ thuộc vào việc lấy mẫu phù hợp. Kết quả nghiên cứu có thể khái quát hóa cho một quần thể rộng lớn hơn ngoài quần thể mục tiêu được định nghĩa là giá trị ngoại suy (external validity). Những khía cạnh khác, như nơi tuyển bệnh (cộng đồng hay bệnh viện), và thời gian nghiên cứu là những yếu tố cực kỳ quan trọng trong việc đánh giá khả năng khái quát hóa của nghiên cứu.

Lấy mẫu ngẫu nhiên nhằm đảm bảo từng người trong quần thể mục tiêu có cùng cơ hội được chọn vào nghiên cứu, và thường được dùng để tối thiểu hóa sự khác nhau giữa nhóm chọn mẫu và không chọn vào mẫu. Trong thực tế, bạn chỉ có thể tiếp cận được một nhóm người, như cách lấy mẫu thuận tiện được trình bày ở chương 1. Trong trường hợp này, bạn nên chú ý đến đặc điểm của địa điểm nghiên cứu (phòng khám sức khỏe gia đình, bệnh viện tuyến cuối,

đơn vị sẵn sàng đặc biệt, v.v.) và thận trọng trong việc khái quát hóa kết quả từ mẫu lấy theo cách thuận tiện.

Cố gắng giảm thiểu tỷ lệ không trả lời là cần thiết vì những người đạt tiêu chí nhận vào và không tham gia có thể khác những người tham gia ở một số đặc điểm quan trọng. Bạn cần nỗ lực để giảm tỷ lệ từ chối tham gia ở các đối tượng tham gia nghiên cứu. Khi báo cáo kết quả nghiên cứu, tốt nhất nên trình bày số liệu so sánh nhóm tham gia và nhóm từ chối (nếu có thể), như vậy người đọc có thể đánh giá sai lệch (bias) có thể gặp.

2) Định nghĩa biến số

Khi viết đề cương nghiên cứu, bạn nên định nghĩa và xác định rõ ba nhóm đề mục khảo sát (biến số); kết cục, phơi nhiễm, và yếu tố nhiễu. Các biến số này cần được định nghĩa rõ ràng trước khi thu thập số liệu.

Đầu tiên, định nghĩa kết cục (outcome) là một nhiệm vụ khó khăn. Ví dụ, với kết cục là rối loạn tâm thần, có các tiêu chuẩn vàng là các hướng dẫn chẩn đoán như Phân Loại Bệnh Tật Quốc Tế (ICD), và Cẩm Nang Chẩn Đoán và Thống Kê Các Rối loạn Tâm Thần (DSM, Hiệp Hội Bệnh Tâm Thần Mỹ), tuy vậy vẫn rất khó để mô tả bệnh và các rối loạn, vì không có phân định rõ ràng giữa bình thường và bất thường, và thường có trạng thái trung gian giữa hai thái cực. Tuy nhiên, trong nghiên cứu, người ta thường đòi hỏi phải phân định rõ ràng giữa 'bình thường' và 'bất thường'. Vì thế các nhà nghiên cứu cần phải định nghĩa một cách rõ ràng các kết cục mà mình quan tâm.

Phơi nhiễm (Exposure) là yếu tố có thể có ảnh hưởng đến kết cục. Dựa vào các quan sát trên lâm sàng và tổng quan y

vấn về chủ đề quan tâm, các nhà nghiên cứu cần chọn ra các biến số có thể có mối liên hệ với kết cục để đánh giá. Ví dụ về biến phơi nhiễm gồm đặc điểm nhân khẩu (giới tính, tuổi, nghề nghiệp, v.v.), vị trí địa lý (vùng miền, quốc gia, v.v.), thời gian (mùa, năm, v.v.), lối sống và yếu tố di truyền.

Yếu tố gây nhiễu là thành tố thứ ba có liên quan độc lập với cả kết cục và yếu tố phơi nhiễm. Ví dụ như ung thư cổ tử cung và hoạt động tình dục, hai yếu tố này dường như có mối liên hệ với nhau. Tuy nhiên, đằng sau hai yếu tố nêu trên có một yếu tố thứ ba, virus papilloma có mối liên hệ độc lập với cả ung thư cổ tử cung và hoạt động tình dục. Nếu không kiểm soát yếu tố nêu trên, ta có thể kết luận sai rằng có một mối liên hệ trực tiếp giữa ung thư cổ tử cung và hoạt động tình dục. Trong nhiều nghiên cứu dịch tễ, tuổi, giới, tình trạng kinh tế xã hội, và thói quen hút thuốc lá được xem là yếu tố gây nhiễu trong quá trình thiết kế nghiên cứu.

3. Thu thập dữ liệu

Phương pháp thu thập dữ liệu bao gồm nghiên cứu dùng bộ câu hỏi tự điền trả lời qua thư, phỏng vấn trực tiếp, hồi cứu hồ sơ bệnh án, hay sổ bộ đăng ký, v.v. Nguồn dữ liệu hay cách đo lường dữ liệu sẽ được chọn tùy vào loại biến số như đã trình bày ở trên. Ví dụ, nếu kết cục chính của nghiên cứu là tỷ lệ hiện mắc của một bệnh, hồi cứu sổ bộ đăng ký hay tổng kết biểu đồ bệnh lý trong đó chẩn đoán bệnh được xác định bởi các chuyên gia sẽ hợp lý hơn bệnh nhân trả lời bộ câu hỏi tự điền. Nếu kết cục chính là một vấn đề mang tính nhạy cảm hay chủ quan, như chức năng cương dương

vật ở nam giới, phỏng vấn trực tiếp sẽ đóng góp cụ thể hơn hơn là trả lời bằng câu hỏi tự điền.

Về khía cạnh đo lường, điều quan trọng là cần phải xác định và trình bày được các thông tin về độ tin cậy và tính giá trị của phương pháp đo lường được chọn. Độ tin cậy (Reliability) hay khả năng lặp lại là mức độ cho ra những kết quả giống nhau khi lặp lại với cùng một phương pháp đo lường. Các quy trình đo lường khác nhau hay việc thực hiện các quy trình đó có thể làm độ tin cậy thấp. Tính giá trị (Validity) là mức chính xác mà một phương pháp đo lường có thể đánh giá đúng chủ thể. Tính giá trị bao gồm giá trị cấu trúc (construct validity), giá trị nội dung (content validity), và giá trị theo tiêu chí (criterion validity). Ví dụ về giá trị nội dung, trong trường hợp đo lường đánh giá chất lượng cuộc sống bằng công cụ đo lường xây dựng từ nguồn văn hóa và ngôn ngữ khác, cần phải sử dụng thang lượng giá đã được thẩm định trong văn hóa và ngôn ngữ nơi nghiên cứu được tiến hành. Đặc biệt trong trường hợp sử dụng thang lượng giá có nguồn gốc từ các nước phương Tây, việc dịch xuôi và dịch ngược bằng câu hỏi gốc, và việc đánh giá độ tin cậy và tính giá trị cần được hoàn chỉnh trước khi đưa vào sử dụng trong nghiên cứu. Thông thường vấn đề bản quyền và tiền tác quyền sẽ nảy sinh, và cần được nhấn mạnh trong khi chuẩn bị đề cương nghiên cứu.

4. Trình bày kết quả

Danh sách các chỉ số có thể tính toán từ một nghiên cứu cắt ngang sẽ được trình bày bên dưới.

1) Tỷ lệ lưu hành (prevalence)

- Tỷ lệ điểm (Point prevalence) = số ca bệnh hay có vấn đề về sức khỏe (kết cục - outcome) trong một quần thể đã xác định tại một thời điểm / số người trong quần thể đã xác định ở cùng thời điểm.
- Tỷ lệ khoảng (Period prevalence) = số ca bệnh hay có vấn đề về sức khỏe (kết cục - outcome) trong một quần thể đã xác định trong một khoảng thời gian / số người trong quần thể đã xác định trong một khoảng thời gian xác định

2) Các chỉ số kết hợp

Trình bày dạng bảng (bảng chéo) kết cục và yếu tố phơi nhiễm giúp đánh giá mối liên hệ của chúng.

	Có kết cục	Không có kết cục
Tiếp xúc	a	b
Không tiếp xúc	c	d

- ☐ Tỷ lệ chung của kết cục = $a+c / a+b+c+d$
- ☐ Tỷ lệ của kết cục trong nhóm tiếp xúc = $a / a+b$
- ☐ Tỷ lệ kết cục trong nhóm không tiếp xúc = $c / c+d$
- ☐ Tỷ số nguy cơ (Risk ratio) (RR) = Tỷ lệ của kết cục trong nhóm tiếp xúc / Tỷ lệ kết cục trong nhóm không tiếp xúc = $(a/a+b) / (c/c+d)$
- ☐ Odds ratio (OR) = $(a/b)/(c/d)=ad / bc$

Nếu OR bằng 1, yếu tố tiếp xúc không có liên quan đến kết cục. Nếu OR lớn hơn 1, yếu tố tiếp xúc có liên quan dương đến việc xảy ra kết cục, điều đó có nghĩa là có yếu tố tiếp xúc sẽ tăng nguy cơ có kết cục. Nếu OR nhỏ hơn 1, yếu

tổ tiếp xúc có liên quan âm đến việc xảy ra kết cục, điều đó có nghĩa là có yếu tố tiếp xúc sẽ giảm nguy cơ có kết cục.

Khi tỷ lệ lưu hành rất thấp, OR gần bằng RR. Để tính độ khác biệt có ý nghĩa thống kê của mối liên hệ, bạn có dùng phép kiểm Chi bình phương hay phép kiểm Fisher chính xác. Các phép kiểm này được trình bày ở Chương 10.

5. Độ mạnh và hạn chế

Trong nghiên cứu cắt ngang, tần suất của kết cục được tính tại một thời điểm. Cách làm này tương đối tốn ít chi phí, khả thi và có thể góp phần cho kết quả nhanh với một vấn đề sức khỏe nào đó. Nhìn chung, mức độ bằng chứng của nghiên cứu cắt ngang được xếp hạn thấp, nhưng nghiên cứu cắt ngang là nền tảng cho các loại nghiên cứu khác như nghiên cứu cohort (nghiên cứu đoàn hệ) và nghiên cứu can thiệp. Do nghiên cứu cắt ngang đưa ra thông tin về gánh nặng bệnh tật của quần thể, đây có thể là sự mô tả của một tình trạng ban đầu của các nghiên cứu sâu hơn tiếp theo.

Hạn chế lớn nhất của nghiên cứu cắt ngang là mối liên hệ nhân quả không thể xác định được do bản chất một lần. Vì thế, luôn xem xét khả năng của nguyên nhân ngược lại (yếu tố làm tưởng là hậu quả lại chính là nguyên nhân). Bạn cũng cần phải thận trọng nếu thiết kế nghiên cứu chỉ lấy các trường hợp bệnh sẵn có, và không phải trường hợp mới chẩn đoán. Một tỷ lệ hiện mắc cao có thể gán cho tần suất bệnh cao, nhưng cũng có khả năng bệnh kéo dài do bản chất chính của bệnh hay việc điều trị không hiệu quả.

6. Ví dụ

Một ví dụ về nghiên cứu cắt ngang xác định tỷ lệ hiện mắc của một bệnh và mối liên hệ giữa các biến số được trình bày dưới đây. Một nghiên cứu được thực hiện để xác định tỷ lệ trầm cảm ở các bà mẹ ở Việt Nam, và đánh giá các yếu tố nguy cơ ở khía cạnh hỗ trợ xã hội và thái độ chăm sóc con của mẹ.² Trong nghiên cứu, đối tượng tham gia nghiên cứu là 299 bà mẹ đến khám định kỳ trong vòng 1 đến 3 tháng sau sinh tại một bệnh viện tuyến cuối ở Việt Nam, và họ được lần lượt mời tham gia vào nghiên cứu. Kết cục chính là tình trạng trầm cảm được đánh giá bằng dụng cụ tìm ca với hai câu hỏi dành cho trầm cảm.³ Bảng câu hỏi được điền bởi một nghiên cứu viên là bác sĩ nhi được đào tạo để nghiên cứu trong khoảng từ tháng 10 đến tháng 12 năm 2007. Kết quả cho thấy, tỷ lệ các bà mẹ có trầm cảm là 23.1% (69 trong số 294 các bà mẹ). Yếu tố nguy cơ cho trầm cảm là mâu thuẫn trong gia đình và giữa cha mẹ và mới chuyển chỗ ở trong thời gian gần đây. Ở khía cạnh nuôi con, các yếu tố sau tăng nguy cơ trầm cảm ở mẹ - thiếu tự tin (OR hiệu chỉnh = 2,74; khoảng tin cậy 95%: 1,40 – 5,38), và cảm giác không thoải mái (OR hiệu chỉnh = 2,85, khoảng tin cậy 95%:

² Suzuki Y, Goto A, Nguyen QV, Nguyen TTV, Pham NM, Chung TMT, Trinh HP, Pham VT, Yasumura S. Postnatal depression and associated parenting indicators among Vietnamese women. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2011; 3: 219–227.

³ Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *Journal of General Internal Medicine*. 1997; 12: 439-45.

1,21 – 6,71) sau khi điều chỉnh với sức khỏe chủ quan. Từ những kết quả trên, bà mẹ ở mức tự tin thấp và các bà mẹ thiếu thoải mái khi nuôi con tăng nguy cơ trầm cảm. Vì thế chúng tôi đến kết luận rằng các yếu tố hỗ trợ xã hội có thể có vai trò trong trầm cảm. Áp dụng trong thực hành, sẽ rất hữu ích khi có một công cụ tầm soát nhanh trầm cảm để xác định những người cần hỗ trợ thêm trong lúc nuôi con tại Việt Nam.

CHƯƠNG 7

Nghiên cứu cohort

Nguyễn Quang Vinh, Nguyễn Thị Từ Vân

1. Khái niệm căn bản và mục đích

Cohort là một nhóm các đối tượng có cùng một tình trạng chung nào đó. Nghiên cứu cohort (còn gọi là nghiên cứu đoàn hệ, nghiên cứu thuần tập) là nghiên cứu theo dõi một hay nhiều nhóm mà lúc khởi đầu không có kết cục được nghiên cứu, để đánh giá tỷ lệ phát sinh của kết cục chính theo thời gian. Thời gian theo dõi cần thiết cho nghiên cứu nên dài hơn thời gian tiềm ẩn của kết cục chính trong nghiên cứu. Trong nghiên cứu cohort, các nhóm theo dõi có thể là 2 nhóm (nhóm có hoặc không có tiếp xúc yếu tố nguy cơ) hoặc > 2 nhóm (các nhóm có mức độ tiếp xúc khác nhau). Mục đích của nghiên cứu cohort là đo lường (luôn luôn), và so sánh (thông thường) tỷ lệ phát sinh của kết cục trong một hay nhiều nhóm cohort.

2. Cách thiết kế

1) Cohort tiền cứu (prospective) hoặc cohort hồi cứu (retrospective)

Một nghiên cứu cohort được phân loại thành cohort tiến cứu hoặc cohort hồi cứu tùy thuộc vào mối liên hệ thời gian giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu và thời điểm xuất hiện các kết cục chính của nghiên cứu.

- Hồi cứu: kết cục được quan tâm xuất hiện trước thời điểm tiến hành nghiên cứu
- Tiến cứu: kết cục được quan tâm xuất hiện sau thời điểm tiến hành nghiên cứu

Việc chọn mô hình hồi cứu hay tiến cứu là một cân nhắc giữa giá trị khoa học và khả năng thực hiện được nghiên cứu. Đối với cohort tiến cứu, có thể giảm thiểu sai lệch hệ thống (bias). Tuy nhiên mô hình này tốn nhiều thời gian và tiền bạc. Đối với cohort hồi cứu, có thể thực hiện nhanh chóng hơn với kinh phí ít hơn, nhưng phụ thuộc vào hồ sơ bệnh án có đầy đủ và sẵn có hay không.

Ví dụ 1. Một nghiên cứu cohort tiến cứu phân tích: đánh giá xu hướng mang thai (yếu tố tiếp xúc), theo dõi thời gian hậu sản, và hỏi về sự tự tin khi nuôi con (kết cục).

Ví dụ 2. Một nghiên cứu cohort hồi cứu phân tích: đánh giá hạng tốt nghiệp của sinh viên y khoa (kết cục) và xem lại điểm lúc thi đầu vào đại học (yếu tố tiếp xúc).

2) Cách chọn một cohort

Trong nghiên cứu cohort, bạn có thể chọn chuyên biệt 2 nhóm cohort có tiếp xúc và cohort không tiếp xúc yếu tố nguy cơ khi chọn mẫu, hoặc có thể chọn một nhóm cohort rồi chia ra thành nhóm có tiếp xúc và nhóm không có tiếp xúc trong khi xử lý dữ liệu. Đối với các biến số phổ biến như hút thuốc lá, uống bia rượu, có thể chọn dễ dàng một cohort từ quần thể cộng đồng. Riêng đối với các biến số hiếm gặp như tình

trạng phơi nhiễm nghề nghiệp, thảm họa, tiếp xúc dioxin và nhiễm phóng xạ, việc chọn mẫu nên hướng vào một cohort có chọn lựa. Trong trường hợp này, bạn nên thận trọng đối với các đặc trưng của cohort được chọn ra. Đối với tình trạng phơi nhiễm nghề nghiệp, dân lao động thường khỏe mạnh hơn người bình thường (sai lệch do người lao động khỏe mạnh hơn).

3) Các biến số

Nhóm tiếp xúc và nhóm không tiếp xúc nên tương đồng ngoại trừ tình trạng tiếp xúc với yếu tố nguy cơ đang được nghiên cứu, tuy nhiên không phải lúc nào cũng được như vậy. Do vậy, các thông tin về các biến số gây nhiễu (v.d. tình trạng kinh tế xã hội, đặc điểm bản thân, nơi cư trú) và các yếu tố nguy cơ đồng thời (v.d. thói quen rượu bia, hút thuốc lá, tình trạng dinh dưỡng) phải được thu thập và đưa vào xử lý.

4) Theo dõi nghiên cứu

Đảm bảo tỷ lệ theo dõi được đến khi hoàn tất nghiên cứu ở mức cao rất quan trọng trong nghiên cứu cohort. Thời gian làm nghiên cứu càng dài, càng khó đạt được tỷ lệ này. Mất dấu là một vấn đề lớn có thể dẫn đến thiên lệch cho nghiên cứu. Những người tuân thủ hơn thường là những người khỏe mạnh hơn, những người có kết cục “không tốt” thường ngừng tham gia nghiên cứu, mà không được ghi nhận.

3. Thu thập dữ liệu

Như đã nhấn mạnh trong chương trước, chúng ta có thể cân nhắc rất nhiều nguồn dữ liệu, tùy thuộc mục tiêu nghiên cứu – phỏng vấn, bộ câu hỏi, khám lâm sàng, các xét nghiệm, chỉ số về môi trường sống, các biểu đồ y khoa theo dõi hoặc các cơ sở dữ liệu/hồ sơ y khoa khác. Bạn nên xây dựng cách thức thu thập dữ liệu cho cohort tiến cứu, còn các dữ liệu sẵn có được dùng cho cohort hồi cứu.

4. Trình bày kết quả nghiên cứu

1) Tính toán nguy cơ

Việc tính toán dựa vào bảng 2x2 .

Ghi chú: E+= Nhóm có tiếp xúc; E- = Nhóm không tiếp xúc

	Có kết cục	Không có kết cục
Tiếp xúc	a	b
Không tiếp xúc	c	d

- Tỷ lệ phát sinh trong nhóm có tiếp xúc E+ : $(IE+) = a/(a+b)$.
IE+ là nguy cơ phát sinh kết cục trong nhóm E+.
- Tỷ lệ phát sinh trong nhóm không tiếp xúc E-: $(IE-) = c/(c+d)$.
IE- là nguy cơ phát sinh kết cục trong nhóm E-.
- Tỷ lệ phát sinh chung (I) = $(a+c)/(a+b+c+d)$.
I là nguy cơ phát sinh kết cục trong quần thể nghiên cứu.
- Nguy cơ tương đối - Relative Risk (RR) = Risk Ratio
 $(RR) = IE+/IE- = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$.

RR là khác biệt tương đối về tỷ lệ phát sinh giữa nhóm E+ và nhóm E-.

- Nguy cơ tuyệt đối - Excess Risk (ER) = $IE+ - IE- = a/(a+b) - c/(c+d)$.

ER là khác biệt tuyệt đối về tỷ lệ phát sinh giữa nhóm E+ và nhóm E-.

- Nguy cơ quy trách - Attributable Risk (AR) = $ER/IE+ = [a/(a+b) - c/(c+d)] / [a/(a+b)]$
= $(RR-1)/RR$

- Nguy cơ trong một quần thể nhất định - Population Risk (PR) = $(IE+) \times P + (IE-) \times (1-P)$.

PR là nguy cơ xuất hiện kết cục trong quần thể nhất định.

- Nguy cơ quy trách trong quần thể - Population Attributable Risk (PAR)

= Nguy cơ tuyệt đối x Tỷ lệ hiện hành tiếp xúc yếu tố nguy cơ trong một quần thể (P)

$$= ([IE+] - [IE-]) \times P$$

PAR là nguy cơ khác biệt do tiếp xúc trong quần thể nhất định

- Phân xuất nguy cơ quy trách quần thể - Population Attributable Fraction (PAF)

= $PAR/\text{tỷ lệ phát sinh kết cục trong quần thể}$.

PAF là tỷ lệ kết cục trong quần thể nghiên cứu do tiếp xúc yếu tố nguy cơ.

2) Khái niệm thời gian-người (person-time)

Trong một vài nghiên cứu, yếu tố tiếp xúc liên tục và lặp lại theo chu kỳ là một đơn vị thời gian (v.d. năm, tháng, tuần, ngày). Tuy nhiên, các đối tượng được theo dõi với khoảng

thời gian dài ngắn khác nhau. Khái niệm thời gian – người (person-time) là một đo lường thời gian đến nguy cơ (time-at-risk) thực sự của cá nhân đó khi tiếp xúc yếu tố nguy cơ. Tỷ lệ phát sinh mật độ (incidence density rate), số lượng các ca mắc mới chia cho số nguy cơ person-time được theo dõi trong một khoảng thời gian, là một ước đoán sự xuất hiện kết cục nhanh chậm như thế nào.

5. Điểm mạnh và giới hạn

Tính từ lúc bắt đầu theo dõi một cohort, tỷ lệ phát sinh của một kết cục có thể được đo lường và mối liên hệ thời gian giữa yếu tố tiếp xúc và kết cục có thể được xác lập rõ ràng. Mô hình cohort thích hợp nhất để khảo sát nhiều kết cục liên quan đến một yếu tố tiếp xúc hay yếu tố tiếp xúc hiếm gặp, chẳng hạn các yếu tố liên hệ với nghề nghiệp hoặc môi trường nguy cơ cao. Có thể dễ dàng chọn và theo dõi một cohort trong một quần thể chuyên biệt so với quần thể chung, nhưng cẩn thận với các ca bệnh hiện tồn tại/ca bệnh còn sống sót (prevalent/survival cases).

Giới hạn chính của nghiên cứu cohort là vấn đề thời gian, kinh phí, mất dấu theo dõi, và khó đánh giá các kết cục hiếm xảy ra. Vì vậy, mô hình này không nên sử dụng để khảo sát các kết cục hiếm gặp, trừ phi nguy cơ quy trách (A) và/hoặc nguy cơ quy trách trong quần thể (PAR) cao.

6. Ví dụ minh họa

Một ví dụ tiêu biểu của nghiên cứu cohort là nghiên cứu được tiến hành sau thảm họa nhà máy điện hạt nhân tại Fukushima, Nhật Bản.⁴ Nghiên cứu này đưa vào tất cả cư dân sống tại Fukushima sau sự cố hạt nhân. Tất cả thông tin được lưu trữ trong cơ sở dữ liệu và sẽ được sử dụng để giúp đỡ người dân và phân tích những tác động lên sức khỏe tinh thần và thể chất của những người tiếp xúc phóng xạ liều thấp trong thời gian dài. Rõ ràng là mô hình cohort tỏ ra phù hợp trong trường hợp này bởi vì yếu tố tiếp xúc ở đây hiếm xảy ra và có thể quan sát cùng lúc nhiều kết cục. Tuy nhiên, tỷ lệ tham gia thấp (<30%) phần nào tác động lên ước đoán của những ảnh hưởng sức khỏe.

⁴ Yasumura S, Hosoya M, Yamashita S, Kamiya K, Abe M, Akashi M, Kodama K, Ozasa K; Fukushima Health Management Survey Group. Study protocol for the Fukushima Health Management Survey. *Journal of Epidemiology*. 2012; 22: 375-83.

Nghiên cứu bệnh – chứng

Hirohide Yokokawa, Trần Thế Trung

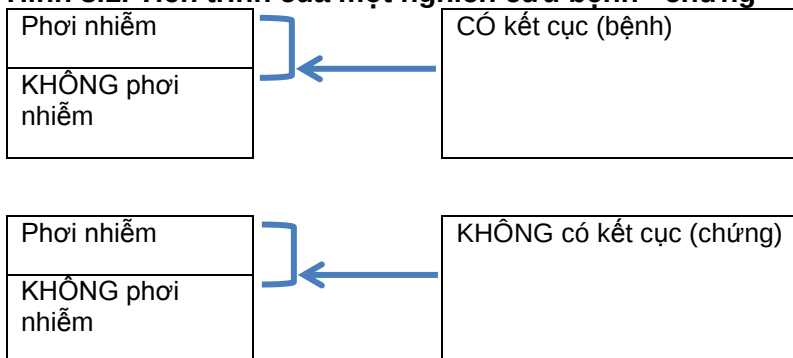
1. Khái niệm cơ bản và mục đích

Trong một nghiên cứu bệnh - chứng, những đối tượng có biến cố kết cục (thường được gọi là “nhóm bệnh”) được so sánh với những người không có biến cố kết cục (gọi là “nhóm chứng”) về tình trạng phơi nhiễm với yếu tố quan tâm. Dạng thiết kế này có thể ước tính mối liên quan giữa yếu tố phơi nhiễm và một kết cục. Nếu nhóm bệnh có tình trạng phơi nhiễm nhiều hơn nhóm chứng, yếu tố phơi nhiễm được xác định là một yếu tố nguy cơ. Ngược lại, nếu nhóm bệnh ít phơi nhiễm hơn so với nhóm chứng, yếu tố phơi nhiễm được xem là một yếu tố bảo vệ. Nghiên cứu bệnh – chứng có thể giúp xác định một yếu tố mới, có liên quan đến một kết cục, và cũng có khả năng làm sáng tỏ thêm một mối liên hệ của một yếu tố đã biết từ trước có liên quan với kết cục trên một quần thể khác.

2. Thiết kế

Tiêu chuẩn xác định ca bệnh và ca chứng phải được định nghĩa rõ ràng; sau đó tình trạng phơi nhiễm với yếu tố quan tâm mới được hỏi cứu xác định. Các bước chính của tiến trình nghiên cứu được trình bày bên dưới.

Hình 8.1. Tiến trình của một nghiên cứu bệnh - chứng



1. Định nghĩa và chọn các ca bệnh và ca chứng
2. Thu thập thông tin về tình trạng phơi nhiễm với yếu tố quan tâm
3. Thành lập bảng 2 x 2
4. Tính toán mối liên hệ

1) Chọn các ca bệnh

Tiêu chí nhân vào và tiêu chí loại trừ nên được trình bày rõ ràng trước khi tuyển chọn. Các câu hỏi đáng quan tâm lúc này gồm: Bạn xác định một ca bệnh như thế nào? Bạn có loại ra những người với đặc điểm/ tình trạng đặc biệt? Trong nghiên cứu đa trung tâm, một đề cương thống nhất xác định

tiêu chí nhận vào và loại trừ là rất cần thiết để giảm thiểu sự khác biệt về phương pháp trong khi tuyển chọn mẫu.

2) Chọn nhóm chứng

Các ca chứng nên đại diện cho những đối tượng không có biến cố kết cục (không bệnh) và nên được tuyển chọn, tối ưu nhất, từ cùng quần thể như nhóm bệnh. Tuy nhiên, thường khó thực hiện cách chọn ngẫu nhiên để chọn các ca chứng theo cách lí tưởng. Trong thực hành, có nhiều cách để chọn nhóm chứng. Cách thứ nhất là chọn nhóm chứng cộng đồng (population control). Chúng ta chọn những người chứng đủ tiêu chuẩn dựa trên sổ bộ dân số hoặc sổ đăng ký hộ khẩu, sổ theo dõi chăm sóc sức khỏe ban đầu, quan hệ hàng xóm và hệ thống trường học. Cách thứ hai là chọn nhóm chứng bệnh viện (hospital control), với ưu điểm thuận lợi về tiếp cận các thông tin y khoa. Với các bác sĩ lâm sàng, phương pháp này có tính khả thi cao nhất. Khi cả nhóm chứng và nhóm bệnh được tuyển chọn từ cùng một bệnh viện, điều này làm gia tăng sự tương đồng giữa hai nhóm. Tuy nhiên, những bệnh nhân ở nhóm chứng bệnh viện có thể mắc một số bệnh chuyên biệt và những đặc tính của họ có thể khác so với những người trong cộng đồng. Do vậy, tính khái quát của nghiên cứu sẽ bị hạn chế. Cách thứ ba là chọn nhóm chứng hàng xóm (neighborhood control), với lợi điểm là tương đồng cao về mặt kinh tế - xã hội. Tuy nhiên, sự khó khăn trong việc xác định và tiếp cận được những “ca” chứng hàng xóm là trở ngại lớn đối với các nhà nghiên cứu – bác sĩ lâm sàng làm việc tại bệnh viện.

Bảng 8.1. Những dạng nhóm chứng

	Ưu điểm	Không thuận lợi
Nhóm chứng cộng đồng	Đại diện cho dân số mục tiêu	Kém khả thi
Nhóm chứng bệnh viện	Thuận tiện đối với bác sĩ lâm sàng và có thể tăng giá trị nội tại	Khác biệt với người trong cộng đồng dẫn đến hạn chế giá trị ứng dụng (giá trị ngoại suy)
Nhóm chứng hàng xóm	Bắt cặp (tương tự) về các đặc tính kinh tế - xã hội	Khả năng tiếp cận hạn chế do vấn đề an ninh

3) Số lượng nhóm chứng

Thông thường, số lượng ca bệnh không nhiều và không thể tăng thêm. Trong trường hợp đó, tăng số lượng ca chứng có thể cải thiện sức mạnh thống kê cho nghiên cứu. Tỷ số ca bệnh: chứng có thể tăng đến tỷ lệ 1:4 là một cách có tính hiệu quả - kinh tế để tăng sức mạnh nghiên cứu.

4) Bắt cặp ca bệnh và ca chứng

Một vấn đề quan tâm lớn trong nghiên cứu bệnh – chứng là mức độ khác nhau giữa các ca bệnh và ca chứng. Theo khuyến cáo, việc đánh giá sự phân bố các đặc điểm cơ bản của hai nhóm cần phải thực hiện vào các giai đoạn khởi đầu của nghiên cứu. Khi dự trù có một sự khác biệt rõ ràng về một đặc tính quan trọng nào đó, cách tiếp cận hiệu quả là bắt cặp (matching) các ca bệnh và các ca chứng về đặc tính đó. Trong thực hành, bạn chọn một ca chứng giống với một ca bệnh về một số đặc tính cụ thể. Những đặc tính này thường bao gồm tuổi và giới. Để bắt cặp theo nhóm, bạn chọn nhóm

chúng có cùng một tỷ lệ về đặc tính đó như ở nhóm bệnh. Ví dụ, nếu 30% nhóm bệnh là nam giới, thì nhóm chứng cũng được tuyển chọn theo một cách mà sẽ có 30% nam giới. Trong bất cặp cá thể, ví dụ theo giới và tuổi, bạn chọn một ca chứng có cùng giới tính và có cùng độ tuổi (khác biệt trong giới hạn hai năm) tương ứng với một ca bệnh được bắt cặp. Bất cặp cá nhân thường được sử dụng đối với nhóm chứng bệnh viện.

3. Thu thập dữ liệu

Sau khi xác định nhóm bệnh và nhóm chứng, các số liệu phải được thu thập theo cùng cách thức như nhau cho cả hai nhóm. Thông tin về việc phơi nhiễm, tiếp xúc với yếu tố quan tâm được thu thập hồi cứu từ nhiều loại hồ sơ, bao gồm hồ sơ y tế, hồ sơ tuyển dụng việc làm, nhật ký nhà thuốc, hồ sơ kiểm tra sức khỏe hoặc dữ liệu khảo sát cộng đồng. Bạn cũng có thể phỏng vấn đối tượng nghiên cứu về các yếu tố tiềm năng liên quan đến hành vi trong quá khứ của họ (như về tiền sử hút thuốc lá, chế độ ăn, sử dụng thuốc hoặc thói quen tình dục). Một ưu điểm của thu thập dữ liệu trong nghiên cứu bệnh – chứng so với nghiên cứu đoàn hệ là ít tốn kém và cần ít thời gian. Ngược lại, những biến số nghiên cứu bị hạn chế (rất khó thêm biến số mới) và sai lệch nhớ lại (recall bias) là những quan ngại lớn của dạng thiết kế này. Chi tiết của sai lệch nhớ lại (recall bias) được trình bày trong Chương 3.

4. Trình bày kết quả

Trong nghiên cứu bệnh – chứng, nguy cơ tương đối (RR – relative ratio) không thể tính trực tiếp được bởi vì tần xuất mắc mới (incidence) của biến cố chính không thể tính được. Thay vào đó, chúng ta có thể tính tần suất phơi nhiễm (với yếu tố quan tâm) ở nhóm bệnh và nhóm chứng, sau đó tính tỷ số chênh (Odds ratio - OR) như là chỉ số đo mối liên hệ giữa yếu tố phơi nhiễm và kết cục. Số chênh (odds) được định nghĩa là tỷ số giữa số trường hợp có biến cố với số trường hợp không có biến cố đó. Trong nghiên cứu bệnh – chứng, OR là tỷ số giữa số chênh của yếu tố quan tâm ở nhóm bệnh với số chênh của yếu tố quan tâm ở nhóm chứng.

Bảng 2x2 trong nghiên cứu bệnh – chứng

	Nhóm bệnh	Nhóm chứng
Phơi nhiễm	a	b
Không phơi nhiễm	c	d

Odds ratio (OR) = $(a/c)/(b/d) = ad/bc$

Nếu OR bằng 1, yếu tố phơi nhiễm không liên quan đến kết cục. Nếu OR lớn hơn 1, yếu tố phơi nhiễm có liên quan dương (cùng chiều) với biến cố kết cục (gọi là yếu tố nguy cơ). Nếu OR nhỏ hơn 1, tình trạng phơi nhiễm có liên quan âm (ngược chiều) với biến cố kết cục (gọi là yếu tố bảo vệ).

OR = 1	Không liên quan
OR $\geq$ 1	Yếu tố nguy cơ
OR $\leq$ 1	Yếu tố bảo vệ

Khi tính chỉ số OR, cần tính khoảng tin cậy 95% (KTC), để ước lượng mức độ dao động của OR (hoặc ước lượng khoảng của OR). Khoảng tin cậy 95% có nghĩa là xác suất 95% khoảng này có chứa giá trị OR thật. Nếu KTC 95% này có chứa số “1” bên trong, mối liên hệ không có ý nghĩa thống kê bởi vì có thể xảy ra cả hai khả năng, yếu tố phơi nhiễm là yếu tố nguy cơ ($OR > 1$) hoặc là yếu tố bảo vệ ($OR < 1$). Nếu giới hạn dưới của KTC 95% lớn hơn 1, yếu tố phơi nhiễm thể hiện là một yếu tố nguy cơ với xác suất hơn 95%. Nếu giới hạn trên của KTC 95% nhỏ hơn 1, yếu tố phơi nhiễm có tính bảo vệ với xác suất hơn 95%. Những khái niệm này được giải thích chi tiết hơn trong chương 9.

Chú ý, trường hợp những ca bệnh và ca chứng đã được bắt cặp, bảng 2x2 sẽ phức tạp hơn. Những con số trong các ô bây giờ biểu thị số cặp. Ví dụ, số “a” trong ô đầu tiên thể hiện số cặp - một của nhóm bệnh, một của nhóm chứng – cả hai đều có phơi nhiễm với yếu tố quan tâm. OR được tính theo số cặp không cùng phơi nhiễm.

Bảng 2x2 trong nghiên cứu bệnh – chứng bắt cặp

Nhóm bệnh	Nhóm chứng	
	Phơi nhiễm	Không phơi nhiễm
Phơi nhiễm	<i>a</i>	<i>b</i>
Không phơi nhiễm	<i>c</i>	<i>d</i>

$$\text{Odds ratio (OR)} = b/c$$

5. Điểm mạnh và hạn chế

So với nghiên cứu đoàn hệ, thiết kế này có nhiều điểm mạnh, bao gồm 1) ít tốn kém, 2) không tốn thời gian theo dõi, 3) hiệu quả trong nghiên cứu các bệnh hiếm và 4) có thể đánh giá nhiều yếu tố phơi nhiễm cùng lúc. Tuy nhiên, thiết kế có nhiều hạn chế, bao gồm: 1) dễ xảy ra sai lệch (bias), đặc biệt là sai lệch chọn mẫu, sai lệch nhớ lại và sai lệch do quan sát, 2) chỉ đánh giá một kết cục, 3) không thể ước tính tần suất mắc mới của bệnh, 4) khó khảo sát nếu yếu tố phơi nhiễm hiếm, 5) khó đánh giá tính nhân quả của mối liên hệ, và 5) tính khái quát hóa bị hạn chế.

6. Ví dụ

Một điển hình của nghiên cứu bệnh – chứng là luận án nghiên cứu của tôi (tác giả - Yokokawa H).⁵ Tỷ lệ tử vong do bệnh mạch máu não ở Nhật Bản cao hơn nhiều so với Bắc Mỹ và Tây Âu. Do vậy, tôi khảo sát mối liên hệ giữa nhồi máu não với các yếu tố nhân khẩu học, bệnh sử và các đo lường lâm sàng khác trong đó có vận tốc sóng mạch (pulse wave velocity - PWV), một phương pháp mới, không xâm lấn, dùng đánh giá độ cứng động mạch chủ. Đây là nghiên cứu bệnh – chứng, bắt cặp, chứng bệnh viện, thực hiện tại miền bắc Nhật Bản, nơi có xuất độ bệnh mạch máu não cao. Đối

⁵ Yokokawa H, Goto A, Watanabe K, Yasumura S. Evaluation of atherosclerosis-associated factors and pulse wave velocity for predicting cerebral infarction: a hospital-based, case-control study in Japan. Internal Medicine Journal. 2007; 237: 161-167.

tượng gồm 92 cặp bệnh nhân nhồi máu não (nhóm bệnh) và những người khỏe mạnh nhập viện để kiểm tra sức khỏe toàn bộ (nhóm chứng) tại Bệnh viện đa khoa Nam Tohoku ở tỉnh Fukushima, Nhật Bản. Tôi phát hiện tình trạng PWV cao hơn 1600 cm/giây, cùng với những yếu tố nguy cơ truyền thống khác (tiền căn gia đình có tăng huyết áp và bệnh mạch máu não, chỉ số HDL-cholesterol nhỏ hơn hoặc bằng 40 mg/dL) có liên quan đến tăng nguy cơ nhồi máu não.

Thiết kế nghiên cứu bệnh – chứng phù hợp trong trường hợp này bởi vì kết cục hiếm (mặc dù tử vong cao hơn so với các nước phương Tây nhưng nhồi máu não không phải là phổ biến so với, ví dụ như, bệnh đái tháo đường), mong muốn khảo sát nhiều yếu tố nguy cơ, và thời gian thực hiện luận án của tôi có giới hạn. Thiết kế này cũng thuận lợi cho bác sĩ lâm sàng làm việc tại bệnh viện.

CHƯƠNG 9

Nghiên cứu can thiệp: Lý luận cơ bản và thực tế

Aya Goto, Trần Quang Nam

1. Định nghĩa nghiên cứu can thiệp

Nghiên cứu can thiệp là nghiên cứu theo dõi trong đó nhà nghiên cứu sẽ ấn định tình trạng tiếp xúc. Nghiên cứu được gọi là thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (randomized control trial: RCT) nếu quá trình ấn định tình trạng tiếp xúc này ngẫu nhiên. Theo cấp độ thiết kế nghiên cứu, nghiên cứu can thiệp được xếp vào loại nghiên cứu cung cấp chứng cứ khoa học mức giá trị cao, với điều kiện là nghiên cứu phải được thiết kế và thực hiện tốt. Tuy nhiên điều này cũng cho thấy rằng tiến hành nghiên cứu can thiệp trong hoàn cảnh thực tế có rất nhiều khó khăn. Chứng cứ khoa học chất lượng cao chỉ có thể có được khi thực hiện nghiên cứu ngẫu nhiên, có “mù” và dùng giả dược phù hợp.

2. Ngẫu nhiên hóa và sự tuân thủ

Phương pháp ngẫu nhiên hóa kinh điển dùng phong bì cho thấy khái niệm cụ thể về ngẫu nhiên hóa. Hãy thử tưởng

tượng bạn quyết định cỡ mẫu của bạn là 100, thì có 50 sẽ được phân vào nhóm can thiệp và 50 vào nhóm chứng (không can thiệp). Bạn chuẩn bị 50 phong bì dán kín có tờ giấy ở trong ghi “phân người này vào nhóm can thiệp” và 50 phong bì khác có tờ giấy ghi “phân người này vào nhóm chứng”, và trộn lẫn các phong bì này một cách ngẫu nhiên. Khi gặp bệnh nhân bạn sẽ bốc 1 phong bì. Bạn không được phép bốc nhiều hơn 1 lần. Hiện nay công việc này có thể dùng máy vi tính. Nhờ sự ngẫu nhiên hóa này mà cả 2 nhóm (nhóm can thiệp và nhóm chứng) đều có các đặc điểm tương đồng với nhau. Nếu không dùng ngẫu nhiên, thầy thuốc có xu hướng cho bệnh nhân vào nhóm điều trị mà người thầy thuốc nghĩ là có lợi nhất cho bệnh nhân. Do đó, phương pháp ngẫu nhiên hóa là cách để kiểm soát được ý định điều trị của thầy thuốc.

Mặt khác bệnh nhân cũng có mong muốn của họ có nên dùng phương pháp điều trị được phân ngẫu nhiên hay không. Điều này gọi là sự tuân thủ. Từ dự án Coronary Drug Project⁶ cho thấy ý nghĩa quan trọng là những người tuân thủ kém có những đặc điểm khác với những người tuân thủ tốt. Có một nghiên cứu RCT đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và an toàn của vài loại thuốc tác động lên lipid gồm có Clofibrate. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong 5 năm trong nhóm bệnh nhân tuân thủ tốt thấp hơn so với bệnh nhân tuân thủ kém, điều này thấy cả trong nhóm chứng. Rất thú vị là tỷ lệ tử vong của những bệnh nhân tuân thủ tốt trong

⁶ The Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. New England Journal of Medicine. 1980; 303: 1038-1041.

nhóm chứng thấp hơn nhiều so với bệnh nhân tuân thủ kém trong nhóm can thiệp.

Ngay cả khi bệnh nhân đã ký đồng thuận tham gia nghiên cứu RCT, một số người có dùng điều trị được phân nhóm và một số bệnh nhân không dùng theo sự phân nhóm. Khi phân tích có thể bạn thường muốn đưa những bệnh nhân trong nhóm can thiệp không dùng theo chế độ điều trị sang nhóm chứng hay ngược lại. Tuy nhiên, bạn không nên làm như vậy. Phân tích này được gọi là phân tích theo ý định điều trị (intention-to-treat analysis) trong đó sẽ không thay đổi sự phân nhóm ngẫu nhiên mà bạn đã làm lúc bắt đầu vào nghiên cứu. Điều này đảm bảo rằng cả 2 nhóm có đặc điểm tương đồng; nói cách khác là tránh những yếu tố gây nhiễu (confounders) có thể xảy ra.

3. Mù đôi và giả dược

Nhằm mục đích ngăn ngừa sự ảnh hưởng thêm của ý định từ tất cả mọi người liên quan trong nghiên cứu, bạn cần thực hiện “mù” đôi. Quá trình làm “mù” này bao gồm các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, thầy thuốc thực hiện phân phối cách điều trị cho bệnh nhân và đánh giá kết cục, và cả những nhà nghiên cứu quản lý nghiên cứu và xử lý dữ liệu. Nếu bệnh nhân biết họ được phân vào nhóm điều trị nào thì sẽ ảnh hưởng tới sự tuân trị và sự nhận thức về kết cục. Nếu thầy thuốc biết bệnh nhân thuộc nhóm nào có thể sẽ ảnh hưởng tới sự quan sát và đánh giá kết cục. Nếu nhà nghiên cứu biết nhóm nào dùng thuốc điều trị, sự phân tích của họ

sẽ bị sai lệch hệ thống do cố gắng có kết quả theo ý định nghiên cứu.

Để làm “mù” bệnh nhân, người ta dùng giả dược. Khi Karlowski và cộng sự⁷ thực hiện một nghiên cứu RCT nhằm đánh giá hiệu quả của acid Ascorbic ngăn ngừa cảm lạnh, quá trình mù đôi của họ bị thất bại. Nhiều người tham gia nghiên cứu có thể biết họ đang dùng thuốc gì (Ascorbic acid hay giả dược) do họ nhận biết qua vị giác. Dựa vào đặc điểm này, họ đã phân tích so sánh sự xảy ra cảm lạnh ở những người đã biết đúng, những người không biết và người đoán sai viên thuốc họ đang uống. Kết quả cho thấy sự phân bố rất lý thú trong nhóm người đoán sai. Nhóm đã dùng acid Ascorbic mà họ nghĩ là đang dùng giả dược cảm lạnh xảy ra nhiều hơn nhóm người dùng giả dược mà nghĩ là đang dùng acid Ascorbic. Ở đây bạn có thể thấy hiệu quả của giả dược. Giả dược không chỉ làm “mù” bệnh nhân để họ không biết thuộc nhóm nào, mà còn biết được hiệu quả thực của biện pháp can thiệp.

4. Nghiên cứu giống can thiệp

Mặc dù không khó khăn để hiểu biết khái niệm về sự ngẫu nhiên hóa và mù, nhưng rất khó để thực hiện trong thực tế. Bạn có thể thuyết phục giám đốc bệnh viện hay lãnh đạo thành phố về sự phân bố ngẫu nhiên không? Người tham gia có chấp nhận phân ngẫu nhiên không? Bạn có thể giải quyết

⁷ Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, Kapikian AZ, Lewis TL, Lynch JM. Ascorbic acid for the common cold. A prophylactic and therapeutic trial. JAMA. 1975; 231: 1038-1042.

và thực hiện những việc liên quan tới quá trình mù không? Mặc dù giả thiết ban đầu của nghiên cứu can thiệp là bạn không biết hiệu quả của biện pháp can thiệp, nếu có một ít khả năng biện pháp can thiệp mới sẽ tốt hơn thì mọi người sẽ thích được vào nhóm can thiệp hơn. Nói chung những người chăm sóc y tế cộng đồng ở châu Á ưa thích cho mọi người có cơ hội ngang nhau để nhận được dịch vụ cung cấp. Do đó khái niệm ngẫu nhiên hóa sẽ không phù hợp.

Các nghiên cứu RCT đánh giá hiệu quả của biện pháp can thiệp trong bối cảnh lý tưởng. Một số tình huống không thực hiện được RCT, hoặc khi bạn muốn đánh giá tính khả thi và hiệu quả của biện pháp can thiệp trong thực tế trên cộng đồng mục tiêu của bạn. Những trường hợp như vậy thì nghiên cứu giống can thiệp có thể giúp ích. Các nghiên cứu này có thể phân loại theo một vài cách,⁸ nhưng thường chia thành hai loại: một loại không có nhóm chứng và một loại khác có nhóm chứng nhưng không phân ngẫu nhiên.

Bảng 9.1. Nghiên cứu giống can thiệp: các loại dữ liệu so sánh

	Không có nhóm chứng	Có nhóm chứng
Chỉ đánh giá sau can thiệp (Post-test only)		Đánh giá sau can thiệp của nhóm bệnh so với đánh giá sau can thiệp của nhóm chứng (Post-test of cases vs Post-test of controls)

⁸ Harris AD, McGregor JC, Perencevich EN, Furuno JP, Zhu J, Peterson DE, Finkelstein J. The use and interpretation of quasi-experimental studies in medical informatics. J Am Med Inform Assoc. 2006; 13: 16-23.

Đánh giá trước và sau can thiệp) (Pre- and post-tests)	Đánh giá sau can thiệp so với đánh giá trước can thiệp (Post-test vs. Pre-test)	Đánh giá sự khác biệt trước& sau can thiệp của nhóm bệnh so với sự khác biệt trước& sau can thiệp của nhóm chứng (Pre&post test difference of cases vs. Pre&post test differences of controls)
---	--	---

Nghiên cứu giống can thiệp có ưu điểm là cung cấp chứng cứ về hiệu quả trong hoàn cảnh thực tế, nhưng cần lưu ý những nhược điểm chính của nó. Thứ nhất, khó kiểm soát những yếu tố nhiễu quan trọng. Thứ hai, khi lặp lại kiểm định của 1 nhóm có thể dẫn đến kết quả sẽ qui tụ về giá trị trung bình – sự giảm hay tăng của yếu tố chỉ dấu có thể xảy ra theo thống kê ngay cả khi không có sự can thiệp. Thứ ba, có thể có hiệu ứng trưởng thành (hiệu ứng chín mùi - maturation effect) liên quan với những biến đổi tự nhiên theo thời gian mà không phải do sự can thiệp

5. Ví dụ nghiên cứu

Dưới đây là một ví dụ thực tế về nghiên cứu giống thực nghiệm.⁹ Do ở châu Á có ít các nghiên cứu can thiệp trên cha mẹ, chúng tôi chấp nhận chương trình đa ngôn ngữ hỗ

⁹ Goto A, Yabe J, Sasaki H, Yasumura S. Short-term operational evaluation of a group-parenting program for Japanese mothers with poor psychological status: adopting a Canadian program into the Asian public service setting. *Health Care for Women International*. 2010; 31: 636-651.

trợ cha mẹ của Canada để đưa vào áp dụng cho cung cấp dịch vụ sức khỏe cho người Nhật và đã đánh giá ảnh hưởng của chương trình này. Chúng tôi đánh giá sự thay đổi trạng thái tinh thần của 32 bà mẹ tham gia vào can thiệp so sánh với số liệu của 156 bà mẹ tham gia chương trình kiểm tra sức khỏe cho trẻ. Nghiên cứu được thực hiện với sự cộng tác của trung tâm sức khỏe thành phố, và rất khó mà phân ngẫu nhiên biện pháp can thiệp, biện pháp này đã được cung cấp như một chương trình chăm sóc cộng đồng. Mặt khác, chúng tôi có thể tiếp cận để lấy hồ sơ kiểm tra sức khỏe lưu giữ ở trung tâm sức khỏe. Chúng tôi so sánh sự thay đổi (sau khi dùng biện pháp can thiệp trừ đi lúc mới vào nghiên cứu) về mức độ tự tin của các bà mẹ tham gia vào chương trình can thiệp với sự thay đổi cùng chỉ số đó trong cùng thời gian của những bà mẹ dựa trên các dữ liệu so sánh. Nghiên cứu cho thấy chương trình mới có tính khả thi để làm một dịch vụ y tế công cộng và có tác động tích cực lên sự tự tin của người mẹ.

Các khái niệm sinh thống kê căn bản

Nguyễn Quang Vinh, Nguyễn Thị Từ Vân

1. Giới thiệu

Khi tìm hiểu một sự việc chưa được biết rõ, chúng ta cần phải thu thập dữ liệu liên quan vấn đề đó. Thống kê là môn học để xử lý các dữ liệu có được, nhằm đưa ra những thông tin hữu ích, rút ra một kết luận hợp lý nhất về tổng thể được nghiên cứu. Với lượng thông tin đồ sộ thông qua sách báo, phương tiện truyền thông trong xã hội hiện đại của chúng ta, một nhà lâm sàng không những cần biết cách đọc tài liệu, mà còn biết cách lý giải dữ liệu để ứng dụng các bằng chứng khoa học vào thực hành lâm sàng.

Hai mục tiêu chính của nghiên cứu dịch tễ học là (1) tóm lược dữ liệu của mẫu nghiên cứu (2) rút ra những suy luận từ mẫu nghiên cứu vào quần thể chung. Thống kê là công cụ quan trọng bởi vì nó cung cấp khía cạnh thống kê mô tả, được xem là mục tiêu thứ nhất, và thống kê suy lý là mục tiêu thứ hai.

Trong chương này và chương kế tiếp về thống kê sinh học, chúng tôi cố gắng tối đa không đề cập về các công thức

toán học, mà chủ yếu tập trung giúp độc giả hiểu được các khái niệm chính yếu. Các tính toán cụ thể được trình bày trong các bài giảng, và độc giả có thể tìm hiểu thêm trong các phần mềm thống kê.

2. Thống kê mô tả

Thống kê mô tả giúp bạn tóm lược dữ liệu có sẵn bằng cách phân nhóm và tính toán các đo lường để diễn tả sự phân bố của dữ liệu.

1) Phân nhóm dữ liệu

Một nghiên cứu được thiết kế kỹ lưỡng cho những dữ liệu thô quý giá, tuy nhiên dữ liệu cần được sắp xếp lại. Để chuyển tải thành những thông tin có giá trị ứng dụng hữu ích, dữ liệu thô phải được trình bày một cách rõ ràng. Dữ liệu được phân loại thành các nhóm liên tục nhau và không chồng lấp. Không nên phân thành nhiều nhóm quá (không tóm lược dữ liệu) hay ít quá (không đủ thông tin). Độ rộng của các nhóm có thể bằng nhau hay khác nhau. Một ví dụ cổ điển của phân loại thành nhóm cùng độ rộng là chia cấu trúc tuổi sinh đẻ thành những nhóm cách nhau 5 tuổi: 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, và 45-49. Khi trình bày dữ liệu với độ rộng của các nhóm khác nhau, cần có lập luận tùy theo mục tiêu của nghiên cứu. Ví dụ trong một nghiên cứu về viêm nhiễm đường sinh dục ở phụ nữ tuổi sinh đẻ, tuổi có thể chia thành 3 nhóm: dưới 20, 20-39, và từ 40 tuổi trở lên, do có sự khác nhau về độ dày của thành âm đạo ảnh hưởng bởi sự thay đổi của mức độ nội tiết và các hoạt động tình dục.

Ví dụ của một bảng trình bày dữ liệu đã được tổ chức:

Loại	Tần số	Tần số tương đối	Tần số tích lũy	Tần số tương đối tích lũy
Dưới 20	100	20%	100	20%
20 – 39	350	70%	450	90%
40 trở lên	50	10%	500	100%

2) Tóm lược các thông số về dữ liệu

Các đo lường sự tập trung của dữ liệu

Ngoài việc phân loại dữ liệu, có ba cách đo lường tóm lược để mô tả sự tập trung của dữ liệu.

- Trung bình (trung bình số học) = Tổng tất cả các dữ liệu / n
- Trung vị = giá trị ở bách phân vị thứ 50
- Yếu vị = (các) giá trị xuất hiện nhiều nhất

Cách tính trung bình đơn giản, nhưng bị ảnh hưởng nhiều bởi các giá trị quá lớn hay quá nhỏ, là con số ước lượng xấp xỉ tốt chỉ khi dữ liệu có phân phối bình thường (có dạng hình chuông). Trung vị cũng đơn giản, nhưng không bị ảnh hưởng bởi các giá trị quá lớn hay quá nhỏ.

Các đo lường sự phân tán của dữ liệu

Thông tin từ con người đều có nhiều biến thiên giữa mỗi cá thể. Vì vậy, cần phải đánh giá sự phân tán của dữ liệu so với giá trị của các đo lường tóm lược.

- Khoảng dẫn rộng từ giá trị nhỏ nhất đến lớn nhất
- Phương sai = trung bình của bình phương khoảng cách giữa các dữ liệu với giá trị trung bình.
- Độ lệch chuẩn (ĐLC) = căn bậc hai của phương sai.
ĐLC đo lường giá trị tuyệt đối của khoảng cách giữa các

dữ liệu với giá trị trung bình. DLC đo lường sự phân tán tuyệt đối.

- Hệ số phương sai (CV) = Tỷ số của DLC với giá trị trung bình. CV đánh giá sự biến đổi (variability) tương đối của dữ liệu so với giá trị trung bình. CV vượt quá 100%, chứng tỏ dữ liệu có sự phân tán rất rộng.

CV không lệ thuộc vào đơn vị đo lường, do đó có thể dùng để so sánh giữa các nhóm dữ liệu bất kỳ.

Các đo lường vị trí

Các đo lường vị trí của một giá trị cho sẵn nhằm so sánh và mô tả sự liên hệ của dữ liệu đó với các dữ liệu khác trong bộ dữ liệu của một biến số. Hai cách đo lường vị trí được dùng là bách phân vị (và tứ phân vị), và giá trị z.

- Bách phân vị = là vị trí có số % dữ liệu từ giá trị này trở xuống
- Tứ phân vị = các bách phân vị thứ 25, 50, và 75
- Giá trị z = giá trị chuẩn hóa đo khoảng cách giữa một giá trị với trung bình chia cho với độ lệch chuẩn (cùng đơn vị).

3. Thống kê suy lý

1) Ước lượng

Mong muốn của người làm nghiên cứu là đi tìm các thông số trong quần thể, tuy nhiên không thể tìm ra các thông số này ở những quần thể vô hạn. Do đó, sự hiểu biết về các con số thống kê trong một mẫu nghiên cứu giúp chúng ta ước lượng các thông số trong quần thể qua suy lý, mà không cần phải chờ đến khi khảo sát toàn thể quần thể. Các con số thống kê thường được dùng để ước lượng là trung bình, tỷ

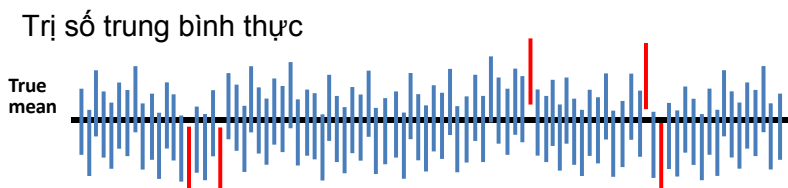
lệ, và phương sai. Có hai kiểu ước lượng: ước lượng điểm và ước lượng khoảng.

Ý tưởng về ước lượng điểm khá đơn giản. Số thống kê tính từ mẫu gọi là ước lượng điểm, còn gọi là “estimator” được xem là tham số để suy luận cho quần thể. Một estimator tốt cần thỏa hai tiêu chuẩn: dữ liệu thu thập được không bị sai lầm hệ thống (systematic error) và độ lệch chuẩn của giá trị này là nhỏ hơn độ lệch chuẩn của các estimator khác (nghĩa là cần nhắc xem lấy giá trị trung bình hay trung vị tính từ mẫu của bạn là số ước lượng tốt nhất cho quần thể).

Ước lượng khoảng đưa ra một ước lượng với một khoảng theo công thức ước lượng điểm (estimator) $\pm$ hệ số tin cậy (reliability coefficient) $\times$ sai số chuẩn (standard error). Khi mẫu được rút ra từ quần thể có phân phối bình thường, hệ số tin cậy chính là z-score trong trường hợp biết phương sai, nhưng cũng có thể tính được khi không biết phương sai. Khoảng giá trị được tính từ công thức trên có thể diễn giải như sau “khi lặp lại việc lấy mẫu, 100(1- α)% của tất cả các khoảng ước lượng tính được sẽ chứa trung bình của quần thể”. Giá trị (1- α) gọi là hệ số tin cậy (confidence coefficient) và khoảng giá trị tính ra gọi khoảng tin cậy (confidence interval). Các hệ số tin cậy thường dùng là ,90; ,95; ,99, và giá trị z-scores (reliability factors) tương ứng lần lượt là 1,645, 1,96, 2,58. Trong các chương trước, chúng tôi có nhắc đến khái niệm 95% khoảng tin cậy. Về mặt thực hành, có thể diễn giải như sau “chúng tôi tin đến 95% rằng khoảng tin cậy chứa giá trị thực của trung bình quần thể”. Hình 10.1 minh họa cho thấy nếu lặp lại lấy mẫu 100 lần, có 5 lần

khoảng tin cậy tính được không chứa trung bình của quần thể.

Hình 10.1. 95% khoảng tin cậy



2) Kiểm định giả thuyết thống kê và trị số p

Để đưa ra một quyết định liên quan sự khác biệt, bạn cần thiết lập một giả thuyết. Kiểm định giả thuyết thống kê là một phương pháp giúp bạn đưa ra quyết định đánh giá xem sự khác biệt được quan sát trong mẫu là khác biệt có tính hệ thống hay khác biệt chỉ do tình cờ mà có. Một định nghĩa chính xác hơn là “kiểm định giả thuyết thống kê là cách thức để tính ra xác suất của sự khác biệt chỉ do ngẫu nhiên”. Có hai loại giả thuyết: giả thuyết nghiên cứu và giả thuyết thống kê. Giả thuyết nghiên cứu thường khởi nguồn từ sự quan sát tăng dần, mà từ đó trực tiếp dẫn đến giả thuyết thống kê, được viết với ngôn ngữ thống kê để được xử lý bằng phép kiểm phù hợp.

Có hai loại giả thuyết thống kê: giả thuyết không (null hypotheses) và giả thuyết đảo (alternative hypotheses). Giả thuyết đảo là cái mà bạn muốn đưa ra kết luận về quần thể (v.d: hiệu quả của trị liệu mới A có khác biệt trị liệu thường qui B) và giả thuyết không là ngược lại với giả thuyết đảo

(v.d: hiệu quả của trị liệu A tương tự trị liệu B). Quyết định bác bỏ giả thuyết không tùy thuộc vào tầm mức của số thống kê của phép kiểm định được tính từ công thức chung này: [số thống kê tính từ mẫu (relevant statistic of your sample) – tham số được kiểm định trong quần thể (hypothesize parameter in a population)] / sai số chuẩn (standard error). Dựa trên kết quả của phép tính này, bạn có thể tra ra trị số p tương ứng trong các bảng thống kê, thường nằm ở phần cuối trong bất kỳ cuốn sách giáo khoa thống kê nào. Có nhiều bảng thống kê, và bạn cần chọn bảng phù hợp với phân phối mà bạn muốn kiểm định. Khi dùng các phần mềm thống kê, bước này được tích hợp trong phần mềm. Một luật căn bản là khi trị số p nhỏ, bác bỏ giả thuyết không (nghĩa là hiệu quả của trị liệu A và B không khác biệt) và ủng hộ cho giả thuyết đảo (nghĩa là hiệu quả của trị liệu A và B khác nhau) dẫn đến kết luận có sự khác biệt. Có hai cách kiểm định giả thuyết thống kê: phép kiểm một đuôi và hai đuôi. Một nhà nghiên cứu cần trọng nên chọn cách kiểm định hai đuôi trừ khi biết rất rõ là sự khác biệt chỉ xảy ra theo một hướng (v.d trị liệu A tốt hơn B và trị liệu B không bao giờ tốt hơn A). Nên nhớ rằng không có một phép kiểm định nào có thể “chứng minh” giả thuyết. Cách kiểm định giả thuyết thống kê chỉ cho biết duy nhất một điều là giả thuyết đó có được “ủng hộ” bởi dữ liệu được thu thập được từ mẫu hay không. Quy chuẩn này nhằm để quyết định việc hoặc là bác bỏ hoặc là chấp thuận một giả thuyết.

Trị số p không phải là chỉ tố nhị giá nhằm để bác bỏ hay không một giả thuyết, nó còn mang nhiều ý nghĩa hơn nữa. Trị số p biểu hiện mức độ tin cậy vào giả thuyết không của nhà nghiên cứu. Nói cách khác, trị số p là một xác suất (p)

của nhà nghiên cứu tin rằng giả thuyết không là đúng. Ý nghĩa nằm sau khái niệm trị số p được trình bày ở bên dưới. Điểm mấu chốt đó là việc quyết định có bác bỏ giả thuyết không hay không bác bỏ, còn sự thật trong quần thể thì không biết được. Ký hiệu α gọi là ngưỡng ý nghĩa thống kê, là một xác suất cho phép mắc sai lầm bác bỏ giả thuyết không khi bản chất giả thuyết không là đúng. Ký hiệu β là xác suất của sai lầm không bác bỏ giả thuyết không khi giả thuyết không là sai. Khi β nhỏ, khả năng của phép kiểm bác bỏ chính xác một giả thuyết sai sẽ tăng lên. Giá trị $(1 - \beta)$ gọi là độ mạnh của một phép kiểm.

		Sự thật trong quần thể	
		Giả thuyết không SAI	Giả thuyết không ĐÚNG
Kết quả từ mẫu nghiên cứu	Bác bỏ	Quyết định đúng	Sai lầm loại I = α (ngưỡng thống kê)
	Không bác bỏ	Sai lầm loại II = β (1-power)	Quyết định đúng

Có năm bước trong kiểm định một giả thuyết thống kê. Phần mềm thống kê chỉ giúp bạn bước 4, còn các bước còn lại bạn phải làm.

Bước 1 Thiết lập giả thuyết không và giả thuyết đảo.

Bước 2 Chọn phép kiểm thống kê (dựa vào phân phối của dữ liệu).

Bước 3 Quyết định ngưỡng ý nghĩa thống kê.

Bước 4 Tính toán số thống kê của phép kiểm định và sau đó xác định trị số p .

Bước 5 Đưa ra một phát biểu rõ ràng không dùng thuật ngữ thống kê để diễn giải kết quả.

Nói chung, cỡ mẫu cần được xem xét sớm trong giai đoạn thiết kế nghiên cứu. Việc tính toán này nhằm để ước lượng số đối tượng thích hợp cho một thiết kế nhất định. Số đối tượng quá ít sẽ ảnh hưởng đến tính chuẩn xác của ước lượng điểm; khi cỡ mẫu quá lớn sẽ gánh thêm nhiều nguồn lực. Khi ước tính cỡ mẫu cho mục đích mô tả, chúng ta chỉ cần cân nhắc sai lầm loại I. Khi tính cỡ mẫu để kiểm định giả thuyết thống kê, cần đưa thêm vào sai lầm loại II. Hầu hết phần mềm thống kê có thể tính được cỡ mẫu để cho một kết quả ước lượng tốt nhất và chọn một phép kiểm định thống kê phù hợp (so sánh trung bình/tỷ lệ một mẫu với giá trị giả thuyết của quần thể hoặc so sánh trung bình/tỷ lệ của hai mẫu). Khi cỡ mẫu bị chốt lại do những lý do như ràng buộc về kinh phí và/hoặc thời gian, thì chúng ta nên suy nghĩ về độ chuẩn xác của dữ liệu có được, và xem nó có ý nghĩa với mục tiêu nghiên cứu hay không.

CHƯƠNG 11

Các phép kiểm căn bản

Nguyễn Quang Vinh, Nguyễn Thị Từ Vân

1. Giới thiệu

Trong chương này, chúng tôi sẽ giới thiệu bốn phép kiểm thống kê căn bản. Phép kiểm chi bình phương (bao gồm McNemar) và phép kiểm Fisher's exact để xử lý các tỷ lệ; phép kiểm t và Mann-Whitney để so sánh hai số trung bình. Ngoài ra, phần cuối chương sẽ tóm lược về xử lý các xét nghiệm chẩn đoán.

Có nhiều phần mềm thống kê nhưng ở đây chúng tôi giới thiệu hai phần mềm tin cậy (có thể tải miễn phí trên mạng).

- OpenEpi: dễ thao tác, có cả phần tính cỡ mẫu. Phiên bản chuyên sâu là Epi Info.

http://www.openepi.com/v37/Menu/OE_Menu.htm

- R: một phần mềm chuyên cho thống kê.

<http://www.r-project.org/>

2. Phép kiểm chi bình phương

Chi bình phương là một phép kiểm thông dụng nhất, tính toán dựa trên phân phối chi bình phương. Điểm mấu chốt của tính toán này là so sánh tần xuất quan sát được và tần xuất lý thuyết ở những ô của bảng chéo với độ tự do tương ứng. Tần xuất lý thuyết trong một ô, ví dụ a, tính theo công thức $(a+c) \times (a+b) / (a+b+c+d)$.

	Kết cục +	Kết cục -	
Tiếp xúc	A	B	a+b
Không tiếp xúc	C	D	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Độ tự do trong phân phối chi bình phương tính từ số ô trong bảng. Giá trị này quyết định hình dạng của phân phối, dựa vào trị số p sử dụng. Số thống kê chi bình phương áp dụng trong ba phép kiểm: phép kiểm sự phù hợp phân bố của đặc tính có sẵn (test of goodness-of-fit), phép kiểm sự độc lập của hai biến số (test of independence), và phép kiểm tính đồng nhất của hai biến số (test of homogeneity). Kiểm định sự khác biệt giữa hai tỷ lệ (hay nhiều hơn) là test of independence.

- Giả thuyết không: 2 biến phân loại độc lập nhau.
- Giả thuyết đảo: 2 biến phân loại không độc lập nhau.
- Độ tự do = (số hàng - 1) x (số cột - 1)
- Nói chung, không nên dùng kiểm chi bình phương khi $n < 20$ hoặc tần xuất lý thuyết ở bất kỳ ô nào trong bảng < 5 .
- Số thống kê chi bình phương = tổng $[(\text{Tần xuất quan sát} - \text{Tần xuất lý thuyết})^2 / \text{Tần xuất lý thuyết}]$ tính cho mỗi ô

- Một phần bảng bên dưới được dùng để tìm giá trị p ứng với độ tự do và giá trị số thống kê tính được. Ví dụ, khi độ tự do là 1 và số thống kê chi bình phương tính ra là 4, thì giá trị p tính ra dưới 0,05 và kết quả có ý nghĩa thống kê.

	p value										
df	0.25	0.20	0.15	0.10	0.05	0.025	0.02	0.01	0.005	0.0025	0.001
1	1.32	1.64	2.07	2.71	3.84	5.02	5.41	6.63	7.88	9.14	10.83
2	2.77	3.22	3.79	4.61	5.99	7.38	7.82	9.21	10.6	11.98	13.82

Ghi chú, trong trường hợp dữ liệu được bắt cặp (xem Chương 8), bạn nên chọn phép kiểm McNemar's (Chi bình phương). Giả thuyết không trong trường hợp này là b và c bằng nhau

Bảng 2x2 trong nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp		
Nhóm chứng		
Nhóm bệnh	Tiếp xúc	Không tiếp xúc
Tiếp xúc	<i>A</i>	<i>b</i>
Không tiếp xúc	<i>C</i>	<i>d</i>

3. Phép kiểm Fisher's exact

Phép kiểm Fisher's exact được sử dụng khi tần suất lý thuyết ở bất kỳ ô nào trong bảng chéo nhỏ (thông thường nhỏ hơn 5). Phép kiểm này tính chính xác giá trị xác suất p để có những giá trị đã quan sát được, hoặc các giá trị ở thái cực. Liệt kê tất cả các tổ hợp kết quả cho cùng giá trị tổng ở biên, tính xác suất kèm theo, và xác định giá trị xác suất chính xác để có bộ tổ hợp quan sát này. Nói ngắn gọn, phép kiểm chi bình phương cho một kết quả xấp xỉ, còn phép kiểm Fisher's exact tính ra giá trị xác suất chính xác.

4. Phép kiểm Student's t

Điểm quan trọng của phép kiểm Student's t là so sánh giá trị trung bình của mẫu với trung bình của quần thể, cân nhắc đến cả sai số chuẩn (standard error), và độ tự do tương ứng. Giống như trong phép kiểm chi bình phương, mức độ của độ tự do quyết định hình dạng của phân phối t, dựa trên đó giá trị p được xác định. Với cùng một giá trị kiểm định thống kê, giá trị p càng nhỏ khi độ tự do càng lớn.

- Giả thuyết không: giá trị trung bình mẫu và trung bình cho trước (trung bình giả định) bằng nhau
 - Giả thuyết đảo: giá trị trung bình mẫu và trung bình cho trước (trung bình giả định) khác nhau
 - Độ tự do = n (cỡ mẫu) - 1
 - Giá trị thống kê $t = (\text{trung bình mẫu} - \text{trung bình cho trước}) / \text{sai số chuẩn (standard error)}$
-

5. Phép kiểm Mann-Whitney

Phép kiểm Mann-Whitney thay thế cho phép kiểm t hai mẫu và dùng khi cỡ mẫu nhỏ và biến kiểm định trong quần thể không có phân phối bình thường. Phép kiểm quan tâm đến thứ hạng của quan sát hơn là giá trị của quan sát, sau đó so sánh tổng các thứ hạng giữa hai nhóm.

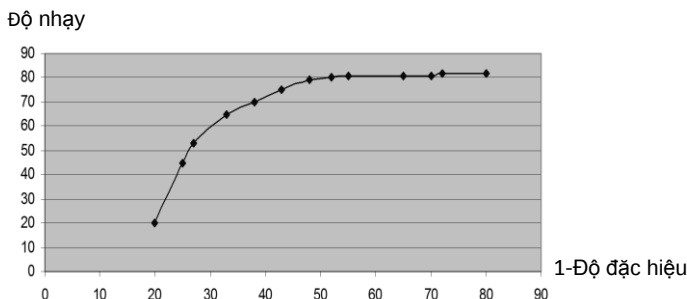
- Giả thuyết không: 2 quần thể có cùng phân phối xác suất
- Giả thuyết đảo: 2 quần thể không có cùng phân phối xác suất

6. Test chẩn đoán

Nhiều phương pháp đo lường khác nhau bao gồm các test y khoa được sử dụng cho nhiều mục đích bao gồm chẩn đoán bệnh, đánh giá tình trạng sức khỏe, sàng lọc yếu tố nguy cơ, và đánh giá dự hậu. Kết quả của test có thể dưới dạng biến nhị giá, biến phân loại, hoặc biến liên tục. Một test chẩn đoán có thể được đánh giá bằng cách so sánh với tiêu chuẩn vàng hiện tại. Các chỉ số chính đánh giá test chẩn đoán được trình bày ở bảng 2 bên dưới. Một test chẩn đoán có giá trị cao nếu test có độ nhạy cao, độ đặc hiệu cao, và giá trị tiên đoán dương cao. Độ hữu dụng của một test được đo lường tốt nhất bằng tỷ số khả dĩ (likelihood ratio).

	Bệnh (+)	Bệnh (-)
Test dương	A	b
Test âm	C	d

Chỉ số	Công thức	Đánh giá câu hỏi...
<u>Độ nhạy</u> (Sen)	$a / (a+c)$	Khả năng của test để xác định người có bệnh? (test có thể xác định người có bệnh tốt đến mức nào)
<u>Độ đặc hiệu</u> (Sp)	$d / (b+d)$	Khả năng của test để xác định người không bệnh?
<u>Giá trị tiên đoán dương</u>	$a / (a+b)$	Xác suất một người mắc bệnh khi test dương?
<u>Giá trị tiên đoán âm</u>	$d / (c+d)$	Xác suất một người không mắc bệnh khi test âm?
<u>Độ chính xác (độ đúng)</u>	$(a+d) / (a+b+c+d)$	Tỷ lệ kết quả chính xác (đúng) của test
<u>Tỷ số khả dĩ dương</u>	$Sen / (1-Sp)$	Với test dương, một người có khả năng mắc bệnh so với không mắc bệnh là bao nhiêu lần



Giá trị xác định ranh giới giữa kết quả âm và kết quả dương gọi là điểm cắt (cutoff point), cần cân nhắc lợi hại giữa độ nhạy và độ đặc hiệu. Bạn phải trọng lượng hóa tầm quan trọng tương đối của độ nhạy cũng như độ đặc hiệu. Nếu kết quả dương giả dẫn bệnh nhân đến một trị liệu rủi ro, thì nên xác định điểm cắt bằng cách tối đa hóa độ đặc hiệu. Nếu kết quả âm giả dẫn bệnh nhân đến chẩn đoán sai một bệnh nghiêm trọng có thể điều trị được, thì nên xác định điểm cắt bằng cách tối đa hóa độ nhạy. Một cách tiếp cận hệ thống khác để xác định điểm cắt là dùng đường cong ROC (receiver operator characteristic). Một hướng dẫn để tham khảo là, điểm cắt thích hợp nằm ở góc nơi mà đường cong ROC chuyển tiếp từ dạng dốc sang dạng nằm ngang

Giá trị tiên đoán chỉ được xác định sau khi biết kết quả của test, và cũng được gọi là xác suất sau hay xác suất hậu nghiệm (post-test probability). Giá trị này bị chi phối bởi đặc tính của test (độ nhạy và độ đặc hiệu) và đặc tính của bệnh trong cộng đồng (tỷ lệ lưu hành bệnh). Giá trị tiên đoán dương phụ thuộc vào tỷ lệ lưu hành bệnh trong quần thể mà test đó được áp dụng. Trong thực hành lâm sàng, test càng đặc hiệu (tỷ lệ dương giả ít) cần cho bệnh hiếm (tỷ lệ lưu

hành thấp). Nếu không, khi test dương thì có khả năng là dương giả. Trái lại, khi bệnh phổ biến hơn (tỷ lệ lưu hành cao), nên chọn test có độ nhạy cao (tỷ lệ âm giả ít). Nếu không, khi test âm thì có khả năng là âm giả. Một test trở nên càng hữu dụng khi tỷ lệ lưu hành bệnh không quá cực đoan, nói chung từ 0,3 đến 0,7.

Tỷ số khả dĩ là một đo lường có tính hữu dụng cao cho thấy những đặc tính của test tại nhiều điểm cắt khác nhau được chọn lựa. Tỷ số khả dĩ lớn hơn 1 chứng tỏ một test dương dễ xảy ra ở người có bệnh so với người không có bệnh. Nói cách khác, tỷ số khả dĩ lớn hơn 1 cho thấy kết quả test có liên hệ đến sự hiện diện của bệnh. Trái lại, tỷ số khả dĩ nhỏ hơn 1 cho thấy liên quan đến tình trạng không bệnh. Một test có tỷ số khả dĩ trên 10, hoặc dưới 0,1 được xem là bằng chứng mạnh mẽ để chẩn đoán xác định, hoặc loại trừ một bệnh. Khi áp dụng nhiều test chẩn đoán bệnh một cách độc lập, tỷ số khả dĩ chung được tính bằng cách nhân tất cả các tỷ số khả dĩ của các test khác nhau được áp dụng.

Sự không trung thực về học thuật

Chihaya Koriyama, Nguyễn Thy Khuê

Trách nhiệm và nghĩa vụ của những nhà khoa học chúng ta là nghiên cứu tìm hiểu sự thật. Chúng ta được trông đợi nỗ lực chân thành để tập trung vào chủ đề khoa học trong suốt quá trình nghiên cứu. Ở đây chúng tôi cố gắng cung cấp ba định nghĩa phổ quát về vi phạm đạo đức liên quan học thuật để làm tài liệu tham khảo bước đầu cho các bạn.

1. Ngụy tạo dữ liệu (Fabrication): hành động tạo ra một bảng dữ liệu không dựa trên bất kỳ một nghiên cứu, đo lường, thực nghiệm hay phương pháp nghiên cứu nào khác,
2. Gọt dũa dữ liệu hay Bóp méo dữ liệu (Falsification): hành động cố ý thay đổi bảng dữ liệu gốc theo xu hướng có lợi cho tác giả,
3. Đạo văn (Plagiarism): hành động trình bày các kết quả của người khác thành của mình một cách chủ ý mà không ghi lời cảm tạ thích hợp về nguồn dữ liệu/thông tin. Gần đây, tình trạng tự đạo văn, self-plagiarism (trình bày kết quả hay ý tưởng của chính mình trong các nghiên cứu đã công bố trước đó của mình) cũng là một mối quan ngại liên quan đến tác quyền của nhà xuất bản.

Bởi vì ban biên tập và ban bình duyệt rất khó phân biệt đâu là lỗi do sơ suất/không chủ đích (lỗi thực) với lỗi đạo văn hay gọt dũa dữ liệu, các tác giả được khuyên nên cẩn thận trong toàn bộ quá trình nghiên cứu. Nói một cách đơn giản, bất kỳ hình thức nào của sự lệch lạc có chủ ý vượt quá điều mà dữ liệu của bạn phản ánh cũng như việc lặp lại kết quả của người khác là không được chấp nhận.

Theo nghĩa rộng, tất cả các mục dưới đây cũng được như là vi phạm đạo đức khoa học:

1. Trích dẫn tài liệu tham khảo thiếu sót hoặc không đúng
2. Hyperbole: Thổi phồng các kết quả nghiên cứu
3. Mô tả sai lệch các điểm mới của kết quả nghiên cứu
4. Công bố nhiều nơi: gửi cùng một dữ liệu/kết quả cho nhiều tập san khoa học có bình duyệt một lúc
5. Nguồn tác giả không minh bạch: Ủy ban quốc tế của các biên tập viên tập san y khoa (International Committee of Medical Journal Editors) đã tóm lược định nghĩa về tác giả và người đóng góp. Chi tiết xem tại: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/article-submission/authorship-contributorship>

Khi tiến hành một nghiên cứu, trách nhiệm của bạn là tránh các vi phạm đạo đức này, ngay cả khi sai sót này là vô tình. Khoa học chỉ có thể tiến bộ nếu các nhà nghiên cứu phản ánh sự liêm khiết và nếu kiến thức có được chỉ dựa trên các phương pháp đúng đắn khi trích xuất và diễn giải dữ liệu.

Danh mục tìm kiếm theo thuật ngữ

- bác bỏ, 95
- bách phân vị, 92
- bắt cặp, 46
- bộ câu hỏi, 16
- các đo lường tóm lược, 91
- các đo lường vị trí, 92
- câu lạc bộ đọc báo, 30
- chọn mẫu ngẫu nhiên, 19
- chọn mẫu thuận tiện, 20
- đánh giá có hệ thống các bài báo khoa học, 30
- đề cương nghiên cứu, 16
- dịch tễ học, 15
- điểm cắt, 103
- độ chính xác (độ đúng), 102
- độ đặc hiệu, 102
- độ lệch chuẩn, 91
- độ mạnh của một phép kiểm, 96
- độ nhạy, 102
- độ tin cậy, 61
- độ tự do, 99
- đường cong ROC, 103
- giả dục, 85
- giả thuyết đảo, 94
- giả thuyết không, 94
- giá trị ngoại suy, 58
- giá trị nội tại, 58
- giá trị tiên đoán âm, 102
- giá trị tiên đoán dương, 102
- giá trị z, 92
- giới hạn của nghiên cứu, 17
- hai đuôi, 95
- hệ số phương sai, 92
- hiệu chỉnh bằng thống kê, 48
- hồi cứu, 67
- kết cục, 56
- khoảng dẫn rộng, 91
- kiểm định giả thuyết thống kê, 94
- một đuôi, 95
- mù đôi, 84
- ngẫu nhiên hóa, 83
- nghiên cứu cắt ngang, 53
- nghiên cứu đoàn hệ (cohort), 66
- nghiên cứu giống can thiệp, 85
- nghiên cứu mô tả, 50
- nghiên cứu thử, 20
- ngưỡng ý nghĩa thống kê, 96
- nguy cơ quy trách trong quần thể, 70
- nguy cơ quy trách, 70
- nguy cơ trong quần thể nhất định, 70
- nguy cơ tương đối, 69
- nguy cơ tuyệt đối, 70
- nhiều, 43
- nhóm bệnh (ca bệnh), 74
- nhóm chứng (ca chứng), 75
- nhóm chứng bệnh viện, 75
- nhóm chứng cộng đồng, 75
- nhóm chứng hàng xóm, 75

- phân nhóm dữ liệu, 90
- phân phối bình thường, 91
- phân tầng, 48
- phân tích theo ý định điều trị, 84
- phép kiểm chi bình phương, 99
- phép kiểm Fisher's exact, 100
- phép kiểm Mann-Whitney, 101
- phép kiểm McNemar's, 100
- phép kiểm Student's t, 101
- phương sai, 99
- sai lầm hệ thống, 36
- sai lầm ngẫu nhiên, 36
- sai lệch do người lao động khỏe mạnh hơn, 68
- sai lệch lựa chọn, 41
- sai lệch nhớ lại, 43
- sai lệch phát hiện, 42
- sinh thống kê, 15
- sự thay đổi của mối liên hệ, 48
- sự tuân thủ, 82
- test chẩn đoán, 102
- thiết kế nghiên cứu, 16
- thời gian - người, 71
- thống kê mô tả, 90
- thư mục chú thích, 28
- thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, 82
- tiền cứu, 67
- tiêu chí nhận vào và tiêu chí loại trừ, 74
- tìm kiếm y văn, 15
- tính giá trị, 61
- tính khả thi, 20
- trị số p, 94
- trung bình, 91
- trung vị, 91
- tứ phân vị, 91
- tỷ lệ (lưu hành) điểm, 62
- tỷ lệ (lưu hành) khoảng, 62
- tỷ lệ theo dõi được đến khi hoàn tất nghiên cứu, 68
- tỷ lệ tham gia, 20
- tỷ số chênh, 78
- tỷ số khả dĩ dương, 102
- tỷ số khả dĩ, 102
- tỷ số nguy cơ, 62
- ước lượng điểm, 93
- ước lượng khoảng, 93
- ước lượng, 92
- xác suất hậu nghiệm, 103
- xếp nhóm sai có phân biệt, 38
- xếp nhóm sai không có phân biệt, 38
- yếu tố phơi nhiễm (tiếp xúc), 73
- yếu vị, 91