



Bài 4

Thiết kế nghiên cứu và ước lượng cỡ mẫu

TS. Lưu Phúc Lợi

Viện Nghiên cứu Ứng dụng Khoa học Sức khỏe và Lão hóa (ARiHA)
Bệnh viện Thống Nhất

Email: loilp@bvtn.org.vn, Zalo: 0901802182

Nội dung

- Phần 1: CÁC THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU Y SINH PHỔ BIẾN
- Phần 2: ƯỚC LƯỢNG CỖ MẪU (SAMPLE SIZE ESTIMATION)
- Phần 3: TÌNH HUỐNG THỰC HÀNH TỔNG HỢP
- Phần 4: TRÍCH DẪN Y VĂN TRONG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

Phần 1: CÁC THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU Y SINH PHỔ BIẾN

Phân loại thiết kế nghiên cứu

- **Nghiên cứu quan sát (Observational):** Nhà nghiên cứu không can thiệp, chỉ quan sát và ghi nhận.
 - **Báo cáo ca/Chuỗi ca bệnh (Case report/Case series):** Mô tả các trường hợp hiếm.
 - **Cắt ngang (Cross-sectional):** Thu thập dữ liệu tại một thời điểm (như một bức ảnh chụp nhanh).
 - **Bệnh chứng (Case-control):** Đi ngược từ hậu quả (bệnh) tìm nguyên nhân (tiếp xúc).
 - **Đoàn hệ (Cohort):** Đi từ nguyên nhân (tiếp xúc) theo dõi đến hậu quả (bệnh).
- **Nghiên cứu can thiệp (Experimental/Interventional):** Nhà nghiên cứu chủ động tác động (cho dùng thuốc, phẫu thuật...) để xem kết quả.
 - **Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT):** Tiêu chuẩn vàng để đánh giá hiệu quả điều trị.

Nghiên cứu Cắt ngang (Cross-sectional)

Đặc điểm chính

Thu thập dữ liệu về tình trạng phơi nhiễm và bệnh trạng tại một thời điểm cụ thể.

- Mục tiêu: Tính tỷ lệ hiện mắc (Prevalence).
- Ưu điểm: Nhanh, rẻ, tạo giả thuyết.
- Nhược điểm: Không xác định trình tự thời gian.

Ví dụ thực tế

"Khảo sát tỷ lệ hiện mắc tăng huyết áp và các yếu tố liên quan ở người trưởng thành tại Việt Nam."

Nguồn: Nguyen et al. (2021). "Prevalence of Hypertension in Vietnam: A Systematic Review".

Nghiên cứu Bệnh – Chứng (Case-Control)

Cấu trúc

Bắt đầu từ nhóm đã bị bệnh (Cases) và nhóm không bị bệnh (Controls), sau đó hồi cứu tìm yếu tố nguy cơ.

- Chỉ số: Odds Ratio (OR).
- Thích hợp cho bệnh hiếm.

Tình huống cụ thể

Nghiên cứu mối liên quan giữa việc sử dụng Talc và ung thư buồng trứng. So sánh 200 phụ nữ ung thư buồng trứng với 400 phụ nữ khỏe mạnh về tiền sử sử dụng bột talc.

Nguồn: Cramer et al. (2016). "Talc use and ovarian cancer risk". Epidemiology.

Nghiên cứu Đoàn hệ (Cohort Study)

Đặc điểm

Theo dõi nhóm chưa bệnh nhưng có/không có yếu tố tiếp xúc theo thời gian.

- Chỉ số: Relative Risk (RR), Incidence.
- Xác định quan hệ nhân quả tốt hơn.

Ví dụ kinh điển

Framingham Heart Study: Theo dõi hàng ngàn người từ năm 1948 để xác định các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch (hút thuốc, cholesterol, HA).

Nguồn: Mahmood et al. (2014). "The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease".

Thử nghiệm Lâm sàng (RCT)

Đặc điểm "Vàng"

- ✓ Ngẫu nhiên hóa (Randomization).
- ✓ Có nhóm chứng (Placebo/Standard care).
- ✓ Làm mù (Blinding).

Tình huống

Thử nghiệm giai đoạn 3 của vaccine Pfizer-BioNTech COVID-19. 43,548 người tham gia được chia ngẫu nhiên vào nhóm vaccine hoặc nhóm giả dược.

Nguồn: Polack et al. (2020). "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine". NEJM.

Thảo luận

- **Tình huống:** Bạn muốn tìm hiểu xem việc sử dụng thuốc lá điện tử có liên quan đến bệnh viêm phổi cấp hay không.
- Hãy thiết kế nghiên cứu:
 - **Nếu chọn Cắt ngang?**
 - **Nếu chọn Bệnh chứng?**
 - **Nếu chọn Đoàn hệ?**

Thảo luận

- **Tình huống:** Bạn muốn tìm hiểu xem việc sử dụng thuốc lá điện tử có liên quan đến bệnh viêm phổi cấp hay không.
- **Nếu chọn Cắt ngang:** Bạn khảo sát 1000 thanh niên, hỏi họ có hút thuốc điện tử không và có đang viêm phổi không → Nhanh, nhưng không biết cái nào có trước.
- **Nếu chọn Bệnh chứng:** Bạn tìm 100 người viêm phổi và 100 người khỏe mạnh, sau đó hỏi về tiền sử hút thuốc điện tử của họ trong quá khứ.
- **Nếu chọn Đoàn hệ:** Bạn theo dõi 500 người hút thuốc điện tử và 500 người không hút trong vòng 2 năm để xem ai sẽ bị viêm phổi.

Phần 2: ƯỚC LƯỢNG CỖ MẪU

(SAMPLE SIZE ESTIMATION)

Tôi cần bao nhiêu bệnh nhân để kết quả có ý nghĩa thống kê?

Để tính cỡ mẫu, bạn cần xác định 4 chỉ số cơ bản:

1. **Sai lầm loại I (α):** Xác suất bác bỏ giả thuyết H_0 khi nó đúng (thường chọn 0.05).
2. **Sai lầm loại II (β):** Xác suất chấp nhận H_0 khi nó sai. **Uy lực thống kê (Power)** là $1 - \beta$ (thường chọn 0.8 hoặc 0.9).
3. **Trị số mong đợi (Effect size):** Sự khác biệt nhỏ nhất có ý nghĩa lâm sàng mà bạn muốn phát hiện.
4. **Độ lệch chuẩn (σ) hoặc Tỷ lệ (p):** Dựa vào các nghiên cứu trước đó.

Ước tính một tỷ lệ

Ví dụ: Tỷ lệ lưu hành bệnh

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: d là sai số cho phép.

```
# Sử dụng công thức thủ công  
alpha <- 0.05  
z_alpha <- qnorm(1 - alpha/2)  
p <- 0.2 # Tỷ lệ dự đoán (ví dụ 20%)  
d <- 0.05 # Sai số cho phép (5%)  
  
n <- (z_alpha^2 * p * (1 - p)) / d^2  
cat("Cỡ mẫu cần thiết là:", ceiling(n))
```

Ước tính cỡ mẫu so sánh 2 tỷ lệ

- Tình huống: Bạn thực hiện một nghiên cứu so sánh tỷ lệ đáp ứng điều trị (cure rate) của một loại kháng sinh mới so với kháng sinh tiêu chuẩn trong điều trị viêm phổi cộng đồng.
- Dữ liệu giả định: Tỷ lệ thành công của phác đồ tiêu chuẩn là 70% ($p_1 = 0.7$).
- Bạn kỳ vọng phác đồ mới sẽ đạt tỷ lệ thành công 85% ($p_2 = 0.85$).
- Thông số: $\alpha = 0.05$, Power = 0.8

T. M., et al. (1997). A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of combined gemifloxacin and clarithromycin with clarithromycin alone in the treatment of community-acquired pneumonia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

```
if(!require(pwr)) install.packages("pwr")
library(pwr)

# Tính độ lớn hiệu ứng (h) từ hai tỷ lệ
p1 <- 0.70
p2 <- 0.85
h_effect <- ES.h(p1, p2)

# Tính cỡ mẫu
sample_size_prop <- pwr.2p.test(h = h_effect,
                                sig.level = 0.05,
                                power = 0.80,
                                alternative = "two.sided")

print(sample_size_prop)
# Kết quả: n ≈ 128 (Mỗi nhóm cần 129 bệnh nhân, tổng 258)
```

Ước tính cỡ mẫu cho so sánh hai trung bình

Ví dụ: So sánh huyết áp giữa 2 nhóm thuốc

$$n = 2 \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

Trong đó: Δ là sự khác biệt trung bình giữa 2 nhóm.

```
# Cách 2: Sử dụng package 'pwr'  
if(!require(pwr)) install.packages("pwr")  
library(pwr)
```

```
# Giả sử Effect size (d) = 0.5 (mức trung bình)
```

```
# d = (Mean1 - Mean2) / SD
```

```
res <- pwr.t.test(d = 0.5,  
                 sig.level = 0.05,  
                 power = 0.80,  
                 type = "two.sample",  
                 alternative = "two.sided")
```

```
print(res)
```

```
plot(res) # Vẽ biểu đồ tương quan giữa cỡ mẫu và uy lực  
thống kê
```

Ước tính cỡ mẫu cho nghiên cứu tương quan (correlation study)

- Tình huống: Bạn muốn tìm hiểu xem có sự tương quan giữa Chỉ số khối cơ thể (BMI) và Huyết áp tâm thu ở thanh niên hay không.
- Dữ liệu giả định: Dựa trên các nghiên cứu quan sát trước đó, hệ số tương quan (r) dự kiến là khoảng 0.3 (tương quan thuận mức độ trung bình).
- Thông số: $\alpha = 0.05$, Power = 0.9 (Yêu cầu độ tin cậy cao hơn).

Doll, S., et al. (2002). Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. International Journal of Obesity.

```
# Tính cỡ mẫu cho nghiên cứu tương quan
r_val <- 0.3 # Hệ số tương quan kỳ vọng
alpha_val <- 0.05
power_val <- 0.90
```

```
sample_size_corr <- pwr.r.test(r = r_val,
                               sig.level = alpha_val,
                               power = power_val,
                               alternative =
"two.sided")
```

```
print(sample_size_corr)
# Kết quả: n ≈ 112.3 (Cần khảo sát ít nhất
113 người)
```


TỔNG KẾT BẢNG TRA CỨU NHANH

Mục tiêu nghiên cứu	Hàm trong package pwr	Tham số chính cần chuẩn bị
So sánh 2 trung bình	<code>pwr.t.test</code>	Mean 1, Mean 2, SD
So sánh 2 tỷ lệ	<code>pwr.2p.test</code>	Tỷ lệ 1 (p_1), Tỷ lệ 2 (p_2)
Tìm tương quan (r)	<code>pwr.r.test</code>	Hệ số tương quan r
So sánh > 2 trung bình	<code>pwr.anova.test</code>	Số nhóm (k), f (effect size)

CÁC SAI LÂM THƯỜNG GẶP

- **Cỡ mẫu quá nhỏ:** Không đủ sức mạnh để phát hiện sự khác biệt (kết quả âm tính giả).
- **Cỡ mẫu quá lớn:** Lãng phí nguồn lực, thời gian và có thể vi phạm đạo đức nếu bắt quá nhiều người tham gia thử nghiệm không cần thiết.
- **Thiết kế không phù hợp:** Dùng thiết kế cắt ngang để kết luận về nguyên nhân - hệ quả (điều này là sai về logic).

Phần 3: TÌNH HUỐNG THỰC HÀNH TỔNG HỢP

Ví dụ thảo luận

- **Tình huống:** Thử nghiệm thuốc hạ đường huyết mới
- **Mục tiêu:** So sánh hiệu quả giảm HbA1c của thuốc A so với thuốc B sau 3 tháng điều trị.
- Thiết kế nghiên cứu như thế nào?

Ví dụ thảo luận

1. Thiết kế nghiên cứu:

- Nên chọn **Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT)**, mù đôi.
- Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào nhóm dùng thuốc A và nhóm dùng thuốc B.

2. Tính toán cỡ mẫu:

- Giả sử qua tham khảo tài liệu, độ lệch chuẩn của HbA1c là $\sigma = 1.0\%$.
- Sự khác biệt mong đợi giữa 2 thuốc là $\Delta = 0.5\%$.
- Chọn $\alpha = 0.05$ (tương ứng $Z = 1.96$) và Power = 0.80 (tương ứng $Z = 0.84$).

Áp dụng công thức:

$$n = 2 \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times 1.0^2}{0.5^2} \approx 62.72$$

=> Mỗi nhóm cần ít nhất **63 bệnh nhân**. Tổng cộng là **126 bệnh nhân**. (Lưu ý: Thực tế cần cộng thêm khoảng 10-20% dự phòng bệnh nhân bỏ cuộc).

Phần 4: TRÍCH DẪN Y VĂN TRONG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

Tại sao phải trích dẫn

- **Ghi nhận công lao:** Tôn trọng tài sản trí tuệ của tác giả đi trước.
- **Bằng chứng khoa học:** Chứng minh cho các luận điểm, giả thuyết bạn đưa ra.
- **Hệ thống hóa:** Giúp người đọc dễ dàng tìm lại nguồn gốc thông tin.

Các phong cách trích dẫn phổ biến trong Y sinh

- **Hệ thống Vancouver (Phổ biến nhất trong Y khoa):** Sử dụng số thứ tự theo lần xuất hiện trong bài [1], [2].
 - Ví dụ: Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu [1].
- **Hệ thống APA (Tên tác giả - Năm):** Thường dùng trong các tạp chí sức khỏe cộng đồng hoặc tâm lý học.
 - Ví dụ: (Smith, 2023).

Công cụ quản lý trích dẫn

Để chuyên nghiệp hóa và tiết kiệm thời gian, bạn nên sử dụng các phần mềm quản lý tài liệu tham khảo (Reference Management Software):

- **Zotero:** Miễn phí, mã nguồn mở, hỗ trợ trình duyệt web rất tốt.
- **EndNote:** Phần mềm trả phí chuyên nghiệp, tích hợp sâu với MS Word.
- **Mendeley:** Mạnh về mạng xã hội khoa học và đọc file PDF trực tiếp.

| Tài liệu tham khảo & Trích dẫn

1. Cramer, D. W., et al. (2016). "The association between talc use and ovarian cancer". *Epidemiology*, 27(3), 334-346.
2. Polack, F. P., et al. (2020). "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine". *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615.
3. Chow, S. C., et al. (2017). *Sample Size Calculations in Clinical Research*. CRC Press.
4. R Core Team (2023). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing.
5. Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge.
6. Nguyen, Q. N., et al. (2021). "Prevalence of Hypertension and related factors in Vietnam". *PLOS ONE*.

Xin chân thành cảm ơn!

TS. Lưu Phúc Lợi

**Viện Nghiên cứu Ứng dụng Khoa học Sức khỏe và Lão hóa (ARiHA)
Bệnh viện Thống Nhất**

Email: loilp@bvtn.org.vn, Zalo: 0901802182