**18.**

**Phương pháp Bayes**

Phương pháp phân tích dữ liệu cổ điển và phổ biến dựa vào lí thuyết *phản nghiệm*, nhưng là một phương pháp có nhiều khiếm khuyết vốn đã được chỉ ra ngay từ khi phương pháp này ra đời vào khoảng 100 năm trước. Phương pháp thống kê cổ điển được tiến hành 3 bước:

* Bước thứ nhất, phát biểu giả thuyết vô hiệu H0;
* Bước thứ hai, thu thập dữ liệu *D;* và
* Bước thứ ba, ước tính xác suất *D* xảy ra nếu H0 là thật: *P*(*D* | H0).

Đó là qui trình chứng minh đảo ngược (proof by contradiction) hay còn gọi là *phản chứng*. Qui trình này có thể áp dụng trong toán học, nhưng khi ứng dụng vào khoa học thực nghiệm thì nhiều khi trở nên … vô duyên. Trong khoa học thực nghiệm, chúng ta muốn biết với dữ liệu thu thập được, xác suất giả thuyết H0 đúng là bao nhiêu, chứ không ai lại đặt câu hỏi nếu giả thuyết H0 là đúng thì xác suất *D* xảy ra là bao nhiêu!

Có thể minh hoạ trường hợp trên qua vấn đề chẩn đoán và xét nghiệm trong y khoa. Phương pháp cổ điển hiện nay cũng giống như trả lời câu hỏi “*nếu tôi mắc bệnh thì xác suất kết quả xét nghiệm dương tính là bao nhiêu*”. Nhưng trong thực tế, bệnh nhân muốn biết ngược lại: “*nếu kết quả xét nghiệm là dương tính, xác suất mà tôi mắc bệnh là bao nhiêu?”* Phương pháp phân tích cổ điển không thể trả lời câu hỏi sau. Trong vài năm gần đây, một phương pháp phân tích “mới” ra đời và đang dần trở thành phổ biến trong nghiên cứu khoa học, vì nó có thể trả lời câu hỏi mà chúng ta quan tâm: *với dữ liệu thực tế này, xác suất giả thuyết của tôi đúng là bao nhiêu*?

**18.1 Giới thiệu khái niệm Bayes**

Nói là “mới” nhưng trong thực tế thì không mới, bởi vì cơ sở lí thuyết của phương pháp này đã ra đời từ thế kỉ 18. Đó là suy luận theo trường phái Bayes (Bayesian inference) do Thomas Bayes đề xuất vào năm 1763 [1]. Thomas Bayes là một linh mục, nhưng cũng là một nhà toán học tài tử. Tuy là “tài tử” nhưng di sản của ông để lại (chỉ một bài báo duy nhất) làm thay đổi cả thế giới khoa học, thay đổi cách suy nghĩ về sự bất định trong khoa học, và chỉ ra một phương pháp suy luận hoàn toàn logic. Ngày nay, phương pháp Bayes được ứng dụng trong hầu hết tất cả lĩnh vực khoa học, kể cả trong công nghệ thông tin (ứng dụng Bayes trong việc ngăn chận những thư rác điện tử), tiên lượng kinh tế, phân tích các mối liên hệ xã hội, và lí giải qui trình suy nghĩ của con người. Ngày nay, suy luận theo trường phái Bayes được nhắc đến trên báo chí đại chúng chứ không chỉ trong báo khoa học. Những tờ báo lớn như *New York Times,* *Economist*, *Guardian*, v.v. đều thường xuyên nhắc đến phương pháp suy luận Bayes.

Suy luận Bayes dựa vào định lí Bayes (Bayesian Theorem). Có thể phát biểu định lí Bayes theo ngôn ngữ hàng ngày như sau: những gì chúng ta *biết* là tổng hợp những gì chúng ta *đã biết* cộng với *chứng* *cứ* thực tế. Có thể nói rằng Định lí Bayes thể hiện cách suy nghĩ rất phổ biến của tất cả chúng ta: đó là chúng ta tiếp thu kiến thức một cách tích lũy.

Để minh hoạ cho ý tưởng trên, chúng ta thử xem qua ví dụ sau đây. Giả dụ rằng chúng ta có số liệu về chiều cao (tính bằng cm) của 10 người như sau:

156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 175

Với số liệu trên, chúng ta có thể tính trị số trung bình là 165.1 cm.

Nhưng nếu tôi biết rằng số liệu đó được thu thập trên 670 người, và trong đó có 20 người với chiều cao 156 cm, 30 người với chiều cao 158 cm, 50 người có chiều cao 160 cm, v.v. (xem bảng dưới đây). Thì số trung bình bây giờ chắc chắn không phải là 165.1 cm, vì nó còn tuỳ thuộc vào thông tin về số đối tượng cho từng chiều cao.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Chiều cao** | **Số người** | **Xác suất** |
| 156 | 20 | 0.030 |
| 158 | 30 | 0.045 |
| 160 | 50 | 0.075 |
| 162 | 100 | 0.149 |
| 164 | 150 | 0.224 |
| 166 | 130 | 0.194 |
| 168 | 100 | 0.149 |
| 170 | 50 | 0.075 |
| 172 | 30 | 0.045 |
| 175 | 10 | 0.015 |
| **Tổng** | **670** | **1.000** |

Nếu chúng ta diễn tả số người bằng xác suất (cột 3 trong bảng trên), thì xác suất đó có thể xem như là một trọng số. Bây giờ, chiều cao trung bình có thể tính như là tổng tích số của chiều cao và trọng số:

(156×0.030) + (158×0.045) + …. + (175×0.015) = 164.85

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Chiều cao (*x*i)** | **Số người** | **Xác suất (pi)** | **xi \* pi** |
| 156 | 20 | 0.030 | 4.66 |
| 158 | 30 | 0.045 | 7.07 |
| 160 | 50 | 0.075 | 11.94 |
| 162 | 100 | 0.149 | 24.18 |
| 164 | 150 | 0.224 | 36.72 |
| 166 | 130 | 0.194 | 32.21 |
| 168 | 100 | 0.149 | 25.07 |
| 170 | 50 | 0.075 | 12.69 |
| 172 | 30 | 0.045 | 7.70 |
| 175 | 10 | 0.015 | 2.61 |
| **Tổng** | **670** | **1.000** | **164.85** |

Như vậy, chiều cao trung bình bây giờ chính xác là 164.85 cm, chứ không phải 165.1 cm.

Ví dụ trên đây cho thấy kết quả phân tích có thể thay đổi khi chúng ta có thông tin. Trong trường hợp 1, chúng ta không có thông tin nào khác là 10 giá trị chiều cao, và chỉ có thể dựa vào đó để tính giá trị trung bình. Nhưng trong trường hợp 2, chúng ta có thông tin tiền định về phân bố của chiều cao trong cộng đồng, nên số trung bình chính xác hơn.

Suy luận Bayes có thể phát biểu một cách đơn giản như sau:

**[Thông tin đang có] \* [Thông tin trước đây] = [Thông tin mới]**

Trong ví dụ trên, thông tin đang có là 10 giá trị về chiều cao; thông tin trước đây chính là xác suất phân bố của từng chiều cao; và thông tin mới là tích số của hai thông tin đang có và thông tin trước đây.

Như nói trên, suy luận Bayes dựa vào định lí Bayes. Định lí Bayes dĩ nhiên cũng có thể mô tả một cách đơn giản qua xác suất. Gọi *H* là giả thuyết, và *D* là dữ liệu thực tế, Định lí Bayes phát biểu rằng xác suất *H* với điều kiện *D* xảy ra – kí hiệu *P*(*H* | *D*) – là:

Trong đó

* *P*(*H*) là xác suất giả thuyết trước khi làm thí nghiệm; và
* *P*(*D* | *H*) là xác suất dữ liệu xảy ra với điều kiện giả thuyết *H* là đúng;
* *P*(*D*) là phân bố của dữ liệu, có thể xem là một hằng số.

Thay vì dùng H như là một giả thuyết, chúng ta có thể thay H bằng θ như là một thông số chúng ta muốn biết. Trường pháp cổ điển hay frequentist (tần số) xem θ là cố định, nhưng trường phái Bayes xem θ có một phân bố riêng, và do đó, không cố định. Chúng ta cũng có thể viết theo ngôn ngữ của hàm số:

hay

Một cách khác để phát biểu Định lí Bayes là:

Likelihood × Prior Probability of Hypothesis = Posterior Probability of Hypothesis

Trong đó,

* Likelihood = P(D | H), hay *f*(D | θ), tức phân bố của dữ liệu;
* Prior Probability of Hypothesis = P(H) hay *f*(θ), có thể xem là ***xác suất tiền định***;
* Posterior Probability of Hypothesis = P(H | D), hay *f*(θ | D), có thể xem là ***xác suất hậu định***.

Nhìn qua định lí trên, chúng ta thấy suy luận Bayes có 3 thông tin. Thông tin thứ nhất là thông tin mà chúng ta muốn biết, thuật ngữ tiếng Anh gọi là *posterior information –* thông tin hậu định. Thông tin thứ hai là thông tin chúng ta đã biết, tiếng Anh là *prior information* – thông tin tiền định. Và, thông tin thứ ba là thông tin thực tế, thuật ngữ tiếng Anh là *likelihood.* Ở đây, “thông tin” có nghĩa là xác suất hay phân bố.

**18.2 Ứng dụng phương pháp Bayes I: Ước tính một tỉ lệ**

Một cuộc điều tra dịch tễ học trong một quần thể 1500 người cho thấy tỉ lệ loãng xương là 25%. Chúng ta sẽ diễn giải tỉ lệ này có nghĩa gì – qua lăng kính lí thuyết Bayes. Dĩ nhiên, nếu cuộc điều tra được lặp lại ở một quần thể khác, tỉ lệ có thể không phải là 25% nhưng là một con số khác, có thể thấp hơn, nhưng cũng có thể cao hơn 25%. Do đó, thông số tỉ lệ loãng xương, θ, cần phải xem như là một phân bố. Để phân tích theo phương pháp Bayes, chúng ta cần thông tin tiền định. Thông tin tiền định phải được mô tả bằng một luật xác suất.

Chúng ta có thể tưởng tượng tỉ lệ loãng xương có thể dao động trong khoảng 1% đến 100%. Đơn giản nhất là mỗi tỉ lệ có xác suất tiền định như nhau, còn gọi là uniform distribution. Nói cách khác, xác suất có tỉ lệ loãng xương 1% cũng bằng với xác suất có tỉ lệ loãng xương 100%. Chúng ta biết rằng xác suất tiền định này không hợp lí, vì không có cộng đồng nào có tỉ lệ loãng xương 1% hay 100%.

|  |  |
| --- | --- |
| Tỉ lệ loãng xương | Xác suất tiền định (uniform distribution) |
| 1% | 0.01 |
| 2% | 0.01 |
| 3% | 0.01 |
| … | … |
| 100% | 0.01 |

Một luật phân bố rất có ích để mô tả thông tin tiền định là luật phân bố beta (beta distribution). Luật phân bố beta có 2 thông số, tạm gọi là *a* và *b,* và được định nghĩa như sau:



Trong đó *P*(*x* | *a, b*) là xác suất của giá trị *x* xác định bởi 2 thông số *a* và *b*. (a+b) và (a), (b) là luật phân bố gamma. Theo lí thuyết xác suất, số trung bình và phương sai của phân bố beta với hai thông số *a* và *b* là:

Trung bình:

[1]

và phương sai:

[2]

hoặc:

Chúng ta cần ước tính hai thông số *a* và *b*. Chúng ta biết rằng nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy tỉ lệ loãng xương thường dao động trong khoảng 20% đến 35%, rất ít quần thể nào có tỉ lệ loãng xương thấp hơn 20% hay cao hơn 35%. Dựa vào dữ liệu này, chúng ta có thể suy luận rằng tỉ lệ loãng xương trung bình là khoảng 27%,

*m* = 0.27

và khoảng tin cậy 95% là từ 20% đến 35%, và do đó độ lệch chuẩn là

*s =* (0.35 – 0.25) / 2 = 0.05

hay *v =* (0.05)2 = 0.025. Dựa vào hai công thức trên và sau vài thao tác đại số, chúng ta có:

*a + b* = [*m*(1 – *m*)/*s*2] – 1

Thay thế *m =* 0.27 và *v =* 0.025, chúng ta có

*a* + *b* = 6.884

Nhưng [1] cho biết

*a = m*(*a* + *b*)

Thay thế *m* và a+b vào phương trình trên, chúng ta có *a =* 0.27\*6.884 = 1.86, và *b =* 6.884 – 1.86 = 5.024.

 ~ Beta(1.86, 5.024)

Chúng ta có thể thể hiện phân bố này bằng R (**Biểu đồ 1**):

curve(dbeta(x, 1.86, 5.024), from=0, to=1, ylab="Xac suat", xlab="Ti le loang xuong", lty=1, lwd=2)

|  |
| --- |
|  |
| **Biểu đồ 1**. Phân bố thông tin tiền định beta(1.86, 5.024). Trục hoành là tỉ lệ loãng xương, dao động 0 đến 1; trục tung là xác suất tiền định cho từng tỉ lệ. Biểu đồ giả định rằng tỉ lệ trung bình là 27%, rất ít quần thể có tỉ lệ dưới 20% hay trên 35%. |

**Dữ liệu thực tế**

Số liệu thực tế là con số 25% tỉ lệ loãng xương. Đây là một biến nhị phân, nên chúng ta có thể giả định rằng biến này tuân theo luật phân phổi nhị phân (binomial distribution).

Gọi *n* là số người được hỏi, *k* là số người trả lời loãng xương (yes), luật phân bố nhị phân phát biểu rằng xác suất có *k* người trả lời *yes* với tỉ lệ trả lời yes (kí hiệu ) là:

Nói theo ngôn ngữ xác suất, *k* phân bố theo luật phân bố nhị phân:

*k* ~ Bin(, *n*)

Thuật ngữ Bayes đề cập đến phân bố trên là “likelihood” – khả dĩ. Chúng ta biết rằng có 1500 người được hỏi (tức *n =* 1500), và với tỉ lệ 25%, chúng ta biết rằng có 375 người loãng xương.

**Thông tin hậu định (posterior information)**

Theo Định lí Bayes, thông tin hậu định là tích số của thông tin tiền định và likelihood. Nói cách khác:

Posterior = Prior × Likelihood

Chúng ta có:

Prior , trong đó *a* = 1.86, *b* = 5.024.

Likelihood ; trong đó, *k =* 375 và *n* = 1500.

Do đó, posterior . Vài thao tác đại số, chúng ta có:

Posterior

Tức là, thông số  (hậu định) tuân theo luật phân phối beta! Khi luật phân bố tiền định và hậu định có cùng luật phân bố, thuật ngữ Bayes gọi là *conjugated*. Chúng ta có thể sử dụng R để thể hiện thông tin hậu định như sau:

a=1.86; b=5.024; n=1500; k=0.25\*1500

curve(dbeta(x, a+k-1, b+n-k-1), from=0.2, to=0.30, xlab="Ti le loang xuong ", ylab="Xac suat", lty=1, lwd=4)

|  |
| --- |
|  |
| **Biểu đồ 2**. Phân bố thông tin hậu định |

Biểu đồ trên cho thấy tỉ lệ loãng xương (sau khi đã điều chỉnh cho thông tin tiền định) là ~25%. Dĩ nhiên, xác suất hậu định chịu ảnh hưởng xác suất tiền định, và điều này cho thấy cần phải cẩn thận trong việc chọn luật phân bố cho xác suất tiền định trong phân tích Bayes.

**18.3 Ứng dụng phương pháp Bayes II: So sánh hai tỉ lệ**

Bảng số liệu dưới đây thể hiện số bệnh nhân bị tai biến trong một nghiên cứu gồm 2 nhóm (tạm gọi là nhóm A và nhóm B). Nhóm 1 có tỉ lệ tai biến là 55% (11/20), và nhóm 2 là 25% (5/20).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nhóm** | **Số bị tai biến** | **Số không bị tai biến** |
| A | 11 | 9 |
| B | 5 | 15 |

Câu hỏi nghiên cứu là hai nhóm có cùng nguy cơ bị tai biến? Gọi X ∼ Binomial(*n*1, *p*1) và *p*1 = X / *n*1, và Y ∼ Binomial(*n*2, *p*2) và *p*2 = Y / *n*2. Chúng ta muốn biết phân bố của *p*1 – *p*2 ra sao.

Thông tin tiền định cho μ1 và μ2: Beta(a1, b1) và Beta(a2, b2). Thông tin hậu định:



Chúng ta có thể triển khai bằng R như sau:

**#nhập dữ liệu**

**x = 11; n1 = 20; alpha1 = 1; beta1 = 1**

**y = 5; n2 = 20; alpha2 = 1; beta2 = 1**

**# mô phỏng 10000 giá trị của phân bố beta cho p1 và p2**

**p1 = rbeta(10000, x + alpha1, n1 - x + beta1)**

**p2 = rbeta(10000, y + alpha2, n2 - y + beta2)**

**# tính hiệu số p2-p1 và vẽ biểu đồ**

**rd = p2 - p1**

**plot(density(rd))**

**quantile(rd, c(.025, 0.5, 0.975))**

****

**> quantile(rd, c(.025, 0.5, 0.975))**

2.5% 50% 97.5%

-0.538766742 -0.273079884 0.009308546

Kết quả trên cho thấy nhóm 2 có tỉ lệ tai biến thấp hơn nhóm 1 khoảng 27%, nhưng khoảng tin cậy 95% dao động trong khoảng 0% đến 54%. Chúng ta cũng có thể tính xác suất nhóm 2 thấp hơn nhóm 1 bằng hàm table(p2<p1), và kết quả là 97.3%. Tương tự, xác suất mà nhóm 2 thấp hơn nhóm 1 ít nhất là 5% là 94.3% (table((p2+0.05)<p1))

**18.4 Ứng dụng phương pháp Bayes III: Một số trung bình**

Chúng ta thử xem qua một trường hợp lâm sàng sau đây:Nam bệnh nhân, 60 tuổi, sức khỏe bình thường, BMI 23 kg/m2, không có tiền căn gia đình với bệnh tiểu đường. Tuy nhiên kết quả xét nghiệm glucose trong máu là 127 mg/dL. Theo tiêu chuẩn, ông được chẩn đoán là tiểu đường, nhưng ông nghi ngờ. Ông muốn biết nguy cơ thật mình mắc bệnh tiểu đường. Phân tích Bayes có thể giúp gì bác sĩ để nói chuyện với bệnh nhân?

Trường hợp trên rất tiêu biểu trong lâm sàng. Trước một xét nghiệm sinh hóa với kết quả “dương tính”, và biết rằng phương pháp xét nghiệm có những hạn chế về độ chính xác, người bác sĩ cũng như bệnh nhân muốn biết khả năng mình mắc bệnh là cao hay thấp. Vấn đề càng khó hơn khi kết quả xét nghiệm gần ngưỡng chẩn đoán bệnh (như glucose trên đây), người thầy thuốc phân vân không biết nên ra chẩn đoán mắc bệnh hay không mắc bệnh, bởi vì ai cũng biết rằng bất cứ xét nghiệm nào cũng không hoàn hảo. May mắn thay, phân tích Bayes có thể trả lời câu hỏi khả năng bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường là bao nhiêu.

Có 3 yếu tố trong suy luận Bayes: đó là *posterior probability, prior probability,* và *likelihood* mà tôi đã đề cập trong phần trên. Chúng ta thử xét qua 3 thông tin trong công thức trên một cách chi tiết hơn như sau:

**Thông tin tiền định** là sự phân bố về nồng độ glucose trong cộng đồng. Hai thông số để phản ảnh một phân bố là số trung bình và độ lệch chuẩn (hay phương sai). Nghiên cứu của chúng tôi [chưa công bố] trong cộng đồng người Việt cho thấy ở nam 60 tuổi, nồng độ glucose trung bình là 105 mg/dL và độ lệch chuẩn là 29.32 mg/dL. Gọi hai thông số này là:

*m*0 = 105 và *s*0 = 29.32

Đo lường nồng độ glucose trong máu không phải hoàn toàn chính xác. Chúng ta biết rằng nồng độ glucose trong máu dao động trong mỗi cá nhân ngay trong điều kiện bình thường. Chẳng hạn như trường hợp dưới đây, khi bệnh nhân được đo glucose 5 lần liên tục trong 5 ngày, và kết quả như sau (mg/dL):

127, 124, 125, 120, 126

Nếu chỉ dựa vào kết quả ngày thứ nhất và ngày thứ năm, cá nhân này được phân vào nhóm tiểu đường (vì nồng độ glucose cao hơn hay bằng 126 mg/dL). Nhưng nếu dựa vào kết quả ngày thứ hai, thứ ba và thứ tư thì cá nhân không được chẩn đoán tiểu đường. Đây là một tình trạng bất định rất phổ biến trong lâm sàng và chẩn đoán. Khác với sự bất định trong chẩn đoán ung thư vú (khi độ chính xác được định lượng bằng độ nhạy, độ đặc hiệu hay tỉ lệ dương tính giả), sự bất định trong các đo lường mang tính liên tục (continuous variable) như nồng độ glucose được định lượng bằng hệ số tin cậy mà thuật ngữ tiếng Anh là *coefficient of reliability*.

Để ước tính hệ số tin cậy, người ta thường làm những nghiên cứu ngắn hạn. Trong đó, một nhóm cá nhân được lấy máu và đo trên 2 lần (thường là 3 lần). Từ dữ liệu đó, có thể ước tính phương sai nồng độ glucose. Phương sai này thực chất gồm có 2 thành phần: phương sai do dao động trung bình *trong mỗi cá nhân* (viết tắt là *W*) và phương sai do dao động *giữa các các nhân* (*B*). Hệ số tin cậy (viết tắt là *R*) được tính bằng cách lấy *B* chia cho tổng phương sai:

*R = B / (B + W)*

Hệ số tin cậy và đặc biệt là phương sai *W* là những thông tin tiền định rất quan trọng trong việc đi đến một chẩn đoán chính xác về lâu về dài. Nghiên cứu trước đây của chúng tôi cho thấy phương sai *W* là 815 mg/dL 2 (hay độ lệch chuẩn là 28.55 mg/dL) và hệ số tin cậy *R =* 0.86.

**Dữ liệu thực tế** chính là nồng độ glucose của cá nhân này được đo lường nhiều lần thì chắc chắn nồng độ không phải là 127 nhưng có thể dao động theo luật phân phối chuẩn. Do đó, chúng ta có thể phát biểu rằng đối với bệnh nhân, nồng độ glucose tuân theo luật phân phối chuẩn với trung bình 127 mg/dL và độ lệch chuẩn 28.55 mg/dL. Có thể thể hiện dữ liệu này như sau:

*m*1 = 127 và *s*1 = 28.55

**Thông tin hậu định** được ước tính từ thông tin tiền định và dữ liệu thực tế. Phương pháp ước tính dựa vào định lí Bayes như trình bày trong [1]. Nhắc lại rằng thông tin tiền định tuân theo luật phân phối chuẩn *N*(105, 29.32), và dữ liệu thực tế cũng tuân theo luật phân phối chuẩn *N*(127, 28.55). Theo định lí Bayes:

Xác suất hậu định = *N*(105, 29.32) × *N*(127, 28.55)

Vài thao tác đại số có thể chứng minh rằng xác suất hậu định cũng tuân theo luật phân phối chuẩn. Trong trường hợp luật phân phối hậu định có cùng hàm số với thông tin tiền định, thuật ngữ Bayes gọi là *conjugate*. Nói cách khác:

*N*(*m*, *s*) = *N*(105, 29.32) × *N*(127, 28.55)

Hay nói chung:

*N*(*m*, *s*) = *N*(*m*0, *s*0) × *N*(*m*1, *s*1)

Trong đó, *N*(*m*, *s*) là phân phối hậu định với thông số trung bình *m* và độ lệch chuẩn *s.* Có thể chứng minh dễ dàng rằng:

và

Thay thế *m*0 = 105, *s*0 = 29.32, *m*1 = 127 và *s*1 = 28.55, chúng ta có:

**= 20.5

Nói cách khác, nồng độ glucose trung bình về lâu về dài (hay nồng độ thật) của cá nhân là 116 mg/dL, nhưng có thể dao động trong khoảng 75.8 đến 156.2 mg/dL với xác suất 95% (tức 116–1.96×20.5 đến 116+1.96×20.5). Có thể hình dung phân bố glucose của bệnh nhân này như sau (bằng R):

mean=116; sd=20.5; lb=mean-1.96\*sd; ub=mean+1.96\*sd

crit=126  
x = seq(-4, 4, length=10000)\*sd + mean  
hx = dnorm(x, mean, sd)  
plot(x, hx, type="n", xlab="Glucose (mg/dL", ylab="Density")  
i = x > crit  
lines(x, hx)  
polygon(c(crit, x[i], ub), c(0,hx[i],0), col="red")

Nhưng chúng ta muốn biết *P*(glucose > 126). Bởi vì nồng độ glucose tuân theo luật phân phối chuẩn với trung bình 116 mg/dL và độ lệch chuẩn 20.5 mg/dL, nên có thể mô tả bằng công thức sau đây:

**

Xác suất trên chính là diện tích dưới đường biểu diễn của hàm số glucose cho bệnh nhân đó. Theo đó:

** = 0.312

Nếu dùng R:

1-pnorm(q=126,mean=116, sd=20.5)

Nói cách khác, mặc dù nồng độ glucose của cá nhân này nằm trong ngưỡng chẩn đoán tiểu đường (127 mg/dL), nhưng vì biết được độ tin cậy của phương pháp xét nghiệm và thông tin tiền định trong cộng đồng, xác suất mà bệnh nhân có nồng độ glucose trên 126 mg/dL thật ra chỉ 31.2%, chưa đủ thuyết phục để chẩn đoán cá nhân này mắc bệnh tiểu đường, nếu chưa có thêm thông tin khác về bệnh nhân.

Ví dụ trên đây cho thấy phân tích Bayes có ý nghĩa rất thiết thực. Thiết thực là vì kết quả phân tích có thể ứng dụng cho một cá nhân, chứ không hẳn một quần thể theo trường phái phân tích cổ điển frequentist. Khác với phương pháp cổ điển dựa vào giả định thông số (như trung bình và độ lệch chuẩn) là bất biến (fixed) và áp dụng cho một quần thể, nhưng phương pháp Bayes không chấp nhận giả định đó vì mỗi cá nhân (mỗi bệnh nhân) có một *profile* riêng, một phân bố riêng cho cá nhân đó. Tuy nhiên, khó khăn trong phân tích Bayes là chúng ta phải chọn thông tin tiền định hợp lí, vì có khi thông tin tiền định ảnh hưởng đến kết quả của phân tích hậu định và dẫn đến kết luận thiếu độ tin cậy cao. Đây cũng là một yếu tố làm cho nhiều người ngần ngại khi tiếp cận với phương pháp Bayes vì họ không có thông tin tiền định. Tuy nhiên, trong thực tế thì chúng ta có thể sử dụng thông tin tiền định qua các luật phân bố xác suất rất hữu hiệu.

**18.5 Ứng dụng phương pháp Bayes IV: Diễn giải kết quả nghiên cứu**

**Trường hợp 1**: **Bổ sung** **vitamin D + calcium (CaD) và nhồi máu cơ tim**. Một phân tích dữ liệu của công trình nghiên cứu WHI mới công bố trên tập san BMJ (2) cho thấy phụ nữ dùng bổ sung calcium và vitamin D có nguy cơ nhồi máu cơ tim tăng (**Bảng 1**). Tỉ số nguy cơ là 1.22 và khoảng tin cậy 95% dao động từ 1.0 đến 1.5. Bệnh nhân đang dùng bổ sung calcium và vitamin D rất quan tâm khi nghe tin này và muốn được bác sĩ tư vấn. Bác sĩ phải nói gì với bệnh nhân?

**Bảng 1. Kết quả nghiên cứu WHI: tần số nhồi máu cơ tim (MI) trong nhóm dùng calcium và vitamin D (CaD) và nhóm giả dược (placebo)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm can thiệp** | **MI** | **Không MI** | **Tổng số** |
| CaD | 209 (2.48%) | 8220 | 8429 |
| Placebo | 168 (2.03%) | 8121 | 8289 |

**Trường hợp 2**: **Strontrium ranelate và gãy xương đốt sống**. Một công trình nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (randomized controlled trial) về hiệu quả của một loại thuốc điều trị loãng xương (strontium ranelate - SR) (3), trong đó 1442 bệnh nhân loãng xương được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 gồm 719 người được điều trị với SR, và nhóm placebo gồm 723 người. Sau 3 năm điều trị và theo dõi, kết quả cho thấy số ca gãy xương đốt sống trong nhóm điều trị là 46 (6.4%) và trong nhóm giả dược là 88 (12.2%). Kết quả này có ý nghĩa lâm sàng hay không?

**Bảng 2. Kết quả nghiên cứu hiệu quả của strontium ranelate trong điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm can thiệp** | **Số bệnh nhân gãy xương đốt sống** | **Số bệnh nhân không gãy xương** | **Tổng số** |
| Strontium ranelate | 46 (6.4%) | 673 | 719 |
| Placebo | 88 (12.2%) | 635 | 723 |

Chúng ta thử tiếp cận hai câu hỏi trên qua suy luận Bayes. Xin nhắc lại Định lí Bayes trong bối cảnh hiện tại: gọi HA là giả thuyết thuốc có hiệu quả, *D* là dữ liệu quan sát được, xác suất HA đúng với dữ liệu *D* là:

Trong đó, *P*(HA) là xác suất HA đúng (còn gọi là xác suất tiền định – prior probability); *P*(*D* | HA) là xác suất dữ liệu quan sát được nếu HA đúng; và *P*(*D*) là xác suất dữ liệu xảy ra.

**Xác suất tiền định**

Trước khi thực hiện một công trình nghiên cứu, chúng ta thường đã có vài ý kiến về khả năng của một giả thuyết. “Khả năng” có thể mô tả bằng xác suất. Chẳng hạn như đối với mối liên hệ giữa CaD và nhồi máu cơ tim (nghiên cứu 1), thiếu những lí do sinh học nào để tin rằng có một mối liên hệ như thế; cho nên chúng ta có thể phát biểu sơ khởi rằng xác suất có mối liên hệ là rất thấp, như  = 0.05 (5%). Trong nghiên cứu 2 (strontium ranelate) và gãy xương đống sống, chúng ta có nhiều nghiên cứu cơ bản cho thấy SR có thể tăng mật độ xương và do đó có thể giảm nguy cơ gãy xương. Nhưng để có lí do thực hiện một nghiên cứu lâm sàng chúng ta phải chấp nhận khả năng 50/50 (equipoise), tức xác suất có hiệu quả là  = 0.5.

Trong thực tế, xác suất tiền định có thể “phát biểu” bằng các luật phân bố xác suất. Bởi vì dữ liệu của cả hai nghiên cứu có thể mô tả bằng tỉ số nguy cơ (relative risk – RR). Tỉ số nguy cơ có thể dao động, chẳng hạn như từ 0.2 (thuốc giảm nguy cơ 80%) đến 10 (thuốc tăng nguy cơ 5 lần). Nhưng chúng ta biết rằng khả năng thuốc giảm nguy cơ 90% hay tăng nguy cơ gấp 5 lần là rất thấp, nếu không muốn nói là không khả dĩ. Vì thế có thể thể hiện xác suất tiền định bằng luật phân phối chuẩn.

Trong phân phối chuẩn, thay vì thể hiện bằng RR, chúng ta thể hiện bằng logarit RR (kí hiệu logRR) tiện hơn. Do đó, thay vì phát biểu RR = 1, chúng ta phát biểu logRR = 0 (vì log của 1 là 0); thay vì RR = 0.2, chúng ta viết logRR = -1.61; và thay vì RR = 5, chúng ta viết logRR = 1.61. Phân phối chuẩn của logRR được xác định bởi 2 thông số: trung bình và phương sai. Gọi số trung bình của logRR là *m*0 và phương sai của logRR là *v*0. Với giả thuyết vô hiệu, chúng ta giả định rằng không có sự khác biệt giữa hai nhóm (như CaD và giả dược, hay giữa SR và giả được), do đó:

*m*0 = 0

Nhưng chúng ta nghĩ rằng logRR có thể dao động từ -2.3 đến 1.61, với khả năng logRR<-2.3 là 2.5%, và khả năng logRR>1.61 là 2.5%. Do đó, độ lệch chuẩn tiền định (standard deviation, kí hiệu *s*0) có thể ước tính bằng:

*s*0 = [1.61 – (-1.61)] / 3.92 = 0.821

Vì thế, phương sai (độ lệch chuẩn bình phương) bằng:

*v*0 = (0.997)2 = 0.675

Có thể thể hiện phân bố này bằng **Biểu đồ 3** sau đây:

mean=0; sd=0.821; lb=mean-1.96\*sd; ub=mean+1.96\*sd

x = seq(-4, 4, length=10000)\*sd + mean  
hx = dnorm(x, mean, sd)  
plot(x, hx, type="n", xlab="LogRR", ylab="Density")  
i <- x >= lb & x <= ub

lines(x, hx)  
polygon(c(lb,x[i],ub), c(0,hx[i],0), col="red")

|  |
| --- |
|  |
| **Biểu đồ 3. Phân bố xác suất tiền định thể hiện “niềm tin”, với giả thuyết khởi đầu là trung bình RR = 1 (tức LogRR = 0) và độ lệch chuẩn 0.821. Diện tích tô màu đỏ là khoảng tin cậy 95%, thể hiện xác suất RR < 0.2 là 2.5% và xác suất RR > 5 cũng 2.5%.** |

**Dữ liệu thực tế**

Dữ liệu thực tế được trình bày trong Bảng 1 và 2. Tuy nhiên, vì chúng ta làm việc với tỉ số nguy cơ qua đơn vị logarit, nên dữ liệu phải được trình bày lại dưới hình thức logRR và khoảng tin cậy 95%. Để tiện theo dõi, tôi trình bày lại dữ liệu trong bảng số liệu dưới đây:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm can thiệp** | **Bệnh** | **Không bệnh** | **Tổng số** |
| **Bối cảnh chung** |  |  |  |
| Nhóm can thiệp | *a* | *b* | *a+b* |
| Nhóm không can thiệp | *c* | *d* | *c+d* |
| **Nghiên cứu 1** |  |  |  |
| CaD | 209 (2.48%) | 8220 | 8429 |
| Placebo | 168 (2.03%) | 8121 | 8289 |
| **Nghiên cứu 2** |  |  |  |
| Strontium ranelate | 46 (6.4%) | 673 | 719 |
| Placebo | 88 (12.2%) | 635 | 723 |

Trước hết chúng ta cần phải ước tính RR, và sau đó là logRR. Gọi tỉ lệ mắc bệnh trong nhóm điều trị là *p*1 và nhóm giả dược là *p*0, chúng ta có thể ước tính tỉ số nguy cơ RR như sau:

Do đó, logRR (sẽ kí hiệu là *m*1) có thể ước tính đơn giản là:

*m*1 = log(RR)

Theo lí thuyết thống kê, phương sai của logRR (kí hiệu *v*1) là:

Cố nhiên, độ lệch chuẩn cũng có thể tính từ *v*1 như sau: .

Dựa vào những công thức trên, chúng ta có thể ước tính *m*1 và *v*1 cho hai nghiên cứu trên như sau:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nghiên cứu** | **Chỉ tiêu lâm sàng** | ***m*1** | ***v*1** | ***s*1** | **KTC95%** |
| 1. CaD và placebo | Nhồi máu cơ tim | 0.2016 | 0.0104 | 0.102 | 0.0008, 0.402 |
| 2. SR và placebo | Gãy xương đốt sống | -0.6431 | 0.0303 | 0.174 | -0.984, -0.302 |

Có thể thể hiện phân bố của dữ liệu thực tế của hai nghiên cứu trên qua hai **Biểu đồ 4** dưới đây:

par(mfrow=c(1,2))

mean=0.2016; sd=0.102; lb=mean-1.96\*sd; ub=mean+1.96\*sd  
x = seq(-4,4,length=1000)\*sd + mean  
hx = dnorm(x,mean,sd)  
plot(x, hx, type="n", xlab="LogRR (CaD)", ylab="Density", main=" ")

lines(x, hx)

mean=-0.6431; sd=0.174; lb=mean-1.96\*sd; ub=mean+1.96\*sd  
x = seq(-4,4,length=1000)\*sd + mean  
hx = dnorm(x,mean,sd)  
plot(x, hx, type="n", xlab="LogRR (Strontium ranelate)", ylab="Density", main=" ")

lines(x, hx)

|  |
| --- |
|  |
| **Biểu đồ 4**. **Phân bố logRR cho nghiên cứu 1 (trái, CaD và nhồi máu cơ tim) và nghiên cứu 2 (bên phải, strontium ranelate và gãy xương đốt sống.** |

Từ kết quả trên, có thể hoán chuyển ngược lại đơn vị RR và khoảng tin cậy 95%. Khoảng tin cậy 95% của *m*1 có thể ước tính đơn giản bằng lí thuyết phân phối chuẩn: tức là lấy trung bình cộng hoặc trừ cho 1.96 lần độ lệch chuẩn:

KTC95% = *m*1 ± 1.96*s*1

Kết quả trình bày trong cột sau cùng của bảng số liệu trên. Cố nhiên, bởi vì đơn vị logarit chỉ dùng cho tính toán, và trong thực tế chúng ta cần hoán chuyển sang đơn vị thường (tức RR) để có thể hiểu được. Do đó, có thể lấy hàm số mũ của các kết quả trên như sau (ví dụ cho nghiên cứu 1):

* RR (nhồi máu cơ tim) = *e*0.2016 = 1.22
* và khoảng tin cậy 95%: *e*0.008 đến *e*0.401 = 1.00 đến 1.50

Kết quả hoán chuyển có thể xem bảng dưới đây.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nghiên cứu** | **Outcome** | ***RR*** | **KTC95%** |
| 1. CaD và placebo | Nhồi máu cơ tim | 1.22 | 1.00, 1.50 |
| 2. SR và placebo | Gãy xương đốt sống | 0.52 | 0.37, 0.74 |

Cần nói thêm rằng, đối với phân tích cổ điển, qui trình phân tích ngừng ở đây. Có lẽ nhà nghiên cứu kết luận rằng CaD tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim 22% và ảnh hưởng này dao động trong khoảng 0% đến 50% (*P* = 0.05). Tương tự, trong nghiên cứu 2, strontium ranelate giảm nguy cơ gãy xương đốt sống 48%, nhưng mức độ ảnh hưởng có thể giảm từ 28% đến 63% (*P* < 0.001). Cả hai kết quả đều có ý nghĩa thống kê.

**Xác suất hậu định**

Nhưng nếu chịu khó suy nghĩ, chúng ta sẽ không hài lòng với kết luận đó. Trong trường hợp CaD và nhồi máu cơ tim, một tỉ số nguy cơ 1.22 có thể nói là một sự ảnh hưởng rất thấp, nhất là trong điều kiện khoảng tin cậy 95% có thể là không có ảnh hưởng (phần hạ của khoảng tin cậy 95% bằng 1). Nói cách khác, kết quả này quá “mong manh”. Chỉ cần thay 2 ca nhồi máu cơ tim trong nhóm chứng là kết quả sẽ không có ý nghĩa thống kê. Chúng ta hỏi: có phải kết quả trên do ngẫu nhiên, hay là một kết quả *dương tính giả*.

Vấn đề thứ hai là kết quả trên có ý nghĩa lâm sàng hay không? Nên nhớ rằng kết quả trên dựa vào giả thuyết vô hiệu là nguy cơ mắc bệnh của hai nhóm bằng nhau. Tức là dù có khác biệt 0.1% vẫn được xem là có khác biệt. Nhưng trong thực tế 0.1% khác biệt chẳng có ý nghĩa lâm sàng nào cả. Do vậy, để trả lời câu hỏi này, chúng ta cần phải xác định ngưỡng tỉ số nguy cơ để có thể cho là có ý nghĩa lâm sàng. Theo y văn trong lĩnh vực tim mạch, phần lớn những nghiên cứu lâm sàng được thiết kế để chứng minh can thiệp giảm nguy cơ từ 15% trở lên. Một ngưỡng tương tự cũng thường hay thấy trong các nghiên cứu loãng xương. Do đó, chúng ta sẽ đề ra ngưỡng 15% để đánh giá tầm quan trọng lâm sàng. Nói cách khác, chúng ta có một tiêu chí mới:

* Nếu CaD (hay bất cứ can thiệp nào) tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim cao hơn 15% (tức tỉ số nguy cơ cao hơn 1.15 hay logRR > 0.14) sẽ được xem là có hại;
* Tương tự, nếu can thiệp nào giảm nguy cơ gãy xương đốt sống trên 15% (tức tỉ số nguy cơ thấp hơn 0.85, hay logRR < -0.16) thì sẽ được xem là thật sự có ý nghĩa lâm sàng.

Phân tích Bayes nhằm trả lời những câu hỏi trên. Để trả lời câu hỏi trên, chúng ta cần phải ước tính xác suất hậu định (posterior probability) của một giả thuyết. Thông số mà chúng ta quan tâm là tỉ số nguy cơ RR. Nhưng như đề cập trên, để cho tiện lợi trong tính toán, chúng ta sẽ dựa vào đơn vị logRR. Gọi số trung bình của logRR (hậu định) là *m* và phương sai của logRR là *v*. Định lí Bayes phát biểu rằng:

*N*(*m, v*) = *N*(*m*0*, v*0) × *N*(*m*1*, v*1)

Trong đó *N* là viết tắt của phân bố chuẩn (Normal distribution), và những thông số trong ngoặc là số trung bình và phương sai. Công thức trên hàm ý nói rằng phân bố logRR hậu định bằng phân bố logRR tiền định nhân cho phân bố logRR của dữ liệu thực tế. Sau vài thao tác toán, có thể chứng minh rằng:

và

Công thức trên cho thấy *m* chính là một trọng số trung bình (weighted average) của logRR tiền định và logRR thực tế. Trọng số ở đây là số đảo phương sai (1/*v*0 và 1/*v*1). Phương sai nhỏ có trọng số lớn, và ngược lại, phương sai lớn (tức dữ liệu có dao động lớn) có trọng số nhỏ. Vì xác suất hậu định tuân theo luật phân phối chuẩn, cho nên 2 thông số trên có nghĩa là hàm phân phối chuẩn của xác suất hậu định là:

Trong đó, *x* là số log*RR* khả dĩ. Hàm *f(x)* cung cấp một số ước tính rất có ích. Chẳng hạn như chúng ta có thể đặt câu hỏi: xác suất mà CaD tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim trên 15% là bao nhiêu? Như nói trên, tăng nguy cơ trên 15% có nghĩa là *P*(log*RR >* 0.14). Do đó, đáp số cho câu trả lời là:

Tuy công thức có vẻ phức tạp, nhưng thật ra, tất cả những tính toán có thể thực hiện bằng phần mềm Excel hay R một cách rất dễ dàng.

Quay lại với hai nghiên cứu trên, chúng ta có thể ước tính hai thông số hậu định *m* và *v* cho nghiên cứu 1 như sau:

và

Một tính toán tương tự cho nghiên cứu 2 sẽ cho ra kết quả *m =* -0.624 và *v =* 0.029. Chúng ta có thể tóm lược 3 thông tin vừa phân tích trong bảng dưới đây:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nghiên cứu** | **Tiền định** | | **Dữ liệu** | | **Hậu định** | |
| ***m*0** | ***v*0** | ***m*1** | ***v*1** | ***m*** | ***v*** |
| **Đơn vị logarit** |  |  |  |  |  |  |
| 1. CaD và placebo | 0 | 0.675 | 0.2016 | 0.0104 | 0.197 | 0.010 |
| 2. SR và placebo | 0 | 0.675 | -0.6431 | 0.0303 | -0.615 | 0.029 |

Kết quả trên cho thấy, logRR hậu định không thay đổi nhiều so với logRR thực tế. Lí do là vì chúng ta bắt đầu bằng thông tin tiền định với logRR = 0. Ngoài ra, vì phương sai của thông tin tiền định cao (phản ảnh sự bất định về kiến thức của chúng ta), nên trọng số của thông tin tiền định không cao.

Dựa vào kết quả trên, chúng ta có thể ước tính xác suất logRR > 0.14) cho nghiên cứu 1 và logRR < -0.16) cho nghiên cứu 2. Kết quả là:

* Nghiên cứu 1: P(logRR > 0.14) = 0.725
* Nghiên cứu 2: P(logRR < -0.16) = 0.996

Nói cách khác, xác suất CaD tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim trên 15% là 72.5%, và xác suất SR giảm nguy cơ gãy xương đốt sống trên 15% là 99.6%. Cần nói thêm rằng, chỉ khi nào xác suất có hiệu quả lâm sàng trên 90% hoặc trên 95% mới có thể xem là đáng chú ý. Do đó, trong hai trường hợp trên, ảnh hưởng của CaD đến nguy cơ nhồi máu cơ tim không đáng chú ý, nhưng ảnh hưởng của SR đến nguy cơ gãy xương đốt sống là đáng chú ý. Có thể thể hiện hai xác suất trên đây qua **Biểu đồ 5** dưới đây:

par(mfrow=c(1,2))

# plot for CaD and MI

mean=0.197; sd=sqrt(0.01); lb=mean-1.96\*sd; ub=mean+1.96\*sd

crit=log(1.15)  
x = seq(-4, 4, length=10000)\*sd + mean  
hx = dnorm(x, mean, sd)  
plot(x, hx, type="n", xlab="LogRR", ylab="Density")  
i = x > critlines(x, hx)  
polygon(c(crit, x[i], ub), c(0,hx[i],0), col="red")

# plot for SR and vert fx

mean=-0.615; sd=sqrt(0.029); lb=mean-1.96\*sd; ub=mean+1.96\*sd

crit=log(0.85)  
x = seq(-4, 4, length=10000)\*sd + mean  
hx = dnorm(x, mean, sd)  
plot(x, hx, type="n", xlab="LogRR", ylab="Density")  
i = x < crit  
lines(x, hx)  
polygon(c(crit, x[i], crit), c(0, hx[i],0), col="red")

|  |
| --- |
|  |
| **Biểu đồ 5**. **Phân bố logRR cho nghiên cứu 1 (trái, CaD và nhồi máu cơ tim) và nghiên cứu 2 (bên phải, strontium ranelate và gãy xương đốt sống. Diện tích tô đậm là xác suất có ý nghĩa lâm sàng (tức xác suất RR > 1.15 hay logRR > 0.14 cho nghiên cứu 1, và RR < 0.85 hay logRR < -0.16 cho nghiên cứu 2).** |

Xin nhắc lại, những kết quả trên là tính trên đơn vị logarit. Để dễ hiểu hơn, chúng ta cần phải hoán chuyển sang đơn vị RR bằng cách lấy hàm số mũ của LogRR và khoảng tin cậy 95%.

Với nghiên cứu 1, LogRR = 0.197, phương sai v = 0.01, nên độ lệch chuẩn là

*.* Từ đó, khoảng tin cậy 95% của LogRR là 0.197 ± 1.96×0.10 = 0.001 đến 0.393. Nói cách khác, RR = *e*0.197 = 1.22, và khoảng tin cậy 95% là *e*0.001 = 1.0 đến *e*0.393 = 1.48. Kết quả hoán chuyển được trình bày trong bảng số liệu sau đây:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nghiên cứu** | ***m*** | ***s*** | **RR** | **Khoảng tin cậy 95%** |
| 1. CaD và placebo | 0.197 | 0.10 | 1.22 | 1.00 đến 1.48 |
| 2. SR và placebo | -0.615 | 0.17 | 0.54 | 0.39 đến 0.75 |

Những kết quả trên là bằng chứng để chúng ta có thể phát biểu rằng tỉ số nguy cơ nhồi máu cơ tim liên quan đến CaD là 1.22, và xác suất 95% của tỉ số nguy cơ là từ 1.0 đến 1.48. Tương tự, chúng ta cũng có thể kết luận rằng tỉ số nguy cơ gãy xương đốt sống liên quan đến strontium ranelate là 0.54 và xác suất 95% là tỉ số này sẽ dao động trong khoảng 0.39 đến 0.75. Tuy nhiên, chỉ có ảnh hưởng của strontium ranelate đến nguy cơ gãy xương đốt sống là có ý nghĩa lâm sàng, còn ảnh hưởng của CaD đến nguy cơ nhồi máu cơ tim thì vẫn còn bất định, chưa thể kết luận một cách khẳng định như nhóm tác giả viết.

Xem xét kĩ kết quả phân tích trên, chúng ta có thể thấy rằng thông tin tiền định đóng vai trò quan trọng. Đó cũng là một khía cạnh của phương pháp Bayes bị phê bình khá nhiều. Những phê phán có thể tóm lược trong hai điểm chính: thông tin tiền định đến từ đâu, và thông tin tiền định có thể không khách quan. Cả hai phê phán đều hợp lí, nhưng cũng … không hợp lí. Hợp lí là vì việc xác định thông tin tiền định rất khó. Khó hơn là làm sao để định lượng khả năng của một giả thuyết. Tuy nhiên không hợp lí là vì trong thực tế, chúng ta có thể có khá nhiều thông tin trước khi thực hiện một nghiên cứu lâm sàng, và do đó, không thể nói rằng không có thông tin. Vả lại, nếu không có thông tin về khả năng của một giả thuyết, chúng ta có thể khởi đầu bằng xác suất 50/50, tức hoàn toàn khách quan. Thực ra, nếu một nghiên cứu lâm sàng (như đánh giá hiệu quả thuốc) mà khả năng thuốc có hiệu quả hơn 50% là không có lí do gì để có nhóm chứng! Do đó, tất cả các nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên phải bắt đầu bằng xác suất tiền định là 50%, và đó cũng chính là một thông tin cho phân tích Bayes. Chính vì thế mà có người cho rằng không có lí do gì dữ liệu nghiên cứu lâm sàng không sử dụng phương pháp phân tích Bayes.

Phân tích Bayes đòi hỏi tính toán phức tạp hơn phương pháp phân tích theo trường phái tần số. Có nhiều vấn đề quá phức tạp không/chưa ai có thể giải được! Tuy nhiên, một điều rất may mắn là với sự phát triển của máy tính và thuật toán MCMC (Markov Chain Monte Carlo), hầu như bất cứ vấn đề nào cũng có thể giải đáp được (mà toán học không giải được). Do đó, phương pháp Bayes càng ngày càng được ứng dụng trong nghiên cứu lâm sàng với nhiều thành công ngoạn mục. Người ta tiên đoán rằng phương pháp Bayes sẽ “thống trị” khoa học trong thế kỉ 21, và phương pháp tần số sẽ dần dần lùi vào hậu trường do những khiếm khuyết cơ bản của nó. Kinh nghiệm của cá nhân chúng tôi cho thấy phương pháp Bayes giải quyết được nhiều vấn đề nghiên cứu và cung cấp những câu trả lời mà trước đây còn tranh cãi [4-6], nhất là vấn đề cá nhân hóa trong tiên lượng y khoa [7].

Tóm lại, suy luận khoa học theo phương pháp Bayes là một suy luận dựa vào logic thông thường, mà bất cứ bác sĩ lâm sàng nào hay thậm chí người ngoài khoa học nào cũng nắm được. Đó là một cách tích lũy kiến thức. Những gì chúng ta đã biết (thông tin tiền định) cộng với những gì chúng ta thu thập được (dữ liệu thực tế) giúp cho chúng ta củng cố kiến thức tốt hơn (thông tin hậu định). Trong nghiên cứu lâm sàng, chúng ta muốn có câu trả lời cho 2 câu hỏi: (a) với những dữ liệu quan sát được, xác suất có ảnh hưởng thật là bao nhiêu, và (b) xác suất ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng là bao nhiêu. Chỉ có phương pháp Bayes trả lời được hai câu hỏi này. Phương pháp phân tích theo tần số (frequentist) như trị số *P* không thể cung cấp câu trả lời cho hai câu hỏi trên. Chính vì thế mà suy luận theo phương pháp Bayes ngày càng được ứng dụng trong tất cả các lĩnh vực khoa học và công nghệ.

**Tài liệu tham khảo và chú thích**

[1] Bayes, Thomas; Price, Mr. (1763). An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 53 (0): 370–418. Có thể xem bản gốc của bài báo quan trọng này tại địa chỉ:

http://www.stat.rice.edu/~blairc/seminar/Files/danTalk.pdf

[2] Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.

[3] Meunier PJ, et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.

[4] Nguyen TV. Interpretation of Randomized Controlled Trials of Fracture Prevention. *IBMS BoneKEy,* August 1, 2009; 6(8): 279 - 294.

[5] Nguyen ND, Wang CY, Eisman JA, Nguyen TV. On the association between statin and fracture: a Bayesian consideration. *Bone* 2007 Apr;40(4):813-20.

[6] Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of biophosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2006;21(2):340-9.

[7] Nguyen TV. Individualization of osteoporosis risk. *Osteoporos Int* 2007 Sep;18(9):1153-6.