

CHƯƠNG 7

CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ HỌC PHÂN TÍCH

Mục đích chung của dịch tễ học là nhằm xác định yếu tố nguy cơ có liên quan đến bệnh để từ đó đưa ra cách phòng bệnh thích hợp. Do đó, phải thiết lập hay bố trí một quan sát hay một thí nghiệm thật tốt để kết quả sẽ giúp chúng ta trả lời câu hỏi trên. Như vậy, chương này sẽ giới thiệu về một phương pháp và các dạng nghiên cứu dịch tễ thường được sử dụng.

1. Phân loại các nghiên cứu

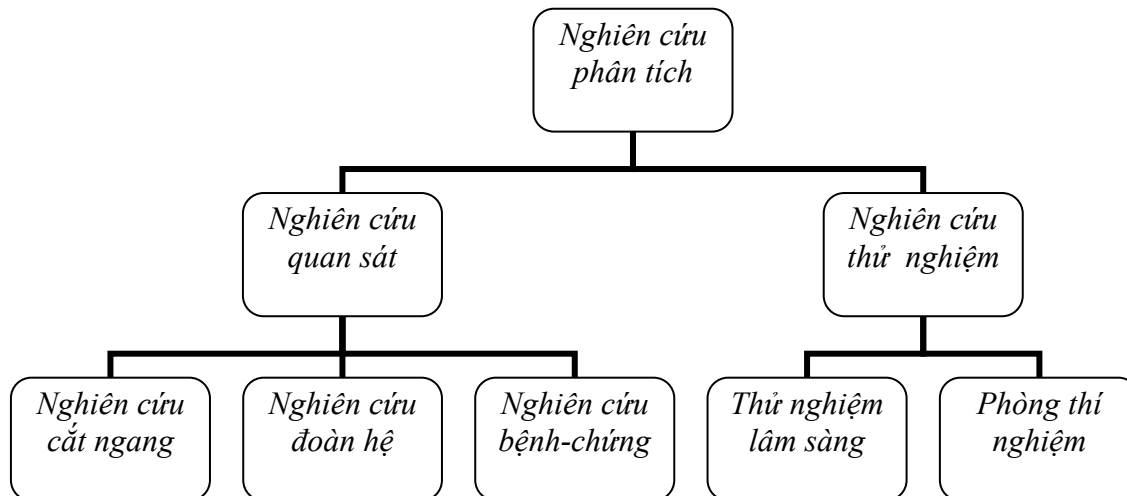
Trong nghiên cứu dịch tễ học, người ta chia 2 loại là nghiên cứu mô tả và nghiên cứu phân tích. Nghiên cứu mô tả cho thấy tình trạng bệnh, sức khỏe của một quần thể khảo sát. Trong nghiên cứu này, không so sánh giữa các nhóm (thí dụ nhóm có sử dụng thuốc với nhóm không sử dụng thuốc) và kết quả không nêu được kết luận về mối quan hệ giữa các yếu tố với bệnh. Nghiên cứu mô tả bao gồm: báo cáo ca bệnh, báo cáo loạt ca bệnh, tình hình dịch bệnh, điều tra chung (survey).

Bên cạnh đó nghiên cứu phân tích là nghiên cứu mà trong đó phải bố trí thí nghiệm và tiến hành so sánh giữa các nhóm thí nghiệm. Phép so sánh này cho phép nhà nghiên cứu kết luận về mối liên quan giữa các yếu tố khảo sát với sự xuất hiện bệnh. Nghiên cứu phân tích được chia thành 2 nhóm là nghiên cứu thử nghiệm (trial) và nghiên cứu quan sát (observational).

Nghiên cứu thử nghiệm là nghiên cứu mà trong đó người nghiên cứu kiểm soát việc chọn thú và đưa vào từng nhóm cụ thể, ví dụ nhóm có cho uống thuốc, và nhóm không sử dụng thuốc, nhóm tiêm phòng vắc-xin và nhóm không tiêm phòng. Trái lại, trong nghiên cứu quan sát, người nghiên cứu sẽ không tác động vào việc quyết định con thú thuộc nhóm tính chất nào. Những tính chất đó được quy định khách quan theo tự nhiên. Ví dụ quan sát mối quan hệ giữa tình trạng gầy, béo của bò đến bệnh ketosis thì tình trạng này do chính bản thân tự nhiên của con thú quyết định.

Việc chọn lựa một trong hai loại nghiên cứu còn tùy thuộc rất nhiều về bản thân nghiên cứu và điều kiện thực tế. Mỗi loại nghiên cứu đều có giá trị cụ thể. Tuy nhiên các thử nghiệm thường được ưu tiên sử dụng nếu các yếu tố khác ảnh hưởng đến nghiên cứu có thể dễ dàng kiểm soát chẳng hạn như việc sử dụng vắc-xin hay bố trí thí nghiệm hiệu quả của một loại thuốc nào đó. Một điều tiện lợi của các thử nghiệm là khả năng không chế các yếu tố nhiễu (confounder). Còn những nghiên cứu quan sát thường thích hợp khi các yếu tố nguy cơ quan tâm trong nghiên cứu khá phức tạp và rất khó kiểm soát, hoặc vì lý do thực tiễn, đạo đức, kinh tế... Các nghiên cứu quan sát có lợi điểm là sự đa

dạng về các yếu tố khảo sát và những giả thiết cần được chứng minh, bên cạnh đó các đơn vị thí nghiệm có thể được coi như đã được định sẵn thuộc nhóm có hay không có tiếp xúc với yếu tố nguy cơ. Đặc biệt các nghiên cứu khảo sát này rất thích hợp cho các nghiên cứu dịch tễ học trên người khi mà việc xác định yếu tố nguy cơ và tình trạng bệnh không thể được bố trí theo chủ quan của người nghiên cứu.



Sơ đồ 10.1 Các nghiên cứu dịch tễ

Nghiên cứu thử nghiệm có thể được phân loại chung thành 2 dạng là thử nghiệm phòng thí nghiệm (laboratory study) và thử nghiệm lâm sàng (clinical trial). Những nghiên cứu thử nghiệm trong phòng thí nghiệm dĩ nhiên được tiến hành trong môi trường mô hình và được kiểm soát nghiêm khắc các yếu tố khác. Thuận lợi của các nghiên cứu này chính là khống chế các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả thí nghiệm chẳng hạn sử dụng những thú không mang trùng, kiểm soát điều kiện môi trường tối hảo... Những bằng chứng thu được từ các thử nghiệm này có giá trị rất tốt trong việc xác định mối liên quan của các yếu tố đến bệnh. Tuy nhiên những thử nghiệm này về bản chất sinh học thì có giá trị nhưng khi đưa vào thực tiễn có khi không hoàn toàn như vậy. Trong phần này, sẽ không đề cập đến các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm mà chỉ quan tâm đến các thử nghiệm lâm sàng, một loại thử nghiệm được thực hiện trong điều kiện “thật” và cũng có sự kiểm soát nhất định các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Chi tiết của các thử nghiệm này sẽ được trình bày ở phần sau.

Nghiên cứu phân tích - quan sát bao gồm nghiên cứu cắt ngang (cross-sectional study), nghiên cứu đoàn hệ (cohort study), nghiên cứu bệnh-chứng (case-control study). Nghiên cứu phân tích - quan sát thích hợp khi những đơn vị thí nghiệm đã tiếp xúc với yếu tố nguy cơ rồi và có thể đưa vào nghiên cứu. Do đó, bản thân thú sẽ thuộc nhóm có hay không có yếu tố khảo sát rồi, người nghiên cứu chỉ cần quan sát về việc xuất hiện bệnh trong các nhóm này.

Bảng 10.1 So sánh các dạng nghiên cứu được trình bày trong bảng dưới đây

Loại nghiên cứu	Mức độ khó	Mức độ kiểm soát của người nghiên cứu	Độ mạnh của kết luận về mối liên quan	Mức độ liên hệ với thực tiễn
Mô tả				
Báo cáo ca bệnh	rất dễ	rất thấp	Không	thấp đến cao
Báo cáo loạt ca bệnh	dễ	rất thấp	Không	thấp đến cao
Điều tra	vừa	vừa	Không	cao
Thử nghiệm				
Phòng thí nghiệm	vừa	rất cao	rất cao	thấp
Lâm sàng	vừa	cao	rất cao	cao
Quan sát				
Cắt ngang	vừa	thấp	thấp	vừa
Đoàn hệ	khó	cao	cao	cao
Bệnh-chứng	vừa	vừa	vừa	cao

Như được đề cập ở trên thì các nghiên cứu mô tả dịch tễ được thiết kế mà không có mục đích so sánh và đánh giá các mối quan hệ giữa một yếu tố quan tâm và bệnh. Tuy nhiên, các nghiên cứu mô tả đôi khi thu thập số liệu và thực hiện một số kiểm định giả thiết cơ bản. Những dạng nghiên cứu này cũng có thể được xem là một dạng phân tích. Có 3 loại nghiên cứu mô tả: báo cáo ca bệnh (case report); nghiên cứu loạt ca bệnh (case series) và điều tra (survey).

Báo cáo ca bệnh thường được dùng để mô tả một tình trạng hoặc bệnh hiếm gặp. Việc nghiên cứu này có thể chỉ dựa trên một ít ca bệnh đặc biệt, do đó nội dung của báo cáo có thể mô tả chi tiết nhiều vấn đề liên quan đến ca bệnh nhưng không thực hiện một phương pháp thống kê nào. Trong một số báo cáo ca bệnh, một số tác giả đôi khi cũng rút ra kết luận về sự liên quan giữa yếu tố nguy cơ và bệnh, tuy nhiên đây cũng chỉ là dự đoán, không có số liệu điều tra để chứng minh. Những mô tả này có thể sẽ là những thông tin cần thiết cho những nghiên cứu phân tích về sau.

Nghiên cứu loạt ca bệnh mô tả những đặc điểm chung của một loại bệnh nào đó. Đôi khi dùng để mô tả những ca bệnh điển hình trong quần thể. Những mô tả này có vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán bệnh lâm sàng cũng như là tiền đề cho những mối quan tâm trong dịch tễ học phân tích.

Nghiên cứu điều tra được thực hiện với sự đánh giá chính xác về tần số xuất hiện bệnh trong quần thể và những phân bố khác liên quan đến bệnh trong quần thể. Khi thực hiện điều tra này, cần lưu ý 2 vấn đề, đó là lấy mẫu và cách thức điều tra. Điều này có nghĩa là chọn cá thể nào để lấy mẫu, cách chọn sao cho mang tính đại diện cho quần thể; đồng thời tiến hành điều tra như thế nào sau khi đã chọn được cá thể (chỉ tiêu, đo lường...). Nếu một nghiên cứu điều tra được thực hiện để khảo sát tần suất của một bệnh nào đó đồng thời khảo sát cả yếu tố liên quan đến bệnh trên cùng cá thể thì có thể nói điều tra này đã trở thành một dạng của dịch tễ học phân tích, và nghiên cứu này có tên là nghiên cứu cắt ngang (cross-sectional study).

2. Nghiên cứu phân tích – quan sát

Những nghiên cứu quan sát phân tích (analytic observational study) như đã định nghĩa là thông qua những quan sát thu thập số liệu thực tế (không phải trong phòng thí nghiệm hay mô hình) để khảo sát những nhóm khác nhau và đưa ra kết luận về mối quan hệ (so sánh thống kê).

2.1 *Tiên cứu và hồi cứu*

Dựa vào thời gian thu thập số liệu mà người ta chia các nhóm nghiên cứu phân tích thành 2 loại là tiên cứu (prospective) và hồi cứu (retrospective). Trong các nghiên cứu tiên cứu, những đặc tính khảo sát, hay những yếu tố được cho là yếu tố nguy cơ xảy ra trong thời gian khảo sát và người nghiên cứu sẽ phải chờ để nhận được những kết quả, hoặc sự xuất hiện bệnh trong thời gian kế tiếp (tương lai). Ngược lại, đối với nghiên cứu hồi cứu, cả yếu tố nguy cơ và sự xuất hiện bệnh đều đã xảy ra. Người nghiên cứu chỉ việc thu thập những số liệu sẵn có để phân tích. Đây cũng chính là điểm mạnh của cách nghiên cứu hồi cứu, tuy nhiên do sử dụng số liệu có sẵn nên độ chính xác và khả năng thay đổi của các chỉ tiêu, cũng như yếu tố quan tâm là vấn đề hạn chế. Một lần nữa cho thấy việc lựa chọn kiểu nghiên cứu nào thích hợp cho điều kiện thực tế rất quan trọng.

- Những lệch lạc trong phương pháp hồi cứu

Ba nguồn gây nên lệch lạc trong hồi cứu. Đó là chọn lựa nhóm thú theo dõi, đo lường mức độ tiếp xúc với tác nhân gây bệnh và mối quan hệ về thời gian (giữa nguyên nhân và hậu quả) được ước đoán.

(1) *Lệch lạc trong việc chọn nhóm thú theo dõi*

Hồi cứu được bố trí để xem xét sự khác biệt ý nghĩa giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng khi chúng đã tiếp xúc với yếu tố gây nguy cơ. Vì thế cần phải chọn lựa thú ở cả hai nhóm đều có cùng cơ hội tiếp xúc với yếu tố gây nguy cơ. Điều này giúp cho ta phát hiện được yếu tố nào có liên quan ý nghĩa với bệnh xảy ra. Lệch lạc trong chọn lựa nhóm thú có thể giảm bằng cách: (1) bắt cặp thú bệnh với thú không bệnh dựa trên những yếu tố đã được biết là có quan hệ đến bệnh, và (2) chọn nhiều nhóm thú đối chứng hơn (thường được chọn ở các vị trí địa lý khác nhau).

(2) *Lệch lạc trong đo lường mức độ tiếp xúc với yếu tố gây nguy cơ*

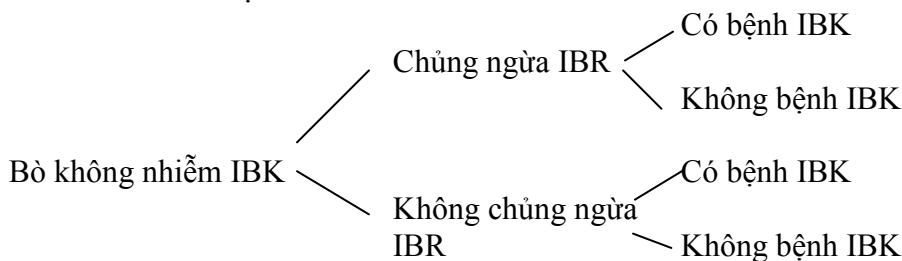
Lệch lạc trong đo lường có thể xảy ra vì sự hiện diện của kết quả ảnh hưởng đến việc thu thập lại (hoặc đo lường lại) yếu tố gây nguy cơ. Lệch lạc này có thể giảm bằng cách: (1) sử dụng các nguồn khác để thu thập cùng một loại thông tin, (2) giữ kín mục đích cơ bản của nghiên cứu khi phỏng vấn.

(3) Mối quan hệ về thời gian được ước đoán

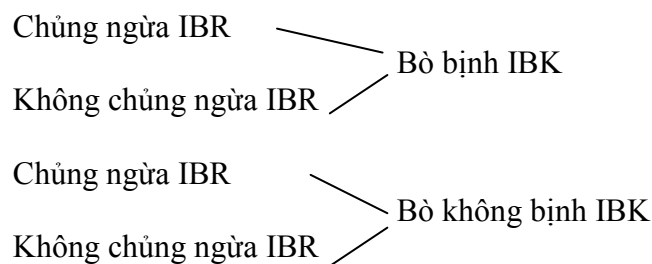
Phương pháp hồi cứu thường được theo dõi trong một thời gian, nhưng mẫu lại được lấy ở thời điểm nhất định. Do đó khó có thể chứng minh mối quan hệ về thời gian giữa yếu tố gây nguy cơ và hệ quả.

Ví dụ về tiên cứu và hồi cứu trong việc đánh giá ảnh hưởng của vắc-xin ngừa bệnh viêm thanh khí quản truyền nhiễm ở bò (infectious bovine rhinotracheitis, IBR) lên sự bộc phát bệnh viêm sừng kết mạc truyền nhiễm của bò (infectious bovine keratoconjunctivitis, IBK).

Phương pháp tiên cứu: nghiên cứu được thực hiện ở các trại và phải theo dõi cho đến khi đủ số ca bệnh IBK.



Phương pháp hồi cứu: nhà nghiên cứu phải tìm những bò có bệnh IBK. Ca bệnh có thể tìm trong bệnh án ở bệnh xá. Bởi vì chỉ có những ca bệnh trầm trọng mới được lưu ý, do đó có thể không có những ca bệnh nhẹ hay những ca tự lành bệnh. Một nhóm thú đối chứng cũng phải được chọn lựa sao cho đạt tiêu chuẩn là không có bệnh IBK trước đó; ngoài ra chúng cũng phải tương ứng với nhóm đối chứng về giống, giới tính, tuổi, cách quản lý, quy trình đã chủng ngừa. Trái ngược với tiên cứu, phương pháp hồi cứu xác định mối nguy cơ của việc chủng ngừa IBR lên IBK bằng cách dựa vào trí nhớ hay bệnh án trong quá khứ; điều này có thể làm sai lệch kết quả.



Bên cạnh đó, một dạng nghiên cứu phân tích mà trong đó thú nghiên cứu được chọn để xác định cùng một lúc tỷ lệ bệnh và tần số của các yếu tố nguy cơ trong nhóm thú đó. Dạng nghiên cứu này được gọi là nghiên cứu cắt ngang. Không giống như tiên cứu và hồi cứu, nghiên cứu này còn được xem như là “vô hướng”.

2.2 Nghiên cứu đoàn hệ và nghiên cứu bệnh-chứng

Dựa theo cách bố trí khảo sát là bắt đầu với yếu tố nguy cơ hay là bệnh, đồng thời căn cứ vào cách chọn thú khảo sát mà người ta chia nghiên cứu phân tích thành hai loại khác đó là nghiên cứu đoàn hệ và nghiên cứu bệnh-chứng.

Nghiên cứu đoàn hệ (cohort study), đôi khi gọi là nghiên cứu thuần tập; trong đó người ta xác định nhóm thú, quần thể thú để đưa vào khảo sát. Trong quần thể đó, người ta điều tra tần số suất hiện các yếu tố nguy cơ và sau đó xác định sự xuất hiện bệnh theo thời gian. Danh từ đoàn hệ ở đây ám chỉ nhóm thú đưa vào khảo sát không phải là ngẫu nhiên bất cứ đâu, mà chúng phải cùng một quần thể xác định rõ và nghiên cứu bắt đầu với việc khảo sát sự tiếp xúc (exposure) với những yếu tố nguy cơ, do đó đôi khi người ta đồng nhất nghiên cứu này với tiên cứu. Tuy nhiên nếu việc ghi nhận, sổ sách ghi chép đầy đủ thì cũng có thể liên hệ với quá khứ để xác định sự xuất hiện bệnh, trong trường hợp này nghiên cứu đoàn hệ được thực hiện ở dạng hồi cứu.

Trong khi đó, nghiên cứu bệnh-chứng là nghiên cứu mà người ta chọn những con thú có bệnh để khảo sát đồng thời với những con thú không bệnh tương ứng. Sau đó việc khảo sát được thực hiện để xác định tần số có tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ quan tâm trong nhóm thú đó và tính toán mối quan hệ. Chính vì vậy, nghiên cứu bệnh-chứng đôi khi được xem như một dạng của nghiên cứu hồi cứu.

Chi tiết về 2 loại nghiên cứu này sẽ được đề cập kỹ ở chương sau.

2.3 Nghiên cứu cắt ngang

Do việc thực hiện nghiên cứu cắt ngang khá đơn giản hơn so với các nghiên cứu phân tích khác nên nhiều nhà nghiên cứu chọn phương pháp này. Chúng có một số vấn đề sau:

Nghiên cứu được bố trí trong một khoảng thời gian nhất định do đó các tỷ lệ thu được chỉ có giá trị tức thời. Cụ thể là các bệnh quan sát được chỉ ở dạng tỷ lệ nhiễm (prevalence), đôi khi không thể chắc chắn được rằng bệnh có thể xảy ra trước khi con thú có tiếp xúc yếu tố nguy cơ. Chính vì vậy, đôi khi kết luận mối quan hệ không được mạnh.

Việc chọn thú để đưa vào khảo sát rất quan trọng, chúng có thể làm cho kết quả sai lệch hoàn toàn khi các yếu tố nhiễu không được kiểm soát. Do đó khi bố trí khảo sát này, phương pháp lấy mẫu cần được chọn thích hợp. Ngoài ra, một số bệnh hiếm gặp sẽ làm cho các nghiên cứu cắt ngang cần số lượng mẫu nghiên cứu khá lớn.

Ví dụ về nghiên cứu cắt ngang: để xác định mối liên quan giữa việc sử dụng thức ăn viên tổng hợp loại X với tình trạng sỏi bàng quang, người ta khảo sát 300 con chó. Sử dụng phương pháp siêu âm để kiểm tra sự hiện diện của sỏi, đồng thời điều tra xem thức ăn của chó có phải là thức ăn viên tổng hợp loại X không. Do việc thu thập số liệu về yếu tố nguy cơ (ăn thức ăn viên) và bệnh (sỏi bàng quang) được thực hiện đồng thời, nên đây có thể được xem như là một dạng của nghiên cứu cắt ngang. Kết quả khảo sát ghi nhận như sau:

Bảng 10.2 Bảng 2x2 liên quan giữa việc ăn thức ăn viên và sỏi bàng quang trên chó

		Yếu tố khảo sát		
		Ăn thức ăn tổng hợp X (E+)	Không có ăn (E-)	Tổng
Kết quả	Bệnh	30	26	56
	Không bệnh	64	408	472
	Tổng	94	434	528

Bảng kết quả từ phần mềm WinEpiscopes cho thấy giá trị OR từ 4,087 đến 13,240 nghĩa là có sự liên quan giữa việc ăn thức ăn tổng hợp với bệnh sỏi bàng quang. Mặc dù kết quả cho thấy mức độ liên quan chặt nhưng đây là nghiên cứu cắt ngang nên người ta sẽ đặt vấn đề đến sự chính xác của nghiên cứu, liệu là con thú bị sỏi trước khi chuyển sang ăn thức ăn tổng hợp, hoặc là còn nhiều yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến sỏi bàng quang.

Các vấn đề ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu của nghiên cứu cắt ngang cũng tương tự như nghiên cứu đoàn hệ, do đó có thể tham khảo thêm ở phần nghiên cứu đoàn hệ được trình bày ở chương sau.

Hình 10.1 Episcopes phân tích quan giữa việc ăn thức ăn viên và sỏi bàng quang trên chó

2.4 Chọn lựa các nghiên cứu thích hợp

Mỗi loại bố trí nghiên cứu khảo sát dịch tễ học phân tích có đặc điểm riêng trong việc làm sáng tỏ nguyên nhân gây bệnh. Sự lựa chọn loại bố trí nghiên cứu tùy thuộc vào các yếu tố liên quan đến tình trạng bệnh, tỷ lệ bệnh, khoảng thời gian từ khi tiếp xúc với mầm bệnh cho đến khi phát bệnh, và tính chất của yếu tố nguy cơ.

Thông thường, khi thông tin về nguyên nhân gây bệnh chưa được nhiều thì nên sử dụng phương pháp hồi cứu để tìm sự liên quan có ý nghĩa thống kê. Khi một yếu tố được chứng minh là quan trọng trong một hoặc hai đợt hồi cứu, nên tiến hành tiên cứu để khẳng định nguyên nhân.

Tỷ lệ mắc bệnh là yếu tố quan trọng đến quyết định chọn lựa loại bố trí nghiên cứu. Ở những bệnh hiếm gặp, RR gần bằng OR, và cần một số lượng lớn thử khảo sát để có những ca bệnh, do đó người ta thường dùng phương pháp hồi cứu hoặc nghiên cứu bệnh-chứng.

Khoảng thời gian từ khi tiếp xúc với yếu tố nguy cơ cho đến khi mắc bệnh càng ngắn thì các nghiên cứu tiên cứu hay nghiên cứu đoàn hệ càng dễ được áp dụng. Ngược lại, khi nghiên cứu về bệnh ung thư, phương pháp hồi cứu nên được áp dụng vì thời gian phát bệnh khá lâu, có thể nhiều năm.

Một yếu tố khác cần lưu ý khi chọn lựa loại bố trí nghiên cứu, đó là những thông tin có sẵn về yếu tố nghi ngờ. Nếu thông tin hoặc số liệu có tính khách quan và đã có sẵn thì phương pháp hồi cứu tỏ ra thích hợp hơn.

Dù chọn lựa loại phương pháp nào, cần lưu ý nhóm thử bệnh và nhóm đối chứng phải tương đồng để loại bỏ các yếu tố gây nhiễu như giống và tuổi. Những yếu tố gây nhiễu này sẽ được đề cập ở chương sau.

Bảng 10.3 Thuận lợi và hạn chế của 3 phương pháp nghiên cứu dịch tễ học.

Phương pháp	Thuận lợi	Hạn chế
* Nghiên cứu cắt ngang	- Thực hiện tương đối nhanh - Ít tốn kinh phí, sử dụng ít động vật nghiên cứu - Có thể dùng các sự kiện đã có sẵn	- Với các bệnh hiếm đòi hỏi số lượng lớn - Không đánh giá tỷ lệ phát bệnh của nhóm tiếp xúc và nhóm không tiếp xúc - Kết quả có độ tin cậy không cao
* Nghiên cứu bệnh-chứng	- Dễ thực hiện đối với các bệnh hiếm - Có kết quả tương đối nhanh, kinh phí ít, ít sử dụng động vật khảo sát - Có thể sử dụng các số liệu có sẵn - Có thể nghiên cứu nhiều yếu tố - Thời gian nghiên cứu ngắn	- Không đánh giá được tỷ lệ bệnh của quần thể - Dễ có những sai lệch về thông tin ghi chép, thông tin không thể kiểm chứng được - Khó chọn nhóm đối chứng - Không đánh giá được tỷ lệ phát bệnh giữa nhóm tiếp xúc và nhóm không tiếp xúc
* Nghiên cứu đoàn hệ	- Có thể tính được tỷ lệ phát bệnh chính xác và nguy cơ tương	- Khó thực hiện với các bệnh hiếm vì cần lượng thử nhiều để

đối

- Có thể nghiên cứu ảnh hưởng của nhiều yếu tố và thông tin thu thập đầy đủ, chính xác và phản ánh được hiện trạng
 - Độ chính xác cao
 - Tránh được sai số
-

khảo sát

- Có thể rất tốn kém