

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
KHOA Y DƯỢC

Chủ biên: GS.TS. Trương Việt Dũng

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

HÀ NỘI, 2013

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

Sách dùng cho đối tượng sinh viên đại học y

Chủ biên : GS.TS. Trương Việt Dũng

Các giảng viên tham gia biên soạn:

TS. Trịnh Hoàng Hà

TS. Dương Thị Ly Hương

MỤC LỤC

Bài 1. ĐẠI CƯƠNG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRONG Y HỌC	1
1. Khái niệm và ý nghĩa của nghiên cứu khoa học nói chung	1
2. Nghiên cứu khoa học trong y học	2
3. Đề cương nghiên cứu khoa học và các bước xây dựng đề cương	5
4. Cấu trúc đề cương của một luận văn tốt nghiệp đại học y	7
5. Viết luận văn tốt nghiệp đại học y	8
6. Quản lý quá trình thực hiện một đề tài khoa học	9
Bài 2. CHỌN CHỦ ĐỀ VÀ MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	13
1. Chọn chủ đề nghiên cứu	13
2. Mục tiêu nghiên cứu	17
3. Một số dạng mục tiêu phổ biến cho đề tài nghiên cứu	20
4. Câu hỏi nghiên cứu (<i>research question</i>)	22
5. Câu hỏi nghiên cứu trong khung logic	26
6. Bài tập	32
Bài 3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	33
1. Chọn đối tượng nghiên cứu	33
2. Các thiết kế nghiên cứu cơ bản	40
3. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin cơ bản	46
4. Bộ câu hỏi và sử dụng bộ câu hỏi cho nghiên cứu định lượng	56
5. Bảng kiểm và sử dụng bảng kiểm	66
6. Bệnh án nghiên cứu hay phiếu ghi chép một trường hợp (CRF)	69
7. Một số khái niệm về nghiên cứu định tính	75
Bài 4. CHUẨN BỊ ĐỀ CƯƠNG VÀ VIẾT LUẬN VĂN TỐT NGHIỆP	79
1. Đề cương nghiên cứu khoa học và các bước xây dựng đề cương	79
2. Đề cương và cấu trúc của một luận văn tốt nghiệp đại học y	80
3. Viết luận văn tốt nghiệp đại học y	83
Bài 5. THỰC HÀNH LÂM SÀNG TỐT VÀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC CÓ ĐỐI TƯỢNG LÀ CON NGƯỜI	90
1. Giới thiệu	90
2. Những nguyên tắc cơ bản về thực hành lâm sàng tốt cần tuân thủ trong nghiên cứu y học có đối tượng là con người	93
3. Nguyên tắc tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu y sinh học	94

4. Các tuyên ngôn Quốc tế về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học có đối tượng nghiên cứu là con người.....	95
5. Những chuẩn mực cơ bản chung nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam	95
6. Tính tự nguyện của đối tượng nghiên cứu	98
7. Đối tượng nghiên cứu là trẻ em	100
8. Phụ nữ có thai và đang trong thời kỳ cho con bú	101
9. Đối tượng nghiên cứu là người thiếu năng trí tuệ và bệnh tâm thần	101
10. Đối tượng nghiên cứu mắc các bệnh hiểm nghèo hoặc trong tình huống khẩn cấp	102
11. Các nhóm đối tượng dễ bị tổn thương khác.....	102
12. Tự nguyện tham gia các nghiên cứu sức khỏe cộng đồng, y xã hội học.....	103
13. Khía cạnh đạo đức trong chọn các nhóm chứng trong nghiên cứu.....	104
14. Ưu đãi đặc biệt và quyền được chữa trị, đền bù cho đối tượng tham gia nghiên cứu.....	105
15. Đảm bảo tính riêng tư của đối tượng và tính bí mật thông tin trong nghiên cứu.....	106
16.Thủ tục đánh giá, xem xét phê duyệt đề cương nghiên cứu về khía cạnh đạo đức.....	107
17. Giám sát sự tuân thủ các quy định đảm bảo đạo đức trong quá trình nghiên cứu.....	108
Bài 6. MỘT SỐ PHÉP TÍNH THỐNG KÊ VÀ TRÌNH BÀY KẾT QUẢ.....	113
1. Một số phép tính thống kê mô tả.....	113
2. Một số phép tính thống kê phân tích	114
3. Phân tích sự khác nhau giữa hai hoặc nhiều nhóm	121
4. Phân tích sự tương quan giữa các biến số	121
5. Sử dụng phần mềm Epi-info trong một số phép tính thông thường.....	123
6. Các phép tính đo lường hiệu quả can thiệp	125
7. Trình bày số liệu cơ bản	125
Bài 7. MỘT SỐ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG	128
1. Nghiên cứu quan sát.....	128
2. Nghiên cứu can thiệp (thử nghiệm) lâm sàng.....	135
Bài 8. THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG.....	140
1. Đặt vấn đề.....	140
2. Một số khái niệm.....	141
3. Những lưu ý khi viết đề cương nghiên cứu thử lâm sàng.....	148
Bài 9. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU SỨC KHỎE CỘNG ĐỒNG	

VÀ CHÍNH SÁCH Y TẾ.....	156
1. Những lĩnh vực nghiên cứu	157
2. Yêu cầu đối với một đề tài nghiên cứu	160
3. Chuẩn bị nghiên cứu.....	160
4. Hướng dẫn viết luận văn tốt nghiệp cho đề tài thuộc lĩnh vực y tế cộng đồng và chính sách y tế.....	166
Bài 10. NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRONG LĨNH VỰC Y HỌC DỰ PHÒNG.....	171
1. Đặt vấn đề.....	171
2. Tiếp xúc và đo lường tiếp xúc	175
3. Hậu quả và đo lường hậu quả.....	179
4. Những thiết kế nghiên cứu dịch tễ học môi trường	182
5. Bài tập.....	190
Bài 11. NGHIÊN CỨU TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM	191
1. Đại cương về nghiên cứu trên động vật thực nghiệm	191
2. Các loại nghiên cứu trên động vật thực nghiệm	192
3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu trên động vật.....	193
4. Nguyên tắc thiết kế nghiên cứu trên động vật thực nghiệm.....	198
5. Xu hướng thế giới về nghiên cứu trên động vật thực nghiệm	205
TÀI LIỆU THAM KHẢO	207

Lời nói đầu

Đây là tài liệu giáo khoa môn học **phương pháp nghiên cứu khoa học** y học biên soạn cho đối tượng sinh viên các chuyên ngành y học nói chung, bao gồm y đa khoa, bác sỹ chuyên khoa, cử nhân y tế công cộng, cử nhân điều dưỡng, cử nhân xét nghiệm, cử nhân kỹ thuật y học và là tài liệu tham khảo để giảng dạy cho các chuyên ngành khác.

Xuất phát điểm của tài liệu từ nhu cầu thực tế, trước khi tốt nghiệp sinh viên cần thực hiện một nghiên cứu khoa học (đề tài luận văn tốt nghiệp), sau khi tốt nghiệp đại học y, các cán bộ y tế bên cạnh nhiệm vụ chuyên môn khám chữa bệnh, có nhiệm vụ nghiên cứu khoa học. Tài liệu này cung cấp các kiến thức cơ bản nhất về nghiên cứu khoa học, trước hết giúp cho giảng viên và sinh viên lựa chọn chủ đề nghiên cứu thích hợp với một luận văn tốt nghiệp hoặc chủ đề vừa tầm với một nhiệm vụ khoa học cấp cơ sở. Tài liệu cũng cung cấp kiến thức và một số kinh nghiệm khi viết mục tiêu nghiên cứu, chọn đối tượng và phương pháp nghiên cứu phù hợp với mục tiêu.

Khác với nhiều tài liệu về phương pháp nghiên cứu khoa học trước đây thường dừng ở khâu xây dựng đề cương, tài liệu này là tập hợp của nhiều tài liệu khác về phương pháp nghiên cứu về y học lâm sàng, y tế công cộng, y học dự phòng và nghiên cứu thực nghiệm để đưa ra các hướng dẫn trong quản lý quá trình thực hiện nghiên cứu, xử lý số liệu một cách đơn giản, viết báo cáo và chuẩn bị trình bày báo cáo.

Cho đến nay đã có không ít các tài liệu giáo khoa về phương pháp nghiên cứu khoa học hiện nay ở các trường đại học y dành cho đối tượng học viên sau đại học, chưa thấy xuất bản tài liệu giáo khoa dùng đào tạo môn phương pháp nghiên cứu khoa học cho đối tượng sinh viên đại học – môn học rất quan trọng nhằm đào tạo “bác sỹ - nhà nghiên cứu” của Đại học Quốc gia Hà Nội.

Tập thể giáo viên Khoa Y Dược Đại học Quốc gia Hà Nội đã dựa trên các tài liệu về phương pháp nghiên cứu khoa học y học của các tổ chức quốc tế, các giáo trình trong nước, các công trình nghiên cứu khoa học được xuất bản, kinh nghiệm nghiên cứu cũng như giảng dạy phương pháp nghiên cứu khoa học của mình và các đồng nghiệp để biên soạn tài liệu này.

Đây là tài liệu lần đầu được xuất bản, vì vậy sẽ không tránh khỏi những sai sót, tập thể tác giả rất mong nhận được ý kiến đóng góp của các đồng nghiệp, các nhà giáo, các nhà khoa học cho lần tái bản sau.

Thay mặt các tác giả
Chủ nhiệm Khoa Y Dược, ĐHQGHN

GS.TS. Trương Việt Dũng

Bài 1

ĐẠI CƯƠNG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRONG Y HỌC

Mục tiêu

1. Nêu được khái niệm của nghiên cứu khoa học và tầm quan trọng của nghiên cứu khoa học trong y học.
2. Nêu được cấu trúc cơ bản của đề cương, luận văn tốt nghiệp đại học y.

Nội dung

1. Khái niệm và ý nghĩa của nghiên cứu khoa học nói chung

- Khoa học là một hệ thống những tri thức về thế giới khách quan. Nó bao gồm các quy luật và sự vận động của thế giới vật chất, tự nhiên, xã hội và tư duy. Có hai hệ thống tri thức về thế giới: hệ thống tri thức thông thường và tri thức khoa học.

- Tri thức thông thường: là kinh nghiệm, những hiểu biết mà con người thu nhận được thông qua lao động và cảm nhận qua các giác quan về bản thân và thế giới vật chất, xã hội xung quanh. Tri thức thông thường không chỉ ra được bản chất, chưa nhận thức được quy luật của sự vật và hiện tượng nhưng lại được sử dụng, để trao đổi và truyền đạt cho nhau, nó được bổ sung và hoàn thiện dần, trở thành tri thức dân gian, được sử dụng trong cuộc sống và cũng là xuất phát điểm của tri thức khoa học. Ví dụ, nếu mô tả “nhân một vài trường hợp...” hay tổng kết điều trị để đưa ra tỷ lệ thành công và thất bại mà không phân tích để đưa ra nhận xét hay kết luận về nguyên nhân của thành công hay thất bại đó thì vẫn chỉ là đóng góp cho tri thức thông thường.

- Tri thức khoa học: là kết quả của hoạt động khoa học, kết quả của quá trình nhận thức thế giới khách quan có mục đích, có kế hoạch, có phương pháp với các công cụ nghiên cứu và do những người làm khoa học thực hiện. Kiến thức khoa học là sản phẩm trí tuệ của con người.

- Có khá nhiều khái niệm về nghiên cứu khoa học. Trong các thời kỳ phát triển của các ngành và chuyên ngành khoa học các khái niệm đó có khác nhau. Nhìn chung, nghiên cứu khoa học (NCKH) là hoạt động nhằm làm rõ sự vật, hiện tượng về bản chất, sự vận động và quy luật chi phối, kiểm soát hoặc cải tạo sự vật, hiện tượng đó thông qua **nghiên cứu quan sát (mô tả, phân tích)** để nhận thức, giải thích bản chất các quy luật của các sự vật và hiện tượng và **nghiên cứu can thiệp** làm thay đổi hay kiểm soát sự vật và hiện tượng.

- Nghiên cứu khoa học còn được phân thành 3 nhóm:

+ **Nghiên cứu cơ bản:** chủ yếu là các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, cũng có

mô tả, chứng minh và thực nghiệm trên các mô hình. Nghiên cứu có thể ở tầm phân tử, tế bào và có thể là các nghiên cứu sử dụng sinh vật thí nghiệm, các mô và cơ quan của người nhưng chưa phải trên cơ thể người. Các nghiên cứu này nhằm phát hiện bản chất và quy luật của sự vật hay hiện tượng sinh y học dựa trên các mô phỏng.

+ **Nghiên cứu ứng dụng:** vận dụng các quy luật được phát hiện qua nghiên cứu cơ bản để đi tìm các giải pháp và nguyên lý của giải pháp. Nghiên cứu ứng dụng thực hiện trên quy mô nhỏ.

+ **Nghiên cứu triển khai:** áp dụng các kết quả nghiên cứu ứng dụng trong thực tế phục vụ trực tiếp cho phòng bệnh, khám chữa bệnh và phục hồi chức năng. Nghiên cứu triển khai áp dụng trên quy mô công nghiệp và rộng rãi.

Ngày nay, với sự tiến bộ rất nhanh chóng của các ngành khoa học, sự giao thoa giữa các ngành, chuyên ngành trong một ngành, giữa khoa học tự nhiên với khoa học xã hội đã mang lại những thành quả rất to lớn, thậm chí khó lường, góp phần phục vụ đời sống con người. Sự giao thoa đó đã đi đến những tên gọi mới như *khoa học sự sống* và dần thay thế cho những tên gọi trước đây. Sự đóng khung giữa nghiên cứu cơ bản và nghiên cứu ứng dụng đã lui dần. Trong y học, y học dự phòng, y học lâm sàng, y học xã hội và y học cơ sở đã kết gắn với nhau một cách chặt chẽ và đối với các nghiên cứu sinh, đây là các cơ hội để tìm chọn cho mình những đề tài khoa học có tính mới và hứa hẹn sẽ có nhiều đóng góp mới cho việc nâng cao kiến thức, kỹ năng thực hành, hiệu quả làm việc của mình sau khi kết thúc khóa học ngoài việc nhận học vị thạc sỹ hay tiến sỹ y học.

2. Nghiên cứu khoa học trong y học

Trong y học, nghiên cứu khoa học ba cách tiếp cận chính với ý nghĩa khác nhau:

2.1. Nghiên cứu lâm sàng

Đây là phương pháp nghiên cứu kinh điển nhất. Người nghiên cứu áp dụng phương pháp cũ có cải tiến hay đưa ra phương pháp mới trong khám bệnh, chẩn đoán bệnh và chữa bệnh. Từ đây tìm ra phương pháp tốt hơn hay tốt nhất hoặc phát hiện những bất hợp lý, những sai lầm, những rủi ro trong chẩn đoán và điều trị để tiếp tục nghiên cứu sau đó. Thử nghiệm lâm sàng các thuốc mới, thiết bị y tế mới để đánh giá hiệu quả và đo lường mức độ an toàn là một dạng khá đặc biệt của nghiên cứu lâm sàng do đó được kiểm soát khá nghiêm ngặt theo các chuẩn mực của GCP. Tùy bệnh và mục tiêu, các nghiên cứu lâm sàng có thể tiến hành tại cơ sở y tế và cũng có thể trong cộng đồng.

2.2. Nghiên cứu thực nghiệm

Nhiều trường hợp người ta không thể nghiên cứu bệnh tật cũng như thử nghiệm lâm sàng thuốc mới hay thiết bị y tế mới trực tiếp trên con người vì các lý do khác nhau, người ta phải nghiên cứu trong phòng thí nghiệm: trên động vật thí nghiệm (*in vivo*) hoặc trong phòng thí nghiệm không sử dụng động vật mà các mô, nuôi cấy tế bào, sinh/bệnh phẩm - thường gọi là trong ống nghiệm (*in vitro*).

2.3. Nghiên cứu cộng đồng

Thường sử dụng phương pháp dịch tễ học và y xã hội học. Người nghiên cứu sử dụng các kiến thức y học, dịch tễ học, kinh tế và xã hội học để tìm hiểu tình hình sức khoẻ của một hay nhiều quần thể người, cộng đồng, địa phương, vào một hoặc những giai đoạn thời gian khác nhau, hay tìm các bằng chứng giải thích cho tình trạng đó hoặc/và thử nghiệm các giải pháp can thiệp nhằm cải thiện hay giải quyết vấn đề tồn tại của sức khoẻ cộng đồng.

Trên cơ sở ba cách tiếp cận trên, có thể có sự **kết hợp hai hoặc cả ba cách tiếp cận**, người ta tiến hành các đề tài nghiên cứu khoa học. Sự kết hợp các cách tiếp cận là rất cần thiết song không nhất thiết khi nào cũng cần kết hợp. Hiện nay, nhiều đề tài nghiên cứu lâm sàng thường kết hợp với nghiên cứu cộng đồng. Khi nghiên cứu cơ bản trong y dược học thường áp dụng nghiên cứu thực nghiệm. Khi thử nghiệm một thuốc mới, thiết bị y tế mới, thay đổi một phương pháp điều trị hay một kỹ thuật mổ mới trước khi áp dụng trên người phải qua giai đoạn thực nghiệm hay nghiên cứu ở giai đoạn tiền lâm sàng.

Mỗi loại nghiên cứu đều có các nguyên tắc hoặc nguyên lý cần tuân thủ:

Nghiên cứu lâm sàng: phải tuân thủ các nguyên tắc *THỰC HÀNH LÂM SÀNG TỐT* (good clinical practice - GCP).

Nghiên cứu thực nghiệm: thường theo các quy trình kỹ thuật riêng, tuân thủ nguyên tắc *THỰC HÀNH PHÒNG THÍ NGHIỆM TỐT* (good laboratory practice – GLP).

Nghiên cứu cộng đồng/dịch tễ học: tuân thủ các nguyên tắc, phương pháp dịch tễ học và có thể cả phương pháp kinh tế học hay xã hội học, nhân học.

Một nghiên cứu khoa học trong lĩnh vực y học phải nhằm tìm hiểu một sự vật hay hiện tượng sức khoẻ mà **trước đó chúng ta chưa biết hoặc biết không đầy đủ, hoặc đang thay đổi** theo cá thể, thời gian hoặc địa điểm, theo những hiện tượng bệnh lý khác song hành hay mới xuất hiện. Để tìm hiểu sự vật hay hiện tượng đó, mọi số liệu thu được, mọi thông tin có được và mọi bằng chứng tập hợp được phải **xuất phát từ các nền tảng khoa học, hệ thống, có tính lô gíc và khách quan**.

Tầm cỡ của nghiên cứu khoa học tùy thuộc vào mức độ có thể suy luận hay áp dụng rộng ra ngoài khuôn khổ các đối tượng đã nghiên cứu hoặc đặt nền móng cho một hướng nghiên cứu mới, một chùm đề tài khoa học khác.

Một đề tài nghiên cứu khoa học thường xuất phát từ những hiện tượng, những vấn đề sức khỏe của các cá thể người bệnh hay cả quần thể dân cư, từ những vấn đề gặp phải trong chẩn đoán, điều trị, sức khỏe môi trường và dịch bệnh mà ta chưa biết rõ bản chất hay nguyên nhân để đưa ra một giả thuyết. Không bao giờ tiến hành một nghiên cứu mà trước đó người ta đã biết đầy đủ rồi (loại nghiên cứu này thường gọi là nghiên cứu: “*nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy thế*” hay tiếng Anh gọi là “*me too*”).

Tuy nhiên, cũng khá đơn giản như việc làm hàng ngày của bác sỹ lâm sàng là khám và chữa bệnh, nếu tuân theo một quy trình chuẩn, có công cụ ghi nhận và được ghi chép lại một cách có hệ thống, xử lý thống kê để đưa ra kết luận về cách khám hay cách chữa bệnh của bác sỹ đó mang lại hiệu quả gì hay phát hiện sai sót gì, nguyên nhân của thành công và thất bại có nghĩa là ta đã tiến hành nghiên cứu khoa học.

Tương tự như trên, một nhà vi trùng học ghi chép các kết quả phân lập một loại vi khuẩn trong bệnh phẩm bằng một kỹ thuật chuẩn, đối chiếu với kết quả sử dụng test nhanh, tính độ nhạy và độ đặc hiệu của test đó để ra quyết định có thể sử dụng test nhanh được không và nếu sử dụng thì mức độ sai và sót là bao nhiêu có nghĩa là đã tiến hành nghiên cứu khoa học. Một nhà dịch tễ học mô tả đặc điểm của một vụ dịch hay phân tích tìm ra nguyên nhân hay yếu tố tác động làm dịch dễ phát sinh và đề xuất giải pháp can thiệp, đánh giá hiệu quả can thiệp....

Điểm khác với công việc hàng ngày là các kết quả làm việc được ***thu thập một cách có hệ thống, theo một quy trình chuẩn, được thống kê, phân tích để khái quát hoá*** thành kết luận có thể sử dụng cho họ và có thể cho người khác. ***Nếu các quan sát không nhiều, không theo quy trình chung thì không thể suy luận rộng được.***

Kinh nghiệm cá nhân qua thực hành chuyên môn nghề nghiệp hàng ngày không thể coi là nghiên cứu khoa học cho dù kinh nghiệm là rất quý - ***đây là tri thức thông thường***. Người thầy thuốc giỏi khi biết nghiên cứu khoa học sẽ nhanh có được kinh nghiệm hơn, cách nhìn nhận vấn đề khách quan hơn, hệ thống hơn, tay nghề chắc hơn và kinh nghiệm của họ được những đồng nghiệp sử dụng – đây là tri thức khoa học.

Ý nghĩa của nghiên cứu khoa học trong y học:

- Giúp hiểu biết ngày càng đầy đủ hơn các kiến thức đã có về y học của nhân loại.
- Phát hiện những quy luật về sức khỏe và bệnh tật mà trước đó chưa biết.

- Đề xuất các biện pháp hay kỹ thuật mới trong dự phòng, khám bệnh, chữa bệnh và phục hồi chức năng cho cá thể và cho cộng đồng.

- Góp phần tăng cường sức khỏe cho cá nhân và cộng đồng, cải thiện chất lượng sống.

- Góp phần tăng cường nguồn lực con người cho phát triển kinh tế và xã hội.

Với ý nghĩa chung trên đây, đối với người thầy thuốc, sẽ có thêm kinh nghiệm và hiểu biết về bản chất của các biện pháp chẩn đoán, chữa bệnh cũng như dự phòng bệnh tật. Nâng cao năng lực chuyên môn, tri thức khoa học bổ sung kiến thức một cách logic, có hệ thống cho tri thức thông thường dựa trên kinh nghiệm trước đó. Nhìn vào các công trình khoa học và những đóng góp cho khoa học y học qua hoạt động nghiên cứu của một thầy thuốc có thể đánh giá năng lực cũng như trình độ của thầy thuốc đó. Nhìn vào các hoạt động khoa học của một đơn vị có thể nhận xét được chất lượng hoạt động của đơn vị đó, nhất là đối với các trường đại học và các viện nghiên cứu, các bệnh viện lớn.

Người sinh viên đại học cần nắm vững các nguyên tắc của nghiên cứu khoa học (NCKH) để thực hiện đề tài, luận văn tốt nghiệp **dưới sự hướng dẫn của giáo viên**, hiểu được tại sao lại chọn nghiên cứu này và **làm quen với những công việc của một nghiên cứu viên** ở các cấp độ khác nhau.

3. Đề cương nghiên cứu khoa học và các bước xây dựng đề cương

Nghiên cứu khoa học xuất phát từ việc tìm và chọn đề tài nghiên cứu. Tìm và chọn đề tài nghiên cứu khoa học có tầm quan trọng đặc biệt, nếu khi chọn một đề tài không có cơ sở khoa học và không có cơ sở thực tiễn, không thật cấp thiết và hoặc chưa có kỹ thuật, không có đủ phương tiện, kinh phí, nhân lực và thời gian, không phù hợp với các quy tắc ứng xử xã hội, tập quán, văn hóa thì đề tài đó hoặc không khả thi, hoặc lãng phí do các kết quả không được ứng dụng hoặc cả hai. Chọn chủ đề nghiên cứu sẽ được đề cập trong các bài sau.

Sau khi chọn được đề tài (chủ đề nghiên cứu) cần viết đề cương nghiên cứu một cách rõ ràng theo đúng quy định. Đề cương viết đúng, viết đầy đủ và rõ ràng mới có thể thuyết phục hội đồng phê duyệt đề cương và khi thực hiện sẽ không gặp khó khăn, không phải điều chỉnh.

Quá trình viết đề cương NCKH hay đề tài luận văn là một giai đoạn quan trọng chuẩn bị nghiên cứu. Nó không thể chỉ biên soạn một lần mà là một quá trình làm việc của cả thầy và trò với sự tư vấn của các chuyên gia, các nhà nghiên cứu. Kinh nghiệm cho thấy đề cương không thể biên soạn và sửa đổi dưới 3 lần mới thực sự hoàn thiện.

Cho dù vậy, khi tiến hành nghiên cứu, nhiều tình huống mới phát sinh sẽ cần điều chỉnh tiếp. Sinh viên cần xin ý kiến giáo viên để chỉnh sửa cho khả thi, hiệu quả hơn và an toàn cho đối tượng.

Trước khi viết đề cương nghiên cứu, những câu hỏi sau đây thường đặt ra cho giáo viên hướng dẫn và sinh viên:

- Chúng ta sẽ nghiên cứu về lĩnh vực gì?
- Những vấn đề dự định nghiên cứu có thực sự cần thiết không? Nếu cần thì chúng ta đã được biết về vấn đề đó đến đâu?, những gì chưa biết? những gì sẽ được làm rõ trong nghiên cứu này? (từ các công trình khoa học đã tham khảo trước khi chuẩn bị đề cương nghiên cứu).
- Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đạt được điều gì (mô tra, làm rõ bản chất, chứng minh các mối quan hệ nguyên nhân – hậu quả hay hoạt động can thiệp có hiệu quả, an toàn không..)?
- Cách tiếp cận của nghiên cứu này là gì?
- Những câu hỏi nghiên cứu nào sẽ đặt ra cho nghiên cứu này?
- Những phương pháp, thiết kế nghiên cứu, kỹ thuật thu thập thông tin (định lượng, định tính) nào sẽ sử dụng cho từng mục tiêu nghiên cứu, và các câu hỏi nghiên cứu?
- Địa điểm và đối tượng nghiên cứu ở đâu và là những ai? Bao nhiêu?, được chọn như thế nào? Các vấn đề đạo đức được cân nhắc để bảo vệ đối tượng là gì?
- Những thông tin nào sẽ được thu thập trên từng địa điểm, trên đối tượng nghiên cứu ở đó?
- Các công cụ và phương pháp, quy trình để thu thập, ghi chép, phỏng vấn đối tượng là gì?
- Quá trình thu thập thông tin được kiểm soát như thế nào? Ai sẽ giám sát quá trình thu thập số liệu? Giám sát như thế nào?
- Các phương án xử lý số liệu cho nghiên cứu định lượng và phân tích thông tin cho nghiên cứu định tính là gì?
- Dự kiến các bảng trống của số liệu được phân tích là gì?

Viết đề cương gồm 5 bước chính sau đây:

- (1) Xác định vấn đề liên quan đến lĩnh vực chuyên môn sẽ được nghiên cứu.
- (2) Thu thập các thông tin có liên quan đến chủ đề nghiên cứu:
- (3) Lựa chọn đề tài nghiên cứu:
 - Xác định tính cấp thiết của vấn đề, chủ đề nghiên cứu.

- Xác định các giả thuyết nghiên cứu, phạm vi hay giới hạn của nghiên cứu, các câu hỏi nghiên cứu.
- Đặt tên cho đề tài nghiên cứu.
- Xác định mục tiêu nghiên cứu.
- Xác định các nội dung nghiên cứu để thực hiện các mục tiêu đã đề ra.
- Xác định đối tượng, phương pháp nghiên cứu tương ứng với các mục tiêu và nội dung nghiên cứu.

(4) Viết đề cương nghiên cứu.

(5) Lập kế hoạch cho triển khai nghiên cứu.

4. Cấu trúc đề cương của một luận văn tốt nghiệp đại học y

Cấu trúc của đề cương luận văn trong lĩnh vực y học và y tế cộng đồng là giống nhau và gồm các phần sau:

(1) Tên đề tài: viết đủ gọn, phản ánh được mục tiêu nghiên cứu và không dài quá 35 chữ.

(2) Đặt vấn đề: phải nêu tóm tắt được cơ sở khoa học và tính cấp thiết hay tính thực tế, giả thuyết nghiên cứu hoặc/và các câu hỏi nghiên cứu chính để dẫn dắt tới mục tiêu nghiên cứu.

(3) Mục tiêu nghiên cứu: mục tiêu bắt đầu bằng một động từ, có thể bao gồm đối tượng hay địa điểm, thời gian nghiên cứu.

(4) Chương I. Tổng quan.

(5) Chương II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

Có thể trình bày chương này theo từng nội dung hay mục tiêu nghiên cứu có thể làm người đọc dễ theo dõi hơn. Cuối chương này cần có mục “Những hạn chế của nghiên cứu”. Để dễ theo dõi nên có khung logic. Trong đó xuất phát từ từng mục tiêu nghiên cứu có những nội dung nghiên cứu, mỗi nội dung lại có thể có câu hỏi nghiên cứu, có các chỉ số nghiên cứu (trả lời câu hỏi nghiên cứu dựa vào chỉ số nào), đối tượng và phương pháp nghiên cứu để thực hiện từng nội dung hay tìm được câu trả lời cho các câu hỏi nghiên cứu bằng các chỉ số là gì.

(6) Chương III. Kết quả dự kiến: gồm các bảng trống được sắp xếp theo những nội dung nghiên cứu tương ứng với các mục tiêu.

(7) Chương IV. Dự kiến bàn luận: nên bám sát mục tiêu, nội dung và các kết quả dự kiến để đưa ra các dự kiến bàn luận.

(8) Dự kiến kết luận: kết luận phải bám sát mục tiêu.

(9) Tổ chức nghiên cứu.

(10) Kế hoạch nghiên cứu.

(11) Tài liệu tham khảo.

(12) Các phụ lục.

5. Viết luận văn tốt nghiệp đại học y

Xuất phát từ đề cương nghiên cứu, các kết quả nghiên cứu được thu thập, phân tích và phiên giải kết quả, trình bày trên các bảng và biểu đồ. Việc viết luận văn là sản phẩm cuối cùng và quan trọng nhất của học viên.

5.1. Những yêu cầu chung đối với luận văn

- Thể hiện được tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận án.

- Không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

- Giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành cần phù hợp với nhau.

- Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.

- Kết quả nghiên cứu có một vài đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành. Các kết quả phải có đảm bảo tính khoa học, giá trị và độ tin cậy nhất định. Nên nhớ rằng, luận văn tốt nghiệp đại học chỉ là một công trình khoa học đơn giản với mục đích làm quen và tập nghiên cứu, một bài thi.

- Thể hiện được ưu điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận văn.

5.2. Cấu trúc của luận văn, luận án

Cấu trúc của luận văn các chuyên ngành y học là giống nhau và bao gồm các phần mục sau:

- (1) Tên đề tài
- (2) Đặt vấn đề
- (3) Mục tiêu nghiên cứu
- (4) Chương I: Tổng quan
- (5) Chương II: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu
- (6) Chương III: Kết quả nghiên cứu
- (7) Chương IV: Bàn luận
- (8) Kết luận

- (9) Kiến nghị
- (10) Tài liệu tham khảo
- (11) Các phụ lục

Trong luận văn, luận án, ngay trang bìa có: tên cơ sở đào tạo, tên học viên, tên đề tài, năm tiến hành. Trang phụ bìa (i) cũng có cấu trúc như trên, sau mã số chuyên ngành có tên của giáo viên hướng dẫn. Trang (ii) lời cảm ơn, trang (iii) mục lục. Trang (iv) các chữ viết tắt. Trang (v) danh mục các bảng biểu đồ. Đề tài tốt nghiệp của sinh viên có thể là một phần của đề tài luận văn thạc sỹ hay tiến sỹ, hay đề tài KHCN của giáo viên hướng dẫn là người chủ trì vì vậy không nhất thiết quy định bắt buộc phải cam đoan: “...*công trình nghiên cứu của riêng tôi*”.

6. Quản lý quá trình thực hiện một đề tài khoa học

Trong quá trình thực hiện thu thập thông tin cho nghiên cứu thì việc đảm bảo chất lượng là hết sức quan trọng. Đáng tiếc là rất nhiều đề tài nghiên cứu không coi trọng khâu này, thậm chí không hề nhắc đến trong nhiều tài liệu giảng dạy môn phương pháp nghiên cứu khoa học.

Không quản lý chất lượng nghiên cứu, sẽ không thể thực hiện được đề cương nghiên cứu cho dù đề cương đã được chuẩn bị khá tốt, và tất nhiên là chất lượng của đề tài không được đảm bảo hoặc rất bị động, lúng túng trong quá trình thực hiện. Vì vậy, không đợi đến khi có vấn đề xảy ra rồi mới đề ra các giải pháp xử lý.

Trong đề cương nghiên cứu cần chuẩn bị và viết ra các quy trình quản lý nghiên cứu. Có hai nhóm việc chính phải làm đó là:

6.1. Kiểm soát chất lượng nghiên cứu (Quality control - QC)

Kiểm soát chất lượng nghiên cứu (Quality control - QC) bao gồm các biện pháp và các bước thực hiện trong quá trình tiến hành nghiên cứu để đảm bảo chất lượng của các số liệu, thông tin thu được theo đúng các yêu cầu từ các quy trình chuẩn (Standard Operating Procedure - SOP) thực hiện từng việc, từng công đoạn nghiên cứu – đối với luận văn của sinh viên, giáo viên là người đưa ra hướng dẫn cụ thể. Kiểm soát chất lượng nghiên cứu được bắt đầu bằng việc soạn ra các SOP. Nếu trong nghiên cứu không viết ra các SOP và tập huấn để những thành viên trong nhóm nghiên cứu thực hành thống nhất như nhau thì sẽ không đảm bảo chất lượng. Ví dụ, việc lấy máu để làm xét nghiệm cần quy định không chỉ gồm số mililit máu tĩnh mạch như trong nhiều đề cương thường viết trước đây, mà còn quy định máu lấy vào ngày nào (trong liệu trình điều trị), chất bảo quản là gì, vô trùng ra sao, giữ mẫu ở đâu, nhiệt độ nào, sau bao lâu thì phải gửi về phòng xét nghiệm, gửi bằng phương tiện gì, ai gửi và ai nhận, biên bản giao nhận gồm có những mục cần điền là gì. Mỗi công đoạn của một nội

dung nghiên cứu cần có quy trình riêng, từ khi thu thập thông tin ban đầu đến theo dõi tiến trình (nếu là theo dõi dọc) và kết thúc việc thu thập số liệu, bảo quản hồ sơ gốc, nhập số liệu vào phần mềm và kiểm tra việc nhập số liệu. Dựa trên các SOP, giám sát viên hoặc giáo viên hướng dẫn luận văn dễ dàng kiểm tra chất lượng nghiên cứu. Các nghiên cứu cùng một chủ đề, cùng một mục tiêu nhưng nếu do việc thực hiện đề cương không có các SOP hay có nhưng viết không chặt chẽ hoặc theo một SOP với cách đề cập, kỹ thuật khác nhau dẫn tới chất lượng nghiên cứu khác nhau thì sẽ khó có thể so sánh với nhau.

Trong nghiên cứu lâm sàng, nếu có nhiều nhóm nghiên cứu cùng tiến hành song song ở các cơ sở điều trị với các điều kiện đảm bảo chất lượng khác nhau và không theo SOP chung thì số liệu không thể tính toán, xử lý chung với nhau được. Tương tự như thế đối với các nghiên cứu cộng đồng. Tuy nhiên, các nghiên cứu cơ bản thường bắt buộc phải tuân thủ nghiêm ngặt các bước trong các quy trình riêng, vì vậy chất lượng được kiểm soát tốt hơn hai nhóm kia.

Để thực hiện QC cần phân công các thành viên nghiên cứu đảm đương từng nhiệm vụ cụ thể.

6.2. Giám sát/đảm bảo chất lượng (Quality assurance - QA)

Là một hệ thống các hoạt động giám sát, hỗ trợ nhằm xác định các biện pháp kiểm soát chất lượng (QC) hoặc các SOP có được thực hiện đúng và đủ hay không. Đây là nhiệm vụ của chủ nhiệm đề tài và bộ phận/phòng quản lý đào tạo và của giáo viên hướng dẫn. Khi phát hiện những vấn đề không tuân thủ trong nghiên cứu, những nguyên nhân cũng được nêu ra và cuối cùng là giải pháp khắc phục nhằm tăng cường chất lượng nghiên cứu (Quality improvement).

6.3. Theo dõi tiến độ nghiên cứu và thanh tra nghiên cứu

Trong quá trình giám sát các giáo viên không chỉ xem xét việc thực hiện các quy trình chuẩn ra sao mà còn ghi nhận cũng như giúp cho nghiên cứu viên thực hiện theo tiến độ. Các học viên sau đại học thường vì bận, hoặc vì làm việc không theo kế hoạch và cũng có thể không tuyển đủ số đối tượng nghiên cứu vì các lý do khác nhau nên tiến độ thường bị chậm, việc theo dõi của các giảng viên là rất quan trọng. Việc theo dõi có thể gián tiếp dựa trên báo cáo định kỳ hàng quý của học viên gửi về cho giáo viên theo mẫu báo cáo đã chuẩn bị trước. Mẫu báo cáo này có thể bao gồm cả những sự cố không mong muốn (trong nghiên cứu lâm sàng ở các mức độ khác nhau: không trầm trọng (Adverse Effect – AE) và trầm trọng (Serious Adverse Effect – SAE) cùng với các biện pháp xử trí các sự cố này theo SOP) và nghiên cứu cộng đồng có thể là các tình huống làm cho không thể tuân thủ các SOP hay chậm tiến độ cùng

các biện pháp xử trí. Qua đây giáo viên hướng dẫn hay cơ quan quản lý biết và tăng cường hỗ trợ.

Giáo viên hướng dẫn là người chịu mọi trách nhiệm trước cơ sở đào tạo về đề tài mà sinh viên của mình thực hiện. Sinh viên khi thực hiện đề tài không được làm gì trái pháp luật với tư cách là một công dân.

Thanh tra nghiên cứu chỉ thực hiện khi có các vi phạm nghiêm trọng các quy định quản lý nghiên cứu khoa học hay nguyên tắc thực hành chuyên môn và sự cố lớn xảy ra trong quá trình nghiên cứu để quy kết trách nhiệm cho các bên liên quan. Thanh tra được thực hiện bởi các thanh tra viên và các nhà chuyên môn được mời. Những gian lận trong nghiên cứu phải chịu trách nhiệm trước pháp luật hoặc bị bác bỏ các kết quả nghiên cứu, ngay cả khi Hội đồng đã chấm và chấp thuận.

6.4. Tạm dừng, dừng và kết thúc nghiên cứu

Tạm dừng nghiên cứu: có hai hình thức tạm dừng nghiên cứu, đó là dừng không tiếp tục nghiên cứu trên một nhóm hay một người bệnh, đối tượng nghiên cứu và dừng không tiến hành nghiên cứu tại một địa điểm. Lý do:

(1) Do bản thân đối tượng: không tuân thủ quy trình nghiên cứu, không hợp tác, có nguyện vọng dừng nghiên cứu vì bất cứ lý do gì, xuất hiện những tác dụng không mong muốn ở mức nguy hiểm và các lý do khác làm cho đối tượng không đảm bảo các tiêu chí để được chọn vào mẫu nghiên cứu. Trường hợp cá nhân dừng nhưng sau đó lại đồng ý trở lại nghiên cứu phải được cân nhắc thật cẩn thận, vì có thể không còn đảm bảo các tiêu chí để được chọn vào mẫu nghiên cứu.

(2) Do địa điểm nghiên cứu không tuân thủ hoặc do một lý do nào đó không còn đủ các tiêu chí quy định khi tham gia nghiên cứu. Trường hợp tiến hành nghiên cứu tiếp sau khi tạm dừng, phải bắt đầu như từ đầu nghĩa là người bệnh/hay đối tượng nghiên cứu phải được chọn lại. Nếu do vi phạm quy trình nghiên cứu, mọi khuyết điểm phải được khắc phục để đảm bảo tiêu chí của một điểm nghiên cứu.

Dừng nghiên cứu: có thể do lý do thất bại trong điều trị hoặc/và không đủ độ an toàn đối với đối tượng nghiên cứu như dự kiến. Cũng có thể do cơ sở nghiên cứu không chấp nhận tiếp tục hay do đến một giai đoạn các kết quả nghiên cứu cho thấy đã đủ để thực hiện được mục tiêu.

Khá nhiều nghiên cứu lâm sàng chỉ dựa vào đề cương đã được duyệt trước đó, không có sự giám sát chặt chẽ của giáo viên hướng dẫn hay phòng quản lý đào tạo hoặc phòng NCKH (với đề tài thử nghiệm lâm sàng) không chú ý đến tính an toàn hay các tác dụng ngoài ý trảm trọng cũng như những thất bại trên số đông người bệnh (nếu là can thiệp lâm sàng). Điều này cho thấy sự vi phạm nguyên tắc GCP. Nên nhớ,

trong nghiên cứu lâm sàng, cần coi việc đảm bảo tính an toàn cho đối tượng là quan trọng nhất. Nếu chúng ta quyết định được nghiên cứu thì cũng sẵn sàng chấp nhận dừng nghiên cứu một khi nghiên cứu không đảm bảo an toàn cho đối tượng. Rất tiếc là khi Hội đồng đánh giá luận văn thường ít chú ý đến các biện pháp bảo vệ sự an toàn. Trong nhiều văn bản hướng dẫn làm luận văn, luận án không đề cập một cách đầy đủ đến yêu cầu đảm bảo an toàn và quyền cũng như quyền lợi của đối tượng. Cũng không đề cập tới tính pháp lý, nghĩa là trách nhiệm trực tiếp của người nghiên cứu cũng như đối tượng cả trong thực hành nghề nghiệp và trong nghiên cứu khoa học. Hội đồng chỉ cho phép nghiên cứu với điều kiện đảm bảo tính khoa học, tính an toàn và các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

Bài 2

CHỌN CHỦ ĐỀ VÀ MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu

1. Chọn chủ đề nghiên cứu phù hợp.
2. Đặt được mục tiêu đúng và khả thi cho đề tài nghiên cứu khoa học.
3. Đặt câu hỏi nghiên cứu cho các mục tiêu và nội dung xác định.

Nội dung

1. Chọn chủ đề nghiên cứu

1.1. Một số khái niệm

Trong y học, nghiên cứu khoa học có ba cách tiếp cận chính sau đây:

- 1- Nghiên cứu lâm sàng
- 2- Nghiên cứu thực nghiệm
- 3- Nghiên cứu cộng đồng

Trên cơ sở ba cách tiếp cận trên, có thể có sự kết hợp hai hoặc cả ba cách tiếp cận với nhau. Thông thường, nghiên cứu khoa học trong lĩnh vực lâm sàng và lĩnh vực y học dự phòng cần sử dụng các xét nghiệm cận lâm sàng và các đo đạc mức độ ô nhiễm môi trường hoặc có nội dung nghiên cứu trên thực nghiệm (*in vivo* và *in vitro*). Ở nước ta, điều kiện nghiên cứu thực nghiệm khá hạn chế, tốn kém, nhiều cơ sở đào tạo không có cơ sở thực nghiệm vì vậy lại thường thấy sự kết hợp giữa nghiên cứu lâm sàng với nghiên cứu cộng đồng hoặc nghiên cứu cộng đồng cũng như y học dự phòng kết hợp với các nội dung khám chữa bệnh ngoài cơ sở điều trị.

Các nghiên cứu cơ bản trong y học thường áp dụng mô hình nghiên cứu thực nghiệm với các quy trình riêng. Nghiên cứu cơ bản hiện nay thực hiện cả trên động vật thí nghiệm (Các mô hình đánh giá tác dụng dược lý của thuốc, đánh giá độc tính và độc lực, đánh giá những tổn thương của các yếu tố lý học, hóa học, vi sinh vật học trên các loại động vật, nghiên cứu quá trình phát sinh, cơ chế gây bệnh ...) và cả trên các mô và tế bào của người và động vật phân lập. Khi thử nghiệm một thuốc mới, thiết bị y tế mới, thay đổi một phương pháp điều trị hay một kỹ thuật mổ mới trước khi áp dụng trên người phải qua giai đoạn thực nghiệm trên động vật, nghiên cứu ở giai đoạn tiền lâm sàng.

Mỗi loại nghiên cứu đều có các nguyên tắc hoặc nguyên lý cần tuân thủ.

Đề tài khoa học như thế nào thì phù hợp với quy mô một tiểu luận (luận văn) tốt nghiệp của sinh viên y?

Theo quy định của Bộ Giáo dục và Đào tạo cũng như Bộ Y tế và kể cả các đơn vị đào tạo hiện nay chưa có quy định nghiên cứu lâm sàng phải trên bao nhiêu người bệnh, nghiên cứu thực nghiệm phải bao nhiêu mẫu hay bao nhiêu động vật thí nghiệm. Nghiên cứu cộng đồng cỡ mẫu là bao nhiêu hay nghiên cứu trong thời gian bao nhiêu, ở bao nhiêu địa phương.

Qua các đề tài cao học của ngành y đã bảo vệ, một luận văn cao học phải là một đề tài khoa học không chỉ dừng ở các mục tiêu mô tả mà phải phân tích được mối quan hệ nhân – quả, hay yếu tố liên quan đến nguyên nhân của thành công hay thất bại của một giải pháp can thiệp hay một liệu pháp, phương pháp điều trị được nghiên cứu.

Đối với luận văn hay chuyên đề tốt nghiệp (tùy thuộc cơ sở đào tạo quy định tên gọi) của sinh viên đại học y (gồm bác sỹ, cử nhân y) như đã đề cập chỉ dừng ở các mục tiêu mô tả, nếu muốn đi xa hơn cũng chỉ nên dừng ở phân tích yếu tố liên quan. Đây là bài tập cuối cùng trong chương trình thi tốt nghiệp để đánh giá năng lực chuyên môn qua đề tài NCKH nhỏ dưới sự hướng dẫn của giáo viên. Việc chọn đề tài cho luận văn tốt nghiệp sẽ được làm rõ hơn trong mục 1.2 dưới đây và chương trình thực hành của môn học này.

1.2. Chọn chủ đề nghiên cứu và nghiên cứu ưu tiên

Có nhiều cách chọn chủ đề nghiên cứu. Chọn chủ đề để nghiên cứu thể nào là thích hợp? Có phương pháp xác định ưu tiên nghiên cứu bằng cách cho điểm các tiêu chí đối với các dự kiến nghiên cứu, chủ đề nào nhiều điểm hơn thì chọn. Các tiêu chí gồm:

- Tính xác đáng của vấn đề cần nghiên cứu (relevance): tầm cỡ của vấn đề cần nghiên cứu; tính nghiêm trọng của vấn đề; khả năng khống chế vấn đề cần nghiên cứu và sự quan tâm hay hưởng ứng của cộng đồng.

- Tính lặp lại (repetition): Trong bất cứ nghiên cứu nào, nếu các câu hỏi nghiên cứu hay mục tiêu nghiên cứu có thể tìm được câu trả lời thích đáng qua tham khảo các công trình nghiên cứu của người khác trước đó giống đề tài mình định nghiên cứu và đã có kết quả đáng tin cậy rồi thì nghiên cứu đó thực sự không cần thiết. Tuy nhiên, đối với đề tài khoa học tương tự nhưng chưa đủ độ tin cậy để đáp ứng mục tiêu mà mình đặt ra, hay đã quá lâu trước đó mà đến nay có thể kết quả không còn giá trị, hay trên cộng đồng hoàn toàn khác, áp dụng kỹ thuật mới, trong những bối cảnh mới thì vẫn cần được nghiên cứu.

- Sự chấp nhận của người có thẩm quyền (political acceptability): đây là tiêu chí rất quan trọng, nếu nghiên cứu là cần thiết, cần chứng minh và thuyết phục người có thẩm quyền (lãnh đạo hay người lãnh đạo địa phương nơi triển khai nghiên cứu, hội

đồng chăm đề cương). Người có thẩm quyền không đồng ý cũng đồng nghĩa với không khả thi. Thầy hướng dẫn không đồng ý thì phải chọn chủ đề khác.

- Tính khả thi (feasibility): các điều kiện đảm bảo tính khả thi cho nghiên cứu gồm phương pháp, kỹ thuật, kinh phí, trang thiết bị, phải đủ số người bệnh (nếu là nghiên cứu lâm sàng) và đủ đối tượng nghiên cứu theo các tiêu chí lựa chọn (nếu là nghiên cứu cộng đồng) và nghiên cứu viên có đủ và có kỹ năng cần thiết. Nếu thời gian không đủ để nghiên cứu hoặc không thích hợp với nghiên cứu cũng sẽ không khả thi khi chọn đề tài đó.

- Tính ứng dụng (applicability) hay khả năng các kết quả nghiên cứu được đưa vào ứng dụng trong thực tế là yếu tố rất quan trọng. Giá trị của việc đưa vào áp dụng kết quả nghiên cứu trong điều trị, phòng bệnh hay nâng cao sức khỏe không chỉ đơn thuần y học mà cả về kinh tế, xã hội hay văn hóa nữa.

- Tính bức thiết của vấn đề (urgency): có những vấn đề phải nghiên cứu ngay do sự nguy hiểm đối với sức khỏe cộng đồng, cũng có những vấn đề có thể trì hoãn và cũng có vấn đề nghiên cứu lúc nào cũng được. Khi nguồn lực có hạn, cần chọn ưu tiên nghiên cứu một cách thông minh.

- Vấn đề đạo đức và sự chấp thuận của đối tượng nghiên cứu (ethic consideration & human subject acceptability): không thể nghiên cứu nếu vi phạm các chuẩn mực đạo đức (tiêu chuẩn quốc tế và quốc gia) được quy định cho các nghiên cứu có đối tượng là con người. Nếu nghiên cứu mà đối tượng nghiên cứu không được giải thích hoặc không thể chấp nhận tham gia nghiên cứu một cách tự nguyện bằng bất cứ lý do gì đều không được phép. Mức độ không chấp nhận cần được coi là tuyệt đối nếu nghiên cứu có thể phương hại đến sức khỏe hay tính mạng đối tượng mà không có biện pháp gì ứng phó hiệu quả. Một đề cương nghiên cứu không được chấp nhận, phê duyệt nếu vi phạm các tiêu chí xem xét khía cạnh đạo đức.

- Đúng tầm và yếu tố mới: cho dù đối với đề tài tốt nghiệp đại học y không yêu cầu phải có tầm học thuật sâu sắc và có tính mới, ở đây nêu ra yêu cầu với các nghiên cứu mà sau này người sinh viên sẽ phải tiến hành ở đơn vị công tác hay học tiếp sau đại học. Tầm về học thuật - tính khoa học và tầm cỡ của một luận văn hay luận án. Một đề tài có tầm quá hẹp (số đối tượng không đủ lớn, phạm vi nghiên cứu khu trú ở một vấn đề mà sau đó khi hoàn thành đề tài chỉ tác giả áp dụng hoặc diện áp dụng rất hẹp) hay một đề tài áp dụng một số kỹ thuật không cập nhật (hoặc có cải tiến nhưng rất ít) hay phương pháp lỗi thời (khi đã có phương pháp mới chính xác hơn, khả thi hơn) cũng không đảm bảo yêu cầu khi đưa ra hội đồng chăm đề cương. Kết quả nghiên cứu phải có yếu tố mới. Không ai nghiên cứu một vấn đề mà trước khi nghiên

cứu đã có quá nhiều người cùng nghiên cứu và đã biết rõ về bản chất của vấn đề rồi. Yếu tố mới không hoàn toàn là phát hiện khoa học to tát như tìm ra một quy luật, một hiện tượng hoàn toàn mới. “Mới” có thể chỉ về đối tượng mới, thời gian gần nhất, những số liệu chưa có trên đối tượng đó chưa được ai công bố...

Cách chọn bằng cho điểm (mà một số tài liệu khác đề cập) có vẻ khách quan song **không phải lúc nào cũng phù hợp**. Nếu mỗi tiêu chí đều đưa ra ba mức điểm giống nhau từ 1 đến 3 (từ không đạt đến chấp nhận một phần và chấp nhận hoàn toàn) và tính tổng điểm có thể không hợp lý, ví dụ: một đề tài các tiêu chí đều đạt, trừ tiêu chí về đạo đức là vi phạm thì đề tài đó có cao điểm đến đâu cũng không được chọn. Tương tự như thế đối với đề tài không được người có thẩm quyền cho phép hay không có tính khả thi. Vì vậy, các tiêu chí trên đều được **đưa ra xem xét và cân nhắc** khi chọn đề tài ưu tiên.

Chọn chủ đề sai cũng đồng nghĩa với việc đi không đúng đường. Chọn chủ đề không thực tế cũng đồng nghĩa với việc: làm một việc không đáng làm. Chọn một chủ đề không khả thi cũng đồng nghĩa với lực bất tòng tâm như trường hợp “*định làm tiệc mời khách nhưng không có tiền hoặc có tiền nhưng không sẵn thực phẩm hoặc thực phẩm đủ cả nhưng thiếu người đầu bếp có năng lực*”... tất nhiên, không ai chọn chủ đề mà người lãnh đạo sẽ phản đối hay không được đảm bảo bằng cơ sở pháp lý hay vi phạm các chuẩn mực đạo đức, văn hóa.

Nghiên cứu khoa học có tính kế thừa, những đề tài khoa học tương tự nếu chưa được tác giả nào thực hiện trước đó có thể sẽ đạt được tính mới, nhưng nguy cơ không thành công cũng lớn hơn.

1.3. Giữa nhiệm vụ khoa học và đề tài khoa học có gì giống nhau, khác nhau

Nhiệm vụ khoa học thường là đề tài khoa học được người có thẩm quyền đặt đầu bài với mục tiêu và kết quả đầu ra rõ ràng.

Nhiều cá nhân và cơ sở nghiên cứu khoa học chủ động đăng ký các đề tài khoa học khi thấy cần thiết theo quy trình đăng ký, thông báo danh mục đề tài khoa học ưu tiên, tuyển chọn (có thể qua hình thức đấu thầu khoa học). Cũng có thể cơ sở nghiên cứu hay cá nhân nhà khoa học tự nghiên cứu rồi bán kết quả nghiên cứu đó cho nhà nước hay cá nhân, tập thể có nhu cầu mua sản phẩm khoa học đó.

Hiện nay đã có các quy định của Nhà nước về quản lý hoạt động khoa học. Các quy định này đang dần được hoàn thiện giúp cho các sản phẩm từ các đề tài khoa học có ích hơn, thực tế hơn cũng như an toàn hơn.

1.4. Viết tên đề tài khoa học

Tên đề tài phải phù hợp với mục tiêu, phạm vi và nội dung nghiên cứu. Viết tên đề

tài theo nhiều quy định khác nhau và cả truyền thống của cơ sở đào tạo. Có thể thấy sự khác nhau về cách viết là rất lớn giữa tên đề tài của các ngành ở nước ta và giữa ngành y ở Việt Nam với nước ngoài.

Tên đề tài theo truyền thống của các trường đại học y ở nước ta là:

- Xuất phát bằng một danh từ, thể hiện mục tiêu hoặc nội dung của nghiên cứu. Một số hội đồng vẫn chấp nhận bắt đầu tên của đề tài bằng một động từ. Có thể đưa thêm địa điểm và thời gian.

Ví dụ 1: Bệnh tiểu đường trong cộng đồng người cao tuổi và hiệu quả can thiệp giảm nhẹ hậu quả ở Thanh Hóa, năm 2013

Cũng với tên đề tài trên, có thể viết: Mô tả thực trạng bệnh tiểu đường trong cộng đồng người cao tuổi và đánh giá hiệu quả can thiệp giảm nhẹ hậu quả ở Thanh Hóa, năm 2013.

Ví dụ 2: Biểu hiện lâm sàng của lao phổi trên người nhiễm HIV và hiệu quả điều trị bằng phác đồ phối hợp tại Bệnh viện Lao và bệnh phổi giai đoạn 2013-2014

Đề tài trên có thể viết là: Mô tả các biểu hiện lâm sàng của lao phổi trên người nhiễm HIV và đánh giá hiệu quả điều trị bằng phác đồ phối hợp tại Bệnh viện Lao và bệnh phổi giai đoạn 2013-2014.

- Tên đề tài không nên viết quá dài hoặc quá vắn tắt. Câu từ phải khúc chiết và không vượt quá 35 từ.

2. Mục tiêu nghiên cứu

Sau khi chọn được lĩnh vực cần nghiên cứu, việc tiếp theo là đặt được mục tiêu cho nghiên cứu. Cách viết mục tiêu cho nghiên cứu không hoàn toàn giống như mục tiêu của một bản kế hoạch. Điểm giống nhau đó là khi viết đều bắt đầu từ một động từ hành động.

Mục tiêu là những mốc cần đạt được sau nghiên cứu. Vì vậy, những gì trước nghiên cứu đã biết rõ rồi thì không cần nghiên cứu nữa. Điều này tưởng chừng đơn giản nhưng lại ít được chú ý đúng mức. Nên xây dựng *cây mục tiêu* để việc đặt mục tiêu có cơ sở khoa học và thực tiễn hơn. Cây mục tiêu được thành lập giống phương pháp vẽ *cây vấn đề*, chỉ có điều là các vấn đề nêu ra phải được minh họa bằng các chỉ số hay bằng chứng có được sau nghiên cứu.

Có hai mức độ của mục tiêu, tổng quát và cụ thể:

- Mục tiêu tổng quát là những định hướng của đề tài nghiên cứu, thường trả lời cho câu hỏi **“nghiên cứu để làm gì”**? Ví dụ: *Giảm tỷ lệ trẻ suy dinh dưỡng ở cộng đồng nghèo*. Định hướng của mục tiêu tổng quát nhằm giải quyết một hoặc nhiều vấn đề lớn, trên một diện tác động rộng hoặc nhằm mở ra một hướng mới trong nghiên cứu, hoặc trong cung cấp dịch vụ y tế. Với ví dụ trên, giảm tỷ lệ trẻ em suy dinh dưỡng là

cái đích mà nghiên cứu hướng tới (không nhất thiết sau nghiên cứu phải đạt được vì cần có vai trò của các ngành kinh tế, văn hoá, xã hội khác tham gia)

- Mục tiêu cụ thể là *những việc gì sẽ phải làm được để đạt cái đích đặt ra trong mục tiêu tổng quát*, điều này có thể thực hiện được trong nghiên cứu lâm sàng hay nghiên cứu thực nghiệm và khá khó trong nghiên cứu sức khoẻ cộng đồng, vì vậy cũng có thể chỉ là một phần của mục tiêu tổng quát, thường trả lời cho câu hỏi “ **sau nghiên cứu ta sẽ đạt được gì?**”

Đối với đề tài tốt nghiệp đại học y không cần nêu mục tiêu tổng quát.

Ví dụ 1: Nếu mục tiêu tổng quát là “Góp phần giảm tỷ lệ trẻ suy dinh dưỡng ở cộng đồng nghèo” có thể có 3 mục tiêu cụ thể cho nghiên cứu như sau:

1. Mô tả tình trạng dinh dưỡng của trẻ em ở cộng đồng nghèo tỉnh Sơn La vào năm 2013.
2. Phân tích các nguyên nhân chủ yếu dẫn tới suy dinh dưỡng của trẻ em dưới 5 tuổi ở đó.
3. Thử nghiệm và đánh giá mô hình can thiệp cộng đồng nhằm giảm tỷ lệ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân của trẻ dưới 5 tuổi.

Như vậy, trong trường hợp đề tài này mục tiêu cụ thể chỉ nhằm giải quyết một phần mục tiêu tổng quát. Nhiều nghiên cứu ở các cộng đồng khác nhau sẽ được tiến hành nhằm góp phần đạt mục tiêu tổng quát.

Không ít các đề cương NCKH không phân biệt được sự khác nhau giữa mục tiêu tổng quát với mục tiêu cụ thể (thường viết một cách vắn tắt các mục tiêu cụ thể) cũng như mục tiêu tổng quát không bao trùm mục tiêu cụ thể.

Ví dụ sau đây dẫn chứng một số sai sót thường gặp như sau:

- Tên đề tài là “Nghiên cứu nguy cơ dịch tiêu chảy cấp do ô nhiễm nguồn nước và thực phẩm tại huyện Đông Hoàng, đề xuất giải pháp giảm nhẹ nguy cơ”

- Mục tiêu chung là: Mô tả thực trạng, tình hình ô nhiễm môi trường nước, thực phẩm và tỷ lệ mắc tiêu chảy trong cộng đồng, đề xuất các giải pháp can thiệp.

- Mục tiêu cụ thể:

+ Mô tả thực trạng ô nhiễm vi sinh vật đối với nguồn nước và thực phẩm tại các xã trong huyện Đông Hoàng vào năm 2012.

+ Mô tả tình hình bệnh tiêu chảy cấp của nhân dân trong huyện.

+ Đánh giá những bất cập và đề xuất giải pháp tổ chức và thực hiện các hoạt động vệ sinh môi trường và vệ sinh thực phẩm trên địa bàn huyện.

Ví dụ trên có một số lỗi như sau:

- Mục tiêu chung viết dưới dạng các mục tiêu cụ thể rút gọn. Chỉ nên viết: *Cung cấp cơ sở khoa học và thực tế nhằm cải thiện hoạt động kiểm soát bệnh tiêu chảy cấp trên địa bàn huyện Đông Hoàng.*

- Mục tiêu cụ thể thứ hai nếu chỉ mô tả tình hình bệnh tiêu chảy cấp là chưa đủ mà còn cần *phân tích các yếu tố nguy cơ chủ yếu ở địa phương này.* Vì vậy mục tiêu hai cần viết lại là: *Mô tả tình hình bệnh tiêu chảy cấp trong cộng đồng và phân tích các yếu tố nguy cơ của bệnh.* Mục tiêu ba không phải là đánh giá mà là *xác định* những bất cập....Việc đề xuất giải pháp chỉ là hệ quả của nghiên cứu này, ở đây không đưa ra giải pháp và sau đó chứng minh giải pháp đó có hiệu quả đến đâu, các điều kiện để giải pháp khả thi và bền vững là gì. Vì vậy sau ba mục tiêu có thể đề ở dưới câu: *Hoàn thành nghiên cứu này sẽ là cơ sở để đề xuất và thử nghiệm giải pháp can thiệp nhằm giảm nguy cơ bệnh tiêu chảy cấp trong địa bàn huyện nghiên cứu.*

Yêu cầu đặt ra khi chọn và viết mục tiêu:

Đặt mục tiêu phải đạt 5 tiêu chuẩn - “SMART”:

- S (specific): cụ thể và rõ ràng.
- M (measurable): đo, đếm được, lượng hoá được.
- A (achievable): khả thi.
- R (reasonable): Hợp lý.
- T (time): có phạm vi thời gian.

(1) Mục tiêu phải viết cụ thể, rõ ràng và có tính logic với tên đề tài và nội dung nghiên cứu. Bắt đầu của mục tiêu phải bằng một động từ hành động sau đó là tân ngữ (đối tượng là ai, cái gì) và trạng ngữ (thời gian, địa điểm) được viết gọn nhưng rõ ràng, xúc tích, thể hiện tính đặc thù cho nghiên cứu. Trong khi xem xét đề cương nghiên cứu cũng như đánh giá nghiệm thu đề tài hay trong hội đồng chấm luận án đều rất chú ý đến tính logic, trong đó có mục tiêu nghiên cứu. Mục tiêu phải phản ánh được tên đề tài cũng như mục tiêu phải liên quan đến các nội dung nghiên cứu sau đó.

(2) Mục tiêu phải thể hiện đo lường, ước lượng được. Ví dụ: *Mô tả đặc điểm dịch tễ học bệnh tiểu đường trên nhóm nông dân tuổi từ 35 đến 60 ở huyện A năm 2013.* Hoặc đánh giá hiệu quả điều trị cúm mùa bằng Tamiflu liều cao. Ở đây, đặc điểm dịch tễ học bao giờ cũng sử dụng các chỉ số như tỷ lệ, tỷ suất cũng như hiệu quả điều trị thể hiện bằng tỷ lệ khỏi bệnh sau một khoảng thời gian.

(3) Mục tiêu phải có tính khả thi: nghĩa là thực hiện được với các kỹ thuật cũng như nguồn lực (kinh phí, thuốc, phương tiện, quy trình kỹ thuật và trình độ chuyên môn của cán bộ nghiên cứu) và thực hiện trong một khoảng thời gian cho phép (với đề tài tốt nghiệp của sinh viên không quá 4 tháng).

Trong các tiêu chí đánh giá đề cương cũng như nghiệm thu đề tài khoa học tính hợp lý và tính logic của mục tiêu rất được coi trọng. Sẽ là lỗi khá nặng nếu như mục tiêu không cụ thể hóa được tên đề tài và mục tiêu không bao phủ hết các nội dung nghiên cứu. Mục tiêu quá tham vọng, khi nội dung và kết quả nghiên cứu sau đó chỉ có giới hạn hoặc trong đề cương đặt mục tiêu quá lớn so với nguồn lực có được cũng là các lỗi phải tránh.

(4) Mục tiêu phải hợp lý và hợp pháp: phạm vi đề tài đến đâu mục tiêu đặt ra cũng chỉ trong phạm vi đó. Mục tiêu cũng có cơ sở pháp lý đó là phải theo các quy chế chuyên môn đã quy định, đúng thẩm quyền chuyên môn hoặc đúng phân tuyến kỹ thuật. Khi xây dựng mục tiêu cũng rất cần phải chú ý không được vi phạm đạo đức trong nghiên cứu. Rất nhiều tiêu chí trong thẩm định tính hợp lý của một đề cương nghiên cứu, song tiêu chí về đạo đức không được phép sai phạm, dù chỉ là sơ xuất rất nhỏ.

(5) Mục tiêu nên có phạm vi thời gian: đối với nghiên cứu cộng đồng thường rất chú trọng tới khoảng thời gian nghiên cứu vì thời gian thay đổi các yếu tố tự nhiên và xã hội cũng thay đổi. Trong nghiên cứu lâm sàng **không nhất thiết lúc nào mục tiêu cũng phải ghi thời gian**. Ví dụ: *Mô tả triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm của suy thận trên bệnh nhân tiểu đường type 2*. Ở đây thời gian nghiên cứu năm 2009 chắc cũng sẽ không khác so với năm 2012, vì vậy không cần nêu thời gian trong mục tiêu. Tuy nhiên, với mục tiêu như: *Mô tả triệu chứng thần kinh trung ương ở bệnh nhân xuất huyết não nhập viện sau 5 ngày* thì không thể thiếu mốc thời gian được.

Như vậy, khi xây dựng đề cương nghiên cứu phải cân nhắc rất nhiều yếu tố, điều chỉnh rất nhiều lần sao cho mục tiêu phù hợp và khả thi, trong quá trình nghiên cứu mục tiêu là các mốc chuẩn, các cột mốc để cân đối các nội dung nghiên cứu, các phương pháp thiết kế nghiên cứu, các đối tượng nghiên cứu được chọn và phải loại trừ (ai và cần bao nhiêu người, hoặc cỡ mẫu) các phương pháp thu thập thông tin và sau khi nghiên cứu đã hoàn thành mục tiêu là căn cứ để xử lý số liệu, bàn luận cũng như viết kết luận, kiến nghị.

Mục tiêu không khả thi, không thể hiện tính mới, không đúng tâm của một luận văn, luận án cũng giống như một người chọn nhầm đường.

3. Một số dạng mục tiêu phổ biến cho đề tài nghiên cứu

Có rất nhiều cách đặt mục tiêu. Cho dù nghiên cứu lâm sàng, thực nghiệm hay nghiên cứu cộng đồng thì mục tiêu nghiên cứu gần như thuộc vào ít nhất một trong ba nhóm sau:

- Mô tả.

- Phân tích hay chứng minh, xác định.
- Can thiệp hay sử trí, điều trị, biện pháp giảm nhẹ hậu quả.

Ví dụ 2:

1. Mô tả những biểu hiện lâm sàng của viêm phổi trên trẻ em dưới 5 tuổi bị suy dinh dưỡng nặng.
2. Mô tả những tổn thương trên nhu mô gan chuột nhắt trắng thực nghiệm tiếp xúc với khói thoát ra từ nhà máy rượu.
3. Mô tả thực trạng ô nhiễm môi trường xung quanh nhà máy super phosphate.
4. Phân tích mối quan hệ giữa các mức độ suy dinh dưỡng với mức độ suy hô hấp của trẻ em dưới 5 tuổi.
5. Chứng minh nguyên nhân gây tổn thương gan do arsenic trên chuột thực nghiệm.
6. Phân tích mối quan hệ liều – đáp ứng trong công nhân tiếp xúc với hơi chì trong nhà máy ac-quy.
7. Đánh giá phác đồ DOT ngăn ngừa kết hợp ARVs trên bệnh nhân lao có HIV.
8. Đánh giá tác dụng bảo vệ gan của chất chiết vỏ đậu xanh trên chuột gây độc thực nghiệm.
9. Thử nghiệm và đánh giá giải pháp giảm tỷ lệ suy dinh dưỡng trên trẻ dưới 5 tuổi bằng tăng cường vi chất trong thức ăn.

Viết mục tiêu phải rõ ràng, câu văn sáng, xúc tích. Thứ tự các mục tiêu trong một công trình nghiên cứu phải có trình tự. Trong một nghiên cứu thường có từ hai mục tiêu trở lên vì vậy không nhất thiết khi đặt các mục tiêu phải nhắc lại một cách máy móc đối tượng, thời gian, địa điểm.

Ví dụ 3:

1. Mô tả tình trạng ô nhiễm khí thải và nước thải ở 4 xã xung quanh nhà máy super phosphate Lâm thao năm 2009.
2. Phân tích mối quan hệ giữa mức độ ô nhiễm từ nhà máy ra 4 xã xung quanh nhà máy super phosphate Lâm thao với tình trạng sức khỏe cộng đồng năm 2009.

Với cách viết trên thời gian và địa điểm bị nhắc đi nhắc lại. Để tránh tình trạng này, có thể iết viết lại mục tiêu như sau:

Nghiên cứu được tiến hành tại 4 xã xung quanh nhà máy super phosphate Lâm Thao vào năm 2009 với hai mục tiêu sau:

1. Mô tả tình trạng ô nhiễm khí thải và nước thải ở 4 xã xung quanh nhà máy.
2. Phân tích mối quan hệ giữa mức độ ô nhiễm từ nhà máy với tình trạng sức khỏe cộng đồng.

4. Câu hỏi nghiên cứu (*research question*)

Mỗi khi bước chân ra khỏi nhà ta thường **tự hỏi**: “*bây giờ mình đi đâu nhỉ?*”, “*đi bằng xe máy hay xe bus?*”, “*mất bao lâu để đến đó?*”. v.v..

Khi lên đến xe bus ta có thể **hỏi người lái xe**: “*xe này đi đâu, có đến bến Triển lãm Giảng Võ không?*”, “*mất bao lâu thì tới đó?*”. v.v..

Câu hỏi để tự hỏi mình là câu hỏi nghiên cứu. Cùng một câu hỏi “*mất bao lâu để tới đó*” trong tình huống thứ hai lại là câu hỏi cho đối tượng.

Trong khi chuẩn bị kế hoạch cho xây dựng một đề cương nghiên cứu, việc đặt các câu hỏi nghiên cứu có tầm quan trọng đặc biệt. Việc đặt câu hỏi thường không dễ như nhiều người tưởng, nhiều khi khó hơn tìm câu trả lời, vì câu hỏi thể hiện các ý tưởng mới một cách chủ động.

Ví dụ (a): Rất nhiều người trong chúng ta khi mua thuốc đọc trên tờ giới thiệu thuốc đều thấy câu: “*khi có các tác dụng ngoại ý sau đây cần tìm ngay đến thầy thuốc*” “*nhưng rất ít khi hoặc chưa bao giờ chúng ta đặt ra câu hỏi “liệu thầy thuốc có biết cách xử trí các tác dụng ngoại ý đó khi người bệnh hoặc người nhà bệnh nhân tìm đến họ hay không?”*”, “*thầy thuốc nào, chuyên khoa gì, làm ở đâu có thể biết và không biết cách xử trí hay cho lời khuyên đúng?*” và “*nếu không biết hoặc khuyên sai thì hậu quả gì xảy ra?*”, “*mức hiểu biết và sai sót như thế nào?*”. Nếu ta đặt ra câu hỏi cho nghiên cứu của mình là: “*thực trạng các tác dụng phụ và xử trí các trường hợp tác dụng ngoại ý do tự mua thuốc về chữa trong cộng đồng ra sao?*”, có nghĩa là chúng ta đã **đưa ra ý tưởng** về một đề tài nghiên cứu trong lĩnh vực sử dụng thuốc an toàn trong cộng đồng. Hoặc chúng ta có thể đưa ra câu hỏi cho mình là: “*liệu các thầy thuốc có biết cách xử trí tác dụng phụ của thuốc một cách hợp lý không?*”, đây là **khởi đầu ý tưởng cho một đề tài nghiên cứu “kiến thức, kỹ năng, thái độ của thầy thuốc trong xử lý tác dụng phụ của thuốc trong cộng đồng”**.

Ví dụ (b): Hàng ngày các thầy thuốc lâm sàng ở bệnh viện tiếp xúc với rất nhiều người bệnh, song lại có quá ít các bác sỹ chú ý một điều tưởng rất đơn giản là những lo lắng của người bệnh có thể làm bệnh của họ trầm trọng hơn và đặt ra cho mình nhiệm vụ là “*làm thế nào biết tâm lý của họ để giúp họ chiến thắng nỗi lo, hợp tác tốt hơn trong điều trị?*”. Đây có thể là ý tưởng để khởi đầu nghiên cứu một vấn đề thuộc lĩnh vực tâm lý lâm sàng như: “*Tác động của yếu tố tâm lý trên hiệu quả điều trị những bệnh nhân mắc bệnh,...*”. Hoặc đề tài khác như: “*Hiệu quả của việc áp dụng liệu pháp tâm lý với dùng thuốc, ... trên người bệnh mắc bệnh,....*”.

Ví dụ (c): Tổng hợp các kết quả xét nghiệm chỉ số sinh hoá máu của một nhóm người bệnh cùng mắc một bệnh nhận thấy có sự giao động khá lớn nhưng lại thấy

giữa họ tình trạng lâm sàng khá giống nhau. Bác sỹ chuyên khoa hoá sinh thường tự hỏi nguyên nhân nào dẫn đến sự giao động lớn như thế, nhưng họ lại ít khi đặt ra câu hỏi rằng chế độ ăn uống của bệnh nhân có gì khác nhau, liệu thức ăn nào đã ăn ngày hôm trước có ảnh hưởng mạnh nhất tới kết quả xét nghiệm? lưu ý gì khi dặn người bệnh ăn uống vào ngày hôm trước khi lấy máu xét nghiệm để có kết quả khách quan? Các câu hỏi này cũng chính là các ý tưởng dẫn đến một số đề tài nghiên cứu của bác sỹ hoá sinh lâm sàng sẽ lựa chọn như: *“nghiên cứu tác động của một số nhóm thức ăn đến kết quả xét nghiệm chỉ sốtrên người bệnh mắc bệnh....”*.

Như vậy, đặt các câu hỏi nghiên cứu rất quan trọng trong việc tìm ý tưởng bắt đầu cho một đề tài nghiên cứu hay luận văn, luận án của mình. Đề tài có thể “hay” hoặc “dở”, có thể khó hoặc dễ tiến hành, có thể đúng hoặc không đúng tầm cỡ với luận văn, luận án, có thể được chấp nhận hay không được chấp nhận, có thể khả thi hay không khả thi và có thể là mới hoặc không có gì mới, rất tùy thuộc vào việc chúng ta đưa ra các ý tưởng cùng với các câu hỏi nghiên cứu liên quan đến các ý tưởng đó. Mỗi người nghiên cứu rất cần biết cách đặt câu hỏi cho từng tiêu chí để từ đó lựa chọn vấn đề ưu tiên và đi đến quyết định chọn chủ đề nghiên cứu. Giáo viên hướng dẫn cần giúp các học viên đưa ra các ý tưởng hay câu hỏi nghiên cứu cho luận văn, luận án vì đây là việc làm không dễ.

Cần nhớ rằng có một câu hỏi chúng ta không được quên đó là: chủ đề mà ta dự định nghiên cứu đã có ai và ở đâu nghiên cứu chưa? nếu đã có ai đó làm rồi thì liệu nghiên cứu của mình sẽ có điểm gì khác về mục tiêu, đối tượng và phương pháp cũng như quy mô?

Khi chọn được chủ đề nghiên cứu trong ý tưởng cần kiểm tra lại lần nữa, câu hỏi đặt ra lúc này thường là: **Chủ đề đã chọn có thực sự cần thiết hay không?** Sau câu hỏi trên, cần đặt ra các câu hỏi tiếp theo như:

- Vấn đề nghiên cứu có đủ tầm cỡ của một luận văn tốt nghiệp đại học y hay chưa hoặc xa hơn đối với luận án tiến sỹ hay thạc sỹ, hay đề tài khoa học cấp cơ sở, cấp bộ không? Thông thường luận án tiến sỹ phải giải quyết một vấn đề học thuật khá trọn vẹn (có mô tả, phân tích và can thiệp) hoặc ít ra cũng dừng ở mục tiêu phân tích hay chứng minh một giả thuyết. Ví dụ: “Phân tích mối quan hệ giữa các biểu hiện bệnh lý trên lâm sàng, tổn thương sinh hoá và những biến đổi mô bệnh học trên chuột nhất trắng thí nghiệm dưới tác động của Xylen và Arsenic”.

- Vấn đề nghiên cứu có thực sự nghiêm trọng hay cấp bách không? Nghiêm trọng có nghĩa là khá nguy hiểm và thường gặp trên lâm sàng cũng như nhiều người mắc trong cộng đồng, vấn đề mới xuất hiện, mới nổi lên. Cũng có thể là đề tài cấp

bách vì trên lâm sàng rất cần giải thích nhưng không nghiên cứu được trên người, phải sử dụng mô hình thực nghiệm trên động vật.

- Liệu có đủ điều kiện nhân lực, vật liệu, phương tiện thiết bị, kinh phí và đã có kỹ thuật chuẩn để thực hiện chưa? Liệu quỹ thời gian có cho phép hoàn thành trong thời gian làm luận án không? Có nguy cơ nào làm cho nghiên cứu bị kéo dài mà không hoặc khó tránh khỏi không?

- Liệu khi nêu vấn đề nghiên cứu sẽ bị người có thẩm quyền không cho phép? Có vi phạm đạo đức nghiên cứu và bị Hội đồng đạo đức không cho phép? Người bệnh hay đối tượng nghiên cứu không ủng hộ, tỷ lệ bỏ cuộc dự kiến sẽ cao hoặc không lường trước được?

- Nếu nghiên cứu hoàn thành, kết quả nghiên cứu có ai sẽ sử dụng sau này? Giá trị thực tế hoặc giá trị khoa học của sản phẩm nghiên cứu là gì?

Như trên đã nêu, nếu chủ đề đã ai đó nghiên cứu rồi hoặc chỉ cần đọc tài liệu tham khảo trong và ngoài nước là đã có thể trả lời cho câu hỏi *chủ đề nghiên cứu có thực sự cần thiết không* thì không nên chọn nữa.

Trên thực tế đã có những đề tài luận án khi đã được phê duyệt mới biết là đang hoặc đã có nghiên cứu sinh hoặc tác giả khác nghiên cứu, thậm chí đã bảo vệ. Lỗi do Hội đồng duyệt đề cương song trách nhiệm thuộc về nghiên cứu sinh đã không tìm đọc để biết chủ đề nghiên cứu đã bị trùng. Vậy làm thế nào trong trường hợp này? Tốt nhất là xin đổi đề tài, hoặc đưa ra mục tiêu nghiên cứu theo hướng khác để tạo ra và lý giải được sự khác biệt.

Tiếp sau khi chọn chủ đề nghiên cứu là việc xác định các mục tiêu chung và cụ thể cho nghiên cứu. Câu hỏi lúc này là: *Nghiên cứu này nhằm mục tiêu chung là gì, mục tiêu cụ thể gì?*. Như đã trình bày ở trên, có ba nhóm mục tiêu chính thường gặp:

- Với nhóm các mục tiêu mô tả, câu hỏi chung nhất thường là: “ai, bệnh gì, vấn đề sức khỏe gì; ở đâu và khi nào?”. Ví dụ tiếp theo ví dụ (a) trên, câu hỏi đặt ra là: “mô tả thực trạng kiến thức và thực hành của các bác sỹ ở bệnh viện và phòng khám tư về xử trí tác dụng phụ của thuốc”.

- Với nhóm mục tiêu phân tích, chứng minh, xác định căn nguyên, câu hỏi chung nhất thường là: “tại sao, có mối liên hệ nhân-quả hay không, nếu có, mức độ của quan hệ nhân-quả đó ra sao?”. Ví dụ tiếp theo là: “phân tích các yếu tố liên quan đến sự thiếu hụt kiến thức và thực hành của bác sỹ trong bệnh viện và phòng khám tư về xử trí tác dụng phụ của thuốc”.

- Với nhóm mục tiêu thứ ba về hiệu quả can thiệp, phương pháp điều trị, các biện pháp giảm nhẹ hậu quả, câu hỏi chung thường là: “hiệu quả như thế nào, giải pháp

nào, liệu trình nào, phương pháp mô nào có hiệu quả và hiệu quả tốt nhất”, “ dựa vào đâu để đo lường hiệu quả cũng như các điều kiện để đạt hiệu quả là gì”. Ví dụ: “đề xuất và đánh giá hiệu quả của giải pháp đào tạo liên tục kiến thức sử dụng thuốc an toàn, hợp lý cho các bác sỹ”.

Thông thường, trong đề cương nghiên cứu sau mục tiêu là mục đối tượng (hay vật liệu) và phương pháp nghiên cứu. Câu hỏi chung nhất là: “*Cần phải làm những việc gì (nội dung nghiên cứu nào) để đạt mục tiêu?*”. Để có tính logic hơn mỗi mục tiêu được thực hiện bằng một hoặc nhiều nội dung nghiên cứu (trong đề cương phải nêu rõ từng nội dung sẽ nghiên cứu). Để tiến hành nghiên cứu từng nội dung, ta đặt tiếp câu hỏi “*Từng nội dung cần sử dụng thiết kế nghiên cứu nào?*”, sau đó là cần đặt các câu hỏi để xác định “*đối tượng nghiên cứu là ai (hay là gì), thiết kế nghiên cứu thuộc loại nào, các phương pháp và kỹ thuật thu thập thông tin là gì?*”. Có thể trên cùng những đối tượng thực hiện nhiều nội dung nghiên cứu nếu điều kiện cụ thể cho phép đáp ứng được các mục tiêu đã đề ra.

Từng câu hỏi chung lại có các câu hỏi tiếp theo, các câu hỏi này dẫn dắt dần dần đến **các chỉ số** mà qua đó các câu hỏi nghiên cứu sẽ tìm được câu trả lời một cách có hệ thống.

Ví dụ (tiếp ví dụ a ở trên): Đối với mục tiêu 1 và mục tiêu 2 sẽ có 2 nội dung nghiên cứu:

(1) Nghiên cứu kiến thức và thực hành của bác sỹ phòng khám tư về xử trí tác dụng phụ của thuốc ...

(2) Nghiên cứu kiến thức và thực hành của bác sỹ lâm sàng trong bệnh viện đa khoa (tỉnh) về xử trí tác dụng phụ của thuốc

Tuy có hai nội dung nghiên cứu, đối tượng khác nhau nhưng phương pháp nghiên cứu giống nhau. Đầu là nghiên cứu chọn mẫu, sử dụng phương pháp quan sát cơ sở khám chữa bệnh và phỏng vấn trực tiếp đối tượng. Ở đây, câu hỏi nghiên cứu thường là: mỗi nhóm cần chọn bao nhiêu đối tượng nghiên cứu?, các nhóm đối tượng nghiên cứu có tiếp tục chia theo nhóm phụ hay không? Chia nhóm phụ thành mấy nhóm với các đặc điểm gì có thể liên quan đến kết quả nghiên cứu như đặc điểm về nhân khẩu học, đặc điểm về trình độ chuyên môn, về chuyên khoa và chia nhóm phụ như thế nào? Mỗi nhóm cần có bao nhiêu đối tượng để đủ mô tả thực trạng và phân tích các yếu tố liên quan tới kiến thức, trình độ thực hành?, chọn mẫu bằng cách nào là thích hợp nhất để có thể đại diện cho nhóm đó ngoài cộng đồng và trong bệnh viện?

Đối với mục tiêu 3: tiếp theo ví dụ (a) câu hỏi đặt ra là “cần đào tạo ai, theo chương trình nào, đào tạo ở đâu, đào tạo trong bao lâu, đào tạo nhằm mục tiêu đầu ra cụ thể là gì, các điều kiện để duy trì các khoá đào tạo là gì .v.v..?”.

Khi đặt các câu hỏi nghiên cứu phải hiểu rằng sẽ có cách đưa ra lời giải. Nếu không có cách đưa ra lời giải có nghĩa là ta đã đặt câu hỏi chưa thích hợp, cần tìm cách hỏi khác hoặc ghi nhận để đưa vào mục: *Những hạn chế của nghiên cứu.*

5. Câu hỏi nghiên cứu trong khung logic

Có rất nhiều cách viết khung logic. Mục đích của khung logic là *thể hiện sự kết nối theo trình tự từ mục tiêu nghiên cứu với nội dung nghiên cứu, các câu hỏi nghiên cứu, với các chỉ số hoặc/và biến số (nếu không thể tính được thành các chỉ số), thông tin cần thu thập trong nghiên cứu và tới các đối tượng cũng như phương pháp nghiên cứu.*

Trong đề cương hoặc trong luận văn, khung logic thể hiện dưới dạng bảng với nhiều hàng và cột như sau:

Mục tiêu nghiên cứu	Nội dung nghiên cứu	Câu hỏi nghiên cứu (CH)	Các chỉ số, biến số	Đối tượng, Nguồn số liệu và phương pháp thu thập thông tin
Mục tiêu một	Nội dung NC1	CH1.1.		
		CH1.2.		
		CH1.3.		
	Nội dung NC2	CH2.1		
		CH2.2.		
Mục tiêu hai	Nội dung NC3	CH3.1.		
		CH3.3		
		CH3.4.		
Mục tiêu ba	Nội dung NC4	CH4.1.		
		CH4.2.		
		CH4.3.		
	Nội dung NC5	CH5.1.		
		CH5.2.		
	Nội dung NC6	CH6.1.		
		CH6.2.		
		CH6.3.		
	Nội dung NC7	CH7.1.		
		CH7.2.		

Nghiên cứu trên gồm:

- 3 mục tiêu
- 7 nội dung nghiên cứu
- 19 câu hỏi (CH) nghiên cứu

- Mỗi câu hỏi nghiên cứu có ít nhất 1 chỉ số hoặc biến số nghiên cứu
- Có một hoặc nhiều phương pháp thu thập thông tin cho từng nội dung nghiên cứu.

Sau đây là ba ví dụ về khung logic các mối quan hệ giữa mục tiêu - Nội dung - Câu hỏi nghiên cứu - Chỉ số/biến số - phương pháp và đối tượng/nguồn thông tin. Nhờ khung logic này các thành viên Hội đồng chấm đề cương hay Hội đồng chấm luận án rất dễ dàng đánh giá, học viên cũng dễ dàng và chủ động trình bày trước Hội đồng.

Để khung logic không bị dài có thể tách từng khung logic cho từng mục tiêu như sau:

Ví dụ 1: Nghiên cứu mối quan hệ giữa môi trường sinh hoạt của các hộ gia đình và tình trạng sức khỏe người dân tại huyện P. Lâm năm 2009.

Mục tiêu nghiên cứu: 1) Mô tả thực trạng môi trường của các hộ gia đình có thể ảnh hưởng lên sức khỏe người dân.
 2) Mô tả tình trạng sức khỏe và các bệnh liên quan đến ô nhiễm môi trường của người dân.
 3) Phân tích mối liên quan giữa ô nhiễm môi trường và tình trạng sức khỏe cộng đồng.

Khung logic như sau:

Mục tiêu 1: Mô tả thực trạng môi trường các hộ gia đình có thể ảnh hưởng lên sức khỏe người dân

Nội dung nghiên cứu	Câu hỏi nghiên cứu	Chỉ số /biến số nghiên cứu	Nguồn, phương pháp thu thập thông tin
1. <i>Đặc điểm kinh tế, văn hoá phường nghiên cứu.</i>	1. Cấu trúc dân số như thế nào? 2. Tình trạng kinh tế ra sao? 3. Trình độ học vấn của dân có đặc điểm gì?	- Tổng số hộ, tổng số dân. - Phân bố theo độ tuổi, giới. - Thu nhập bình quân đầu người/năm. - Tỷ lệ hộ nghèo. - Tỷ lệ người thất nghiệp. - Tỷ lệ trẻ trong độ tuổi đến trường. - Tỷ lệ người lớn mù chữ.	- Nguồn số liệu thống kê báo cáo sẵn có. - Phỏng vấn trực tiếp.
2. <i>Thực trạng công trình vệ sinh hộ gia đình.</i>	4. Tình trạng các công trình vệ sinh ở đây như thế nào?	- Tỷ lệ hộ gia đình có hố xí hợp vệ sinh. - Các loại nguồn nước ăn, nước tắm rửa đang được sử dụng tại các hộ gia đình. - Tỷ lệ hộ có nhà tắm	- Quan sát trực tiếp - Phỏng vấn trực tiếp chủ hộ gia đình. - Tính điểm trung bình nguy cơ công trình vệ sinh

3. <i>Đánh giá mức độ ô nhiễm môi trường sống</i>	5. Môi trường có bị ô nhiễm quá mức không? mức độ ra sao?	<ul style="list-style-type: none"> - Chất lượng nước sinh hoạt: BOD, VSV - Các chất gây ô nhiễm hoá học trong nước - Tỷ lệ mẫu nước ăn không đạt TCVS - Tỷ lệ mẫu không khí không đạt TCVS 	<ul style="list-style-type: none"> - XN lý học, hoá học, vi sinh học các mẫu nước sinh hoạt. - XN vi sinh vật, bụi, hơi khí độc trong không khí. - XN các chỉ số ô nhiễm không khí, nước theo thường quy kỹ thuật
---	---	--	--

Đối với hai mục tiêu còn lại, khung logic được thiết lập tương tự.

Ví dụ 2: Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc QTD - “Quy tinh dược” trên cơ quan sinh dục chột công đực

Mục tiêu: 1) Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của **QTD**.

2) Nghiên cứu tác dụng của **QTD** trên tinh hoàn chuột công đực non.

3) Nghiên cứu tác dụng của **QTD** lên nồng độ Testosteron trong huyết thanh và thay đổi mô bệnh học tinh hoàn chuột đực trưởng thành.

Khung logic:

Mục tiêu 1: Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của thuốc **QTD**

Nội dung nghiên cứu	Câu hỏi nghiên cứu	Chỉ số/biến số	Nguồn, phương pháp thu thập thông tin
1. <i>Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng .</i>	1. Liều thấp nhất gây chết 100% chuột là bao nhiêu? 2. Liều cao nhất không gây chết một con chuột nào là bao nhiêu?	- Liều (mg/kg/ngày) - Số chuột chết trong từng giờ của từng lô	- Chuột nhắt trắng, nhin 12 giờ, chia các lô, mỗi lô 10 con - Phương pháp Litchfield-wilcoxon
2. <i>Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên thỏ</i>	3. Độc tính bán trường diễn của QTD như thế nào?	- Trọng lượng - Các chỉ số tế bào và HST máu - Các chỉ số chức năng gan - Các chỉ số chức năng thận	- Thỏ 10 con x 3 lô - Thường quy kỹ thuật đánh giá độc tính trên SV thực nghiệm (Đàm Đ. T.).

Đối với các mục tiêu khác thiết lập tương tự.

Ví dụ 3: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Dapagliflozin kết hợp với Metformin trong điều trị tiểu đường type 2 chưa kiểm soát được đường huyết khi sử dụng đơn thuần Metformin.

Mục tiêu nghiên cứu: 1) Chứng minh khả năng giảm đường huyết sau 1 tuần và mức giảm cân của người bệnh khi dùng phác đồ phối hợp **D & M** so với phác đồ chuẩn (Sitagliptin với Metformin) sau 24 tuần điều trị.

2) Đánh giá mức độ an toàn và khả năng dung nạp của **Dapagliflozin**.

Khung Logic:

Mục tiêu1: Chứng minh khả năng giảm đường huyết sau 1 tuần và mức giảm cân của bệnh nhân khi dùng phác đồ phối hợp **D & M** so với phác đồ chuẩn (Sitagliptin với Metformin) sau 24 tuần điều trị.

Nội dung nghiên cứu	Câu hỏi nghiên cứu	Chỉ số /biến số nghiên cứu	Nguồn, Phương pháp thu thập thông tin
1. <i>Nghiên cứu tác dụng giảm đường huyết của phác đồ kết hợp D&M .</i>	1. Khi dùng phác đồ kết hợp D&M có làm giảm đường huyết không? mức giảm so với phác đồ chuẩn (kết hợp S&M) ra sao?	- Giá trị đường huyết lúc đói- FPG	- Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi. - Nhóm chứng 120 bệnh nhân dùng phác đồ chuẩn (S&M). - Nhóm nghiên cứu 120 bệnh nhân dùng phác đồ nghiên cứu (D&M). - Theo dõi lâm sàng và xét nghiệm tiêu chuẩn.
2. <i>Nghiên cứu hiệu quả giảm cân của phác đồ D&M so với phác đồ S&M</i>	2. Hiệu quả giảm cân sau 24 tuần điều trị có khác gì so với phác đồ chuẩn (S&M)?	- Trọng lượng (Kg) - BMI	- Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi. - Nhóm chứng 120 bệnh nhân dùng phác đồ chuẩn (S&M). - Nhóm nghiên cứu 120 bệnh nhân dùng phác đồ nghiên cứu (D&M). - Cân, đo.

Đối với mục tiêu 2, khung logic được thiết lập tương tự.

6. Bài tập

(1) Hãy đặt mục tiêu cho đề cương nghiên cứu sinh (hoặc luận văn cao học) của mình. Nếu bạn đã có đề cương với các mục tiêu đã xác định (trước khi học bài này), hãy sử dụng kiến thức của bài này để rà soát lại xem có cần phải sửa chữa gì không? nếu cần sửa chữa, hãy sửa lại và lý giải bạn đã dựa trên các cơ sở nào.

(2) Đặt mục tiêu cho đề tài với một trong 3 tiêu đề sau đây:

- “Nghiên cứu mối quan hệ giữa bệnh hen phế quản ở trẻ em với môi trường sống tại các khu chung cư nghèo đô thị và các bản nghèo vùng núi”
- “Phân tích mối quan hệ giữa các biểu hiện lâm sàng với kết quả xét nghiệm sinh hoá, X quang của người bệnh đồng thời mắc tiểu đường type 2 và lao hô hấp”
- “Nghiên cứu tác dụng dược lý (điều trị tiểu đường) của cao lá dâu trên chuột nhắt trắng đã được gây tiểu đường thực nghiệm”

(3) Đặt các câu hỏi nghiên cứu trong khung logic cho hai bài tập trên.

Bài 3

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mục tiêu

1. Mô tả và minh họa được các phương pháp chọn đối tượng nghiên cứu.
2. Nêu được các thiết kế nghiên cứu cơ bản.
3. Biên soạn được bộ công cụ nghiên cứu định lượng.

Nội dung

1. Chọn đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu sức khỏe là tên gọi chung của các dạng đề tài nghiên cứu khoa học thuộc ngành y tế. Bao gồm: các đề tài nghiên cứu y học lâm sàng, các đề tài nghiên cứu y học cơ sở, các đề tài nghiên cứu sức khỏe cộng đồng, các đề tài nghiên cứu vệ sinh học, dịch tễ học, các đề tài nghiên cứu hỗn hợp, đa chuyên ngành.

Để đáp ứng nhu cầu cho các đối tượng khác nhau sử dụng tài liệu này, chúng tôi giới thiệu các phương pháp chọn đối tượng, kỹ thuật và phương tiện thu thập thông tin cơ bản nhất cho ba nhóm đề tài mà sinh viên có thể được lựa chọn :

- Khối lâm sàng, cận lâm sàng.
- Khối labô - thực nghiệm trên động vật (*in vivo*), thực nghiệm trong phòng xét nghiệm (*in vitro*)
- Khối y tế cộng đồng, y học dự phòng

Những đề tài khoa học của bác sỹ lâm sàng thường phải kết hợp với nghiên cứu trong labô, nghiên cứu labô đôi khi cũng kết hợp với nghiên cứu lâm sàng trên người bệnh và khối y tế cộng đồng – y học dự phòng vừa kết hợp giữa nghiên cứu ngoài thực địa với khám lâm sàng hoặc kiểm soát bệnh tật trong cộng đồng và kết hợp với nghiên cứu labô (sinh học phân tử, tế bào học, xét nghiệm độc chất, vi sinh vật – ký sinh trùng gây bệnh hay gây độc trên thực nghiệm . . .).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu là nội dung thuộc chương 2 của đề cương cũng như báo cáo luận văn hay luận án lĩnh vực y học. Đối tượng nghiên cứu được chọn dựa trên các mục tiêu nghiên cứu đã được xác định. Đầu tiên phải xác định nghiên cứu này được tiến hành thu thập số liệu tại đâu (địa điểm nghiên cứu)? Chọn các địa điểm đó với các tiêu chuẩn gì và tại sao? cách chọn địa điểm nghiên cứu là có chủ đích, theo tiêu chí đã định hay chọn ngẫu nhiên? Tại mỗi địa điểm nghiên cứu các đối tượng được chọn là bao nhiêu và chọn bằng cách nào?

Địa điểm nghiên cứu có thể là:

- Ở một hoặc nhiều bệnh viện.
- Một hoặc nhiều đơn vị hành chính (Tỉnh, huyện, xã hay vùng miền).
- Một hoặc nhiều địa bàn về mặt địa lý (biển, đồng bằng, trung du, miền núi hay dọc theo một con sông, một dãy núi...)

Đối tượng nghiên cứu (tại điểm nghiên cứu) có thể gồm:

- Người bệnh (nếu là nghiên cứu lâm sàng);
- Các đối tượng trong cộng đồng (nếu là nghiên cứu cộng đồng);
- Các yếu tố môi trường (nếu là nghiên cứu cộng đồng và y học dự phòng);
- Các nguồn số liệu sẵn có từ cơ sở y tế (nghiên cứu cộng đồng hoặc nghiên cứu lâm sàng).

1.1. Địa điểm nghiên cứu

Như đã đề cập, địa điểm nghiên cứu là nơi thu thập các thông tin số liệu từ các đối tượng nghiên cứu. Việc chọn địa điểm nghiên cứu phải phù hợp với mục tiêu và nội dung nghiên cứu. Nếu mục tiêu của đề tài nhằm mô tả, phân tích hay thử nghiệm can thiệp trên một giới hạn không gian địa điểm hẹp, không nhằm tìm hiểu quy luật hay nhằm nghiên cứu để suy rộng sang các địa điểm khác thì có thể chọn có chủ đích. Trường hợp nghiên cứu muốn sử dụng kết quả để suy rộng sang các nhóm đối tượng ở các địa bàn khác thì phải chọn mẫu theo tiêu chí và phải đại diện cho địa bàn đó, một trong những phương pháp chọn mẫu thông thường là chọn ngẫu nhiên. Tuy nhiên cần nhớ là chọn địa bàn ngẫu nhiên nhưng chưa hẳn đã đảm bảo tính đại diện nếu như số đơn vị địa bàn tham gia nghiên cứu (để đưa vào danh sách chọn ngẫu nhiên) không đủ lớn. Lúc này nên chọn điểm nghiên cứu một cách có chủ đích với những tiêu chí chọn và loại trừ hợp lý.

Với sinh viên y, giáo viên sẽ xác định địa điểm nghiên cứu cho các đề tài tốt nghiệp. Do quy mô nhỏ, nhất là nghiên cứu lâm sàng thường áp dụng như trường hợp chọn có chủ đích, tuy nhiên cũng phải giải thích trong đề cương nghiên cứu. Đối với nghiên cứu cộng đồng, các đề tài tốt nghiệp đôi khi cũng yêu cầu chọn mẫu (ngẫu nhiên hoặc không ngẫu nhiên) các địa điểm nghiên cứu để mô tả cho một địa phương (huyện, xã) nhất định.

Nghiên cứu thực nghiệm, cần nêu rõ là phòng thí nghiệm nào, uy tín và năng lực của các phòng thí nghiệm này đối với lĩnh vực nghiên cứu.

Chọn địa điểm nghiên cứu theo chủ đích: đây là cách chọn đơn giản, dựa trên mục tiêu và yêu cầu của nội dung nghiên cứu mà chọn địa điểm nghiên cứu. Ví dụ, nghiên cứu kết quả điều trị của thuốc mỡ thảo dược đối với bỏng độ 3 tại Viện Bỏng Quốc gia. Ở đây đã xác định cụ thể chỉ ở 1 bệnh viện.

Đối với việc chọn địa điểm theo tiêu chí: cách chọn này cũng khá đơn giản, là phương pháp chọn mẫu không ngẫu nhiên, áp dụng trong trường hợp nghiên cứu chọn một số địa điểm trong địa phương, gồm nhiều địa điểm có những đặc điểm chung và riêng mà không áp dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên, chỉ cần nêu ra các tiêu chí sao cho các địa điểm được chọn có những đặc trưng đủ đại diện cho địa phương đó. Ví dụ, một huyện có 20 xã, về trình độ cơ sở y tế và kinh tế địa phương (là tiêu chí được xét) có 16 xã cả y tế và kinh tế ở mức trung bình; có 2 xã ở mức kém và 2 xã ở mức khá. Người chọn mẫu quyết định chọn 6 xã, trong đó có 4 xã mức trung bình, 1 xã kém và 1 xã khá. Cách chọn này đôi khi không hoàn toàn đại diện song có thể tốt hơn nếu bốc thăm ngẫu nhiên lấy 6 trong 20 xã có thể bốc thăm được toàn là xã trung bình ... Dù sao thì cách chọn này cũng đưa vào mẫu nghiên cứu các đặc trưng đại diện cho cả huyện.

Chọn địa bàn nghiên cứu ngẫu nhiên và chọn theo tầng: đây là cách khuyến cáo, vì ngẫu nhiên là cách chọn để đạt được tiêu chí đại diện, nhất là khi số lượng đơn vị chọn mẫu khá lớn. Ví dụ: nghiên cứu phân bố tỷ lệ nhập viện vì tăng huyết áp của 10 bệnh viện tuyến huyện trong tỉnh A năm 2013. Tỉnh có 40 huyện, trong tiêu chí xét là vùng miền địa lý, có 25 huyện đồng bằng, 6 huyện miền núi, 6 huyện trung du và 3 thành phố, thị xã. Nếu dự kiến nghiên cứu trên toàn tỉnh sẽ rất tốn công sức và thời gian, người ta chỉ có thể nghiên cứu trên khoảng 1/3 số huyện thị. Cách chọn có thể là lấy ra 1/3 số huyện thị trong từng vùng một cách hoàn toàn ngẫu nhiên để tổng số huyện thị được nghiên cứu là 13 hoặc 14. Để tránh thiên lệch do khi chọn 1/3 số huyện thị trong khi mỗi vùng lại chỉ có một số địa phương giới hạn, có thể xem xét lại một lần nữa khi đưa vào các tiêu chí khác để đảm bảo và chọn theo tiêu chí cho mỗi vùng, như vậy chọn địa điểm nghiên cứu theo 2 tầng.

1.2. Đối tượng nghiên cứu

Câu hỏi đầu tiên là: nghiên cứu này có yêu cầu chọn mẫu hay không? Nếu cần chọn mẫu thì chọn bằng cách nào? Mỗi điểm nghiên cứu cần chọn bao nhiêu đối tượng? đưa vào đâu để tính số đối tượng cần chọn cho nghiên cứu này? Ưu nhược điểm của chọn mẫu là gì?

Để trả lời cho các câu hỏi trên không dễ dàng, song phải hợp lý nhất trong khả năng có thể bởi vì lỗi do chọn mẫu hay chọn đối tượng nghiên cứu thường rất nặng, rất khó hoặc không thể sửa được nếu đã mắc sai lầm. Có cả những tài liệu riêng hướng dẫn cho chọn mẫu cho nghiên cứu cho thấy chọn mẫu có vai trò thế nào, nhất là trong nghiên cứu cộng đồng.

Nghiên cứu viên cần chú ý một nguyên tắc trong chọn mẫu phải đảm bảo tối thiểu hai yêu cầu của chọn mẫu là: mẫu nghiên cứu phải đảm bảo tính khách quan và tính

đại diện cho quần thể nghiên cứu. Chọn ngẫu nhiên là phương tiện để đảm bảo khách quan song không phải bất cứ trường hợp nào cũng đảm bảo tính đại diện.

Trường hợp cần so sánh kết quả giữa các nhóm (nhất là trong nghiên cứu can thiệp) thì nguyên tắc chọn và phân đối tượng vào các nhóm phải đảm bảo tính tương đồng. Chọn mẫu không phù hợp là lỗi rất nặng trong nghiên cứu, nhiều trường hợp không thể sửa chữa được, nhất là trường hợp mẫu nhỏ, các biện pháp xử lý không chế yếu tố gây nhiễu (trong khi xử lý số liệu) là không thể được. Sau đây sẽ trình bày khái niệm cơ bản và những gợi ý cho chọn mẫu để đảm bảo 3 yêu cầu trên.

Một số khái niệm liên quan đến chọn mẫu:

- Quần thể nghiên cứu: là quần thể được xác định để chọn mẫu. Ví dụ: các bệnh viện, xã, huyện,

- Đơn vị mẫu: các đối tượng được dùng để chọn mẫu. Ví dụ khoa trong bệnh viện, các hộ trong một địa bàn hành chính (xã, huyện...).

- Đơn vị quan sát: là các đối tượng mà ta thu thập thông tin. Ví dụ: người bệnh hay bệnh án hồi cứu ở khoa lâm sàng, thành viên của hộ gia đình được khám sức khỏe hay phỏng vấn...

Có hai cách chọn mẫu, chọn mẫu xác suất và chọn mẫu không xác suất như sau:

(1) Chọn mẫu xác suất:

- Chọn mẫu ngẫu nhiên đơn: từ quần thể nghiên cứu, lập danh sách tất cả các đơn vị mẫu và đơn vị quan sát (đối tượng nghiên cứu) sử dụng bảng số ngẫu nhiên để chọn mẫu. Có thể chọn hai giai đoạn chọn ngẫu nhiên từ quần thể nghiên cứu ra các đơn vị mẫu sau đó từ mỗi đơn vị mẫu chọn ngẫu nhiên ra các đối tượng nghiên cứu. Trường hợp quần thể nghiên cứu nhỏ và/hoặc mẫu nghiên cứu nhỏ, việc chọn ngẫu nhiên đơn khó đảm bảo tính đại diện cũng như tính khác quan.

- Chọn mẫu ngẫu nhiên có hệ thống: Sau khi lập danh sách các đối tượng nghiên cứu, chọn có hệ thống bằng cách tính khoảng cách chọn đối tượng (k) với $k = N/n$ (N là đơn vị mẫu, n là số đối tượng cần chọn của đơn vị mẫu đó; nhớ làm tròn xuống, không làm tròn lên nếu phép chia không chẵn).

- Chọn ngẫu nhiên phân tầng: chia các đối tượng theo từng tầng, mỗi tầng có những đặc điểm riêng. Từ mỗi tầng chọn ngẫu nhiên ra các đối tượng nghiên cứu. Để đại diện, người ta khuyên nên chọn số đối tượng trong mỗi mẫu tỷ lệ với số đối tượng của mỗi tầng.

- Chọn mẫu chùm: chia các quần thể nghiên cứu thành các chùm ví dụ như thôn, khoa phòng ở bệnh viện ... Chọn ngẫu nhiên một số chùm, toàn bộ đối tượng trong

từng chùm được chọn vào mẫu nghiên cứu. Chọn 30 cụm ngẫu nhiên cũng thường được sử dụng trong nghiên cứu cộng đồng.

(2) Chọn mẫu không xác suất:

- Mẫu thuận tiện: chọn mẫu trên số các đối tượng có được tại một địa điểm và trong một khung thời gian. Ví dụ chọn tất cả các người bệnh đột quỵ nhập viện trong giai đoạn 01/01/2012 đến 31/12/2012 tại khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện đa khoa tỉnh A. Nếu số người bệnh quá lớn so với cỡ mẫu đã tính, có thể chỉ ghi nhận người bệnh nhập viện vào thứ 3 và thứ 6 trong tuần.

- Mẫu theo tiêu chí và mẫu có chủ đích: chọn các đối tượng có đủ tiêu chí hay đạt được mục tiêu nghiên cứu để đưa vào mẫu. Trường hợp quần thể nghiên cứu nhỏ và/hoặc cỡ mẫu nghiên cứu giới hạn, nên áp dụng phương thức chọn mẫu này.

1.3. Tính số đối tượng cần nghiên cứu (cỡ mẫu)

Cỡ mẫu là một khái niệm rất được các nhà nghiên cứu quan tâm, đặc biệt là nghiên cứu cộng đồng, khi mà các kết quả sau nghiên cứu thường được suy rộng cho toàn quần thể nghiên cứu.

- Đối với nghiên cứu thực nghiệm, cỡ mẫu (số mẫu phân tích, số động vật thí nghiệm) được quy định theo từng kỹ thuật.

- Đối với nghiên cứu lâm sàng nhiều trường hợp yêu cầu chọn mẫu và tính cỡ mẫu nếu quần thể nghiên cứu lớn. Nhiều tác giả coi cỡ mẫu 30 đối với nghiên cứu lâm sàng là đủ lớn. Có thể cách đề cập này chưa chính xác một khi các đối tượng nghiên cứu có những đặc điểm rất khác nhau hoặc kết quả điều trị không rõ quy luật về tỷ lệ thành công hay thất bại. Nếu nghiên cứu với chủ đề là: nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của 60 bệnh nhân lao phổi kèm tiểu đường đa biến chứng thì không cần tính cỡ mẫu nữa và kết quả chỉ được hiểu trên 60 bệnh nhân này, khả năng suy rộng hết sức hạn chế.

- Tính cỡ mẫu cũng phụ thuộc vào mục tiêu nghiên cứu. Mục tiêu nghiên cứu là mô tả một hiện tượng được tính bằng tỷ lệ hay một số trung bình có công thức khác nhau. Mục tiêu nghiên cứu phân tích hoặc/và nghiên cứu can thiệp thường là so sánh các tỷ lệ hay các số trung bình công thức khác nhau.

- Tính cỡ mẫu cần dựa trên các kết quả nghiên cứu trước đó mà người nghiên cứu cho rằng gần giống với nghiên cứu của mình hoặc chưa có thì qua nghiên cứu thăm dò rồi tính cỡ mẫu cho nghiên cứu chính thức.

Môn thống kê sinh học và môn dịch tễ học trình bày chi tiết hơn, đầy đủ hơn, bài này chỉ đưa ra một số công thức tính cỡ mẫu thường sử dụng và phù hợp với đề tài

luận văn tốt nghiệp của sinh viên y.

(1) Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả, ước tính một tỷ lệ trong quần thể:

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

Trong đó: n là cỡ mẫu cần nghiên cứu

p là tỷ lệ (tham khảo hoặc nghiên cứu thử)

d là khoảng sai lệch mong muốn giữa mẫu và quần thể, thường nhận giá trị bằng 10% - 20% của p (tốt nhất chỉ nên bằng 10% p)

α là mức ý nghĩa thống kê thường là 0,1 hoặc 0,05 hoặc 0,01 ứng với độ tin cậy 90%, 95%, 99%. Với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

(2) Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả, ước tính một số trung bình trong quần thể:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \times \frac{\sigma^2}{d^2}$$

Trong đó: σ là độ lệch chuẩn (tham khảo hay nghiên cứu thử)

d là khoảng sai lệch cho phép giữa mẫu nghiên cứu và quần thể

(3) Công thức tính cỡ mẫu cho so sánh sự khác nhau giữa hai tỷ lệ ở hai nhóm:

$$n = Z^2_{(\alpha,\beta)} \times \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm

p_1 là tỷ lệ mắc dự kiến (hoặc từ tham khảo) ở nhóm 1

p_2 là tỷ lệ mắc dự kiến (hoặc từ tham khảo) ở nhóm 2

α là mức ý nghĩa thống kê (xác suất mắc sai lầm loại 1, loại Ho khi nó đúng) thường là 0,1 hoặc 0,05 hoặc 0,01 ứng với độ tin cậy 90%, 95% và 99%

β là xác suất của việc phạm sai lầm loại 2 (chấp nhận Ho khi nó sai) thường nhận giá trị là 0,1

$Z_{(\alpha, \beta)}$ được tra trong bảng sau:

	$\beta = 0,05$	$\beta = 0,1$	$\beta = 0,2$	$\beta = 0,5$
$\alpha = 0,1$	10,8	8,6	6,2	2,7
$\alpha = 0,05$	13,0	10,5	7,9	3,8
$\alpha = 0,02$	15,8	13,0	10,0	5,4
$\alpha = 0,01$	17,8	14,9	11,7	6,6

Theo kinh nghiệm, thường chọn giá trị $Z_{(\alpha, \beta)} = 10,5$.

Nếu nghiên cứu có từ ba nhóm so sánh trở lên, thì vẫn áp dụng công thức này để tính toán cỡ mẫu cho từng nhóm.

(4) Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu so sánh hai số trung bình:

$$n = Z_{(\alpha, \beta)}^2 \times \frac{2\sigma^2}{\delta^2}$$

Trong đó: σ là độ lệch chuẩn (ước tính từ đề tài tham khảo hay nghiên cứu thăm dò), ở đây giả thiết σ của cả hai nhóm là như nhau.

δ là mức khác biệt- hiệu số giữa hai giá trị trung bình (M) dự kiến của hai nhóm theo mong muốn của người nghiên cứu ($M_1 - M_2$).

$Z_{(\alpha, \beta)}$ tra theo bảng trên.

Nếu nghiên cứu có từ ba nhóm trở lên, thì vẫn áp dụng công thức này để tính toán cỡ mẫu cho từng nhóm và thay M_2 bằng $M_3, M_4 \dots$

(5) Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu thuần tập:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \cdot \left[\frac{1 - P_1}{P_1} + \frac{1 - P_0}{P_0} \right]}{[\ln(1 - \varepsilon)]^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu của nhóm có phơi nhiễm, với nhóm không phơi nhiễm nên bằng hoặc lớn hơn cỡ mẫu của nhóm phơi nhiễm

p_1 là tỷ lệ mắc trong nhóm phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ (từ nghiên cứu trước)

p_0 là tỷ lệ mắc trong nhóm không phơi nhiễm hoặc các nhóm so sánh (từ nghiên cứu trước). Trong trường hợp nghiên cứu có từ ba nhóm trở lên, thì tỷ lệ mắc của các nhóm so sánh không phải là p_0 , mà sẽ là $p_2, p_3 \dots$

ε là mức độ chính xác mong muốn (mức chênh lệch giữa RR thực của quần thể và RR của mẫu nghiên cứu). RR là nguy cơ tương đối.

(6) Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh – chứng:

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \cdot \left[\frac{1}{1-P_1} + \frac{1}{1-P_0} \right]}{[\ln(1-\varepsilon)]^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu tối thiểu của nhóm bệnh và nhóm không bệnh/nhóm chứng/nhóm so sánh. Cỡ mẫu của nhóm bệnh và nhóm không bệnh/nhóm chứng/nhóm so sánh có thể bằng nhau (nếu ghép cặp) hoặc lớn hơn (thường 2 đến 3 lần).

p_1 là tỷ lệ có phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh (từ nghiên cứu trước).

p_0 là tỷ lệ có phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm không bệnh/nhóm chứng/nhóm so sánh (từ nghiên cứu trước). Trong trường hợp nghiên cứu có từ ba nhóm trở lên, thì tỷ lệ phơi nhiễm của các nhóm so sánh không phải là p_0 , mà sẽ là $p_2, p_3 \dots$

ε là mức độ chính xác mong muốn (mức chênh lệch giữa OR thực của quần thể và OR của mẫu nghiên cứu). OR là tỷ suất chênh.

Trong thực tế, có nhiều công thức tính cỡ mẫu khác theo các điều kiện cũng như giả thuyết khác nhau. Các phần mềm thống kê có chương trình chọn mẫu rất thuận tiện. Trên đây giới thiệu các công thức tính cỡ mẫu thường dùng nhất.

2. Các thiết kế nghiên cứu cơ bản

Như đã trình bày trong bài 1, có ba dạng thiết kế nghiên cứu cơ bản sau.

2.1. Nghiên cứu mô tả

Nghiên cứu mô tả nhằm trả lời cho các câu hỏi sau: **ai, có vấn đề gì, ở đâu, khi nào?** Trong nghiên cứu mô tả thường sử dụng thiết kế nghiên cứu ngang (cross-sectional study). Các thông tin được thu thập trong một giai đoạn thời gian nhất định. Nghiên cứu này còn được gọi là nghiên cứu số hiện mắc (prevalence).

Ví dụ, mô tả tỷ lệ hiện mắc bệnh tim mạch trong nhóm người cao tuổi ở các cộng đồng nông thôn tỉnh A trong năm 2013. Ở đây, các số liệu có thể cho thấy tỷ lệ hiện mắc từng bệnh trong nhóm các bệnh tim mạch, trên các nhóm người cao tuổi từ 60-70; 71-80 và trên 80 tuổi; tại các xã đồng bằng, ven biển và miền núi của tỉnh A vào

thời điểm nghiên cứu (khám) tại mỗi địa phương có thể đồng thời cùng lúc hoặc khám lần lượt từng xã nhưng vẫn trong năm 2013.

Trong nghiên cứu lâm sàng, mô tả các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của một bệnh (hoặc trên các nhóm đối tượng có các đặc điểm khác nhau hoặc/và đi kèm một hay nhiều bệnh khác) cũng là nghiên cứu mô tả. Ví dụ, mô tả đặc điểm lâm sàng chứng tăng huyết áp trên người cao tuổi mắc bệnh tiểu đường.

2.2. Nghiên cứu phân tích

Nghiên cứu phân tích nhằm trả lời cho câu hỏi **tại sao?** hay nghiên cứu **nguyên nhân** gây bệnh, các **yếu tố ảnh hưởng** thuận lợi hay hạn chế khả năng mắc bệnh. Có ba nhóm thiết kế nghiên cứu chủ yếu:

- Nghiên cứu thuần tập: tiến cứu (hoặc đôi khi là hồi cứu) nhằm trả lời câu hỏi: những đối tượng có phơi nhiễm hay tiếp xúc với yếu tố nguy cơ gây bệnh liệu có bị bệnh nhiều hơn nhóm không phơi nhiễm hay không tiếp xúc không? Hay nói cách khác, yếu tố phơi nhiễm có phải là nguyên nhân gây bệnh không? Yếu tố nào ảnh hưởng đến mối quan hệ nhân – quả đó và mức độ ảnh hưởng ra sao? (ở đây cần phải hiểu ngược lại, **nhân** có thể là yếu tố phòng bệnh hay yếu tố bảo vệ để không xảy ra hậu quả). Nghiên cứu thuần tập tương lai tiến hành trên ít nhất hai nhóm, trong đó có nhóm chứng (không phơi nhiễm) và một hoặc nhiều nhóm phơi nhiễm với các mức độ khác nhau hay đặc điểm khác không giống nhau. Nghiên cứu này rất khó thực hiện, đòi hỏi thời gian và nhất là đáp ứng các điều kiện: phải theo dõi một thời gian đủ dài để quan sát được sự xuất hiện bệnh – số mới mắc (incident) trên nhóm nghiên cứu và điều kiện rất khó đảm bảo là vào thời điểm bắt đầu theo dõi, cả hai nhóm đều không có ai mắc bệnh. Nghiên cứu thuần tập hồi cứu khó đáp ứng các điều kiện để phân nhóm cũng như xác định số mới mắc theo các tiêu chí khắt khe nên ít áp dụng trên thực tế.

- Nghiên cứu bệnh - chứng: nghiên cứu này luôn luôn là hồi cứu, nhằm trả lời cho câu hỏi theo chiều ngược lại: những đối tượng bị bệnh có phải đã từng bị phơi nhiễm hoặc tiếp xúc với tỷ lệ cao hơn nhóm không bị bệnh hay không? Nghiên cứu này phù hợp với các bệnh hiếm gặp nhưng giá trị thấp hơn nghiên cứu thuần tập tiến cứu.

- Nghiên cứu ngang phân tích: nghiên cứu này tiến hành trong một giai đoạn thời gian nhất định mà ở đó, cùng với thu thập thông tin về nguyên nhân, các thông tin về số hiện mắc cũng được thu thập ở tối thiểu hai nhóm, trong đó có một nhóm chứng: hiện không phơi nhiễm hay tiếp xúc với yếu tố căn nguyên nghi ngờ gây bệnh và một hoặc nhiều nhóm có phơi nhiễm ở các mức độ hay các đặc điểm khác nhau. Nghiên cứu này dựa trên thông tin về tỷ lệ hiện mắc, dễ tiến hành, không đòi hỏi nhiều thời

gian nhưng giá trị phân tích mối quan hệ nhân – quả thấp, thường dừng ở mức đưa ra giả thuyết.

2.3. Nghiên cứu can thiệp

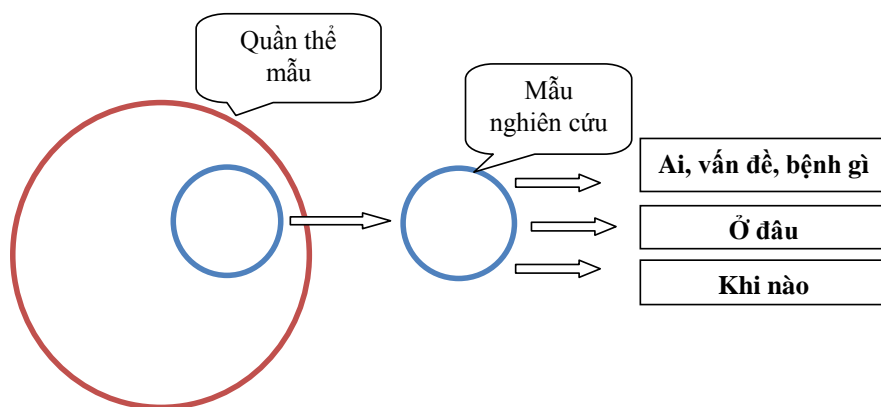
Nghiên cứu can thiệp trong cộng đồng và có thể trong bệnh viện. Nghiên cứu can thiệp thường là bước tiếp nối của nghiên cứu mô tả đã có giả thuyết về căn nguyên và nghiên cứu phân tích, xác định nguyên nhân hay các nguyên nhân của nguyên nhân, bao gồm:

- Nghiên cứu can thiệp trong bệnh viện: là thử nghiệm một phác đồ điều trị, phương pháp mổ mới, thử nghiệm lâm sàng chứng minh tính hiệu quả và an toàn của một thuốc hay chế phẩm sinh học mới. Đối với đề tài tốt nghiệp của sinh viên y cũng có thể là hồi cứu, tổng kết kết quả điều trị một bệnh đã điều trị bằng một thuốc mới hay phác đồ mới tại một cơ sở bệnh viện.

- Nghiên cứu can thiệp cộng đồng: áp dụng một phương pháp tác động vào nguyên nhân gây bệnh để đánh giá hiệu quả giảm số mắc hay giảm nguy cơ gây bệnh. Nghiên cứu can thiệp cộng đồng cũng có thể là tăng cường năng lực hệ thống cơ sở y tế để thấy khả năng đáp ứng tốt hơn với nhu cầu chăm sóc sức khỏe của cộng đồng.

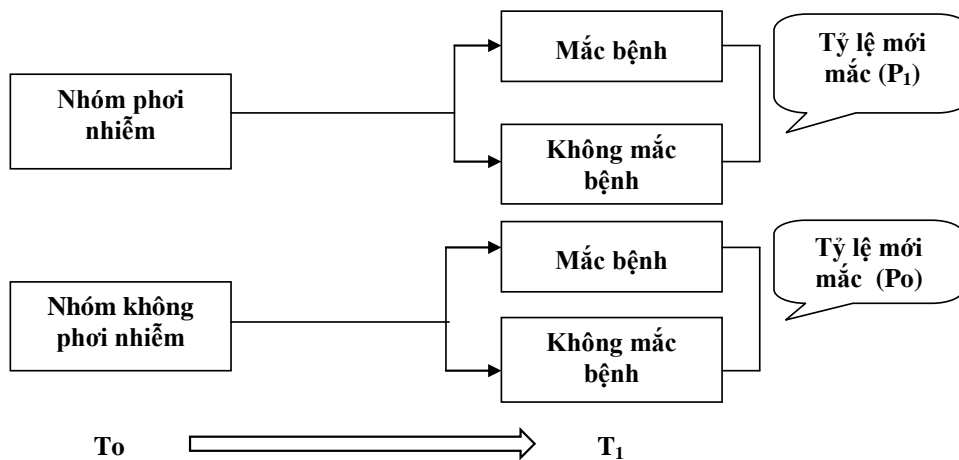
2.4. Sơ đồ các thiết kế nghiên cứu cơ bản

Nghiên cứu mô tả



Nghiên cứu phân tích

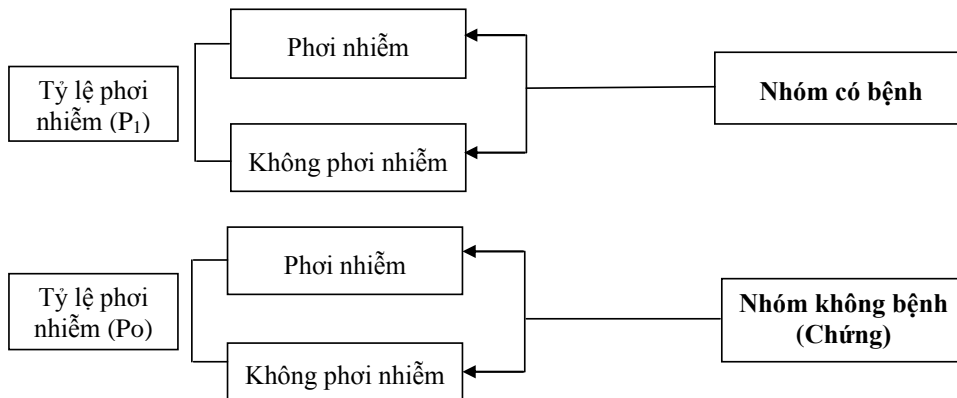
Nghiên cứu thuần tập (tiền cứu)



To là thời điểm bắt đầu nghiên cứu; T₁ thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Nguy cơ tương đối RR = P₁/P₀ (Nhóm có phơi nhiễm bị bệnh nhiều hơn bao nhiêu lần so với nhóm không phơi nhiễm).

Nghiên cứu bệnh chứng

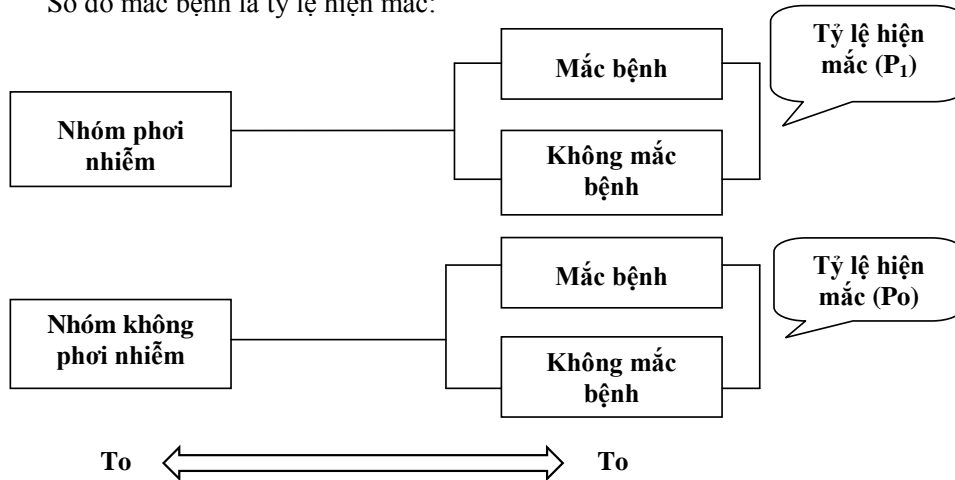


Tỷ suất chênh OR = P₁/P₀ (Nhóm bệnh đã có phơi nhiễm nhiều gấp bao nhiêu lần nhóm không mắc bệnh). Rất nhiều trường hợp nghiên cứu ngang phân tích cũng tính OR, nhưng không được hiểu OR là: nhóm phơi nhiễm bị bệnh nhiều hơn gấp bao nhiêu lần so với nhóm không phơi nhiễm.

Nghiên cứu ngang phân tích

Giống sơ đồ nghiên cứu thuần tập, nhưng không có To và T1 mà chỉ có To nghĩa là các thông tin về phơi nhiễm và thông tin về bệnh được thu thập cùng một thời điểm.

Số đo mắc bệnh là tỷ lệ hiện mắc:

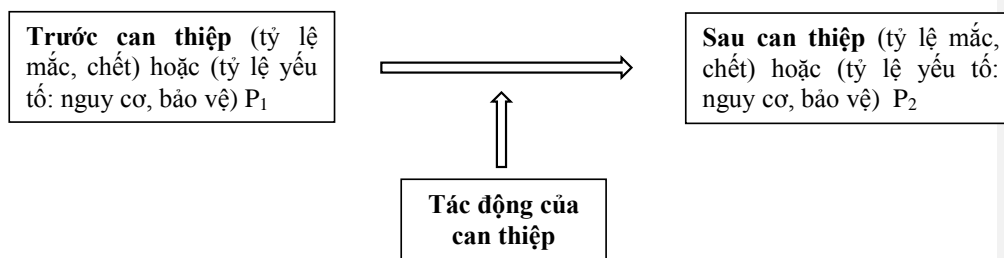


To: thời điểm nghiên cứu.

Kết quả được tính bằng Tỷ số nguy cơ (risk ratio) $RR = PrR = P_1/P_0$ (Nhóm có phơi nhiễm bị bệnh nhiều hơn bao nhiêu lần so với nhóm không phơi nhiễm). Cũng có thể tính được OR với ý nghĩa như nghiên cứu bệnh chứng: nhóm bệnh đã có phơi nhiễm nhiều gấp bao nhiêu lần nhóm không mắc bệnh, nhưng thiết kế không chặt chẽ, nhóm bị bệnh và không bị bệnh không được chọn như nghiên cứu bệnh – chứng nên giá trị thấp hơn.

Nghiên cứu can thiệp

Thiết kế theo so sánh trước – sau



Chỉ số hiệu quả trước sau can thiệp: $CSHQ_{T-S} = [(P_1 - P_2) * 100] : P_1$. Chỉ số này còn có thể gọi là giá trị dự phòng (preventive value) và thể hiện kết quả can thiệp đã làm giảm tỷ lệ mắc được bao nhiêu % hoặc mấy lần so với trước (nếu không tính %).

Thiết kế can thiệp có nhóm chứng ngẫu nhiên (hoặc không chọn ngẫu nhiên)

Chỉ số hiệu quả CSHQ_{T-S}: (hoặc thay đổi) trước và sau thời điểm can thiệp được tính như trường hợp so sánh trước sau can thiệp.

Hiệu quả can thiệp (HQCT): hiệu số của CSHQ_{T-S} của nhóm can thiệp (A) trừ CSHQ_{T-S} của nhóm chứng (B) vì trong quá trình can thiệp ở nhóm A thì cũng có thể có sự thay đổi ở nhóm B do có những yếu tố khác tác động trong thời gian nghiên cứu cho dù không can thiệp.

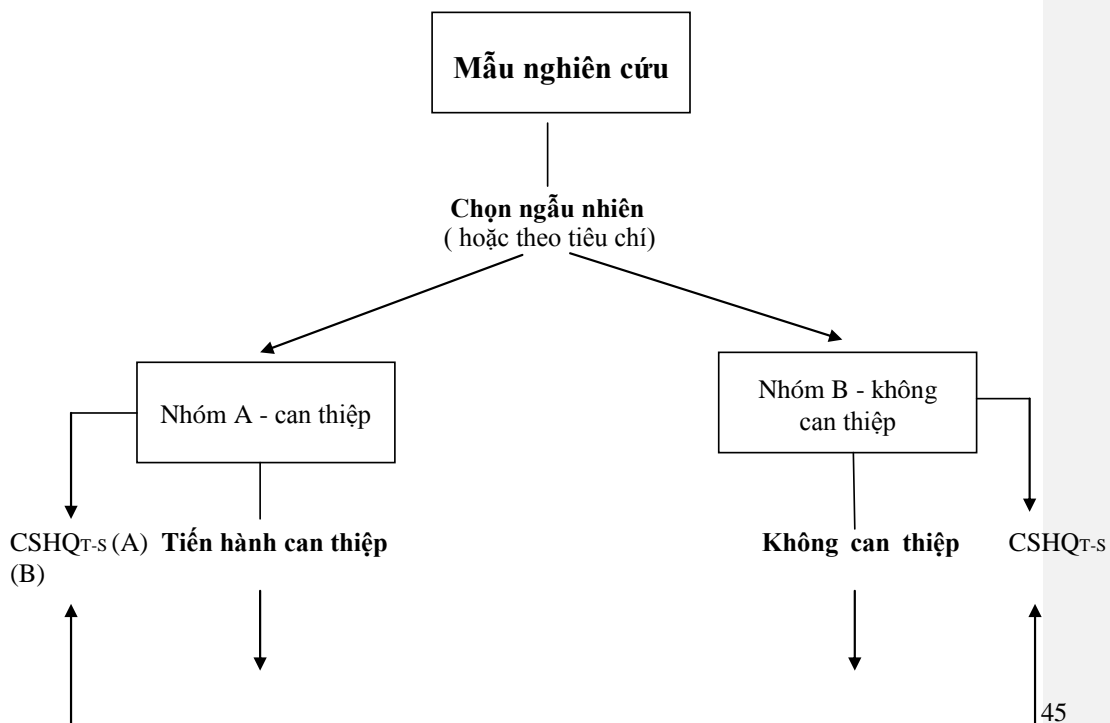
Hiệu số nguy cơ (Risk Different): là hiệu số của tỷ suất mới mắc trong thời gian theo dõi ở nhóm can thiệp trừ đi tỷ suất mới mắc của nhóm chứng (không can thiệp): $RD = I_{\text{can thiệp}} - I_{\text{chứng}}$, khi không tính được I có thể dùng tỷ lệ hiện mắc nhưng ý nghĩa kém hơn nhiều.

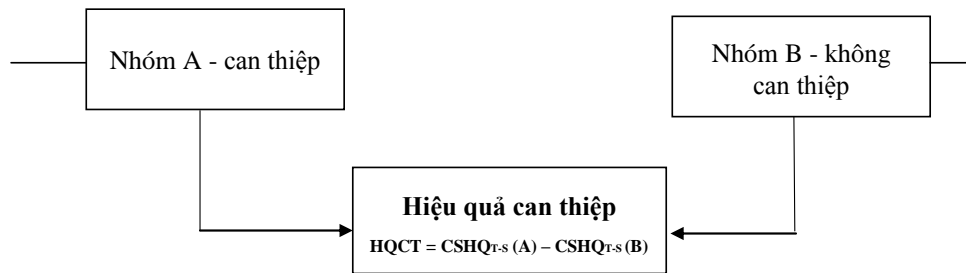
Phân xuất dự phòng (Preventive Fraction) : là đối nghịch của RR (sau can thiệp) $PF = (1 - RR).100$ khi tính bằng % (hiệu quả can thiệp giảm được **hậu quả** ...% so với không can thiệp, chứng).

Trường hợp sử dụng OR (thay cho RR) vào thời điểm nghiên cứu giữa hai nhóm có và không can thiệp, ý nghĩa của OR là hiệu quả can thiệp làm giảm **nguyên nhân** (phơi nhiễm) ở nhóm có can thiệp so với nhóm chứng.

Nếu có nhiều nhóm can thiệp so sánh, nên so sánh từng cặp với nhóm chứng.

Sơ đồ thiết kế nghiên cứu can thiệp có nhóm chứng:





3. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin cơ bản

3.1. Một số khái niệm

Chuẩn bị thu thập thông tin, số liệu nghiên cứu là bước tiếp theo của quá trình xây dựng đề cương, sau khi:

- Đã tìm chọn được đề tài nghiên cứu.
- Đã xác định mục tiêu, nội dung nghiên cứu.
- Đã có quyết định chọn các chỉ số nghiên cứu, các biến số nghiên cứu.

Việc quyết định chọn phương pháp, kỹ thuật thu thập thông tin nào tùy thuộc vào:

- Các chỉ số, các biến số đã xác định cho từng mục tiêu nghiên cứu.
- Các kết quả dự kiến cho nghiên cứu.
- Năng lực thực thi nghiên cứu (về mặt kỹ thuật, về mặt kinh phí và nhân lực, các yếu tố khả thi khác).
- Các chuẩn mực và quy định về đạo đức và văn hoá trong nghiên cứu khoa học.
- Cân nhắc đến năng lực và kỹ thuật xử lý số liệu.

Trong các tài liệu về phương pháp nghiên cứu khoa học nói chung, người ta đưa ra rất nhiều phương pháp thu thập thông tin. Tuy nhiên, với các nghiên cứu trong lĩnh vực sức khoẻ, thường sử dụng ba kỹ thuật chính sau:

(1) Quan sát: bao gồm việc khám, chẩn đoán hay mô tả quá trình mô hoặc triệu chứng lâm sàng, làm các xét nghiệm từ sinh phẩm và bệnh phẩm, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm các mẫu đo môi trường, các phép đo nhân trắc, quan sát trực tiếp có sử dụng các phương tiện nghe nhìn.

(2) Vấn đáp: bao gồm phỏng vấn cá nhân, phỏng vấn tập thể/ nhóm, thảo luận, tọa đàm hoặc vấn đáp có sử dụng các ca bệnh giả định (kỹ thuật Vignette). Phương pháp lấy ý kiến chuyên gia cũng như các phương pháp nghiên cứu định tính khác cũng thuộc nhóm kỹ thuật này.

(3) Hồi cứu các tư liệu sẵn có: hồi cứu các bệnh án, các sổ sách ghi chép, các báo cáo, các tư liệu sẵn có. Hồi cứu cũng có thể qua hỏi trực tiếp phỏng vấn hoặc phỏng vấn gián tiếp để nghe đối tượng kể lại những sự vật hiện tượng, triệu chứng, cách xử lý khi ốm đã xảy ra trước đó. Hồi cứu cũng là việc sử dụng các tư liệu ảnh, lời, vật thể là các bằng chứng của một sự vật hay hiện tượng đã xảy ra.

Cho dù phân tách thành 3 kỹ thuật cơ bản song trên thực tế kỹ thuật này nằm trong kỹ thuật kia. Trong quan sát có sử dụng tư liệu hồi cứu, trong hồi cứu cũng có quan sát. Trong khi vấn đáp cũng có các thông tin trong quá khứ và hồi cứu trong quá khứ cũng sử dụng số liệu, kết quả của vấn đáp.

Đối với nghiên cứu thực nghiệm trên động vật thí nghiệm có những quy trình kỹ thuật riêng cho từng mô hình thực nghiệm với các mục tiêu khác nhau. Trong quá trình nghiên cứu thực nghiệm cũng có quan sát với sự trợ giúp của các phương tiện và máy móc riêng và cũng hồi cứu các tư liệu sẵn có.

Trong nghiên cứu y học cũng sử dụng các phương pháp hoá học, sinh học, lý học, nhân chủng học, kinh tế và xã hội học.

Ví dụ 1: trong khi khám một người bệnh, vừa phải quan sát bằng mắt (nhìn), bằng xúc giác (sờ, gõ), bằng thính giác (gõ, nghe). Vừa phải hỏi (vấn đáp) bệnh sử, hỏi các biểu hiện cơ năng hiện tại... và cũng phải hồi cứu tiền sử bệnh: khai thác các triệu chứng cơ năng và thực thể, các kết quả xét nghiệm đã xảy ra trước đó.

Ví dụ 2: khi điều tra hộ gia đình, nghiên cứu viên không chỉ phỏng vấn về những gì hiện tại mà cả quá khứ (hồi cứu). Đồng thời cũng phải kết hợp với quan sát, đo nhân trắc, có khi phải lấy máu xét nghiệm, lấy bệnh phẩm phân, nước tiểu về phân tích và có thể cả khám lâm sàng (sàng lọc) ...

Một số nghiên cứu viên thường hay coi kỹ thuật phỏng vấn là điều tra xã hội học. Điều này đôi khi không đúng và không phải cứ phỏng vấn là đụng chạm đến vấn đề xã hội. Rất nhiều nghiên cứu hộ gia đình vừa kết hợp khám bệnh qua “giải phẫu lời nói” (Verbal Autopsy) hoặc hỏi kiến thức, thái độ, thực hành của người dân về một chương trình y tế. Trong đó nội dung mang tính chất “xã hội học” không nhiều hoặc không có. Vậy nếu có sử dụng bộ câu hỏi để phỏng vấn chỉ nên gọi là “kỹ thuật phỏng vấn” hay vấn-đáp.

Một số đề tài nghiên cứu bệnh tật không tiến hành trong bệnh phòng mà ngoài cộng đồng, như vậy giới hạn về nghiên cứu lâm sàng hay y tế cộng đồng không còn nữa. Tương tự như thế cho các trường hợp điều tra, xét nghiệm cho nhiều quần thể dân cư cũng vừa là nghiên cứu cận lâm sàng vừa nghiên cứu cộng đồng. Thầy thuốc lâm sàng khi khám bệnh cho bệnh nhân cũng vẫn thường đặt câu hỏi về đời sống,

kinh tế, tập quán sinh hoạt, văn hoá, các mối quan hệ của người bệnh, đó cũng là nghiên cứu cộng đồng.

Trong các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật như thử tác dụng dược lý, độc tính của thuốc, độc tính của hoá chất ô nhiễm trong môi trường qua đường da, đường tiêu hoá hay qua đường hô hấp, dược động học và dược lực học của thuốc,... có những phương pháp và mô hình nghiên cứu thực nghiệm được quy định riêng. Ví dụ, khi đánh giá tác dụng bảo vệ gan của một thuốc đông dược hay thảo mộc, người ta sử dụng mô hình gây độc cho gan bằng đưa một liều gây độc bằng paracetamol trên chuột, sau đó cho chuột uống thuốc định thử và theo dõi các chỉ tiêu biến đổi sinh hoá hoặc/và mô bệnh học của gan,...Sau khi thử trên động vật thành công, người ta tiến hành thử lâm sàng trên người qua ba giai đoạn và theo dõi đánh giá sau khi thuốc đã được bán trên thị trường, sử dụng rộng rãi trên lâm sàng bằng các nghiên cứu lâm sàng trong bệnh viện hoặc ngoài cộng đồng (thử lâm sàng giai đoạn bốn hay sau bán hàng).

Tóm lại *không nên quá cầu kỳ khi đi tìm tên gọi cho phương pháp thu thập thông tin một khi sử dụng cùng một lúc nhiều phương pháp khác nhau*. Có thể lấy phương pháp chủ đạo nhất để đặt tên cho phương pháp nghiên cứu. Vấn đề quan trọng hơn đó là: làm thế nào có được các thông tin để sau đó tính toán các chỉ số nghiên cứu hay tìm được thông tin, các biến số đã đặt ra ở giai đoạn chuẩn bị nghiên cứu trước đó.

3.2. Mối liên quan giữa thông tin, số liệu, chỉ số và bằng chứng

Thông tin là khái niệm chung nhất. Trong đó có các thông tin định lượng và thông tin định tính.

Thông tin định lượng được thể hiện bằng các con số, song nếu chỉ là con số thì để nhận biết bản chất của nó chưa đủ, cần phải tính ra các chỉ số nhằm đo lường, ước lượng và so sánh được giữa các số đo. Bằng chứng là các chỉ số sau khi đã được giải thích bằng so sánh giữa các chỉ số với nhau, đối chiếu với hằng số hay các chuẩn mực. Trong nhiều đề cương sinh viên chỉ nêu biến số và mô tả đó là biến số liên tục hay rời rạc, biến phân hạng, biến nhị phân,... là chưa đủ, cách phân loại này chỉ giúp cho ta khi phân tích thống kê số liệu còn trong đề cương nghiên cứu lại cần biết các biến số này được tính ra thành các chỉ số nào. Một biến số có thể thể hiện bằng nhiều chỉ số.

Ví dụ: số liệu, **biến số** chiều cao của các đối tượng nghiên cứu nam 25 tuổi. trong đó, các số đo được tính thành **chỉ số** (số trung bình, tỷ lệ..): chiều cao trung bình của nhóm nam 25 tuổi được nghiên cứu, hoặc có thể tính thành tỷ lệ % nam 25 tuổi trong mẫu nghiên cứu có chiều cao thấp hơn chiều cao trung bình của hằng số của người Việt Nam cho nhóm tuổi này.

Các chỉ số trở thành **bằng chứng** (sau khi được giải thích): chiều cao trung bình của nhóm đối tượng nam 25 tuổi thấp hơn nhóm đối tượng này ở địa phương khác hoặc/và thấp hơn chiều cao trung bình theo hằng số sinh học cho người Việt Nam, nam 25 tuổi. Nếu chỉ số là % nam 25 tuổi trong mẫu nghiên cứu có chiều cao thấp hơn chiều cao trung bình của hằng số của người Việt Nam thì phải làm rõ sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê hay không mới có cơ sở để kết luận.

Sau đây xin giới thiệu một số kỹ thuật thu thập thông tin, số liệu cho một số nhóm đề tài nghiên cứu khoa học và luận án.

3.3. Kỹ thuật thu thập thông tin

(1) Quan sát:

Quan sát là một kỹ thuật chọn lựa thông tin một cách có hệ thống qua quan sát và ghi nhận những sự vật, hiện tượng, các cách ứng xử, cách phản ứng, các đặc trưng của cuộc sống.

(a) Đối với nghiên cứu y tế công cộng:

- Trong y tế công cộng, quan sát giúp nhận biết các cách ứng xử của một số thành viên trong cộng đồng từ mẫu đã chọn để suy rộng ra cho toàn thể cộng đồng đó. Trong điều kiện các cộng đồng nhỏ có thể không chọn mẫu mà nghiên cứu tất cả các cá thể. Quan sát có thể theo 2 cách:

- Người nghiên cứu nhập cuộc như những đối tượng mà họ quan sát. Ví dụ, muốn biết phản ứng của người bệnh với tình hình phục vụ trong bệnh phòng, nghiên cứu viên đóng giả như một người bệnh khác, hoà mình trong cộng đồng người bệnh tại đó và lắng nghe, quan sát xem ứng xử của họ ra sao (phản ứng gì, chấp nhận hay hài lòng...)

- Người nghiên cứu đứng ngoài quan sát, lắng nghe. Ví dụ, nghiên cứu viên quan sát các hành vi của đối tượng nghiên cứu hay quan sát thực trạng của các công trình vệ sinh, quy trình sản xuất.

Khi quan sát, người ta cần đến các công cụ như băng kiểm, các phương tiện nghe nhìn (chụp ảnh, quay video, ghi âm). Trong đánh giá điều kiện vệ sinh, người ta cần đến các thiết bị lấy mẫu, phương tiện đo lường yếu tố ô nhiễm, mức độ ô nhiễm đất, nước, không khí, thực phẩm về các chỉ tiêu phân tích trong phòng thí nghiệm và ngoài hiện trường các yếu tố vật lý, hoá học, vi sinh vật. Quan sát cần tuân thủ một quy trình, một lịch trình, kế hoạch, quy trình nghiên cứu chuẩn – SOP (standard operational procedure) để không bị bỏ sót những thông tin mà mình muốn biết, hay những thông tin khác chưa đặt ra khi làm đề cương nghiên cứu.

Trong nghiên cứu cộng đồng, quan sát còn được áp dụng trong trường hợp đánh giá việc tuân thủ những thao tác hành nghề của nhân viên y tế. Ví dụ: khi đánh giá kỹ năng của nữ hộ sinh khi tiến hành khám thai, nghiên cứu viên quan sát nữ hộ sinh khi họ khám thai, dựa vào bảng kiểm soạn sẵn để ghi chép những thao tác nào được thực hiện, không được thực hiện, những thao tác nào sai, mức độ sai sót và thao tác thừa,...

Quan sát các công trình vệ sinh, cảm quan nguồn nước, mẫu nước, các loại thực phẩm bán trong quầy hàng, quan sát tình trạng cơ sở vật chất, tủ thuốc của trạm y tế cơ sở... cũng là những trường hợp rất thường áp dụng.

Quan sát có thể chủ động (dựa theo bảng kiểm) và cũng có thể vừa chủ động vừa bị động, hoặc hoàn toàn thụ động. Các phương tiện ghi âm, ghi hình giúp cho việc quan sát khác quan hơn và dễ dàng hơn khi ghi nhận và phân tích kết quả. Tuy nhiên, quan sát cũng có những nhược điểm. Ví dụ, khi quan sát người nữ hộ sinh khám thai, đối tượng quan sát (nữ hộ sinh) sẽ cố gắng thực hiện các thao tác “đúng sách” nhất, trong khi đó, thường ngày họ đã bỏ qua một số công đoạn cần thiết.

(b) Đối với nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng:

Quan sát là kỹ thuật rất thông thường như khám lâm sàng, tiến hành các xét nghiệm, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Cho dù là một nghiên cứu mô tả các triệu chứng lâm sàng, các đặc điểm bệnh lý, các mối quan hệ giữa các triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm hay một phương pháp phẫu thuật, một thủ thuật, hay một nghiên cứu trong lĩnh vực cận lâm sàng đặc thù thì việc quan sát luôn giữ nguyên tắc: có hệ thống, có tổ chức theo một quy trình, một lịch trình (được ghi rõ trong các SOP). Nếu không giữ nguyên tắc này sẽ rất dễ bỏ sót các thông tin cần thiết hoặc ghi nhận các thông tin không theo một chuẩn mực thống nhất. Rất nhiều đề cương nghiên cứu khoa học, luận án không chú ý yêu cầu quan trọng này đối với đề cương cũng như trong luận án. Bộ Y tế đã ban hành các tài liệu hướng dẫn viết các quy trình chuẩn trong nghiên cứu, song khá nhiều cơ sở đào tạo và nghiên cứu chưa áp dụng. Trong thời gian tới đây trong Quy trình đánh giá luận án y sinh học sẽ có quy định cụ thể, trong đó có SOP.

Ví dụ, khi khám một người bệnh bị bệnh hô hấp, nếu trong bệnh án thông thường không ghi rõ những triệu chứng gì cần khai thác, cách nhận định “có” hoặc “không” hoặc “không rõ” hoặc mức độ, cường độ, nhịp độ các ran phổi, rung thanh, nhịp thở,... thì sẽ rất dễ quên hoặc bỏ qua. Trường hợp có nhiều nghiên cứu viên cùng tham gia nếu không thống nhất tiêu chuẩn nhận định và cách ghi chép các triệu chứng thì việc xử lý số liệu rất khó chính xác, khó giải thích. Rất nhiều đề tài nghiên cứu lâm

sàng do bỏ qua chi tiết này nên khó khăn khi xử lý số liệu và chất lượng thông tin rất khó kiểm soát.

Để tránh hoặc hạn chế sai sót trên, người ta phải sử dụng các bảng kiểm để ghi nhận các triệu chứng (nhất là triệu chứng thực thể) khi khám và ghi nhận các kết quả xét nghiệm cùng thời gian. Trong khi khám lâm sàng cũng như làm các xét nghiệm, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, các phương tiện nghe nhìn là các công cụ rất quan trọng. Ví dụ, sử dụng video để ghi lại hình ảnh của quá trình mổ, dùng máy ảnh để chụp các bệnh phẩm, dùng các phim chụp Xquang hoặc phim CTscanner làm bằng chứng về các tổn thương. Bảng kiểm cũng không chỉ thông thường là nêu các triệu chứng cơ năng hay thực thể cần phát hiện mà còn cả các tiêu chuẩn, định nghĩa để căn cứ vào đó các nghiên cứu viên ghi nhận, điền vào bảng kiểm.

Trong nghiên cứu lâm sàng người nghiên cứu ngoài việc phải đưa ra Quy trình chuẩn (SOP) để mọi nghiên cứu viên thống nhất thực hiện, những gì có thể quan sát được đều phải ghi chép vào một bệnh án nghiên cứu hay/và biểu mẫu báo cáo (Case Report Form - CRF) để theo dõi quá trình tiến triển của một ca bệnh như các quy định trong Thực hành lâm sàng tốt (Good Clinical Practic- GCP). Đây cũng là các khái niệm mới đưa vào nước ta, áp dụng trong nghiên cứu phát triển thuốc mới, vac xin mới hay thiết bị y tế mới cần thử nghiệm lâm sàng trong bệnh phòng, ngoài cộng đồng và các nguyên tắc của nó cũng được áp dụng trong các nghiên cứu lâm sàng, nhất là đối với các học viên sau đại học.

(c) Đối với các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật (*in vivo*) hoặc nghiên cứu trong phòng xét nghiệm (*in vitro*) gọi chung là nghiên cứu *phi lâm sàng* (nonclinical studies):

Tất cả kết quả nghiên cứu quan sát được đều sử dụng các công cụ ghi nhận kết quả thí nghiệm với đặc trưng riêng. Ngoài mô tả thiết bị, tên kỹ thuật, cần phải soạn các quy trình chuẩn về: tổ chức, vận hành, ghi chép và báo cáo kết quả nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cũng được quy định rõ trong tài liệu Thực hành labo tốt (Good Laboratory Practic - GLP). Người nghiên cứu trong lĩnh vực phi lâm sàng muốn có kết quả nghiên cứu được các nhà khoa học tin và chấp nhận Quốc tế thì các phòng thí nghiệm của họ phải được công nhận đạt tiêu chuẩn GLP.

(2) *Vấn đáp đối tượng nghiên cứu là con người (phỏng vấn, hỏi, nghe và ghi chép):*

Vấn đáp là kỹ thuật thu thập thông tin qua hỏi để nhận được câu trả lời của một cá nhân hay một nhóm đối tượng. **Vấn** có nghĩa là hỏi, **đáp** là trả lời. Cách đặt câu hỏi như thế nào không thôi chưa đủ, phải biết lắng nghe, biết ghi nhận các câu trả lời và

nhạy cảm với thái độ trả lời, các phản ứng của đối tượng. Thiết bị ghi âm có thể là một công cụ tốt, bổ sung cho ghi chép, đặc biệt là trong phỏng vấn nhóm.

Vấn đáp là kỹ thuật thu nhận thông tin rất linh hoạt, song cũng dễ trở thành tùy tiện và khó kiểm soát cả trong nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu sức khỏe cộng đồng. Vấn đáp có thể thực hiện qua các hình thức sau:

- Hỏi đáp trực tiếp với từng cá nhân, đối tượng bằng bộ câu hỏi soạn sẵn.
- Hỏi đáp gián tiếp bằng bộ câu hỏi gửi qua thư, phiếu gửi tự điền, gián tiếp qua điện thoại hoặc qua thư điện tử (E-mail).
- Hỏi đáp qua thảo luận nhóm trọng tâm (focus group discussions - FGD) hoặc bằng các kỹ thuật Tiếp cận nhanh cộng đồng, ví dụ như: tiếp cận nhanh cộng đồng nông thôn (Rapid Rural Appraisal - RRA).
- Hỏi đáp qua phỏng vấn sâu.
- Sử dụng kỹ thuật “ca bệnh mẫu” (paper case hoặc Vignette) để yêu cầu đối tượng đưa ra các chính kiến, phản ứng hay điền vào đoạn trống trong câu hoặc làm một bài trắc nghiệm (ví dụ, hỏi nữ hộ sinh về cách xử trí một trường hợp phụ nữ chuyển dạ quá 12 giờ và có dấu hiệu suy thai,... hoặc điền tiếp vào câu: “nếu người nhà bị lao tôi sẽ...”).
- Hỏi đáp khi khai thác các triệu chứng cơ năng hoặc/và bệnh sử, các yếu tố liên qua đến nguyên nhân gây bệnh hoặc khởi phát bệnh.
- Gợi ý để đối tượng tự nói cho ta biết những gì mà họ muốn thổ lộ, họ lo lắng hay phản ứng tích cực, tiêu cực về vấn đề sức khỏe của họ hoặc hoạt động y tế cộng đồng.

(3) Hỏi cứu, sử dụng các tư liệu sẵn có:

Rất nhiều đề tài nghiên cứu có sử dụng tư liệu sẵn có như: các báo cáo định kỳ, bệnh án, sổ khám chữa bệnh, các kết quả xét nghiệm, các báo cáo tổng kết hoạt động y tế, hoạt động khoa học, các công trình nghiên cứu trước đó,...

Rất nhiều nguồn tư liệu sẵn có với thông tin rất quý bị bỏ phí, song cũng rất nhiều tư liệu sẵn có được sử dụng không có hệ thống, không kiểm soát được chất lượng thông tin sẵn có và sử dụng một cách tùy tiện. Sinh viên khi làm luận văn tốt nghiệp cần tận dụng các hồ sơ bệnh án tại bệnh viện, các sổ sách thống kê y tế để làm tư liệu cho nghiên cứu.

(a) Đối với nghiên cứu tình hình sức khỏe cộng đồng và y học dự phòng:

Khá nhiều các bài viết tổng quan cần đến các tư liệu sẵn có. Cũng không ít các nghiên cứu chỉ dựa vào các tư liệu sẵn có như: phân tích tình hình bệnh tật và tử vong qua sổ sách ghi chép của bệnh viện, cơ sở y tế.

Có những tư liệu sẵn có do chính người nghiên cứu, cơ quan nghiên cứu ghi chép, lưu trữ từ trước khi có dự định nghiên cứu. Có những tư liệu hoàn toàn của người khác, cơ quan khác. Một nét chung là các thông tin từ đây chưa có tổ chức từ trước, nên độ tin cậy bị giới hạn. Các tiêu chuẩn ghi nhận và lưu trữ chưa rõ ràng, có thể không thống nhất. Nhiều số liệu có, song không đầy đủ, hoặc không biết có đầy đủ hay không. Một số tư liệu chỉ cung cấp tử số, không có mẫu số để tính toán các tỷ lệ. Rất nhiều yếu tố tác động làm cho việc lưu trữ, ghi nhận, chất lượng số liệu khác nhau, khó lượng hoá mức độ tin cậy. Vì vậy, khi thu thập số liệu cần có các biện pháp khống chế các sai sót.

Một trong những cách hạn chế sai sót khi sử dụng tư liệu sẵn có, đó là phải dựa trên ***các biểu mẫu thu thập thông tin thống nhất*** cả về cấu trúc mẫu, định nghĩa các trường hợp ghi nhận, các trường hợp nghi ngờ, các trường hợp loại bỏ không đưa vào phân tích. Như vậy phải phân loại sàng lọc trước các tài liệu có sẵn để quyết định phương án xử lý.

Chú ý, không phải cứ dùng biểu mẫu để ghi nhận số liệu là hồi cứu. Có rất nhiều số liệu muốn thu được trong tương lai cũng cần dựa vào các biểu mẫu để ghi chép thống nhất. Đây không thuộc loại số liệu sẵn có, chất lượng thông tin được kiểm soát tốt hơn.

Ví dụ, qua phân tích sổ khám chữa bệnh ở Trạm y tế xã A trong 5 năm trước đó, người ta phát hiện thấy có một tỷ lệ khá cao người mắc bệnh tim. Kết luận nếu được dựa trên số liệu hồi cứu sẽ có độ tin cậy khá giới hạn, vì không biết người khám đã dựa vào tiêu chuẩn nào để chẩn đoán, cũng như đã khám đúng chưa. Nghiên cứu viên quyết định soạn một biểu mẫu ghi chép cho thời gian tới, với các quy định về các tiêu chuẩn chẩn đoán thống nhất, đúng sách vở và mọi người trong trạm đều được hướng dẫn để khám và ghi chép. Thông tin sau này tốt hơn vì đã được kiểm soát chất lượng. (Tất nhiên, nếu sử dụng bệnh án nghiên cứu để ghi chép từng trường hợp thì kết quả sẽ đáng tin cậy hơn nữa).

(b) Đối với nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng:

Các bệnh án lưu trữ là nguồn số liệu rất thường được sử dụng. Để lấy thông tin hồi cứu, cần soạn một biểu mẫu để ghi chép các thông tin có sẵn theo một chuẩn mực thống nhất trong CRF hoặc Mẫu thu thập thông tin sẵn có. Trong đó phân ra các bệnh án được ghi chép đầy đủ, khám đầy đủ, xét nghiệm đầy đủ. Có những bệnh án không

đầy đủ nhưng số liệu chính cần thì đã có đủ và đáng tin cậy. Có những bệnh án hoàn toàn phải bỏ, không thống kê được vì ghi chép thiếu, không rõ ràng, chẩn đoán hoặc cách điều trị không được ghi chép chính xác.

Sau khi phân loại các bệnh án hồi cứu, tùy mục tiêu và yêu kỹ thuật của nghiên cứu cụ thể mà quyết định sử dụng thông tin nào.

Một nhược điểm cần lưu ý nữa là: do có nhiều tiến bộ kỹ thuật chẩn đoán và điều trị trong một giai đoạn thời gian, nếu hồi cứu quá nhiều năm về trước sẽ có thể mắc sai lầm khi chất lượng chẩn đoán và điều trị không giống nhau đã tập hợp lẫn với nhau trong bộ số liệu. Ví dụ, hồi cứu kết quả điều trị và tai biến điều trị chấn thương sọ não trong 10 năm tại một bệnh viện sẽ có thể có sai số khi 5 năm trở lại đây kỹ thuật chẩn đoán tốt hơn rất nhiều nhờ trang bị thêm C.T scanner, cộng hưởng từ hạt nhân .v.v. và tay nghề bác sỹ cũng giỏi hơn trước. Đối với các nghiên cứu cận lâm sàng cũng gặp các hạn chế tương tự khi máy móc kỹ thuật xét nghiệm có những thay đổi đáng kể, làm cho kết quả nhận định trong các thời kỳ không đồng khả năng để phân tích, để nhận định và nhất là để so sánh.

(4) Phối hợp các kỹ thuật thu thập thông tin, số liệu nghiên cứu

Qua phần trình bày trên đây chúng ta thấy mỗi kỹ thuật thu thập thông tin có thể có các công cụ thu thập tương ứng, hoặc một số kỹ thuật sử dụng chung một loại công cụ (nhưng với thiết kế, cấu trúc cũng như bản chất công cụ đó khác nhau). Sau đây là một số ví dụ để phân biệt kỹ thuật thu thập thông tin và công cụ thu thập thông tin:

Kỹ thuật thu thập thông tin, số liệu	Công cụ thu thập thông tin, số liệu
1. Quan sát	- Thị giác và các giác quan khác, sử dụng giấy, bút, cân, kính hiển vi, phương tiện chẩn đoán, ghi hình ...
2. Vấn đáp	- Bộ câu hỏi, bảng kiểm, máy ghi âm, ghi hình, các biểu mẫu để điền vào chỗ trống, các bảng hướng dẫn thảo luận ...
3. Hồi cứu tư liệu	- Các biểu mẫu (bảng trống để điền số liệu, bảng kiểm, bệnh án ...

Qua bảng tổng hợp trên cũng như mô tả trong mục 1, sự kết hợp các kỹ thuật thu thập thông tin, số liệu nghiên cứu là điều rất tự nhiên. Không những thế, các kỹ thuật thu thập thông tin khác nhau có những ưu nhược điểm không giống nhau và bù trừ lẫn nhau. Vì vậy, việc kết hợp cùng lúc nhiều kỹ thuật thu thập thông tin sẽ cung cấp nhiều số liệu hơn, chất lượng thông tin cũng cao hơn, giảm bớt những lệch lạc làm méo mó kết quả nghiên cứu.

Ví dụ: Trong một nghiên cứu tìm hiểu tình trạng lạm dụng thuốc tại trạm y tế xã, câu hỏi đặt ra là:

- (1) Có lạm dụng thuốc hay không?
- (2) Lạm dụng đối với loại thuốc nào?
- (3) Mức độ lạm dụng thuốc ra sao?
- (4) Nguyên nhân lạm dụng thuốc là do thầy thuốc hay do người bệnh?

Nghiên cứu được triển khai làm 2 giai đoạn:

Giai đoạn 1:

Sử dụng nguồn tư liệu sẵn có là sổ khám chữa bệnh tại trạm. Qua nghiên cứu sổ sách người ta thấy có một số trường hợp ghi chép đã đạt yêu cầu để sử dụng cho nghiên cứu: rõ các triệu chứng, tuổi người bệnh, ghi chẩn đoán và thuốc đã kê đủ hàm lượng và liều lượng; một số không rõ ràng các triệu chứng và chẩn đoán nhưng thuốc đã kê ghi rõ ràng; một số ghi chép rất kém. Nghiên cứu viên quyết định:

- Chỉ chọn các ca ghi đủ chứng bệnh và thuốc đã kê rõ ràng.

- Đối chiếu với tiêu chuẩn trong chẩn đoán và điều trị (tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc để chữa một số bệnh thông thường ở tuyến xã do Bộ y tế xuất bản) để xác định tỷ lệ các ca bệnh đã bị lạm dụng thuốc và mức độ lạm dụng.

Tuy nhiên qua sổ sách người ta không thể biết được nguyên nhân lạm dụng thuốc từ đâu, vì vậy cần có nghiên cứu tiếp.

Giai đoạn 2:

Nghiên cứu viên sử dụng kỹ thuật Vignette để kiểm tra kiến thức và kỹ năng kê đơn của cán bộ y tế ở trạm y tế xã. Kết quả cho thấy kiến thức sử dụng thuốc của cán bộ y tế xã không kém. Thêm vào đó, người ta quan sát trực tiếp một số trường hợp khám bệnh, có sử dụng máy ghi âm và nhận thấy tình trạng “người bệnh kê đơn” còn thấy thuốc “bán thuốc” là rất phổ biến. Như vậy, nguyên nhân có thể quy cho người ốm đòi hỏi chứ không phải hoàn toàn do thầy thuốc (chiều người bệnh).

Nhóm nghiên cứu tiến hành một số cuộc thảo luận nhóm (FGD) với một số nhóm người bệnh, bà mẹ có con ốm. Kết quả cho thấy kiến thức về dùng thuốc an toàn hợp lý của người dân rất yếu, thêm vào đó, có biết rằng: dùng thuốc không đúng có thể gây hại cho sức khỏe nhưng vẫn yêu cầu dùng nhiều thuốc một cách không cần thiết, cuối cùng, người ta xác định được sai sót chủ yếu là do kiến thức và thái độ dùng thuốc của người dân còn rất hạn chế.

Với ví dụ trên, có thể thấy các kỹ thuật thu thập thông tin khác nhau nhưng bổ sung cho nhau. Số liệu trong sổ sách sẵn có, phân tích nhanh nhưng không cho biết

nguyên nhân lạm dụng thuốc, nhược điểm này được bổ sung bằng các kỹ thuật trong giai đoạn 2. Ví dụ này cũng còn cho ta thấy sự kết hợp của các nghiên cứu sức khoẻ cộng đồng với nghiên cứu lâm sàng là cần thiết, thậm chí ngay trong một nghiên cứu diện hẹp.

4. Bộ câu hỏi và sử dụng bộ câu hỏi cho nghiên cứu định lượng

4.1. Nguyên tắc xây dựng bộ câu hỏi

Bộ câu hỏi là tập hợp các câu hỏi mà nghiên cứu viên sử dụng để vấn đáp cùng đối tượng nghiên cứu một cách có hệ thống. Kỹ thuật vấn đáp (hỏi) phải sử dụng bộ câu hỏi biên soạn sẵn, chuẩn hoá.

Khi xây dựng bộ câu hỏi cần bám sát các mục tiêu nghiên cứu cũng như nhu cầu số liệu (các biến số, các chỉ số nghiên cứu). Những câu hỏi sau đây được đặt ra khi biên soạn bộ câu hỏi:

- Chúng ta cần biết thông tin gì tương ứng với từng mục tiêu nghiên cứu và tương ứng với các biến số cần thu thập?

- Có phải phỏng vấn (hỏi đáp) là kỹ thuật phù hợp để thu được tất cả các câu trả lời không? (nếu không phải, cần tìm kỹ thuật nào nữa?).

- Câu hỏi sẽ được đặt ra cho đối tượng nào (ai là người trả lời) và cách đặt câu hỏi như thế nào? có cần phải tổ chức nghiên cứu định tính trước, ví dụ thảo luận nhóm trọng tâm, để định hướng cho việc đặt các câu hỏi cho người nghiên cứu định lượng hay không?

- Đối tượng được hỏi có thể hiểu và có thể trả lời được các câu hỏi mà ta đặt ra hay không (dựa vào trình độ văn hoá, ngôn ngữ giao tiếp, trạng thái tâm lý giao tiếp). Nếu đối tượng có văn hoá thấp, ít thạo tiếng Việt, ngại giao tiếp,...việc đặt câu hỏi phải thật đơn giản, dễ hiểu, không nên dùng nhiều câu hỏi mở.

4.2. Các loại câu hỏi

Có ba loại câu hỏi: (1) câu hỏi đóng; (2) câu hỏi mở và (3) câu hỏi bán cấu trúc với câu hỏi đóng trước và kết thúc bằng câu hỏi mở.

- Câu hỏi đóng: câu hỏi đóng là câu hỏi được đặt ra với mong đợi nhận câu trả lời “có”, “không” hoặc “không biết”. Đây là dạng câu hỏi “có/không”. Ví dụ: hai tuần trước đây anh/chị có bị ốm không? (câu trả lời có thể là có, không hoặc không nhớ). Câu hỏi đóng có dạng sau:

+ Dạng câu hỏi có nhiều lựa chọn. Ví dụ: trong đợt ốm gần đây nhất, anh/chị có các biểu hiện sau đây không? (đọc lần lượt):

1. Sốt cao

2. Đau bụng

3. Tiêu chảy

4. Phân có lẫn máu

+ Dạng câu hỏi có một lựa chọn. Ví dụ: xin cho biết ông/bà hiện nay là (1) công nhân , (2) nông dân , hay (3) người buôn bán ?

Các câu hỏi đóng thường dễ dàng sử dụng, dễ phân tích số liệu. Tuy nhiên lại rất hạn chế trong khi khai thác thông tin. Nếu khi chưa biết hết các tình huống trả lời của đối tượng, có thể bỏ sót thông tin. Nếu còn có các cách trả lời khác, song ta chỉ đặt câu hỏi đóng sẽ làm cho đối tượng bị lúng túng hoặc hay trả lời chiếu lệ. Khi cùng một lúc đưa ra nhiều tình huống trả lời, các câu đầu hoặc cuối thường được trả lời “có” nhiều hơn hoặc ngược lại, làm cho kết quả bị thiên lệch. Vì vậy, chỉ nên đặt câu hỏi đóng trong trường hợp tình huống đơn giản, nên nghiên cứu thử (trong giai đoạn phát triển bộ công cụ nghiên cứu) bằng các câu hỏi mở để liệt kê các trường hợp trả lời và sau cùng là nên phối hợp với các câu hỏi bán cấu trúc để khơi sót thông tin.

- Câu hỏi mở: câu hỏi mở được đặt ra như một gợi ý để đối tượng tự nói ra những gì mà họ đã trải qua hoặc đang suy nghĩ. Câu hỏi mở được dùng cả trong nghiên cứu định lượng và cũng cả trong nghiên cứu định tính.

Ví dụ 1: hãy cho biết khi bị đau bụng, anh/chị thấy có các biểu hiện gì khác bất thường?

Ví dụ 2: xin cho ý kiến về tình hình hoạt động của trạm y tế xã trong tháng qua? Khi đặt câu hỏi mở phải chú ý liệu đối tượng có thể hiểu đúng câu hỏi không? Có thể trả lời đúng vào câu hỏi không? Có sẵn sàng suy nghĩ để trả lời không? Có bị nhiễu hoặc bị “lái” khi trả lời không? Dùng các câu hỏi mở sau này có thể mã hoá các câu trả lời để phân tích định lượng và cũng có thể để mô tả theo sơ đồ logic, vẽ lên các cây vấn đề trong nghiên cứu định tính.

- Câu hỏi bán cấu trúc: là các câu hỏi phối hợp giữa câu hỏi đóng trước, sau đó là câu hỏi mở. Ví dụ: khi đau bụng anh/chị có các biểu hiện sau đây đi kèm không?

1. Sốt

2. Phân có máu, nhầy

3. Nôn mửa

Và các biểu hiện khác là gì?

Do các câu hỏi đóng thường bị đánh giá cao hơn (trả lời “có” nhiều hơn) thực tế, câu hỏi mở lại đánh giá thấp hơn thực tế (vì có thể quên), câu hỏi đóng thường giới hạn các câu trả lời mà người nghiên cứu muốn biết, còn câu hỏi mở lại muốn lắng

nghe những gì đối tượng muốn nói cho mình biết. Vì vậy, kết hợp với nhau sẽ có được cả hai lợi điểm. Tuy nhiên lại làm cho thời gian mất nhiều hơn và xử lý số liệu phức tạp hơn, nhất là trong các câu trả lời có những ý kiến mâu thuẫn với nhau (nhược điểm này được khắc phục qua nghiên cứu định tính khác).

Việc sử dụng bộ câu hỏi trong chẩn đoán bệnh (khai thác triệu chứng cơ năng hiện tại cũng như các triệu chứng cơ năng và thực thể, quá trình chữa bệnh trước đó trong bệnh sử) thường dễ thu được câu trả lời với độ tin cậy cao hơn so với điều tra cộng đồng (do nhiều yếu tố ảnh hưởng, cả ở uy tín của người hỏi là thầy thuốc và tâm lý người trả lời là người bệnh tại cơ sở y tế, trong bệnh viện).

Không nên lạm dụng phương pháp phỏng vấn bằng bộ câu hỏi, song cũng không nên đánh giá thấp giá trị của nó, nhất là trong các điều tra diện rộng, khi cỡ mẫu lớn sẽ dễ dàng loại bỏ được các sai số chủ quan.

Trong nghiên cứu lâm sàng, nếu các triệu chứng cơ năng hiện tại không được khai thác bằng các bộ câu hỏi sẽ thất thoát thông tin và không chuẩn hoá được các thông tin, số liệu phân tích sau này sẽ khó bàn luận, so sánh. Các triệu chứng cơ năng và cả triệu chứng thực thể trong quá khứ cũng được khai thác qua bộ câu hỏi. Chú ý, không hỏi quá xa về trước (ví dụ: 1 năm trước đây có bị đau bụng đi ngoài không?) vì khó có thể nhớ được đối với các biểu hiện thường gặp, song có thể hỏi dài hơn đối với bệnh mà đối tượng thường có ấn tượng mạnh, ví dụ: trong 1 năm qua có khi nào bị đau thắt ở ngực không? Có phải nhập viện không?

Phương pháp hỏi về tình trạng sức khỏe của đối tượng hai tuần trước điều tra là thông dụng nhất vì nếu hỏi trong 4 tuần qua sai số sẽ nhiều hơn. Nếu có thể được, cần làm rõ khi nào là 2 tuần trước, ví dụ: từ ngày rằm hay mừng một đến nay. Cách hỏi sau hai tuần giữa hai lần đến hộ gia đình sẽ chính xác hơn, nhưng phải đến lần đầu (để lấy các thông tin khác, ngoài số đợt ốm, dùng thuốc,...) sau đó đúng 2 tuần (hoặc đúng 1 tháng) quay lại hộ gia đình đó hỏi tiếp về người ốm và đợt ốm trong hai tuần. Cách này cho phép tính số mới mắc trong 2 tuần (hay 1 tháng) và có thể quy ra số mới mắc trong thời gian dài hơn.

Trong nghiên cứu định tính, việc chuẩn bị các câu hỏi hướng dẫn thảo luận nhóm trọng tâm phải chuẩn bị rất công phu *như một người soạn kịch bản* cho một đoạn phim. Cần phải dàn dựng, cần phải kích lệ, cần phải gợi mở,... Đây là một nghệ thuật đòi hỏi trình độ cao hơn và sẽ được học thêm khi tiến hành đề tài cần tới phương pháp này.

4.3. Cấu trúc của bộ câu hỏi

Khi sử dụng bộ câu hỏi trong nghiên cứu sức khoẻ cộng đồng, bộ câu hỏi phải có phần mở đầu, giải thích với người được phỏng vấn về mục tiêu của cuộc phỏng vấn là gì, thông tin này sẽ được giữ kín và yêu cầu đối tượng thoải mái, thẳng thắn trả lời. Các bộ câu hỏi hiện nay thường hay bỏ qua đoạn này. Vì vậy, nhiều khi tạo ra phản ứng hoặc sự hiểu nhầm của đối tượng, làm sai lạc kết quả. Một cuộc phỏng vấn cần thật cởi mở, các câu hỏi phải cuốn hút và thân thiện để đối tượng thật thoải mái, thật đồng tình với người hỏi. Những lưu ý này cần nêu ra trong quá trình tập huấn điều tra viên.

Sau các câu “mào đầu” là phần hành chính, hỏi về các đặc điểm nhân khẩu học, văn hoá, nghề nghiệp,... Tiếp đến là phần “thân bài” hay nội dung chính. Kết thúc của bộ câu hỏi có thể là một số câu hỏi đóng để khẳng định những câu hỏi quan trọng nhất trước đó và phần cảm ơn đối tượng.

Đối với bộ câu hỏi cho các nghiên cứu lâm sàng, thực chất là việc biên soạn một bệnh án nghiên cứu. Trong đó, thay vì sử dụng các câu hỏi mở, phải dùng các câu hỏi bán cấu trúc (nửa đóng). Tất nhiên trong bệnh án không đặt các câu hỏi riêng mà xen kẽ với phần kết quả khám (bằng các bảng kiểm).

4.4. Kiểm tra tính sát hợp của bộ câu hỏi đã soạn thảo để hoàn thiện lần cuối

Cần kiểm tra tính sát hợp của công cụ nghiên cứu này. Có 7 câu hỏi được đặt ra sau đây và cũng là các yêu cầu không được thiếu cần phát hiện khi kiểm tra bộ câu hỏi:

(1) Thông tin cần thu thập đã thể hiện đầy đủ qua các câu hỏi chưa?

Cần phải đối chiếu với mục tiêu nghiên cứu, với nhu cầu thông tin (các biến số, các chỉ số).

(2) Đối tượng nghiên cứu đã định rõ chưa, có phù hợp với kỹ thuật phỏng vấn không? Có khả thi không?

Ngay một cuộc nghiên cứu cũng cần chú ý đến các đối tượng trả lời khác nhau, nếu không cùng một loại đối tượng, phải đưa ra tiêu chuẩn chọn đối tượng thật rõ.

Kỹ thuật phù hợp có nghĩa là đủ nhạy, đủ đặc hiệu, kết quả phải lượng hoá được,...

Kỹ thuật phải khả thi nghĩa là tránh được sai sót, không quá phức tạp, không quá kéo dài thời gian (nên trong vòng 30 phút với điều tra cộng đồng) không tốn kém và không gặp yếu tố cản trở (về người trả lời, người phỏng vấn và không vi phạm các chuẩn mực văn hoá, đạo đức và các luật lệ hiện hành).

(3) Những thông tin về yếu tố nhiễu (làm sai lạc kết quả), thông tin sử dụng để loại bỏ sai số đã được thể hiện qua các câu hỏi nào? bằng ấy câu hỏi đã đủ để loại yếu tố

nhiều chưa?

Cần phải xem xét lại các biến số, suy nghĩ kỹ về cách tính toán các biến số với các tần suất xuất hiện thấp nhất nhưng đủ để loại bỏ yếu tố nhiễu, loại bỏ các sai số. Cũng cần phải xem lại thiết kế nghiên cứu trong đó đã đủ các biến số trong nhóm chứng và nhóm nghiên cứu chưa.

Khá nhiều bảng câu hỏi khi thiết kế chưa lường hết tần suất xuất hiện của các câu trả lời có độ tin cậy cần thiết để ghi nhận như những biến số để đảm bảo sau này có thể so sánh thống kê phù hợp.

(4) Xem xét các câu hỏi để biết có câu hỏi nào thừa không? Nếu bỏ đi câu đó có ảnh hưởng gì tới logic của bảng câu hỏi hoặc làm mất đi thông tin cần thiết không? Thông thường, người biên soạn bộ câu hỏi luôn giữ nguyên tắc “thừa còn hơn thiếu”. Tuy nhiên, nếu quá nhiều câu hỏi thừa hoặc câu hỏi thừa đó lại ảnh hưởng đến các câu hỏi khác thì phải loại bỏ.

(5) Các câu trả lời có thể đo lường được không? Có thể dễ dàng mã hoá được chưa? (nhất là các câu hỏi mở).

(6) Cấu trúc, bố cục, thứ tự trong bộ câu hỏi đã phù hợp chưa?

(7) Đã có bảng hướng dẫn sử dụng bộ câu hỏi đủ để khi nhiều người sử dụng vẫn hiểu đúng và làm giống nhau chưa?

4.5. Ví dụ minh họa bộ câu hỏi

(1) Ví dụ bộ câu hỏi phát hiện các triệu chứng hô hấp:

Khi khám phát hiện bệnh viêm phế quản mạn với tiêu chuẩn chẩn đoán: ho hoặc/và khạc đờm liên tục trong 3 tháng/năm và kéo dài trên 2 năm liên nhau.

Với tiêu chuẩn trên, thầy thuốc thường đặt câu hỏi:

Anh/chị có hay bị ho, khạc không?	Có	Không
- Nếu có, có bao giờ kéo dài hàng tháng không?	Có	Không
- Nếu có, kéo dài có đến 3 tháng không	Có	Không
- Nếu kéo dài đến 3 tháng, đã mấy năm rồi? Năm	

Với 4 câu hỏi trên, nhiều thầy thuốc đã đưa ra chẩn đoán viêm phế quản mạn. Thậm chí có thầy thuốc chỉ hỏi:

- Ho khạc thế bao lâu rồi?
- Có đến ba tháng không?
- Có đến ba năm không?

Với cách đặt câu hỏi như trên, kết quả nghiên cứu của tác giả khác nhau có sự khác biệt rất xa. Vì vậy, Hội Lồng ngực Anh đưa ra bộ câu hỏi các triệu chứng hô hấp

được tiêu chuẩn hoá và sau đó được Tổ chức y tế thế giới (WHO) khuyến cáo sử dụng chung trên thế giới. Sau đây là một bộ câu hỏi mà Trương Việt Dũng và Nguyễn Duy Thiết (1985) sử dụng Bộ câu hỏi của WHO với một số câu bổ sung để phát hiện các triệu chứng hô hấp trong công nhân tiếp xúc với bụi bông ở Hà Nội.

Phiếu hỏi phát hiện các triệu chứng hô hấp

Họ tên công nhân (Mã số).....Nam/Nữ. Tuổi.....

Nhà máy:.....

Phân xưởng Tiếp xúc tại nơi sản xuất hiện tại với: Bụi Hơi khí kích thích (khét, mùi hắc, gây hắt hơi, chảy nước mắt):

Năm bắt đầu vào làm ở phân xưởng:.....

Các nghề nghiệp đã làm trước khi đến phân xưởng này:.....

Triệu chứng ho		
1. Anh - chị thường có bị ho khi ngủ dậy hoặc hút điều thuốc đầu tiên không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/> (chuyển câu 9)
2. Nếu có, có phải bị cảm lạnh không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
3. Nếu bị ho như thế có đến một tuần không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/> (chuyển câu 9)
4. Có đến cả tháng liền không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/> (chuyển câu 9)
5. Mấy tháng rồi: 1, 2, 3, trên 3 tháng liền nhau		
6. Đã mấy năm rồi: 1, 2, trên 2 năm		
7. Ho có tăng lên trong lúc làm việc không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
8. Ho có giảm đi trong những kỳ nghỉ không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
Triệu chứng khạc đờm		
9. Anh/chị có thường khạc đờm khi ngủ dậy hoặc hút điều thuốc đầu tiên không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/> (chuyển câu 24)
10. Nếu có, có phải khi bị cảm lạnh không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
11. Nếu không, khạc đờm như thế có đến 1 tuần liền không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/> (chuyển câu 24)
12. Có đến cả tháng liền không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/> (chuyển câu 24)
13. Mấy tháng rồi: 1, 2, 3, trên 3 tháng liền nhau		
14. Đã mấy năm rồi: 1, 2, trên 2 năm liền nhau		
15. Khi tiếp xúc ở nơi làm việc có khạc đờm tăng lên không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
16. Khi nghỉ dài ngày có khạc đờm ít đi không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>

Đối với những người có ho liên tục 3 tháng trong 1 năm		
17. Anh/chị có để ý xem mình bị ho, khạc đờm kéo dài từ bao giờ không?		
1.Có <input type="checkbox"/>	2. Không <input type="checkbox"/>	
18. Có phải lúc đầu thường hay bị ho, khạc và sốt không?		
1.Có <input type="checkbox"/>	2.Không <input type="checkbox"/>	3. Không nhớ <input type="checkbox"/>
19. Anh/chị có phải nghỉ việc vì ho và khạc đờm nhiều không?		
1.Có <input type="checkbox"/>	2.Không <input type="checkbox"/>	3.Không dám nghỉ <input type="checkbox"/>
20. Nếu có, mỗi đợt nghỉ mấy ngày? Một năm phải nghỉ mấy đợt :.....		
21. Anh/chị có bị thở gấp hoặc khó thở khi làm việc nặng và lên thang gác không?		
1.Có <input type="checkbox"/>	2.Không <input type="checkbox"/>	
22. Anh/chị có bị thở gấp hoặc khó thở khi đi bộ bình thường không?		
1.Có <input type="checkbox"/>	2.Không <input type="checkbox"/>	
23. Anh/chị có bị thở gấp hoặc khó thở khi nghỉ ngơi hoặc làm việc rất nhẹ không?		
1.Có <input type="checkbox"/>	2.Không <input type="checkbox"/>	
Câu hỏi chung		
24. Anh/chị có bị bệnh tim không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
25. Anh/chị có bị bệnh hen không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
2.5.1 Nếu có, bị từ nhỏ hay mới mắc?	Từ nhỏ <input type="checkbox"/>	Mới <input type="checkbox"/>
2.5.2. Khi ở nhà có bị lên cơn hen không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
2.5.3. Hay chỉ lên cơn hen lúc vào làm việc?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
2.6. Anh/chị có hút thuốc lá không?	Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
2.6.1. Ngày nào cũng hút <input type="checkbox"/>	Hay thỉnh thoảng <input type="checkbox"/>	
2.6.2. Nếu nghiện thuốc, nghiện bao nhiêu năm rồi? <input type="checkbox"/>		
2.6.3. Mỗi ngày hút mấy điếu <input type="checkbox"/>		
2.6.4. Nếu đã bỏ thuốc (trên 1 tháng): mấy năm rồi? <input type="checkbox"/>		
2.7. Các bệnh khác mắc phải là gì?		

Kết quả đo chức năng hô hấp có sử dụng thuốc giãn phế quản:

Cân nặng:.....(kg); chiều cao.....(cm)

	FVC	FEV1	MMF	PFR
Trước Test*				
Sau Test				
% Test				

* Test sử dụng chất dẫn phế quản, nếu sau khi hít chất dẫn phế quản (sanbutamol) 10 -15 phút đo lại các chỉ số thông khí, nếu được cải thiện (trên 10%) có nghĩa là phế quản trước đó đã bị co thắt và có hồi phục.

Để kiểm tra kiến thức cũng như kỹ năng ra quyết định xử trí trong khám chữa bệnh cũng như phòng bệnh hiện nay ngoài việc quan sát trực tiếp, người ta vẫn dùng các ca bệnh mẫu (kỹ thuật vignette) như ví dụ dưới đây:

(2) Ví dụ một đoạn trong ca bệnh mẫu:

Kiến thức và kỹ năng thực hành của nhân viên y tế xã

Xã:.....

Huyện:.....

Tỉnh:.....

Chúng tôi xin phép được hỏi Anh/Chị về một số kinh nghiệm chuyên môn. Những gì chúng tôi ghi chép được trong cuộc phỏng vấn này sẽ được giữ kín, chỉ để tổng hợp cho nghiên cứu này. Vì vậy xin vui lòng cộng tác với chúng tôi. Nếu chấp nhận trả lời, xin đọc kỹ và trả lời lần lượt các câu hỏi sau.

A. Phần hành chính

1.Trình độ người được hỏi: (Bác sỹ, Y sỹ, Y tá, NHS.....):

2. Tuổi:

3. Giới:

4.Thâm niên công tác:

5. Những lớp tập huấn trong 2 năm lại đây:

B. Thông tin chính

Phiếu tìm hiểu kiến thức chăm sóc sản khoa thiết yếu:

Sau đây là 2 tình huống về kiến thức chăm sóc phụ sản trước sinh, khi sinh và sau sinh. Anh (chị) đọc kỹ rồi tự mình trả lời theo sau mỗi câu hỏi. Anh (chị) không phải ghi tên mình vào phiếu và phần trả lời sẽ được giữ kín.

1. Một phụ nữ 28 tuổi, có một con trai 5 tuổi, kinh nguyệt trước đây vẫn đều, tháng này thấy chậm kinh 20 ngày, thấy nghén giống lần có thai đầu. Sau đó chị đến trạm y tế khám thai. Quyết định của chị phụ nữ này là cần thiết hay không cần thiết?

Anh (chị) khám thai cho chị phụ nữ này nhằm mục đích gì?

(Hay: khám thai cho chị phụ nữ này để làm gì?)

.....
.....
.....
.....

Khi đã xác định có thai cần phải làm xét nghiệm gì trong lần khám thai này?

.....
.....

Chị phụ nữ này dự định sẽ đi khám thai 3 lần trong thời gian mang thai, anh (chị) khuyên chị ấy đến khám thai lần 2 vào khoảng tuổi thai nào là tốt nhất?

.....

.....
Lần khám thai này nhằm mục đích gì?
(Hay: khám thai lần này để làm gì?)
.....

Trong lần khám thai này cần làm xét nghiệm gì?.....

.....
Tiêm phòng gì?.....
Uống thuốc gì?.....

Sau khi khám thai lần 2 cho chị phụ nữ này thấy mẹ khỏe, thai phát triển bình thường. Vậy theo anh (chị) có cần thiết hẹn đến khám lần 3 không?
Và nếu có thì vào khoảng tuổi thai nào là tốt nhất?

Mục đích của lần khám thai này là gì? (Hay khám thai lần này để làm gì?)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
Cần làm xét nghiệm gì trong lần khám thai này?
.....

Tiêm phòng gì?

Cho uống thuốc gì?
.....

2. Một sản phụ 35 tuổi, có thai lần thứ 4, đẻ con lớn nhất 15 tuổi, con nhỏ nhất 5 tuổi. Lần đẻ này tuổi thai 40 tuần, chuyển dạ đẻ 10 tiếng, đẻ được một cháu trai nặng 3500g, ngay sau xổ rau thấy máu chảy nhiều qua đường âm đạo, nắn tử cung qua thành bụng thấy tử cung không chắc. Mạch 90 lần/phút, huyết áp 95/60 mmHg. Sản phụ thấy hơi mệt.

Chẩn đoán của anh (chị) là gì?
.....

Anh (chị) xử trí thế nào với chẩn đoán của mình?

.....
Anh (chị) cần dặn gì thêm cho sản phụ sau xử trí?

(hay hướng dẫn gì cho sản phụ sau xử trí?)
.....

(các ca bệnh mẫu trên có thể sử dụng trong phỏng vấn trực tiếp hoặc tổ chức như kiểm tra viết ngay tại cơ sở y tế hoặc TTYT huyện).

(3) Ví dụ một đoạn câu hỏi sử dụng trong điều tra hộ gia đình

Tình hình ốm đau trong 2 tuần qua

Xin phép hỏi (ông/bà) về các trường hợp ốm đau trong gia đình trong 2 tuần qua.

1. Trong 2 tuần qua nhà ta có ai bị ốm không? 1. Có _____ 2. Không _____
 2. Nếu có người ốm, xin cho biết người đó là ai?..... (Tuổi __ . Giới __)
 3. Xin cho biết người ốm có các biểu hiện gì?
.....
 4. Các triệu chứng, biểu hiện bất thường khác là gì?.....
.....
 5. Người ốm đã đi đến những nơi nào sau đây để chữa:
 - Không chữa gì, để tự khỏi = 1
 - Tự mua thuốc về chữa (hoặc dùng thuốc sẵn có trong nhà) = 2
 - Đến thầy thuốc tây y tư nhân = 4
 - Đến thầy thuốc đông y tư nhân = 5
 - Đến y tế thôn bản = 6
 - Đến trạm y tế xã = 7
 - Đến phòng khám ngoại trú của BV huyện, PKĐK liên xã = 8
 - Đến bệnh viện = 9
- (ghi tất cả các cách lựa chọn nếu có trên 1 cách)
6. Gia đình phải chi phí bao nhiêu cho người ốm ? _____ ngàn đồng
 7. Gia đình có sẵn tiền trong nhà để trả không? Có = 1 Không = 2
 8. Nếu không có tiền để trả gia đình đã trả bằng cách nào?
 - Bán đồ đạc hoặc nông sản = 1
 - Vay mượn = 2
 - Con em, họ hàng giúp = 3
 - Cách khác là gì

(Trên đây là các ví dụ minh họa, để áp dụng cụ thể cho từng lĩnh vực nghiên cứu cũng như các đề tài khoa học cụ thể sẽ được hướng dẫn ở các tài liệu khác)

5. Bảng kiểm và sử dụng bảng kiểm

Bảng kiểm là một công cụ nghiên cứu mà nghiên cứu viên sử dụng để quan sát và/hoặc làm theo với lịch trình cố định.

Đối với những nghiên cứu sức khỏe cộng đồng người ta dùng bảng kiểm để quan sát là chính. Trong khi đó, nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng, bảng kiểm được sử dụng để thực hiện những thao tác (mổ, khám bệnh, làm xét nghiệm...) theo một quy trình. Khi đánh giá kỹ năng thao tác của cán bộ y tế khi khám bệnh, làm thủ thuật, nghiên cứu nên sử dụng bảng kiểm để ghi chép các thông tin mà họ chủ động đặt ra cho mình trước khi nghiên cứu.

Khác với bộ câu hỏi, bảng kiểm sử dụng để ghi lại những gì mà nghiên cứu viên quan sát được. Trong bảng kiểm không sử dụng câu hỏi cho đối tượng mà người nghiên cứu ghi lại thao tác muốn quan sát, kết quả: có thực hiện, không thực hiện, thực hiện đúng, thực hiện sai, mức độ đúng sai của từng thao tác. Bảng kiểm cũng được soạn ra để thu các thông tin sẵn có (Ví dụ: những trang bị y tế, thuốc trong quầy... hay kiểm kê các cây thuốc trong vườn tại cơ sở y tế, ...).

5.1. Nguyên tắc và phương pháp xây dựng bảng kiểm

Cũng như việc biên soạn bộ câu hỏi, bảng kiểm cũng phải bám sát các mục tiêu nghiên cứu cũng như nhu cầu số liệu (các biến số, chỉ số nghiên cứu). Khi biên soạn bảng kiểm, người ta cũng đặt ra các câu hỏi tương tự như khi xây dựng bộ câu hỏi:

- Chúng ta cần biết thông tin gì?
- Bảng kiểm có phải là công cụ phù hợp không?
- Bảng kiểm sẽ được áp dụng cho đối tượng nào?
- Khi sử dụng bảng kiểm để quan sát có làm cho đối tượng lúng túng hoặc phản ứng không?
- Bảng kiểm để quan sát và ghi nhận “có” hay “không” thực hiện những thao tác theo quy định hoặc “có” triệu chứng A hay “không có” triệu chứng A.

Ví dụ:

A. Nghe phổi:

A1. Ran phổi bình thường

A2. Ran ẩm, nghe được ở vùng (1) đỉnh phổi phải

(2) đáy phổi

A3. Ran nổ, nghe được ở (1) cả hai phế trường

(2) rải rác

A4. Ran rít

A5. Ran ngáy

Tuỳ mục tiêu nghiên cứu mà người ta dự đoán các tình huống có thể xảy ra. Ví dụ, khi khám phát hiện viêm phổi, người ta chú ý tới ran ẩm, ran nổ và đếm nhịp thở. Khi phát hiện bệnh hen, người ta mô tả kỹ hơn đặc điểm của ran rít, ran ngáy và tình trạng khó thở vào.

Trong nghiên cứu lâm sàng, nếu dùng bảng kiểm sẽ hạn chế các sai sót hoặc những sai sót do tùy tiện trong nghiên cứu, nhất là khi nghiên cứu có nhiều người tham gia. Mặt khác, cũng dựa vào bảng kiểm người khác có thể nhận xét được, kiểm tra được độ tin cậy hay mức độ đầy đủ của các thông tin thu thập. Bảng kiểm cũng là một phần trong cấu trúc Quy trình chuẩn - SOP.

Khi tiến hành một thủ thuật hay làm các xét nghiệm, bảng kiểm lại có ý nghĩa như một quy trình chuẩn để thực hiện mọi nơi, mọi lúc phải giống nhau. Điều này cũng dễ dàng cho người khác theo dõi. Các thì trong một ca phẫu thuật được ghi trên giấy để phẫu thuật viên, nghiên cứu viên đọc trước rồi làm theo. Các bước, các công đoạn, các thao tác tuân tự khi làm một xét nghiệm cũng cần đến bảng kiểm. ở đây bảng kiểm không dùng để thu thập thông tin mà là để thực hiện các thao tác.

Một trường hợp khác, sử dụng bảng kiểm để ghi chép lại những gì dự định trước và chưa dự định trước (giống như đối với câu hỏi mở hoặc câu hỏi bán cấu trúc). Ví dụ, tiếp theo khám hô hấp bằng ống nghe với một đoạn bảng kiểm trên, người ta để chỗ trống nhằm ghi lại những biểu hiện khác trước đó chưa lường trước. Do áp dụng kỹ nghệ hiện đại, các phương tiện ghi hình hoặc chẩn đoán hình ảnh cung cấp cho ta các số liệu khá thật và sinh động.

Trong nghiên cứu sức khỏe cộng đồng và đánh giá chất lượng vệ sinh môi trường người ta cũng sử dụng đến bảng kiểm.

Ví dụ một đoạn bảng kiểm để nghiên cứu kỹ năng khám thai :

Bảng kiểm dùng trong quan sát kỹ năng khám thai định kỳ lần thứ nhất

(3 tháng đầu)

Trình độ chuyên môn CBYT:..... Nam (nữ).....

Họ và tên thai phụ:..... Tuổi thai:.....

Mã quy định (ghi vào cột trống bên trái): Có làm = 1; Không làm = 2; Làm không rõ ràng = 3; Không đúng = 4

Đón tiếp:

1. Chào hỏi, đón tiếp niềm nở, mời ngồi
2. Nói tóm tắt công việc sẽ làm với thai phụ để họ hợp tác khi khám
3. Hỏi thai phụ có thắc mắc gì không
Bước 1: Hỏi
4. Thủ tục: Tên, tuổi, nghề nghiệp, địa chỉ, hoàn cảnh gia đình
5. Tiền sử bệnh tật cá nhân và gia đình: bệnh tim, thận, gan, huyết áp...
6. Tiền sử thai nghén: số nạo hút, chết lưu, con chết ngạt, vô sinh.
7. Tiền sử đẻ: đẻ dễ, khó (mổ đẻ, foocxep, sản giật, băng huyết...)
8. Tiền sử phụ khoa: kinh nguyệt, khí hư, bệnh phụ khoa...
9. Thai nghén hiện tại: ngày kinh cuối cùng
10. Toàn trạng: mệt mỏi, ăn uống, tình trạng thai nghén, đau đầu, đại tiểu tiện
11. Những bất thường có thể có từ khi chậm kinh: đau bụng dưới, khí hư, ngứa sinh dục...
12. Hướng dẫn thai phụ đi tiểu
Bước 2: Khám toàn thân
13. Khám da niêm mạc: mắt, móng tay chân, ấn mắt cá chân
14. Đo chiều cao và cân nặng
15. Đếm mạch và đo huyết áp
16. Khám tim phổi và khám vú

5.2. Kiểm tra tính sát hợp của bảng kiểm

Cũng giống như việc biên soạn bộ câu hỏi, sau khi khởi thảo bảng kiểm, cần kiểm tra một lần nữa trước khi đưa ra sử dụng thử hoặc chính thức. Các câu hỏi sau đây được đặt ra cũng giống như mục 4.4.

1) Thông tin về những thao tác hoạt động, sự vật, hiện tượng cần nghiên cứu bằng quan sát đã được thể hiện đầy đủ qua bảng kiểm này chưa? Để tránh bỏ sót, các thông tin này cần được sắp xếp theo từng nhóm, các nhóm lại sắp xếp với nhau theo từng mục tiêu.

2) Kỹ thuật sử dụng bảng kiểm có phù hợp với đối tượng nghiên cứu không? Tính khả thi của việc sử dụng bảng kiểm ở mức nào?

3) Những sai sót có thể gặp phải khi sử dụng bảng kiểm là gì? làm thế nào để giảm bớt hoặc tránh được những sai sót đó?

4) Có đoạn nào thừa trong bảng kiểm không? Trước khi loại đoạn cho là “thừa” đó có ảnh hưởng tới việc phân tích kết quả sau này không?

5) Bảng kiểm đã mã hoá được chưa? Cách mã hoá thế nào là phù hợp nhất (dễ tính toán và không bị nhầm lẫn)?

6) Cấu trúc, bố cục, thứ tự của các phần, các câu phù hợp chưa?

7) Bảng hướng dẫn sử dụng đã đảm bảo cho mọi người đọc hiểu được, làm đúng như chỉ dẫn và đúng như nhau chưa?

6. Bệnh án nghiên cứu hay phiếu ghi chép một trường hợp (CRF)

6.1. Sự khác nhau giữa bệnh án trong bệnh phòng và bệnh án nghiên cứu

Các bệnh án thông thường sử dụng trong bệnh phòng được sử dụng để ghi chép lại các thông tin cần thiết cho chẩn đoán và ghi chép lại toàn bộ quá trình điều trị, các diễn biến của bệnh, kết thúc của một trường hợp bệnh. Cho dù Bộ y tế đã đưa ra biểu mẫu bệnh án thống nhất sử dụng trong toàn ngành, mỗi khoa phòng khác nhau vẫn có các yêu cầu riêng của mình. Đối với mục tiêu nghiên cứu, các thông tin từ bệnh án thông thường chưa đáp ứng được nhu cầu thu thập số liệu.

Mặt khác, trong một đề tài nghiên cứu có nhiều người cùng tham gia khám, điều trị bệnh đặt ra yêu cầu thống nhất phương pháp khai thác triệu chứng, phương pháp điều trị, thống nhất tiêu chuẩn chẩn đoán và lượng hoá các thông tin để xử lý thống kê.

Nhiều nghiên cứu lâm sàng, nghiên cứu viên không sử dụng bệnh án riêng cho nghiên cứu của mình mà sử dụng bệnh án thông thường. Vì vậy đã bỏ sót thông tin, không thống nhất trong ghi chép, số liệu sắp xếp không theo thứ tự logic. Khi nghiên cứu với mục tiêu nghiên cứu khác nhau, đòi hỏi ghi chép thông tin phù hợp theo từng mục tiêu, nghĩa là phải có một bệnh án nghiên cứu phù hợp. Vẫn phải có bệnh án thông thường theo quy chế bệnh viện, nhưng bên cạnh đó nghiên cứu viên phải lập một bệnh án nghiên cứu cho mình và có một sổ ghi chép riêng trong đó cấu trúc số như một bệnh án nghiên cứu.

6.2. Biên soạn bệnh án nghiên cứu

Bệnh án nghiên cứu được xây dựng trên cơ sở của các bộ câu hỏi, các bảng kiểm.

Trong các nghiên cứu **thử nghiệm lâm sàng** như: thử nghiệm đánh giá độc tính và hiệu quả điều trị của một loại thuốc mới hay thuốc có chỉ định khác với quy định trước đó, các phác đồ phối hợp trong điều trị, phương pháp can thiệp ngoại khoa mới/cải tiến, thử nghiệm khả năng ứng dụng một loại máy điều trị bệnh, thử nghiệm vắc xin mới hay thay đổi liều, đường dùng cũng như **các nghiên cứu lâm sàng** tương tự hiện nay tại các cơ sở nghiên cứu lâm sàng chuẩn thức (GCP) **các phương pháp, kỹ thuật thu thập thông tin** trong nghiên cứu yêu cầu phải thể hiện bằng **các Quy trình chuẩn (SOP)**. Các Quy trình chuẩn này bao gồm:

- Quy trình tuyển chọn và loại trừ đối tượng;
- Quy trình điều trị;
- Quy trình theo dõi diễn biến và trong điều trị;
- Quy trình giám sát việc thực hiện nghiên cứu lâm sàng trong bệnh phòng hay ngoài cộng đồng.

Trong nhiều trường hợp bắt buộc phải có Quy trình xử trí những tình huống bất lợi (khi nào cần xử trí, xử trí ở đâu, ai xử trí, xử trí như thế nào, báo cáo kết quả xử trí cho ai và khi nào cần báo cáo?). Cho đến nay các cơ sở nghiên cứu lâm sàng ở nước ta mới bắt đầu tiếp cận các quy trình này thông qua các nghiên cứu thử thuốc mới trên lâm sàng, vì vậy nghiên cứu viên chưa thật quen với các khái niệm cũng như cách xây dựng các quy trình chuẩn như vừa nêu trên đây. Một số không nhiều luận văn cao học hoặc luận án tiến sỹ đã bắt đầu thực hiện các quy trình trên, khi đó bản đề cương rất khoa học và đảm bảo an toàn cho đối tượng cũng như tính nhất quán trong suốt quá trình nghiên cứu.

Trong các tài liệu về phương pháp nghiên cứu trước đây đã nhấn mạnh rằng không thể sử dụng bệnh án thông thường trong bệnh phòng để ghi chép các kết quả nghiên cứu lâm sàng mà phải có bệnh án nghiên cứu riêng, **bệnh án nghiên cứu** được xây dựng trên cơ sở các chương riêng biệt như:

- Thủ tục hành chính;
- Phần ghi chép các kết quả khám lâm sàng, kết quả xét nghiệm(theo thời gian)
- Ghi chép quá trình điều trị (cho thuốc, thủ thuật, phẫu thuật,...);
- Ghi chép quá trình , lưu giữ hình ảnh của các phản ứng phụ, tác dụng không mong muốn và cách xử trí, kết quả.
- Sơ đồ diễn tiến một trường hợp bệnh và có thể thêm cả nhật ký ghi lại các diễn biến đặc biệt một ca bệnh hàng ngày, có khi hàng giờ, hoặc lâu hơn (trong trường hợp điều trị ngoại trú, các bệnh mãn tính).

Khi bệnh án nghiên cứu là công cụ ghi chép thông tin từ việc thực hiện các quy trình chuẩn, đây là một bước tiến mới trong chuẩn hoá quy trình nghiên cứu lâm sàng. Bản thân các quy trình chuẩn được biên soạn dưới dạng các câu hỏi, phiếu xét nghiệm và bảng kiểm đã là một phần của Bệnh án nghiên cứu.

Việc quản lý, kiểm soát chất lượng nghiên cứu thực sự khoa học và có hiệu quả cao phụ thuộc vào quá trình chuẩn bị Bệnh án nghiên cứu với các quy trình chuẩn, đây là một khâu quan trọng đảm bảo chất lượng công trình khoa học, luận án.

Việc biên soạn các quy trình chuẩn một cách chi tiết sẽ được trình bày trong tài liệu dành cho các nghiên cứu lâm sàng, bài này chỉ đưa ra các khái niệm chung và ví dụ về công cụ ghi nhận kết quả nghiên cứu lâm sàng, đó là Bệnh án nghiên cứu. “*Bệnh án là một tập hợp đan xen các bảng kiểm và bộ câu hỏi*”:

- Bộ câu hỏi được sử dụng để khai thác các triệu chứng cơ năng, các triệu chứng thực thể trong quá khứ, và ghi lại tiến triển của bệnh trước đó cũng như hiện tại và trong tương lai.

- Bảng kiểm dùng để ghi lại các triệu chứng thực thể, các quy trình tiến hành một thủ thuật, phẫu thuật.

Ví dụ: khi khám hệ thống hô hấp, trước hết phải hỏi bệnh sử – dùng bộ câu hỏi. Sau khi hỏi bệnh sử, bắt đầu khám lâm sàng – sử dụng bảng kiểm. Các xét nghiệm được ghi chép và lưu giữ bằng một biểu mẫu ghi nhận sao chép kết quả xét nghiệm.

Nếu là một nghiên cứu có áp dụng phương pháp điều trị mới sẽ có phần ghi chép việc thực hiện các phác đồ điều trị và triệu chứng tương ứng cùng một thời gian. Phần ghi chép này có thể dựa vào những ghi chép hàng ngày, theo dõi điều trị trong bệnh án thông thường để đưa vào mẫu bệnh án nghiên cứu riêng. Tất cả những thông tin thu được đều phải thực hiện theo những quy trình khám, làm xét nghiệm, cho thuốc hay làm thủ thuật, phẫu thuật, theo dõi quá trình điều trị chuẩn (SOP).

Để nghiên cứu một số trường hợp bệnh đặc biệt, bệnh hiếm, trường hợp mổ có áp dụng kỹ thuật mới,...có thể phải cần tới các phương tiện ghi hình, phương tiện chẩn đoán hình ảnh sử dụng để đưa thành tư liệu bổ sung (chọn lọc để chiếu lên khi đưa ra trình bày).

6.3. Cấu trúc chung của bệnh án nghiên cứu

Mỗi đề tài khoa học có mục tiêu riêng cần có bệnh án phù hợp để ghi chép các số liệu, thông tin cần thiết cho mục tiêu đó. Cấu trúc chung của bệnh án gồm:

(1) **Phần hành chính:** phần này cung cấp khá nhiều thông tin cần thiết để thống kê, phân tích số liệu. Ví dụ: tuổi, giới, địa phương, nghề nghiệp, diện chuyển tuyến và từ tuyến dưới gửi lên hay tự đến, hoặc từ y tế tư nhân chuyển đến,...Việc chọn đối tượng nghiên cứu và loại trừ đều theo một tiêu chuẩn thống nhất như quy định trong Quy trình tuyển chọn và loại trừ đối tượng. Các thông tin trên đều phải mã hoá để xử lý trên máy tính.

Vi dụ: A1. Giới (1 = Nam, 2 = Nữ)

A2. Tuổi: (năm)

- A3. Diện chuyển tuyến
- 1 = Tuyển tỉnh gửi lên.
 - 2 = Tuyển huyện gửi lên.
 - 3 = Tuyển xã gửi lên.
 - 4 = Y tế tư nhân chuyển đến.
 - 5 = Tự đến.

Formatted: Indent: Left: 0.71 cm, Right: -0.63 cm, Space Before: 0 pt, Tab stops: 7.25 cm, Left

Formatted: Indent: Left: 0.71 cm, Right: -0.63 cm, Space Before: 0 pt

Khi ghi chép, chỉ cần ghi mã vào ô vuông . A1, A2, ...; B1, B2...; C1, C2... là đầu của mỗi câu hỏi, hoặc mục trong bảng kiểm. Việc để mã A1, A2... rất dễ dàng cho việc nhập số liệu vào máy tính để xử lý thống kê. Ví dụ, muốn đưa thông tin vào máy tính, ở mỗi trường hợp A1 sẽ chỉ nhận giá trị 1 hoặc 2 (xin đọc thêm tài liệu về xử lý số liệu trên máy vi tính).

(2) Phần khám bệnh (theo Quy trình chuẩn về khám phát hiện các triệu chứng và chẩn đoán).

Ví dụ: Phiếu khám phát hiện tình trạng tiêu chảy cấp ở trẻ em:

A. **Hỏi bệnh** và ghi lại các triệu chứng từ ngày bắt đầu bị bệnh (bắt đầu bị tiêu chảy: phân lỏng/phân nước ít nhất 3 lần trong 24 giờ và/hoặc bị nôn vọt).

A1. Cháu bị bệnh cách đây bao nhiêu ngày? _____ ngày

(Một ngày nghĩa là từ sáng hôm trước đến sáng hôm sau)

A2. Cháu có bị sốt không? (nghĩa là sờ thấy nóng hay đo nhiệt độ bằng hoặc cao hơn 38,1⁰C)

1. Có _____ 2. Không _____

A21. Nếu có sốt, xin cho biết mức độ sốt cao nhất là:

1. Nhẹ _____ 2. Vừa _____ hay 3. cao _____

A22. Nếu có đo nhiệt độ, cho biết nhiệt độ cao nhất đo được từ khi bắt đầu ốm _____⁰C

A23. Xin cho biết vị trí đo nhiệt độ: 1. Hậu môn _____ 2. Nách _____ 3. Miệng _____ 4. Nơi khác _____

A24. Xin cho biết số ngày sốt _____ ngày

A3. Số lần tiêu chảy (xin cho biết số lần cháu đi ngoài phân toàn nước hoặc phân lỏng nhiều nhất trong một ngày kể từ khi bị ốm) _____ lần

A4. Số ngày tiêu chảy: _____ Ngày

B. Khám phát hiện tình trạng mất nước

B1. Toàn trạng:

1. Bình thường _____ 2. Vật vã, kích thích _____ 3. Li bì _____ 4. Không rõ _____

B2. Khát nước:

1. Uống bình thường, không khát _____ 2. Khát, uống háo hức _____ 3. Uống kém, không uống được _____ 4. Không rõ _____

B3. Mắt trũng:

1. Không trũng _____ 2. Mắt trũng _____ 3. Mắt rất trũng _____ 4. Không rõ _____

C. Theo dõi hàng ngày					
Ngày/tháng/năm	Các thuốc và dịch truyền	Số lần đi ngoài	Số lần nôn	Hoạt động/hành vi	Các xét nghiệm
12/01/2012		Bình thường__ Lỏng__ Nhiều nước__	_____ lần	1.Bình thường 2.Quấy khóc 3.Li bì 4.Co giật	- công thức máu - Điện giải đồ
13/01/2012		Bình thường__ Lỏng__ Nhiều nước__	_____ lần	1.Bình thường 2.Quấy khóc 3.Li bì 4.Co giật	
14/01/2012					
.....					
Tên nghiên cứu viên :			Ngày điền phiếu ____/____/____		

(3) Phần các kết quả xét nghiệm (theo Quy trình chuẩn về xét nghiệm).

(4) Phần theo dõi điều trị (theo Quy trình chuẩn về theo dõi kết quả và tác dụng phụ, tai biến điều trị).

(5) Phần nhận định chung, tóm tắt bệnh án: phần này nên có để ghi chép lại những đặc điểm chính của trường hợp được nghiên cứu. Trong đó có những nhận xét về khả năng sử dụng bệnh án này để làm gì và hạn chế chính, các yếu tố bất khả kháng làm ảnh hưởng đến chất lượng thông tin.

Tùy theo các chuyên ngành khác nhau, các đề tài khác nhau của cấu trúc bệnh án phải thay đổi để phù hợp với tùy từng trường hợp cụ thể.

Biểu mẫu hỏi cứu bệnh án lưu trữ (kỹ thuật sử dụng số liệu sẵn có, hỏi cứu):

Đây là một dạng công cụ nghiên cứu để khai thác các thông tin từ các bệnh án lưu trữ. Sở dĩ phải dựa vào biểu mẫu vì các bệnh án thông thường chỉ cho ta một khối lượng thông tin giới hạn, chất lượng thông tin có thể chưa biết hoặc độ tin cậy thấp. Vì vậy, phải chuẩn hoá lại các thông tin cần ghi chép cho nghiên cứu của mình. Có thể có hai cách sau đây để ghi chép thông tin có sẵn:

- Lập một bệnh án nghiên cứu để sao chép từ bệnh án cũ (hỏi cứu);
- Lập một sổ ghi chép để sao từ bệnh án cũ vào trong sổ theo các thông tin được mã hoá. Để mã hoá các thông tin, có thêm mã về độ tin cậy của thông tin đó.

Ví dụ: khi muốn hồi cứu các bệnh án viêm phế quản co thắt mãn tính không đặc hiệu của bệnh viện, người ta có thể lập một sổ ghi chép theo mẫu sau:

TT	Số hồ sơ	Năm	Giới		Tuổi	Triệu chứng cơ năng				Triệu chứng thực thể			Ghi chú	
			Nam	Nữ		Ho	Khạc	Khó thở					

Quy định mã hoá cho các triệu chứng: 1 = có, 2 = không, 3 = không rõ, 4 = không khám, 5 = nghi ngờ. Chỉ 1 trong 5 trường hợp trên được ghi nhận cho mỗi triệu chứng.

Phần ghi chú, ghi lại nhận xét của người nghiên cứu bệnh án. Ví dụ: bệnh án này không dùng được, dùng tốt hoặc hạn chế. Để dễ thống kê, cần hạn chế tối đa dùng câu chữ mà chỉ ghi lại dưới dạng mã số và nên nhập dữ liệu vào excell.

Chúng ta cũng không ngại khi chẩn đoán cũ không phù hợp, chỉ cần ghi đủ các triệu chứng thì có thể sử dụng phần mềm vi tính để chẩn đoán lại một cách khách quan (ngay cả phần mềm EPI – INFO, SPSS, STATA cũng có thể làm được việc này).

Một lưu ý với nghiên cứu viên là nếu chỉ ghi lại thông tin cũ mà không có nhận xét về độ tin cậy của thông tin đó, thì mặc nhiên ta đã công nhận mọi bệnh án đều có độ tin cậy như nhau (!), đây cũng là nhược điểm thường gặp. Muốn phân loại được các bệnh án phải có tiêu chuẩn rõ ràng, thống nhất để mọi người nghiên cứu đều làm theo cùng một phương pháp.

Biểu mẫu ghi nhận kết quả xét nghiệm/thực nghiệm cho nghiên cứu:

Biểu mẫu thu thập thông tin bao gồm các phiếu xét nghiệm và các câu hỏi hành chính cũng như các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm khác, các kết luận chẩn đoán trước đó.

Trong nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cũng có các biểu mẫu, nhật ký ghi nhân kết quả theo dõi diễn biến hay kết quả mổ động vật, xét nghiệm các chỉ số sinh hoá, huyết học hay tế bào học, các liều gây độc hay các liều thuốc đưa vào các đường khác nhau để thử tác dụng dược lý của một chế phẩm thuốc hay vac xin.

Những nghiên cứu cận lâm sàng thường dựa trên một quy trình khá chặt chẽ. Trong đó, mọi thao tác đều được quy định bằng một *Quy trình chuẩn* theo hình thức bảng kiểm, các bảng trống với các hàng, cột mục ghi kết quả xét nghiệm được thiết kế đặc biệt.

Kết quả nghiên cứu xét nghiệm cận lâm sàng cũng dựa trên các giá trị bình thường hay bất thường theo tiêu chuẩn Quốc tế hoặc của người Việt Nam. Trong nghiên cứu thực nghiệm, mỗi loài động vật thí nghiệm cũng có các chỉ tiêu sinh học bình thường và bất thường riêng.

Để phân tích số liệu nghiên cứu không chỉ chú ý tới kết quả xét nghiệm mà còn có các thông tin cơ bản của đối tượng nghiên cứu. Các đặc điểm lâm sàng và đặc trưng khác của đối tượng nghiên cứu cũng phải được ghi nhận và mã hoá như trình bày ở trên.

Một vài nghiên cứu viên có thể bỏ sót nhiều thông tin cần thiết khi không ghi chép đầy đủ các thông số. Ví dụ, chỉ ghi kết quả xét nghiệm: ***bình thường, thấp hơn bình thường, cao hơn bình thường***. Ở đây sẽ không thể tính giá trị trung bình, sai số chuẩn mà chỉ tính được % bất thường hay % bình thường. Một số lại ghi thông tin bằng chữ nhưng không thống nhất cách ghi như: cùng là viêm phế quản nhưng có khi ghi tắt là VFQ hoặc người khác lại ghi viêm FQ, phần mềm thống kê sẽ coi là 2 bệnh khác nhau. Nên nhớ, tốt nhất là sử dụng mã hóa cho từng biến (bằng số hoặc bằng chữ cái), không viết bằng tiếng Việt (chữ có dấu).

Thiếu các thông tin về đối tượng khi lấy mẫu xét nghiệm làm cho kết quả khó giải thích. Ví dụ: khi xét nghiệm máu tìm vi khuẩn, nếu không có thông tin về số ngày sốt trước đó, các loại kháng sinh đã dùng, khi nào, liều sử dụng, các triệu chứng lâm sàng khác,... thì dễ dàng đưa ra các nhận định sai, hoặc ghi được kết quả chính, nhưng không lý giải được trong một số trường hợp.

Khi chuẩn bị công cụ thu thập thông tin cần nhớ một nguyên tắc là “thừa còn hơn thiếu” (tất nhiên không nên lạm dụng nguyên tắc này vì nhiều khi rất tốn kém khi cố tìm một số liệu mà chưa biết sau đó sẽ dùng số liệu ấy để làm gì). Cần thống nhất yêu cầu ghi chép thông tin trong nhóm nghiên cứu để mọi người đều làm theo SOP.

7. Một số khái niệm về nghiên cứu định tính

Người ta thường nhắc tới “y học bằng chứng”. Một số người nhầm lẫn rằng bằng chứng nhất thiết phải thể hiện bằng các con số. Các thông tin định tính phần lớn không có giá trị bằng con số. Về logic, thông tin định tính thể hiện **chất**, thông tin định lượng thể hiện về **lượng**. Lượng đổi dẫn tới chất đổi, lượng quy định chất (quy luật này không có không đảo ngược). Trong triết học cũng có quy luật nhân - quả. Trong y học nhiều nguyên nhân có thể dẫn đến một hậu quả và ngược lại, một nguyên nhân có thể dẫn đến nhiều hậu quả. Hiểu quy luật này để áp dụng các phương pháp nghiên cứu định lượng và định tính bổ sung cho nhau.

Đối với sinh viên, việc sử dụng nghiên cứu định tính rất hạn chế, do để thực hiện được nghiên cứu định tính cần có kỹ năng phỏng vấn, ghi chép, phán đoán, gợi mở, dẫn dắt đối tượng mà chỉ những nghiên cứu viên có kinh nghiệm mới thực hiện được. Theo Patton (1990) có 3 loại nghiên cứu định tính như sau:

(1) **Phỏng vấn có sử dụng câu hỏi bán cấu trúc (nửa đóng) thảo luận nhóm trọng tâm (FGD)**, kỹ thuật tiếp cận nhanh cộng đồng, Delphi và **phỏng vấn sâu**.

(2) **Quan sát và mô tả trực tiếp** các hoạt động, hành vi ứng xử, sự phản ứng của con người. Bao gồm cả phân tích hình ảnh (qua băng hình), âm thanh (qua ghi âm) và các vật phẩm văn hóa.

(3) **Qua phân tích các văn bản**, báo cáo, các nhật ký, các ấn phẩm cũng như các kết quả thu được qua các bộ câu hỏi mở và câu hỏi bán cấu trúc được đối tượng tự điền.

Về phương pháp sử dụng để thu thập các dữ liệu (thông tin) gồm:

- Các nghiên cứu trường hợp: là các quan sát và phân tích một đối tượng, một nhóm đối tượng, cộng đồng, cơ quan trong trạng thái tự nhiên nhất. Quan sát này có thể khá dài như một nghiên cứu theo dõi dọc để ghi nhận sự tương tác, phản ứng hay đáp ứng của các đối tượng trong nhóm. Nghiên cứu trường hợp thường nhằm hình thành giả thuyết hay chỉ đơn giản là nghiên cứu vỡ vạc.

- Quan sát đối tượng: người nghiên cứu thâm nhập cộng đồng (thường trong một khoảng thời gian đủ dài, có thể nhiều ngày, nhiều tuần), quan sát đối tượng trong đời sống hàng ngày của họ để thấu hiểu những khía cạnh của cuộc sống, sinh hoạt hàng ngày có liên quan đến bệnh tật, nguyên nhân bệnh, cách ứng xử của họ khi chưa mắc bệnh (hành vi phòng bệnh, tăng cường sức khỏe) khi mắc bệnh và khi chữa bệnh không khỏi, còn di chứng hay tàn phế (hành vi tìm kiếm dịch vụ y tế). Các phương pháp nhân học cũng thường áp dụng trong trường hợp này. Phương pháp này sử dụng nhiều kỹ thuật khác nhau, sự khác biệt với sử dụng bộ câu hỏi thông thường là ghi nhận được những gì đối tượng, cộng đồng nói cho ta biết về họ (không phải hỏi họ những gì mình cần biết), quan sát và ghi nhận những gì diễn ra tự nhiên, không có sự can thiệp, gợi ý của người nghiên cứu.

- Phỏng vấn sâu và thảo luận nhóm trọng tâm (FGD): về phỏng vấn sâu, phỏng vấn từng đối tượng, người nghiên cứu có thể dành một khoảng thời gian ngắn để phỏng vấn nhanh (ví dụ: các người bệnh, người nhà ở phòng khám) và cũng có thể phỏng vấn một số đối tượng trong một đến 2 giờ. Thường các câu hỏi là mở. Có thể đưa bộ câu hỏi cho đối tượng tự điền kết hợp với phỏng vấn sau đó hoặc ngược lại. Phỏng vấn sâu là một kỹ thuật đòi hỏi kỹ năng, chuyên nghiệp. Mỗi cuộc phỏng vấn

đều cần chuẩn bị một số kịch bản thật tốt. Về thảo luận nhóm (FGD): mỗi nhóm nên chỉ 7 đối tượng, không quá 10 người. Công cụ cũng là các bộ câu hỏi bán cấu trúc. Bằng cách này vừa thu được những thông tin mà người nghiên cứu chuẩn bị trước để biết những gì mình muốn biết trước đó và các câu hỏi mở thường ở cuối mỗi câu hỏi đóng để thu được thông tin mà đối tượng tự nói cho mình biết, ở đây còn ghi nhận được sự phản ứng hay những ý kiến trao đổi qua lại giữa đối tượng và nghiên cứu viên cũng như các đối tượng với nhau về cùng một chủ đề). Thảo luận nhóm trọng tâm rất thường được các chuyên gia y tế cộng đồng sử dụng.

Sự khác nhau giữa nghiên cứu định lượng và nghiên cứu định tính

Nghiên cứu định tính	Nghiên cứu định lượng
Cho ta hiểu biết chi tiết về một vấn đề	Đo lường mức độ xuất hiện của vấn đề
Câu hỏi “tại sao”	Câu hỏi: “bao nhiêu” và “có thường xảy ra không”
Nghiên cứu những sự vận động, biến động	Nghiên cứu các hoạt động
Mang tính chủ quan	Mang tính khách quan
Cung cấp thông tin ban đầu	Cung cấp bằng chứng
Nhằm gợi mở, vỡ vạc vấn đề	Nhằm xác định vấn đề
Cho phép nhìn vào từng cách ứng xử, xu thế,...	Đo lường mức độ của các hoạt động, xu hướng,....
Nhằm giải thích	Nhằm mô tả, chứng minh

Cho dù có sự khác nhau như nêu ở trên, hai phương pháp định tính và định lượng có thể kết hợp với nhau, bổ sung cho nhau.

- Nghiên cứu định tính có thể khởi đầu cho nghiên cứu định lượng, những thông tin của nghiên cứu định tính giúp cho việc chuẩn bị công cụ thu thập thông tin nghiên cứu định lượng sát hợp với từng chủ đề, từng cộng đồng.

- Nghiên cứu định lượng cung cấp các cơ sở để thiết kế và xây dựng các kịch bản và câu hỏi thảo luận cho nghiên cứu định tính.

- Kết quả nghiên cứu định lượng giúp cho giải thích kết quả nghiên cứu định tính và ngược lại.

- Các câu hỏi mở sau các câu hỏi đóng trong nghiên cứu định lượng thường hay sử dụng để bổ sung thông tin cho các câu hỏi đóng.

- Hai nghiên cứu định lượng và định tính có thể được thực hiện độc lập với nhau nhằm kiểm tra độ tin cậy của các kết quả nghiên cứu theo hai cách đề cập khác nhau.

Với phạm vi hạn chế của một tài liệu đại cương về các phương pháp nghiên cứu y học, không thể mô tả đầy đủ, chi tiết các kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin trong nghiên cứu. Những hướng dẫn chi tiết sẽ được đưa ra trong chương trình thực hành.

Bài tập tại lớp:

Hãy chọn một đề tài nghiên cứu, đặt ra giả định mục tiêu, các nội dung nghiên cứu, sau đó :

1. Hãy soạn thảo một bộ câu hỏi hoặc một bảng kiểm (tùy theo chuyên ngành y tế công cộng hoặc dự định nghiên cứu đề tài sức khỏe cộng đồng).
2. Hãy soạn thảo một bệnh án nghiên cứu hặc một biểu mẫu thu thập số liệu có sẵn từ hồ sơ các bệnh án (đối với học viên thuộc hệ lâm sàng).
3. Hãy soạn thảo một phiếu xét nghiệm cho nghiên cứu một bệnh lây nhiễm (hoặc bệnh không lây nhiễm) tại bệnh viện hoặc một sổ nhật ký ghi chép kết quả nghiên cứu thực nghiệm (đối với học viên thuộc hệ cận lâm sàng).

Bài 4

CHUẨN BỊ ĐỀ CƯƠNG VÀ VIẾT LUẬN VĂN TỐT NGHIỆP

Mục tiêu:

1. Nêu yêu cầu đối với một đề cương nghiên cứu khoa học và luận văn tốt nghiệp.
2. Mô tả các bước trong quá trình phát triển một đề cương nghiên cứu.
3. Trình bày được cấu trúc cơ bản của một đề cương nghiên cứu khoa học và đề cương luận văn trong lĩnh vực y học.
4. Nêu được những yêu cầu của một luận văn tốt nghiệp đại học y.

Nội dung

1. Đề cương nghiên cứu khoa học và các bước xây dựng đề cương

Nghiên cứu khoa học xuất phát từ việc tìm và chọn đề tài nghiên cứu. Tìm và chọn đề tài nghiên cứu khoa học có tầm quan trọng đặc biệt, nếu khi chọn một đề tài không có cơ sở khoa học và có cơ sở thực tiễn, không thật cấp thiết và hoặc chưa có kỹ thuật, không có đủ phương tiện, kinh phí, nhân lực và thời gian, không phù hợp với các quy tắc ứng xử xã hội, tập quán, văn hóa thì đề tài đó hoặc không khả thi, hoặc lãng phí do các kết quả không được ứng dụng hoặc cả hai. Chọn đề tài cho luận văn hay luận án nếu quá khó không khác gì “chọn đề thi khó để làm bài”, song phải đúng tâm của một luận văn hay luận án, nghĩa là không quá đơn giản, quá dễ. Chúng ta sẽ quay lại phần này trong bài: Phương pháp lựa chọn vấn đề nghiên cứu, viết tên đề tài và mục tiêu nghiên cứu.

Sau khi chọn được đề tài (chủ đề nghiên cứu) cần viết đề cương nghiên cứu một cách rõ ràng theo đúng quy định. Đề cương viết đúng, viết đầy đủ và rõ ràng mới có thể thuyết phục hội đồng phê duyệt đề cương và khi thực hiện mới không gặp khó khăn, không phải điều chỉnh.

Đề cương nghiên cứu khoa học (NCKH) là sản phẩm khoa học đầu tiên của quá trình nghiên cứu khoa học. Đề cương NCKH là một văn bản khoa học, nó được xây dựng khá nghiêm túc dựa trên kiến thức khoa học, kinh nghiệm nghiên cứu và thực hành của các nhà khoa học. Đối với sinh viên đại học, đó là các kiến thức và kinh nghiệm của giáo viên hướng dẫn. Nó là bản thiết kế tổng thể cho một công trình sẽ được thực hiện trong tương lai.

Quá trình viết đề cương NCKH hay đề tài luận văn là một giai đoạn quan trọng chuẩn bị nghiên cứu. Nó quyết định việc đề tài có được thực hiện một cách thành công hay không và cũng là quyết định liệu đề cương có được phê duyệt hay không khi bảo vệ trước hội đồng. Viết đề cương gồm 5 bước chính sau đây:

1) **Xác định vấn đề** liên quan đến lĩnh vực chuyên môn sẽ được nghiên cứu.

2) **Thu thập các thông tin sẵn có** liên quan đến chủ đề nghiên cứu:

Thông thường thông tin này gồm: vấn đề nghiên cứu là gì. Các kiến thức khoa học và thực tiễn có liên quan đến chủ đề nghiên cứu. Những nghiên cứu trước đây của chính tác giả và của các tác giả khác nhau, ở các địa điểm, thời gian khác nhau, đối tượng nghiên cứu nào, đã có những kết quả và kết luận gì. Những gì cần biết để phục vụ cho công tác khám chữa bệnh, phòng bệnh đến nay chưa biết hay chưa biết rõ ... để chuẩn bị cho việc lựa chọn đề tài.

3) **Lựa chọn đề tài** nghiên cứu:

- Xác định tính cấp thiết của vấn đề, chủ đề nghiên cứu.
- Xác định các giả thuyết nghiên cứu, phạm vi hay giới hạn của nghiên cứu, các câu hỏi nghiên cứu.
- Đặt tên cho đề tài nghiên cứu.
- Xác định mục tiêu nghiên cứu.
- Xác định các nội dung nghiên cứu để thực hiện các mục tiêu đã đề ra.
- Xác định đối tượng, phương pháp nghiên cứu tương ứng với các mục tiêu và nội dung nghiên cứu.

4) **Thiết kế đề cương nghiên cứu**: theo dàn ý đã nêu trong Bài 1.

5) **Lập kế hoạch**:

- Kế hoạch về tiến độ thực hiện các nội dung nghiên cứu theo thời gian, với các dự kiến đầu ra tương ứng. Bên cạnh kế hoạch thực hiện các nội dung nghiên cứu, còn có kế hoạch chuẩn bị và hoàn thiện kỹ thuật trước khi triển khai, kể cả nghiên cứu thử, kế hoạch giám sát, kế hoạch quản lý, nhập và xử lý số liệu, kế hoạch phân tích và viết báo cáo, kế hoạch hoàn thành bản thảo và đưa ra trình bày thông qua số liệu ở bộ môn cũng như báo cáo trước hội đồng.

- Kế hoạch nhân lực: ai chủ trì, ai phối hợp, ai là giám sát viên; kế hoạch tập huấn nghiên cứu viên,...

- Kế hoạch kinh phí và các phương tiện, vật tư cần cung cấp.

Quá trình hình thành đề cương theo các bước trên song không phải chỉ theo trình tự một chiều, cần có sự cân nhắc điều chỉnh qua lại, không chỉ làm một mà nhiều lần, sau mỗi lần cân nhắc để đề cương vừa khả thi vừa hợp lý, được chấp nhận bởi giáo viên hướng dẫn và nhất là Hội đồng đánh giá đề cương chấp nhận.

2. Đề cương và cấu trúc của một luận văn tốt nghiệp đại học y

Cho tới nay đối với lĩnh vực y, được chưa có một chuẩn mực nào chính thức quy

định quy mô nào là đề tài tiến sỹ, thạc sỹ, chuyên khoa cấp hai hay bác sỹ nội trú, chuyên đề tốt nghiệp của sinh viên cũng chưa được quy định bằng văn bản, cho dù chỉ là quy định nội bộ của cơ sở đào tạo.

Theo quy định của Bộ Giáo dục và Đào tạo không có quy định nghiên cứu lâm sàng phải trên bao nhiêu bệnh nhân, nghiên cứu thực nghiệm phải bao nhiêu đối tượng hay bao nhiêu động vật thí nghiệm. Nghiên cứu cộng đồng cỡ mẫu là bao nhiêu hay nghiên cứu trong bao nhiêu năm, ở bao nhiêu địa phương, . . . Song qua các đề tài nghiên cứu của sinh viên ngành y đã bảo vệ, một đề tài tốt nghiệp đại học y chỉ đòi hỏi ở mức độ mô tả có so sánh nghĩa là trả lời cho câu hỏi: *Ai, có vấn đề là gì, ở đâu và khi nào*, hoặc có thể thêm: *yếu tố liên quan là gì* nếu giáo viên hướng dẫn yêu cầu.

Ở đây không đòi hỏi vấn đề nghiên cứu hoàn toàn mới, nếu có gì mới cũng cần hiểu với các cấp độ khác nhau. Nếu áp dụng nguyên si một kỹ thuật mổ là không gì mới. Nếu *áp dụng có cải tiến* sau khi phân tích những bất cập, tai biến, hoặc khó khăn khi thực hiện kỹ thuật cũ (hoặc đang sử dụng phổ biến), cùng với các tiến bộ trong thăm dò chức năng trước, trong hoặc sau khi mổ cho phép chọn cách mổ mới hoặc thay đổi quy trình chăm sóc sau mổ để hiệu quả cao hơn, ít biến chứng hơn, hay thời gian hồi sức ngắn hơn, kết quả đưa ra với đủ bằng chứng về lâm sàng và cận lâm sàng để chứng minh được phương pháp mổ cải tiến có hiệu quả hoặc/và tính an toàn cao hơn, *có thể áp dụng* về sau, có thể đã đảm bảo yêu cầu về tính mới. Sinh viên chưa phải là nhà phẫu thuật nên có thể tổng kết các bệnh án và hồ sơ mổ để tiến hành một nghiên cứu hồi cứu.

Thông thường một nghiên cứu lâm sàng không có các bằng chứng về xét nghiệm cận lâm sàng đi kèm để chứng minh một cách khách quan kết quả điều trị trên một mẫu đủ lớn thì giá trị khoa học của nó thường được đánh giá thấp. Tuy nhiên, đối với luận văn tốt nghiệp đại học y có thể chỉ đơn thuần là mô tả các biểu hiện lâm sàng của một bệnh trên các nhóm đối tượng khác nhau về giới, nhóm tuổi, đặc điểm cấu trúc cơ thể hay điều kiện kinh tế - xã hội,....

Mẫu thể nào là đủ lớn cũng là câu hỏi không dễ trả lời và nhiều khi không áp dụng được luật số lớn trong thống kê sinh học. Rất sai lầm nếu trong nghiên cứu lâm sàng luôn coi 30 người bệnh là mẫu đủ lớn, cũng như trong nghiên cứu cộng đồng lấy tỷ lệ ước lượng $p = 50\%$ để có cỡ mẫu lớn nhất. Mẫu 30 người bệnh chỉ đủ để thống kê một hiện tượng trên một nhóm mà các cá thể hoàn toàn giống nhau, điều này không gặp trên lâm sàng. Trường hợp nghiên cứu cộng đồng, cỡ mẫu phải tính theo các nhóm phụ, nếu gộp các nhóm phụ với nhau và lấy ước lượng $p=50\%$ chỉ đúng khi thực tế p ước lượng cho mỗi nhóm phụ không nhỏ, nếu thực tế tỷ lệ p chỉ là vài %

hay dưới 1% thì mẫu 400 đến 500 cũng vẫn còn quá nhỏ! Đó là chưa tính đến phương pháp chọn mẫu có đảm bảo đại diện hay không. Quy mô thế nào là đủ lớn còn tùy thuộc vào mục tiêu nghiên cứu và từng trường hợp cụ thể, việc tính cỡ mẫu sẽ được trình bày ở mục “Chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu” trong bài sau.

Cấu trúc của đề cương luận văn trong lĩnh vực y học và y tế cộng đồng là giống nhau và gồm các phần sau:

(1) Tên đề tài: viết đủ gọn, phản ánh được mục tiêu nghiên cứu và không dài quá 35 chữ. Tên đề tài nên bao gồm địa điểm và thời gian nghiên cứu. Khác với mục tiêu, tên đề tài thường không bắt đầu bằng động từ.

(2) Đặt vấn đề: phải nêu tóm tắt được cơ sở khoa học và tính cấp thiết hay tính thực tế, giả thuyết nghiên cứu hoặc/và các câu hỏi nghiên cứu chính để dẫn dắt tới mục tiêu nghiên cứu. Thông thường, phần đặt vấn đề viết gọn, văn phong khúc chiết, không quá 2 trang.

(3) Mục tiêu nghiên cứu: không nhất thiết phải có mục tiêu tổng quát rồi mới đến mục tiêu cụ thể. Thường có 2 đến 3 mục tiêu cho một đề cương. Mục tiêu bắt đầu bằng một động từ, có thể bao gồm đối tượng hay địa điểm, thời gian nghiên cứu.

(4) Chương I. Tổng quan: là tổng quan những công trình khoa học liên quan đến đề tài nghiên cứu cũng như lý thuyết và tình hình thực tế đặt ra yêu cầu cấp thiết phải nghiên cứu. Tổng quan cũng có thể bao gồm một số phương pháp nghiên cứu mà các tác giả khác đã sử dụng có liên quan đến đề tài để từ đó lựa chọn phương pháp nghiên cứu cho luận văn, luận án của mình. Tổng quan cần được trích dẫn từ các tài liệu tham khảo. Chú ý, phải viết sao cho người đọc biết rằng trước khi nghiên cứu đề tài này tác giả đã tham khảo các công trình nghiên cứu khác để không bị trùng lặp cũng như khẳng định việc chọn mục tiêu là có cơ sở, đã tổng hợp các kiến thức khoa học có liên quan trực tiếp với chủ đề nghiên cứu để chuẩn bị cho thiết kế nghiên cứu, chọn đối tượng và phương pháp nghiên cứu phù hợp. Tổng quan nên viết trong khoảng 20 đến 30 trang.

(5) Chương II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: trong phần này cần nêu rõ đối với từng mục tiêu đối tượng là ai, tiêu chuẩn chọn và loại trừ, quy trình chọn và thủ tục thông báo cho đối tượng (nếu là nghiên cứu có thể có vấn đề cần phải bảo vệ đối tượng). Cỡ mẫu cho toàn bộ nghiên cứu cũng như cho các mục tiêu và cho các nhóm phụ nếu có yêu cầu. Về phương pháp nghiên cứu, cần nêu **thiết kế nghiên cứu** tương ứng cho các mục tiêu và các **kỹ thuật thu thập thông tin** hay số liệu, bao gồm cả phác đồ điều trị, các chỉ số theo dõi hiệu quả hay tác dụng ngoại ý (nếu là nghiên cứu thử nghiệm hay can thiệp lâm sàng) suốt quá trình nghiên cứu từ khi bắt đầu đến

kết thúc giai đoạn lấy số liệu. Các biến số và các chỉ số tương ứng với từng mục tiêu hoặc nội dung nghiên cứu. Các chỉ số đánh giá hiệu quả (thành công hay thất bại) cũng như giải thích các kết quả can thiệp nếu có nội dung nghiên cứu can thiệp. Các phương án xử lý số liệu và phần mềm thống kê sẽ sử dụng. Phụ lục cho chương này còn có các công cụ thu thập thông tin (các bộ câu hỏi, bảng kiểm, các quy trình chuẩn cho nghiên cứu và các bệnh án nghiên cứu cho từng bệnh nhân,...).

Có thể trình bày chương này theo từng nội dung hay mục tiêu nghiên cứu có thể sẽ làm người đọc dễ theo dõi hơn. Cuối chương này cần có mục những hạn chế của nghiên cứu. Để dễ theo dõi nên có khung logic. Trong đó xuất phát từ từng mục tiêu nghiên cứu có những nội dung nghiên cứu, mỗi nội dung lại có thể có câu hỏi nghiên cứu, có các chỉ số nghiên cứu (trả lời câu hỏi nghiên cứu dựa vào chỉ số nào), đối tượng và phương pháp nghiên cứu để thực hiện từng nội dung hay tìm được câu trả lời cho các câu hỏi nghiên cứu bằng các chỉ số là gì.

(6) Chương III. Dự kiến các kết quả nghiên cứu: thể hiện bằng hệ thống các bảng trống (bảng chưa có số liệu) cùng các phép tính thống kê sinh học cần thiết.

(7) Chương IV. Dự kiến bàn luận: nên bám sát mục tiêu, nội dung và các kết quả dự kiến để đưa ra các dự kiến bàn luận.

(8) Dự kiến kết luận: kết luận phải bám sát mục tiêu.

(9) Tổ chức nghiên cứu: thường ít được chú ý trong các đề cương, khiến cho người đọc không biết tác giả đã chuẩn bị thực hiện các nội dung nghiên cứu ra sao, kiểm soát chất lượng nghiên cứu (quality control: QC) và đảm bảo chất lượng (quality assurance: QA) như thế nào. Các Quy trình này phải viết ra trong đề cương.

(10) Kế hoạch nghiên cứu: gồm kế hoạch tiến độ, kế hoạch nhân lực, kế hoạch sử dụng vật tư máy móc thiết bị nghiên cứu, kế hoạch tài chính.

(11) Tài liệu tham khảo: khi làm đề cương có thể chưa đủ tài liệu tham khảo, vì vậy chỉ đưa ra các tài liệu chính.

(12) Các phụ lục: gồm các công cụ nghiên cứu như bộ câu hỏi, bảng kiểm và các bệnh án nghiên cứu (case report form - CRF), các hồ sơ về thuốc hay thiết bị nghiên cứu, các quy trình chuẩn (standard operating procedure – SOP) cho nghiên cứu và cho xử lý các sự cố bất lợi xảy ra (adverse effect - AE, serious adverse effect - SAE) các phiếu thông báo cho đối tượng nghiên cứu (informed consent form - ICF), các minh chứng về sự chấp nhận của nơi tiến hành nghiên cứu, những hợp đồng,...

3. Viết luận văn tốt nghiệp đại học y

Xuất phát từ đề cương nghiên cứu, các kết quả nghiên cứu được thu thập, phân

tích và phiên giải kết quả, trình bày trên các bảng và biểu đồ. Việc viết luận văn là sản phẩm cuối cùng và quan trọng nhất của học viên.

3.1. Những yêu cầu chung đối với luận văn

- Thể hiện được tính cần thiết, thời sự và thực tiễn của đề tài luận án. Tính cần thiết hay thực tế: đề tài giải quyết vấn đề gì mà trong thực hành lâm sàng hay vấn đề y tế công cộng ở địa bàn nghiên cứu cần có các bằng chứng khoa học để giải quyết. Tính khoa học: những gì cần làm sáng tỏ về đặc điểm lâm sàng của bệnh, trên các nhóm bệnh nhân có đặc điểm nhân khẩu học (tuổi, giới, nghề nghiệp, dân tộc,...) giải phẫu, sinh lý, bệnh lý (bệnh khác đi kèm) khác nhau. Chứng minh hay giải thích các mối quan hệ nhân – quả, các quan hệ môi trường – sức khỏe – bệnh tật, các quan hệ về đầu vào – hoạt động – đầu ra của hoạt động y tế,... Đánh giá hiệu quả, tính an toàn của can thiệp lâm sàng hay cộng đồng trong giải quyết các vấn đề sức khỏe (trong bệnh viện hay ngoài cộng đồng).

- Không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực rõ ràng và đầy đủ, chính xác trong trích dẫn tài liệu tham khảo. Tính mới không yêu cầu đối với một luận văn tốt nghiệp đại học, song không có nghĩa là khi phát hiện được yếu tố mới là không có giá trị khoa học. Không được hoàn toàn trùng lặp với những gì mà một nghiên cứu khác đã tiến hành trước đó, nhất là tại cùng địa điểm nghiên cứu hay trong cùng một thời gian nghiên cứu.

- Giữa tên đề tài với mục tiêu, nội dung, giữa nội dung với các kết quả cần phù hợp với nhau. Kết luận phải bám sát mục tiêu.

- Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu. Không sử dụng các kỹ thuật cũ trong khi có đủ khả năng sử dụng các kỹ thuật mới. Không nhất thiết kỹ thuật cũ là lạc hậu nhưng tính cập nhật, tính sẵn có và độ tin cậy là rất quan trọng.

- Kết quả nghiên cứu có một vài đóng góp cho sự phát triển khoa học chuyên ngành. Các kết quả phải có đảm bảo tính khoa học, giá trị và độ tin cậy nhất định. Nên nhớ rằng, luận văn tốt nghiệp đại học chỉ là một công trình khoa học đơn giản với mục đích làm quen và tập nghiên cứu, một bài thi.

- Thể hiện được ưu điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận văn.

3.2. Cấu trúc của luận văn, luận án

Cấu trúc của luận văn các chuyên ngành y học là giống nhau và bao gồm các phần sau:

(1) Tên đề tài

- (2) Đặt vấn đề
- (3) Mục tiêu nghiên cứu
- (4) Chương 1: Tổng quan
- (5) Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu
- (6) Chương 3: Kết quả nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu được trình bày theo mục tiêu và theo nội dung nghiên cứu, có chủ đề cho từng phần. Việc trình bày số liệu theo các bảng có lợi cho việc theo dõi các số liệu cụ thể cùng các phép tính thống kê. Các hình và biểu đồ được sử dụng để minh họa sự chênh lệch cũng như xu hướng thay đổi của các số liệu và sự tương đồng hay trái ngược của các chỉ số chính. Không nên trích dẫn số liệu trong bảng để vẽ biểu đồ, nghĩa là số liệu đã có trong bảng kết quả rồi thì không sử dụng cho hình hay biểu đồ nữa. Nghiên cứu lâm sàng thường sử dụng các hình ảnh chụp (người bệnh hoặc tổn thương trên các tiêu bản,...), cần minh họa nhưng nên hạn chế đưa vào chương kết quả nhiều ảnh, có thể đưa vào Phụ lục.

Sau mỗi bảng số liệu hay biểu đồ, hình minh họa cần có nhận xét. Ở đây nhận xét ý nghĩa của các số liệu hay hình ảnh chứ không phải một lần nữa nhắc lại các số liệu một cách đơn thuần. Phần nhận xét sau mỗi bảng biểu chỉ nên trên dưới 5 dòng và tuyệt đối không bàn luận hay so sánh với các kết quả của các tác giả khác.

(7) Chương 4: Bàn luận

Bàn luận bao gồm hai khía cạnh: **bàn** về các kết quả và **luận giải** để khái quát hóa từ các hiện tượng thành các giả định về một quy luật hay thực sự có quy luật rõ ràng. Nhiều luận văn, luận án thường chỉ bàn về các số liệu lớn nhỏ bao nhiêu, *nhiều ít, hơn kém mà quên ý nghĩa của các số liệu đó là gì*, giúp gì cho việc làm sáng tỏ bản chất cũng như mối quan hệ giữa các kết quả này với các kết quả khác mà tác giả đã phát hiện được. Việc trình bày các kết quả chính (không phải bằng các bảng biểu) từ chương kết quả nghiên cứu theo từng chủ đề mà những chủ đề này lại xuất phát từ mục tiêu nghiên cứu để sau đó phân tích, kết nối các mối quan hệ kết hợp với kiến thức có được từ nhiều nghiên cứu khác hay từ y văn để cố gắng **khái quát hóa thành những phát hiện, những đóng góp** của chính đề tài này, từ đây giúp cho việc viết kết luận dựa trên các bằng chứng do mình thu được. Điều nên hạn chế hoặc nên tránh là lý giải vòng vèo để rồi tóm lại: nghiên cứu này hoàn toàn trùng hợp với nghiên cứu trước đây (nghĩa là không có gì mới?!).

Bàn luận là một bài văn nghị luận có chủ đề, cấu trúc logic để mô tả, phân tích, đề lý giải một số chủ đề bám vào mục tiêu nghiên cứu, dựa trên các kết quả nghiên cứu của chính tác giả có sự đối chiếu đối với các kết quả nghiên cứu của tác giả khác,

hoặc đối chiếu với những kiến thức chuyên ngành đó hoặc chuyên ngành có liên quan. Khi đã coi bản luận là một bài văn thì từng phần bản luận, từng chủ đề phải có dẫn đề, có minh chứng cho các nhận định, chứng minh bằng các kết quả của mình và tham khảo kể quả của những nghiên cứu khác, phải có quá trình **diễn giải hoặc/và qui nạp**, để biến các số liệu thành những căn cứ. Khi đã có mở bài, thân bài thì phải có tiểu kết sau mỗi phần bản luận. Chuyển từ chủ đề bản luận này sang chủ đề bản luận khác phải có các câu chuyển ý, sao cho người đọc nhận thấy tất cả chương này là một **tổng luận**, trong đó có các phần mục liên kết với nhau, có thứ tự, **có logic** và **có hồn** của một bài văn, **có triết lý** của người viết hoặc kiến thức khoa học của một chuyên ngành. Việc nêu dẫn chứng, đưa ra số liệu để so sánh, minh họa có thể không còn nguyên thứ tự như trong chương kết quả nghiên cứu, nhất là khi phải phân tích vấn đề.

Qui nạp là đưa các bằng chứng để mô tả, để giải thích bằng các bằng chứng khác, sau đó kết nối, lôgic các bằng chứng các nhóm số liệu với nhau để “gói” vấn đề lại trong một vài tiểu kết hoặc **khái quát hoá** nhận định **hoặc khẳng định bản chất một sự vật, hiện tượng**. Ví dụ, sau khi đưa ra các số liệu về tình hình mắc bệnh, tình hình tử vong, tình hình ô nhiễm môi trường sống và các yếu tố nguy cơ tới sức khoẻ cộng đồng, cần phải có nhận xét về tình trạng sức khoẻ cộng đồng này đang có vấn đề gì, mức độ ảnh hưởng, nguy cơ tiềm tàng là gì. Nếu số liệu đầy đủ, diện nghiên cứu rộng, thiết kế nghiên cứu hợp lý có thể đưa ra kết luận về sức khoẻ cộng đồng ở đó hiện tại ra sao. Nếu chưa đủ các điều kiện để đưa ra kết luận thì đưa ra các nhận xét, các gợi ý về nguy cơ, về các hướng nghiên cứu tiếp theo để làm vấn đề rõ hơn, ở đây chỉ dừng các nhận xét (nghĩa là độ chắc chắn thấp hơn). Các phép tính thống kê, các phép đo lường căn nguyên - hậu quả của dịch tễ học giúp người viết những căn cứ để viết kết luận hay nhận xét. Ở đây cũng cần lưu ý là các phép đo lường thống kê nhiều khi chỉ mô tả mối quan hệ thống kê (kết hợp thống kê) mà **chưa chắc đã phải là quan hệ nhân-quả**.

Diễn giải là cách viết xuất phát từ những nhận định, những nhận xét, những kết luận rồi chứng minh bằng các số liệu nghiên cứu hoặc mượn thêm các bằng chứng khác để **phụ họa với số liệu của mình**. Thông thường cách diễn giải khó khăn hơn, ít sử dụng hơn.

Trong chương bản luận nên nêu lại hoặc minh họa cách không chế sai số, cũng có thể mạnh dạn phê phán cả phương pháp nghiên cứu của mình, song phải biện minh được rằng: **không vì thế mà tạo ra sai số nghiên cứu đáng kể, hoặc trong phạm vi cho phép**, hoặc vì những yếu tố bất khả kháng (ví dụ, nghiên cứu chỉ trong một vài xã

nhưng vì kinh phí và thời gian không cho phép nên kết quả nghiên cứu chưa thể suy rộng, áp dụng ra cả tỉnh,...).

Để tránh các sai lầm thường gặp trong khi viết chương bàn luận, chúng ta có thể tìm đọc một số luận án, từ đó đối chiếu với những gợi ý vừa nêu và thử viết lại cho tốt hơn, đây cũng là một cách học tốt. Hoặc có thể tập viết bình luận, giới thiệu luận án của người khác, từ đó tìm được ý hay, ý tốt và cũng cả lỗi của người đi trước để rút kinh nghiệm cho mình.

(8) Kết luận

Kết luận phải bám sát mục tiêu. Cần chú ý nêu được các đặc điểm (với mục tiêu mô tả). Nêu được các mối quan hệ với các test thống kê hoặc chỉ số đo lường mối quan hệ như hệ số tương quan, chỉ suất chênh, chênh lệch của hai hoặc nhiều tỷ lệ hay số trung bình (nếu mục tiêu là phân tích). Nêu được các thành quả là kết quả điều trị khỏi, giảm mức độ nặng, cải thiện các chức năng, giảm tỷ lệ tai biến và tính an toàn,... qua các con số và có so sánh thống kê đối với nghiên cứu can thiệp lâm sàng và chỉ số hiệu quả hay hiệu quả can thiệp đối với nghiên cứu cộng đồng (cho mục tiêu can thiệp). Thông thường kết luận không nên dài quá 2 trang. Các kết luận cần đánh số thứ tự và bám sát thứ tự của mục tiêu.

(9) Kiến nghị

Thường ngắn gọn, bám sát các kết luận viết dưới dạng các gạch đầu dòng. Nếu nghiên cứu chưa giải quyết thật thấu đáo các mục tiêu hoặc trong quá trình nghiên cứu còn gặp khó khăn, cần có một khuyến nghị về những gì nên được nghiên cứu tiếp.

(10) Tài liệu tham khảo

(11) Các phụ lục

Ngoài ra, trong luận văn, luận án ngay trang bìa có: Tên cơ sở đào tạo, tên học viên, tên đề tài, năm tiến hành. Trang phụ bìa (i) cũng có cấu trúc như trên, sau mã số chuyên ngành có tên của giáo viên hướng dẫn. Trang (ii) lời cảm ơn, trang (iii) mục lục. Trang (iv) các chữ viết tắt. Trang (v) danh mục các bảng biểu đồ. Đề tài tốt nghiệp của sinh viên có thể là một phần của đề tài luận văn thạc sĩ hay tiến sĩ, hay đề tài KHCN của giáo viên hướng dẫn là người chủ trì vì vậy không nhất thiết quy định bắt buộc phải cam đoan: “...*công trình nghiên cứu của riêng tôi*”.

3.3. Một số lưu ý với học viên đại học khi viết luận văn

Các tiêu chí sẽ được ủy viên phản biện, hội đồng chấm luận văn quan tâm, bao gồm:

- Đề tài phải nhằm vào các chủ đề được lý giải là thực tế. Ở đây cũng cần có tính thời sự, nghĩa là một vấn đề đang được nhiều người chú ý, không phải là các chủ đề cũ hoặc ít được các thầy thuốc, nhà quản lý, những người ra chính sách quan tâm.

- Phải vừa có tính thực tiễn, vừa có tính khoa học. Tính thực tiễn thể hiện qua khả năng áp dụng kết quả nghiên cứu vào thực tiễn. Tính khoa học là chất học thuật của bản luận án. Một đề tài nghiên cứu và luận văn, luận án chỉ có tính thực tiễn đôi khi chỉ là những mô tả trực quan, liệt kê hoặc nêu các mối quan hệ thống kê giữa các nhóm số liệu, kết quả nghiên cứu. Tính học thuật được thể hiện ở logic vấn đề, ở việc đưa lý luận vào thực tiễn nghiên cứu và dùng lý luận để soi sáng các kết quả nghiên cứu, khái quát hoá các kết quả, các bằng chứng, đưa kết quả nghiên cứu khái quát hóa thành lý luận. Thông thường tính khoa học của đề tài được thể hiện ngay ở phần mô tả "khung lô gíc" của một nghiên cứu. Nghiên cứu lâm sàng cũng như cộng đồng cần khai thác kinh nghiệm, kiến thức của giáo viên hướng dẫn nhiều nhất ở điểm này, vì rằng, một đề tài khoa học không thể không có hoặc có ít tính khoa học.

- Chọn đề tài nghiên cứu không nên quá khó, giống như người đi thi không nên chọn *đề khó* nếu ta được phép chọn *đề thi dễ hơn!*?

- Để tránh tình trạng nghiên cứu trùng lặp là yêu cầu đầu tiên, không ai nghiên cứu một đề tài mà trước đó đã biết kết quả. Tuy nhiên, rất khó có thể nói là "không" trùng lặp, nhưng vẫn có thể nói là: "chưa được nghiên cứu đầy đủ". Cùng một vấn đề, cùng một địa phương, cùng một phương thức nghiên cứu của một vài tác giả đã tiến hành trong thời gian rất gần đó là điều không được chấp nhận. Điều này cũng cần thể hiện khi xây dựng đề cương nghiên cứu và viết trong phần tổng quan hoặc đặt vấn đề. Đọc và phân tích những tài liệu tham khảo một cách cẩn thận, tư vấn các chuyên gia có kinh nghiệm sẽ giúp ta tránh sự trùng lặp vào các đề tài đã được tiến hành trước đó. Ở đây, một đề tài giống một đề tài của một tác giả khác ở nước ngoài đã nghiên cứu vẫn có thể không bị coi là trùng lặp, nếu như điều kiện nghiên cứu và các kỹ thuật sử dụng không giống nhau, thậm chí đối tượng bệnh nhân của mỗi nước không giống nhau hoặc có các đặc điểm sinh lý hay bệnh lý đi kèm khác nhau. Tất nhiên phải tránh trùng lặp một cách tối đa để đảm bảo an toàn khi luận án được gửi đi phản biện.

- Số liệu công bố được thể hiện một cách trung thực, đầy đủ. Đây là danh dự của học viên và của giáo viên hướng dẫn. Khoa học là khách quan, không khách quan sẽ là không trung thực (một cách vô tình hay hữu ý). Các tài liệu trích dẫn cũng phải trung thực. Điều này đến nay rất khó kiểm soát vì hệ thống internet rất phổ biến nhưng nhiều khi thông tin lại không được đăng tải một cách đầy đủ. Trước đây, chỉ cho phép trích dẫn những tài liệu trong thư viện thì nay, điều này không hạn chế, song

tình trạng sao chép tài liệu từ tài liệu tham khảo của người khác là khá phổ biến, điều này nên tránh, cho dù khó kiểm soát. Trích dẫn từ các tài liệu trên internet có quy định riêng, trong đó có ghi nguồn và thời gian bài viết đăng trên mạng.

- Cần phải có sự phù hợp giữa tên đề tài với các nội dung nghiên cứu.

- Phương pháp nghiên cứu phải có độ tin cậy và tính cập nhật. Đây là một trong những tiêu chí quan trọng hàng đầu khi nhận xét một đề tài khoa học hay luận văn. Độ tin cậy thể hiện ở các thiết kế nghiên cứu và các kỹ thuật thu thập và ghi chép thông tin. Các công cụ nghiên cứu, thiết bị xét nghiệm hay máy chữa bệnh phải ở tầm hiện đại nhất định so với các nước trong khu vực và trên thế giới và phải mới ở trong nước. Khi nhìn vào bệnh án nghiên cứu lâm sàng hay bộ câu hỏi cho nghiên cứu cộng đồng rất dễ dàng đánh giá tính cập nhật của phương pháp nghiên cứu.

- Kết quả nghiên cứu phải có điểm mới, không lặp lại những gì đã biết và có thể là những đóng góp bổ sung cho lý luận chuyên ngành nghiên cứu. Các kết quả nghiên cứu phải được đảm bảo bằng sự hợp lý của thiết kế nghiên cứu, bằng tính chính xác của công cụ và kỹ thuật thu thập thông tin và tất nhiên là phải có cỡ mẫu nghiên cứu đủ lớn (nếu là nghiên cứu chọn mẫu), xử lý thống kê phù hợp.

- Luận văn, luận án phải đảm bảo tính hợp lý về nội dung nghiên cứu dựa trên mục tiêu và phù hợp với mục tiêu. Việc sắp xếp các nội dung nghiên cứu theo một trình tự hợp lý cần có tính dẫn dắt. Khối lượng công việc được tiến hành hay số người bệnh, đối tượng phải đủ lớn.

- Trình bày luận văn và các báo cáo khoa học phải tuân theo các quy định chung.

- Về kết luận của luận văn phải bám vào các mục tiêu nghiên cứu. Thông thường, có bao nhiêu mục tiêu sẽ có bấy nhiêu kết luận. Kết luận thể hiện những gì dự định nghiên cứu đã được giải quyết bằng các bằng chứng khoa học của chính tác giả.

- Những kiến nghị phải xuất phát từ những kết quả nghiên cứu và các phát hiện chính trong các kết luận.

Bài 5

THỰC HÀNH LÂM SÀNG TỐT VÀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC CÓ ĐỐI TƯỢNG LÀ CON NGƯỜI

Mục tiêu

1. Nêu được những nguyên tắc cơ bản của thực hành lâm sàng tốt.
2. Nêu những nguyên tắc cơ bản và nội dung của vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.
3. Viết được “Bản cung cấp thông tin cho đối tượng tham gia” đối với đề tài nghiên cứu dự kiến.

Nội dung

1. Giới thiệu

Y học với mục tiêu cao cả là phòng bệnh và chữa bệnh cho con người, trong quá trình nghiên cứu và ứng dụng các biện pháp phòng, chữa bệnh, phục hồi chức năng cho con người có thể gặp phải những tác dụng không mong muốn cho đối tượng. Vì mục đích nhân đạo, các đối tượng nghiên cứu cần được bảo vệ ở mức tối đa. Tuy nhiên giữa lợi ích mà nghiên cứu mang lại phải luôn lớn hơn rất nhiều so với những tác dụng không mong muốn hoặc các rủi ro trong quá trình nghiên cứu. Đạo đức trong nghiên cứu phải được tuân thủ một cách nghiêm ngặt với các chuẩn mực ngày càng chặt chẽ.

Bên cạnh việc tuân thủ tính khoa học, các nghiên cứu có đối tượng là con người còn phải tuân thủ các quy định có tính pháp quy về đạo đức trong nghiên cứu.

Trước đây, ở nước ta chưa có các quy định mang tính pháp quy về đạo đức trong nghiên cứu, khi xét đề cương nghiên cứu, Hội đồng khoa học thường chỉ xem xét khía cạnh khoa học của đề tài, ít khi chú ý đến khía cạnh đạo đức. Các văn bản quy định đạo đức trong nghiên cứu dần được ban hành vào những năm 90 của thế kỷ trước và thực sự chặt chẽ sau khi có Luật Dược (năm 2005), sau đó là các văn bản của Bộ Y tế Hướng dẫn thử lâm sàng thuốc (năm 2006), Hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt - GCP (năm 2008). Việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu của Bộ Y tế vào năm 2002 và nhiệm kỳ 2012-2017 (đổi tên thành Ban đánh giá vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học ở Bộ y tế) và các Hội đồng đạo đức của các cơ sở nghiên cứu: trường đại học y dược, viện nghiên cứu, bệnh viện cùng với các tiêu chí xem xét đánh giá khía cạnh đạo đức của đề cương nghiên cứu khoa học cũng như khi nghiệm thu đề tài khoa học trong đó Hội đồng không chấp nhận bất cứ một sai sót nào về khía cạnh

tuân thủ đạo đức nghiên cứu đã chứng minh tầm quan trọng của đạo đức trong nghiên cứu y sinh học có đối tượng là con người ở nước ta.

Nghiên cứu có đối tượng là con người hoặc liên quan đến con người bao gồm:

- Nghiên cứu sinh lý học, sinh hoá học, sinh lý bệnh hoặc nghiên cứu các phản ứng của cơ thể người khoẻ hoặc người bệnh dưới tác động của các tác nhân lý, hoá, sinh học và xã hội học.

- Việc thử nghiệm, chứng minh tính an toàn, sự đúng đắn hay tính ưu việt hơn của một thuốc mới, trang thiết bị y tế mới, các biện pháp phòng bệnh, chữa bệnh, phục hồi chức năng và tăng cường sức khoẻ. Kết quả nghiên cứu cho phép ra quyết định liệu giải pháp can thiệp có thể ứng dụng rộng hơn trong lâm sàng hay trong cộng đồng hay không.

- Các nghiên cứu kiến thức, thái độ và thực hành liên quan đến sức khoẻ và phòng tránh bệnh tật của cá nhân hay trong các cộng đồng dân cư khác nhau.

Nghiên cứu y sinh học liên quan đến đạo đức có thể được tiến hành với ba nhóm phương pháp lớn như: nghiên cứu ***phòng thí nghiệm*** có sử dụng sinh phẩm từ con người hoặc các tác nhân xâm nhập vào cơ thể (thiết bị chẩn đoán hoặc điều trị); nghiên cứu trên ***lâm sàng*** và nghiên cứu ***cộng đồng - dịch tễ học***.

Về nghiên cứu phát triển các loại thuốc chữa bệnh, trong quá trình lịch sử của con người, người ta đầu tiên biết đến các thuốc có nguồn gốc tự nhiên từ động vật, từ thực vật hoặc từ khoáng vật được sử dụng qua kinh nghiệm lâu đời cho thấy có thể chữa được bệnh mà ít khi gây tác hại nghiêm trọng. Tiếp sau đó, công nghiệp hóa học đã bắt đầu phát triển, những hoá chất được tổng hợp và bán tổng hợp dùng để chữa bệnh càng nhiều hơn trong y học. Những nghiên cứu tìm ra và chứng minh các loại thuốc mới chữa bệnh vừa có hiệu quả cao vừa an toàn trong sử dụng cần trải qua các giai đoạn của thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng nhằm xác định tính an toàn, hiệu quả và thăm dò liều lượng đưa thuốc vào cơ thể của những nhóm nhỏ đối tượng nghiên cứu trước khi được cấp phép sản xuất, lưu thông trên thị trường. Một số nghiên cứu với mục đích chứng minh khả năng dung nạp một thuốc mới chưa đủ điều kiện để cấp phép vào Việt Nam nhưng đã lưu hành ở nước ngoài, nước sản xuất (dưới 5 năm) để được cấp phép. Một số nghiên cứu tương đương sinh học, tương đương điều trị của một số thuốc generic (theo danh mục của Bộ Y tế quy định phải thử tương đương sinh học khi sản xuất bởi một cơ sở dược phẩm trong nước) cũng sử dụng đối tượng là con người. Bên cạnh đó còn có rất nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra phác đồ điều trị mới, các phương pháp phẫu thuật mới hay cải tiến, các vật liệu, sinh phẩm đưa vào cơ thể với mục đích chẩn đoán, chữa bệnh, hay thay thế một phần bộ phận cơ thể, các nghiên cứu phát triển vắc xin phòng bệnh mới cũng là những nghiên cứu thử lâm sàng, trong

quá trình thử lâm sàng có thể dẫn đến những rủi ro cho đối tượng nghiên cứu ở các mức độ khác nhau. Những rủi ro này đôi khi khó có thể dự đoán trước từ các kết quả thực nghiệm tiền lâm sàng đánh giá độc tính và tác dụng dược lý trên động vật hoặc *in vitro*. Vì vậy, thông thường trong thử nghiệm lâm sàng phải tính toán kỹ lưỡng những rủi ro có thể xảy ra và tìm cách hạn chế tối đa những rủi ro đó, đo lường mức độ rủi ro, cân nhắc giữa lợi ích chữa bệnh và rủi ro để quyết định cho phép sử dụng trên người hay không. Chính bởi vì có những nguy cơ rủi ro đã biết, chưa biết đầy đủ hoặc chưa biết mà vấn đề đạo đức trở nên quan trọng trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối tượng là con người.

Rất nhiều các nghiên cứu cơ bản và nghiên cứu phát triển thuốc mới có thể thực hiện thành công trên mô hình thực nghiệm, tuy nhiên, không thể có nghiên cứu nào an toàn tuyệt đối nếu chỉ suy đoán qua kết quả về các chỉ số đáp ứng sinh lý học, dược học và độc học đối với cơ thể con người từ mô hình thực nghiệm. Tất cả các nghiên cứu can thiệp khoa học mới về chẩn đoán, dự phòng hoặc về điều trị cần thiết phải được đánh giá trên đối tượng là con người. Nhu cầu cần thiết đảm bảo sự an toàn trong nghiên cứu thử nghiệm trên con người đã được quy định trong một số điều luật, văn bản pháp luật nhằm bảo vệ đối tượng con người. Ở đây cần nhấn mạnh rằng vấn đề đạo đức phải đặc biệt chú ý trong các nghiên cứu thử thuốc mới hay trang thiết bị y tế mới trên lâm sàng mà cho tất cả các nghiên cứu có đối tượng là con người ở các cấp độ khác nhau bao gồm luận văn, luận án khoa học.

Do thiếu kiến thức về đạo đức trong nghiên cứu mà chúng ta có thể dễ dàng nhận thấy không ít thầy thuốc đã vô tình coi người bệnh là đối tượng thử nghiệm các biện pháp điều trị mới của cá nhân mình, họ quan tâm đến kết quả người bệnh sẽ được hưởng lợi từ nghiên cứu mà ít chú ý đến những rủi ro, tác dụng phụ mà đối tượng có thể gặp phải, thậm chí không cần có sự đồng ý của người bệnh hoặc không cho phép người bệnh tự ý không tiếp tục tham gia nghiên cứu của mình!. Mặt khác, nhiều đối tượng nghiên cứu không hề biết mình có quyền lợi gì và nghĩa vụ thế nào trong quá trình tham gia nghiên cứu.

Trên thực tế, các đề cương nghiên cứu lâm sàng trên người bệnh tại các bệnh viện, ngoài cộng đồng với mục đích *không phải thử thuốc, vắc xin hay thiết bị chữa bệnh mới*, cho dù có quy định chung rõ ràng, vấn đề đạo đức trong nghiên cứu được người nghiên cứu đặt ra có phần *nhẹ* hơn và ít được kiểm soát chặt chẽ bởi Hội đồng đạo đức. Một đơn vị càng có uy tín cao thì càng coi trọng việc tuân thủ đạo đức nghiên cứu từ khi lập đề cương, xét duyệt đề cương, giám sát thực hiện nghiên cứu, nghiệm thu báo cáo kết quả. Dù quy định chặt chẽ đến đâu thì quyết định quan trọng nhất vẫn là lương tâm hay thiện tâm của người thầy thuốc trong nghiên cứu.

2. Những nguyên tắc cơ bản về thực hành lâm sàng tốt cần tuân thủ trong nghiên cứu y học có đối tượng là con người

Theo ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), các nước Mỹ, Châu Âu và Nhật Bản (cùng WHO cũng như các nước khác trên thế giới, trong đó có Việt Nam) đều chấp nhận có 13 nguyên tắc cơ bản về thực hành tốt trên lâm sàng (GCP) sau:

(1) Thử nghiệm lâm sàng phải được tiến hành theo các nguyên tắc của đạo đức nghiên cứu y học trong Tuyên ngôn Helsinki.

(2) Trước khi tiến hành thử nghiệm trên lâm sàng cần phải dự đoán được những lợi ích và những rủi ro hay những bất tiện đối với đối tượng tham gia nghiên cứu cũng như đối với xã hội hoặc cộng đồng dân cư liên quan.

(3) Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng chỉ bắt đầu và được tiến hành nếu dự đoán lợi ích mang lại cho đối tượng và xã hội là vượt trội, hơn hẳn so với những rủi ro có thể xảy ra cho đối tượng hoặc cho cộng đồng. Những lợi ích về mặt khoa học và xã hội cần được cân nhắc kỹ lưỡng trên cơ sở đảm bảo quyền lợi, sự an toàn và sức khỏe của đối tượng (người) tham gia nghiên cứu.

(4) Thử nghiệm trên lâm sàng phải được tiến hành trên cơ sở tuân thủ nghiêm ngặt các quyết định của Hội đồng đạo đức và Hội đồng khoa học thông qua đề cương nghiên cứu và phải được cơ quan quản lý có thẩm quyền phê duyệt.

(5) Khi xem xét, phê duyệt đề cương nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (thuốc hay thiết bị y tế) cần được cân nhắc trên cơ sở các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng, nghiên cứu lâm sàng trước đó ở các điểm, các giai đoạn khác nhau đã được thực hiện liên quan đến sản phẩm nghiên cứu.

(6) Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng phải đảm bảo thiết kế khoa học và được mô tả trên các quy trình chuẩn (SOP) rõ ràng và được phê duyệt bởi người có thẩm quyền (cơ quan có trách nhiệm).

(7) Đối tượng tham gia nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được quyền lựa chọn, đồng ý tham gia sau khi đã được cung cấp thông tin đầy đủ về sản phẩm nghiên cứu cũng như các thông tin có liên quan (kể cả tác dụng, rủi ro, những phiền phức,...); Đối tượng được đưa ra yêu cầu giải thích và làm rõ các thông tin liên quan đến nghiên cứu khi cần thiết; được tôn trọng các đặc điểm riêng về văn hóa, tập quán, dân tộc. Được cung cấp miễn phí các chăm sóc y tế. Những đối tượng chưa thành niên và người bị hạn chế hay mất năng lực về hành vi dân sự thì phải được sự đồng ý của người đại diện theo quy định của pháp luật.

(8) Bác sỹ, nhân viên y tế thực hiện nghiên cứu và chăm sóc đối tượng phải có trình độ chuyên môn và năng lực nghiên cứu.

(9) Mọi thành viên tham gia nghiên cứu phải có đủ trình độ chuyên môn liên quan đến nghiên cứu và phải được huấn luyện để thực hiện nhiệm vụ. Phải có chứng chỉ GCP.

(10) Mọi thông tin về thử nghiệm trên lâm sàng phải được ghi chép, xử lý và lưu giữ đúng quy định để có thể báo cáo chính xác, lý giải được trong khi giám sát, kiểm tra tính chính xác của thông tin, dữ liệu có liên quan.

(11) Các ghi chép về nhân thân của đối tượng cần được bảo vệ, cất giữ đảm bảo nguyên tắc bí mật, quyền riêng tư phù hợp với pháp luật.

(12) Các sản phẩm đưa vào nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng phải được sản xuất, quản lý, lưu giữ phù hợp với nguyên tắc thực hành sản xuất tốt (GMP) và được cho phép sử dụng trong nghiên cứu theo quy trình đã được phê duyệt.

(13) Những hệ thống đảm bảo chất lượng và biện pháp đảm bảo chất lượng đối với quá trình thử nghiệm trên lâm sàng phải thực hiện đầy đủ, nghiêm túc theo đúng hướng dẫn của các cơ quan quản lý.

Ở Việt Nam, Bộ Y tế ban hành các thông tư và những văn bản hướng dẫn về nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng các sản phẩm thuốc tân dược, thuốc YHCT, vắc xin. Sẽ tiếp tục ban hành các văn bản về thử nghiệm các trang thiết bị y tế.

3. Nguyên tắc tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu y sinh học

Có ba nguyên tắc cơ bản như sau:

(1) **Từ tâm** (beneficence), điều này đòi hỏi kết quả phải mang lại những điều tốt lành, tránh điều có hại cho người tham gia nghiên cứu, hoặc nếu có ảnh hưởng nào đó thì lợi ích phải vượt xa các nguy cơ hoặc điều có hại. Đối tượng sẽ được đảm bảo an toàn cũng như được chữa trị một cách tốt nhất những tác dụng phụ, tai biến do nghiên cứu gây ra.

(2) **Tôn trọng quyền cá nhân của đối tượng nghiên cứu** (respect for rights), bao gồm quyền *tự nguyện* lựa chọn của đối tượng và bảo vệ những đối tượng không có khả năng tự quyết định có thể tham gia hay không. Đảm bảo quyền tham gia và quyền từ chối tham gia từ đầu hay không tiếp tục tham gia bất cứ một giai đoạn nào của quá trình nghiên cứu.

(3) **Sự công bằng** (justice), điều này đòi hỏi đảm bảo hài hoà về trách nhiệm cũng như khi gặp phải những rủi ro khi tham gia nghiên cứu và lợi ích, những chăm sóc mà đối tượng được hưởng.

4. Các tuyên ngôn Quốc tế về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học có đối tượng nghiên cứu là con người

Văn kiện quốc tế đầu tiên về đạo đức trong nghiên cứu là Điều lệ Nuremberg. Năm 1964, Hiệp hội y học thế giới (World Medical Association - WMA) đã ra tuyên ngôn Helsinki, đó là một văn bản cơ bản về đạo đức nghiên cứu y sinh học và ảnh hưởng tới việc hình thành hệ thống luật pháp của quốc gia, khu vực và quốc tế. Tuyên bố này được chỉnh lý nhiều lần, lần cuối cùng vào năm 2000, là một lời tuyên bố quy mô toàn cầu về đạo đức trong nghiên cứu liên quan đến con người. Nó giúp cho việc hình thành những hướng dẫn về đạo đức cho các bác sỹ, các nhà khoa học tham gia vào các nghiên cứu y sinh lâm sàng và cận lâm sàng có liên quan đến con người là đối tượng nghiên cứu.

Hội đồng các tổ chức quốc tế về khoa học y học (The Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS) là một tổ chức quốc tế phi chính phủ có quan hệ chính thức với Tổ chức y tế thế giới. Hội đồng này được thành lập dưới sự bảo trợ của WHO-UNESCO năm 1949. CIOMS đã kết hợp với WHO bắt đầu đảm nhận công việc về vấn đề đạo đức nghiên cứu của các nghiên cứu y sinh từ cuối những năm 1970.

Bản hướng dẫn mang tính quốc tế do CIOMS và WHO soạn thảo được ban hành đầu tiên vào năm 1982 Hướng dẫn về đạo đức cho các nghiên cứu y sinh học có đối tượng là con người. Nó được hoàn chỉnh dần ở các bản hướng dẫn vào năm 1991 và 1993. Từ khi hướng dẫn của CIOMS 1993 được xuất bản, rất nhiều cơ quan quốc tế đã ban hành các hướng dẫn đạo đức trong thử nghiệm lâm sàng.

Năm 1995, WHO ban hành "Hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt cho các thử nghiệm dược phẩm". Hướng dẫn này cũng được sử dụng trong các nghiên cứu Y sinh học có đối tượng là con người khác.

CIOMS cũng đã chỉnh sửa và đưa ra một văn bản hướng dẫn mới vào năm 2002. Bản hướng dẫn mới đã đưa ra một tuyên bố về các nguyên tắc đạo đức chung với 21 nội dung hướng dẫn. Dựa trên các hướng dẫn cơ bản này, các quốc gia trong đó có Việt nam đã ban hành các văn bản hướng dẫn phù hợp với tình hình mỗi nước.

5. Những chuẩn mực cơ bản chung nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam

Cho dù các chuẩn mực về đạo đức đã được áp dụng ở nước ta từ rất sớm, song mãi tới năm 2002, Bộ y tế mới ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, đây là văn bản pháp quy đầu tiên quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học ở Việt nam (Quyết định số 5129/2002/QĐ-BYT ngày

19 tháng 12 năm 2002) Chủ tịch Hội Đồng là GS Đặng Đức Trạch. Hội đồng sau đó được thành lập lại (tháng 4 năm 2008), đến năm 2012 đổi tên thành Ban đánh giá vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, Chủ tịch là GS. Trương Việt Dũng, có văn phòng đặt tại Bộ Y tế, đây là một Hội đồng đạo đức (Institutional review board - IRB) cấp cao nhất, độc lập với Bộ Y tế đầu tiên ở nước ta (nhiệm kỳ 2012-2017). Những quy định về đạo đức nghiên cứu được thể hiện trong Quy chế 01 năm 2007. Văn bản Hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt (Quyết định số 799/QĐ-BYT ngày 7 tháng 3/2008). Sau đó là Thông tư 03 (03/2012/TT-BYT tháng 2 năm 2012).

Trong quy định của nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu y sinh học khác có đối tượng là con người, quá trình đánh giá các nghiên cứu y sinh đã được thực hiện bởi các hội đồng cấp Quốc gia và cấp Viện/trường đại học chủ yếu dựa trên các hướng dẫn của *Tuyên ngôn Helsinki*, bao gồm các điều chủ yếu sau đây:

- Nghiên cứu y sinh phải tuân theo các nguyên tắc khoa học và phải dựa trên nghiên cứu trong phòng thí nghiệm và trên động vật trước đó một cách đầy đủ, và phải dựa trên các kiến thức thấu đáo từ các tài liệu khoa học;

- Thiết kế nghiên cứu thử nghiệm trên đối tượng con người phải được thể hiện trong đề cương nghiên cứu và phải được đánh giá và phê duyệt qua kết quả thẩm định của Hội đồng khoa học, Hội đồng đạo đức độc lập. Trong đề cương nghiên cứu và quá trình tiến hành nghiên cứu phải đảm bảo:

- + Cam kết tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, áp dụng các nguyên lý nghiên cứu khoa học và đảm bảo đạo đức nghiên cứu cũng như trong việc công bố kết quả nghiên cứu.

- + Khi tiến hành nghiên cứu trên người, phải tôn trọng hạnh phúc, quyền lợi, lòng tin, nhận thức, phong tục tập quán của các cá nhân và cộng đồng tham gia nghiên cứu.

- + Người nghiên cứu có trách nhiệm hạn chế thấp nhất các nguy cơ xảy ra tai biến, tác dụng phụ hay các cảm giác khó chịu đối với đối tượng nghiên cứu.

- + Khi thiết kế nghiên cứu phải đảm bảo đặt phẩm giá và sức khỏe của đối tượng nghiên cứu lên trên mục đích khác của nghiên cứu.

- + Phải đảm bảo công bằng trong nghiên cứu, có nghĩa là có sự công bằng, sòng phẳng về lợi ích của đối tượng nghiên cứu:

- + Tránh gây tổn thương lên các nhóm nghiên cứu một cách tối đa.

- + Thiết kế nghiên cứu sao cho việc lựa chọn, mời đối tượng tham gia nghiên cứu hay loại trừ ra khỏi danh sách các đối tượng nghiên cứu một cách công bằng.

+ Không phân biệt đối xử trong việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu theo các khía cạnh về giới, chủng tộc, tôn giáo, người mất khả năng lao động, trừ khi cần thiết phải nghiên cứu ở một số nhóm đặc biệt.

+ Trong các nghiên cứu lâm sàng, nguy cơ phải được cân nhắc để khẳng định rằng ở mức có thể chấp nhận được khi đã đảm bảo các điều kiện để khi điều không mong muốn xảy ra, đối tượng sẽ được chăm sóc một cách tốt nhất và an toàn.

+ Trước khi tiến hành nghiên cứu phải hỏi ý kiến và được sự tự nguyện đồng ý của đối tượng nghiên cứu. Chỉ chấp nhận sự tình nguyện tham gia của đối tượng vào nghiên cứu sau khi đảm bảo rằng họ đã hiểu biết đầy đủ về nghĩa vụ và quyền lợi khi tham gia nghiên cứu, tránh tình trạng đối tượng phụ thuộc, nể nang bác sĩ đang chữa bệnh cho mình hay đưa ra điều kiện bồi thường vật chất quá mức nhằm lôi kéo đối tượng chấp nhận một cách “tự nguyện”. Không được gây áp lực hoặc đe dọa bắt buộc, trừ úm đối tượng nếu họ không tham gia nghiên cứu. Trong trường hợp đối tượng thiếu năng trí tuệ, trẻ em phải được sự chấp nhận từ người đại diện có trách nhiệm pháp lý phù hợp theo luật pháp.

+ Các đề cương nghiên cứu phải thuyết minh được tính hợp lý của nó về khả năng đóng góp cho khoa học và nếu có yêu cầu (như trường hợp thử lâm sàng) cần phải trải qua các nghiên cứu tiền lâm sàng (thực nghiệm trên động vật hay thử nghiệm trong phòng thí nghiệm). Về một khía cạnh nào đó, nghiên cứu được chuẩn bị không hợp lý, tiến hành không chuẩn xác theo các quy định thực hành lâm sàng tốt, tốn kém nhưng không có kết quả cũng có nghĩa là không tuân thủ đạo đức nghiên cứu.

+ Nghiên cứu phải được giám sát bởi một nhóm gồm những nhà nghiên cứu có kinh nghiệm, có trình độ về lĩnh vực nghiên cứu. Thông thường, các ủy viên của Hội đồng đạo đức phải đảm đương trách nhiệm giám sát việc thực hiện những quy định đảm bảo không vi phạm các nguyên tắc đã nêu trong đề cương. Nghiên cứu phải tiến hành ở các cơ sở có đủ các điều kiện trang bị và kinh phí nghiên cứu thích hợp và có đủ các cán bộ khoa học có khả năng giải quyết các vấn đề nảy sinh với đối tượng nghiên cứu trong quá trình nghiên cứu.

+ Nghiên cứu phải được Hội đồng đạo đức phê chuẩn trước khi tiến hành nghiên cứu. Nếu là đề tài nghiên cứu cấp cơ sở, Hội đồng đạo đức của cơ sở đó sẽ xem xét, đánh giá, góp ý và phê duyệt.

+ Người nghiên cứu phải hoãn, ngừng hay thay đổi nghiên cứu nếu thấy có các nguy cơ đối với sức khỏe của các đối tượng nghiên cứu và tiến hành các biện pháp làm giảm nguy cơ cũng như hậu quả của nó.

+ Các kết quả nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu phải được thông báo công khai cho cơ quan có trách nhiệm và đối tượng tham gia nghiên cứu biết.

+ Khi thu thập, lưu trữ, sử dụng các thông tin cá nhân về đối tượng nghiên cứu hay về quần thể nghiên cứu phải cố gắng bảo đảm tính bí mật và không để xảy ra những sự cố nhạy cảm về văn hóa.

+ Khi kết quả nghiên cứu thu được các thông tin có ý nghĩa về lâm sàng, người nghiên cứu và cơ quan nghiên cứu phải có trách nhiệm lưu giữ cẩn thận và bảo quản hồ sơ để có thể tra cứu lại khi cần thiết.

+ Khi nghiên cứu được tiến hành ở nước ngoài, hoặc một nước khác nghiên cứu tại Việt nam phải tuân thủ các yêu cầu về đạo đức nghiên cứu của nước sở tại, nơi tiến hành nghiên cứu. Không lợi dụng các cộng đồng nghèo, trình độ văn hóa thấp để nghiên cứu các đề tài mà cộng đồng giàu, dân trí cao hơn đã từ chối. Kết quả nghiên cứu nếu thành công, cộng đồng tham gia nghiên cứu cần được hưởng lợi hoặc ưu đãi.

6. Tính tự nguyện của đối tượng nghiên cứu

6.1. Những nguyên tắc chung về tự nguyện

Các hướng dẫn Quốc tế về sự thỏa thuận tham gia nghiên cứu của đối tượng nghiên cứu đều nhấn mạnh các nguyên tắc đạo đức sau đây:

- Sự tự nguyện hoàn toàn của đối tượng.

- Không ép buộc, dụ dỗ, xui khiến hoặc đe dọa.

- Được quyền từ chối tham gia hoặc rút ra khỏi nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị phạt hoặc ngược đãi hoặc đối xử không công bằng.

- Được thông tin đầy đủ về những chi tiết có liên quan đến đảm bảo tính an toàn cho đối tượng nghiên cứu.

Để đảm bảo tính nhân đạo, quyền con người, đảm bảo tính pháp lý, nguyên tắc tự nguyện cần được tuyệt đối tuân thủ.

Các đối tượng tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện khi quyết định tham gia nghiên cứu sau khi họ đã được thông báo các chi tiết liên quan đến nghĩa vụ và quyền lợi cũng như những bất lợi có thể gặp phải trong quá trình tham gia nghiên cứu. Họ cũng hoàn toàn có quyền tự bỏ cuộc hay rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần xin phép hay giải thích.

Cá nhân đối tượng nghiên cứu là người quan trọng nhất có quyền tự nguyện. Nếu người đó không có khả năng thì mới cần đến vai trò hợp pháp của người đại diện (thường là người nhà) và cuối cùng, khi không cần có sự tự nguyện của từng người

trong cộng đồng thì sẽ có một cơ quan, tổ chức đoàn thể được ủy quyền đứng ra quyết định có tự nguyện tham gia nghiên cứu hay không.

Bản thân việc thông báo để đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu chưa đủ đảm bảo để bảo vệ cho họ, những thông báo đó cần phải được Hội đồng đạo đức đánh giá một cách độc lập qua đề cương nghiên cứu về khía cạnh đạo đức. Lý do là rất nhiều đối tượng không quen với các khái niệm về y học hiện đại, do đó họ không thể đưa ra quyết định có bằng lòng tham gia nghiên cứu hay không. Hội đồng đạo đức sẽ đưa ra yêu cầu cho đề cương nghiên cứu phải viết đầy đủ những thông điệp một cách dễ hiểu cho mọi đối tượng, không dùng các thuật ngữ chuyên môn mà người dân bình thường có thể hiểu sai hoặc không hiểu được.

6.2. Sự tự nguyện tham gia của các đối tượng đặc biệt dễ tổn thương

Những người dễ bị tổn thương trong nghiên cứu là những người không có khả năng (có thể hoàn toàn hoặc từng phần) bảo vệ quyền lợi của chính họ. Những đối tượng này là những người có thể không có đủ năng lực, trí tuệ, học vấn, nguồn lực kinh tế, sức khoẻ hay những yếu tố khác để đưa ra quyết định lựa chọn tham gia nghiên cứu và hoặc bảo vệ lợi ích của bản thân họ.

Nhóm đối tượng dễ bị tổn thương là nhóm đối tượng trẻ em, người bị bệnh nặng hoặc những bệnh nhân tâm thần, người bị hạn chế về kinh tế như người nghèo, người dân tộc ít người; nhóm người đang bị các hình phạt của pháp luật, như những tù nhân, những người tiêm chích, nghiện hút ma tuý, mại dâm, nhóm đối tượng kém năng lực nhận thức để lựa chọn như mù chữ, nhóm người dễ bị xã hội xa lánh như người bị nhiễm HIV/AIDS, người tình dục đồng giới, người bị bệnh lây truyền qua đường tình dục, người có quan hệ tình dục bừa bãi, nhóm đối tượng là phụ nữ và phụ nữ mang thai.

Theo Keneth Kipnes những yếu tố làm cho một người trở nên dễ bị tổn thương trong nghiên cứu có thể thuộc các nhóm sau đây:

- *Năng lực nhận thức của đối tượng trong quá trình cân nhắc đưa ra quyết định tham gia nghiên cứu:*

Có thể họ không đủ thông tin hoặc không đủ hiểu biết về những vấn đề khoa học, xã hội, pháp luật liên quan đến nghiên cứu. Cũng có thể năng lực nhận thức của họ thuộc nhóm nhận thức kém, mù chữ, hoặc thiếu năng lực trí tuệ, hoặc năng lực nhận thức chưa phát triển đầy đủ.

- *Những yếu tố về pháp luật:*

Những người vi phạm pháp luật đang bị ngồi tù hoặc đang trong thời gian cải tạo, nhóm người vi phạm các hành vi bị pháp luật cấm như các tệ nạn xã hội, nghiện hút,

mại dâm, v.v...

- *Những vấn đề thuộc về đạo đức theo quan niệm của địa phương, của xã hội, truyền thống v.v...*

Trong vấn đề này bao gồm những nhóm người đồng tính luyến ái, quan hệ tình dục bừa bãi, những người bị bệnh lây truyền qua đường tình dục v.v...

- *Yếu tố bệnh tật:*

Những bệnh trầm trọng như hôn mê, liệt, bệnh tâm thần, các bệnh hiểm nghèo, bệnh di truyền, đều làm cho đối tượng trở thành nhóm người dễ bị tổn thương trong nghiên cứu.

- *Yếu tố về vật chất:*

Những người nghèo, người bị phụ thuộc họ thiếu tài sản về kinh tế, hoặc địa vị thấp trong xã hội, nhóm người này cũng trở nên dễ bị tổn thương trong nghiên cứu do nhà nghiên cứu có ý tưởng lợi dụng họ hoặc sai khiến, xúi dục họ tham gia nghiên cứu, họ ít có quyền được lựa chọn.

- *Yếu tố nảy sinh từ bản thân nghiên cứu:*

Yếu tố từ nghiên cứu cũng có thể làm cho một người trở nên dễ bị tổn thương trong nghiên cứu như vấn đề tổ chức nghiên cứu, vấn đề kỹ thuật cần thiết để thực hiện nghiên cứu. Những vấn đề trong nghiên cứu nếu không được giải thích rõ ràng, dễ hiểu, thì đối tượng sẽ không thể nhận thức đầy đủ về nghiên cứu để có thể đưa ra được sự lựa chọn đúng đắn đối với đối tượng có năng lực nhận thức và cả những người đại diện hợp pháp của nhóm đối tượng dễ bị tổn thương không đủ năng lực đưa ra quyết định lựa chọn. Chính vì vậy nhà nghiên cứu cần phải đưa ra thiết kế nghiên cứu rõ ràng, khoa học và phải giải thích dễ hiểu bằng ngôn ngữ phổ thông khi chuẩn bị *Bản thoả thuận tham gia nghiên cứu*.

Trong số các quy định về tính tự nguyện của đối tượng, những đối tượng đặc biệt cần chú ý nhất đó là trẻ em, phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, người thiếu năng trí tuệ.

7. Đối tượng nghiên cứu là trẻ em

Trẻ em được chọn là đối tượng nghiên cứu chỉ trong một số trường hợp đặc biệt. Trường hợp trẻ bị bệnh hiểm nghèo và nghiên cứu có cơ sở để đảm bảo rằng trẻ sẽ đỡ bệnh, giảm triệu chứng, giảm đau đớn, kéo dài cuộc sống và có khả năng được cứu sống. Thông thường không chọn đối tượng nghiên cứu thử thuốc hay vắc xin mới là trẻ em nếu như nghiên cứu đó có thể và chỉ cần tiến hành trên đối tượng người lớn. Tuy nhiên, vẫn phải chọn trẻ em nếu sự tham gia của trẻ em là không thể thay thế

được. Ví dụ, trong các nghiên cứu khám chữa bệnh hoặc phòng bệnh cho trẻ em cũng như các bệnh mà đối tượng đặc biệt nhạy cảm đặc biệt là trẻ em. Khi chọn đối tượng là trẻ em bắt buộc phải hỏi chính trẻ tham gia (từ 7 tuổi) cùng với cha mẹ, người đại diện và ngay cả khi trẻ em đồng ý vẫn cần có sự đồng ý bằng văn bản của cha mẹ hoặc người nuôi dưỡng có tư cách pháp lý sau khi họ đã giải thích đầy đủ về mục tiêu của nghiên cứu và các tác dụng phụ, tai biến, các bất lợi có thể gặp phải trong quá trình nghiên cứu và những quyền lợi mà trẻ tham gia nghiên cứu được bảo vệ và hưởng bồi thường cho các rủi ro theo quy định.

Các hỗ trợ về tâm lý và y tế là rất cần thiết khi đối tượng nghiên cứu là trẻ em, nếu gia đình cần tư vấn tâm lý hay tư vấn về sức khỏe của trẻ cần được người nghiên cứu đáp ứng.

8. Phụ nữ có thai và đang trong thời kỳ cho con bú

Cũng như trẻ em, phụ nữ có thai và đang trong thời kỳ cho con bú sẽ không được xem là đối tượng nghiên cứu của nghiên cứu thử nghiệm thuốc do có thể gây nguy cơ cho thai nhi hoặc cho trẻ sơ sinh, trừ khi nghiên cứu là thực sự cần thiết để làm sáng tỏ các vấn đề liên quan đến đối tượng phụ nữ trong thời kỳ mang thai và cho con bú. Nghiên cứu phương pháp điều trị có thể được cho phép chỉ khi với mục tiêu nhằm tăng cường sức khỏe của bà mẹ mà không có sự tổn hại nào cho thai nhi, nhằm nâng cao khả năng sống sót của thai nhi hoặc hỗ trợ tăng cường sức khỏe thời kỳ cho con bú cũng như tạo điều kiện cho bà mẹ có khả năng nuôi dưỡng thai nhi tốt hơn.

Ở nước ta, đối tượng nghiên cứu là phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú phải hạn chế và được xem xét rất kỹ bởi Hội đồng đạo đức của Bộ Y tế trước khi cho phép (ví dụ, Đề tài nghiên cứu về thuốc gây sảy thai nội khoa đã được phép sau khi các khía cạnh an toàn và đạo đức đã được xem xét). Một ví dụ về áp dụng phương pháp tránh thai bằng biện pháp đặt Quinacrin vào buồng tử cung để đình sản ở một số địa phương nước ta từ những năm 1980 và đầu thập niên 90, do khi đó chưa có các văn bản pháp quy quy định chặt chẽ, đã gây rất nhiều tranh luận về tính an toàn và đạo đức trong y tế công cộng Việt Nam.

9. Đối tượng nghiên cứu là người thiếu năng trí tuệ và bệnh tâm thần

Họ không được chọn là đối tượng nghiên cứu nếu nghiên cứu đó có thể tiến hành trên người bình thường. Tuy nhiên họ chỉ có thể là đối tượng nghiên cứu trong các nghiên cứu về nguyên nhân của bệnh cũng như thử thuốc và liệu pháp điều trị bệnh tâm thần và chứng thiếu năng trí tuệ, nghĩa là không thể có nhóm khác thay thế và phải được sự đồng thuận của người nhà.

Nghiên cứu được phép tiến hành không có sự đồng ý trực tiếp của đối tượng thiếu năng trí tuệ mà ít hoặc không vi phạm đạo đức nếu nghiên cứu tiên đoán trước rằng đối tượng được hưởng lợi hơn rất nhiều so với rủi ro có thể xảy ra, nhất là rủi ro đó khi không có can thiệp lại nặng nề hơn. Trường hợp dễ dẫn đến vi phạm đạo đức do sự dễ dãi của người thân của đối tượng hoặc sự thiếu trách nhiệm của người nghiên cứu. Hội đồng đạo đức cần xem xét đề cương nghiên cứu một cách khách quan và chi tiết để bảo vệ quyền lợi của đối tượng.

10. Đối tượng nghiên cứu mắc các bệnh hiểm nghèo hoặc trong tình huống khẩn cấp

Đối tượng nghiên cứu mắc các bệnh không có khả năng chữa khỏi hoặc chắc chắn dẫn đến tử vong (như ung thư, nhiễm HIV, người bị bệnh nặng cần ghép phủ tạng,...) người bệnh thường có tâm lý “còn nước còn tát”, hy vọng vào các nghiên cứu thử nghiệm sẽ cứu sống họ hoặc ít ra kéo dài thời gian sống, giảm đau đớn nên dễ chấp nhận tham gia nghiên cứu một cách vô điều kiện, cũng vì vậy nếu không xem xét kỹ, người nghiên cứu có thể vô tình hoặc hữu ý lợi dụng tình thế này mà bỏ qua một phần hoặc tất cả các thủ tục về đạo đức trong nghiên cứu, không nêu rõ trong đề cương nghiên cứu.

Trong nghiên cứu các biện pháp chẩn đoán hay điều trị các bệnh *rất khẩn cấp* như tình trạng chấn thương, đột quy, nhồi máu não, tim, phổi, các trường hợp phải mổ hoặc làm thủ thuật cấp cứu, đối tượng nghiên cứu hoặc người nhà (thậm chí không có người nhà lúc nhập viện) cũng như người nghiên cứu không có đủ thời gian để giải thích trước khi ký giấy mổ hoặc cam kết tham gia nghiên cứu. Trong trường hợp này đề cương nghiên cứu trình lên Hội đồng khoa học và Hội đồng đạo đức phải nêu thật rõ ràng những rủi ro có thể xảy ra cũng như những biện pháp có thể hạn chế các rủi ro đó. Đề cương phải nêu rõ chỉ áp dụng các nguyên tắc ngoại lệ khi mọi cố gắng đã làm nhưng không thể thực hiện quy trình thông báo và nhận cam đoan (như các quy định ký cam đoan trước khi mổ) và ký vào đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu của đối tượng cũng như của người nhà. Cần phải được sự đồng thuận của đối tượng nghiên cứu càng sớm càng tốt. Đề cương nghiên cứu phải đưa ra thời hạn tối đa để có được các thủ tục chấp thuận nghiên cứu, nếu quá thời hạn đó, sự tham gia của người bệnh với tư cách là đối tượng nghiên cứu phải chấm dứt.

11. Các nhóm đối tượng dễ bị tổn thương khác

Cần phải xem xét kỹ lưỡng sự tự nguyện tham gia nghiên cứu của các nhóm đối tượng trẻ tuổi và người còn phụ thuộc vào người nghiên cứu, các tổ chức xã hội, bởi sự tự nguyện tham gia của họ có thể đi kèm với sự chịu đựng những ảnh hưởng không

đáng có của phương pháp điều trị lên sức khỏe của đối tượng tham gia nghiên cứu. Ví dụ về đối tượng thuộc nhóm này như sinh viên y khoa hay các điều dưỡng viên, nhân viên bệnh viện hay các nhân viên phòng xét nghiệm, người lao động tại các xí nghiệp được, các quân nhân. Trước đây các thầy thuốc để chứng minh thuốc mình làm ra có hiệu quả đã tự tiêm thuốc hay vắc xin thử nghiệm trên chính mình, đến nay điều này gần như không được phép bởi nguyên tắc thử nghiệm lâm sàng phải đảm bảo tính **khách quan**, không phụ thuộc vào người có (hay sản xuất) thuốc hay điều chế vắc xin đề nghị thử. Việc thử lâm sàng giai đoạn 1 một loại vắc xin trên chính nhân viên phòng thí nghiệm sản xuất ra vắc xin đó là không đảm bảo nguyên tắc người có thuốc thử và người thử thuốc độc lập với nhau.

Việc thử lâm sàng thuốc mới trên đối tượng là tù nhân cũng rất nhạy cảm và rất hạn chế ở nước ta. Một số trường hợp tù nhân hoặc đối tượng trong trại cải tạo nghiện ma túy hoặc bị nhiễm HIV là đối tượng nghiên cứu thuốc hỗ trợ cai nghiện hoặc điều trị HIV bằng thuốc thảo dược, bài thuốc y học cổ truyền ở nước ta cũng được Hội đồng y đức của Bộ Y tế xem xét một cách rất kỹ trước khi cho phép.

12. Tự nguyện tham gia các nghiên cứu sức khỏe cộng đồng, y xã hội học

Khi nghiên cứu được tiến hành dựa vào cộng đồng, có thể nghiên cứu mang lại lợi ích trực tiếp cho cộng đồng đó và cũng có thể chỉ là nghiên cứu để tìm hiểu những câu hỏi của người nghiên cứu mà không mang lại lợi ích trực tiếp cho đối tượng. Ví dụ: nghiên cứu thử nghiệm các biện pháp xử lý nước sạch, thử nghiệm tăng cường vi chất làm giảm tỷ lệ suy dinh dưỡng hay nghiên cứu biện pháp diệt côn trùng là những nghiên cứu mang lại lợi ích cho cộng đồng đó. Ví dụ thứ hai: nghiên cứu mô tả thực trạng hệ thống cung cấp dịch vụ y tế, nghiên cứu kiến thức của các phụ nữ về sức khỏe sinh sản ở một cộng đồng. Đa phần các nghiên cứu y xã hội học việc chấp nhận tham gia nghiên cứu theo sự thỏa thuận của từng cá nhân là có thể không cần thiết, cho dù khía cạnh đạo đức cần được xem xét nhằm tránh đưa ra các thông tin, kết quả nghiên cứu có thể tạo ra các cản trở xã hội, hoặc sự kỳ thị, phân biệt đối xử đối với các nhóm yếu thế trong xã hội. Các nghiên cứu trên dân tộc thiểu số, nhóm nghèo, nhất là có so sánh với nhóm dân tộc đa số, nhóm giàu, kết quả nghiên cứu có thể khoét sâu sự cách biệt, như vậy việc bảo mật thông tin là rất cần thiết. Quyết định cuối cùng về việc chấp nhận cho tiến hành nghiên cứu là trách nhiệm của một tổ chức sau khi đã lắng nghe ý kiến của cộng đồng: chính quyền, cơ sở y tế địa phương và những tổ chức quần chúng.

Một loại nghiên cứu trong cộng đồng rất hay gặp đó là thử nghiệm vắc xin mới hay thay đổi đường dùng, liều dùng, kết hợp các loại vắc xin, các nghiên cứu áp dụng

biện pháp tránh thai mới, nghiên cứu thuốc mới (thử lâm sàng các giai đoạn 1, 2 hay 3),... cần có sự chấp nhận của từng cá nhân tham gia. Việc vận động các cá nhân hoặc chính quyền, cơ quan y tế địa phương qua các lợi ích vật chất (thù lao cao một cách có ý đồ) là không được phép.

Đối với thử vắc xin mới, thuốc mới trong cộng đồng cần có ý kiến đồng ý của cả Sở Y tế và UBND tỉnh.

Tất cả các chi tiết chính của nghiên cứu cần thông báo cho cộng đồng và người đại diện của cộng đồng đó biết về mục tiêu nghiên cứu cũng như các lợi ích trực tiếp hoặc gián tiếp mà nghiên cứu mang lại và các nguy cơ hay bất tiện có thể xảy ra. Ngoài hình thức ký các đơn tình nguyện của mỗi cá nhân hay giải tích và mời tham gia hồng vấn ở phần đầu của mỗi phiếu phỏng vấn, khi cần sẽ tổ chức các cuộc họp dân, những người được mời tham gia nghiên cứu để thông báo và giải thích qua hỏi đáp các khía cạnh liên quan đến đạo đức trong nghiên cứu.

13. Khía cạnh đạo đức trong chọn các nhóm chứng trong nghiên cứu

Trong nghiên cứu thử nghiệm các giải pháp lâm sàng hay can thiệp cộng đồng thường sử dụng một hoặc nhiều nhóm chứng. Khi thiết kế nghiên cứu việc chọn nhóm chứng có thể vi phạm đến các nguyên tắc đạo đức. Nhóm chứng có thể là:

- Nhóm hoàn toàn không được điều trị (phải dùng giả dược) hay không được can thiệp dự phòng.

- Nhóm dùng “thuốc trấn an” thay cho giả dược.

- Nhóm chứng vẫn được chữa hoặc can thiệp bằng những biện pháp thông dụng hoặc các nhóm thuốc khác đang dùng trước đó. Cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều được áp dụng các biện pháp điều trị hay can thiệp dự phòng cho cộng đồng như nhau, nhưng nhóm can thiệp được bổ sung các biện pháp điều trị hoặc dự phòng mới trong giai đoạn thử nghiệm.

Phương án chọn nhóm chứng không có can thiệp dễ vi phạm các nguyên tắc đạo đức nhất. Giả dược là thuốc không có tác dụng điều trị có hình thức giống hệt thuốc được thử. Vì vậy, chỉ áp dụng hạn chế khi thời gian nghiên cứu không đủ dài để làm tổn hại đến sức khỏe như bệnh nặng hơn, làm chậm quá trình chữa trị, can thiệp dự phòng cũng như ảnh hưởng đến quyền lợi của nhóm chứng. Trong đề cương nghiên cứu phải có các tiêu chuẩn, tiêu chí theo dõi đánh giá tình trạng sức khỏe đối tượng nghiên cứu của hai nhóm để có thể kết thúc nghiên cứu một cách sớm nhất, cũng như dừng nghiên cứu và đưa ra các giải pháp xử trí hậu quả kịp thời khi có nguy cơ phương hại đến sức khỏe của các đối tượng trong nhóm chứng. Việc dùng giả dược không có tác dụng điều trị cũng cần thông báo cho cả hai nhóm có và không có can

thiếp (chứng), cho dù họ không được biết mình sẽ thuộc về nhóm chứng hay nhóm dùng thuốc thử nghiệm.

Phương án chọn “thuốc chần an” (là một loại giả dược do không có tác dụng như thuốc đang được thử) cho nhóm chứng được áp dụng trong trường hợp nghiên cứu thử lâm sàng thuốc mới trong khi không có hoặc chưa có thuốc nào có hiệu quả rõ ràng, hoặc/và thuốc này chỉ gây ra những khó chịu tạm thời, hay chỉ làm chậm đi quá trình hồi phục, giảm các triệu chứng mà không tạo ra các rủi ro, các tổn thương nguy hiểm không thể hồi phục đối với đối tượng trong nhóm chứng. Việc quản lý nhóm chứng cũng được áp dụng như đối với trường hợp dùng giả dược.

An toàn hơn đối với các đối tượng nghiên cứu trong nhóm chứng là phương án dùng giải pháp can thiệp (phác đồ điều trị) hiện có đã biết hiệu quả. Đây là một dạng nghiên cứu tương đương điều trị hoặc tính ưu việt của các giải pháp can thiệp cộng đồng hay lâm sàng mới so với các giải pháp đã có trước đó. Khi nghiên cứu thay đổi phác đồ điều trị, nhóm sử dụng phác đồ cũ sẽ là nhóm chứng phù hợp và an toàn nhất.

14. Ưu đãi đặc biệt và quyền được chữa trị, đền bù cho đối tượng tham gia nghiên cứu

14.1. Bồi dưỡng, khuyến khích đối tượng tham gia nghiên cứu

Theo nguyên tắc “công bằng”, các đối tượng cần được bồi hoàn một cách xứng đáng cho việc mất hoặc giảm cơ hội tạo thu nhập khi tham gia nghiên cứu như đi lại và các chi tiêu khác trong quá trình nghiên cứu. Họ cũng có quyền được bảo hiểm hay nhận các dịch vụ y tế không mất tiền. Việc bồi hoàn cho đối tượng có thể ngay khi đang tham gia nghiên cứu và cũng có thể bồi hoàn cho các vấn đề sức khỏe liên quan đến tác dụng không mong muốn hoặc tai biến do nghiên cứu gây ra cả sau khi đã kết thúc nghiên cứu hoặc đã bỏ cuộc giữa chừng vì những lí do khác nhau, tất cả đều được nêu rõ trong *Phiếu thông báo cho đối tượng* từ trước khi quyết định tham gia. Các khoản bồi hoàn có thể bằng vật chất, tiền, dịch vụ nhưng không quá lớn đến mức có thể trở thành yếu tố hấp dẫn (nhất là với người nghèo) làm họ quyết định tham gia nghiên cứu một khi chưa hiểu đầy đủ về nghiên cứu này hoặc chấp nhận rủi ro cao.

Trong nhiều tình huống, người ở nước có thuốc thử lâm sàng hay cơ sở nghiên cứu nói chung không chấp nhận nghiên cứu, không thể triển khai thử lâm sàng ở nước này, người nghiên cứu thuyết phục triển khai nghiên cứu ở nước khác nghèo hơn với các mức bồi hoàn rất hấp dẫn cả với cơ sở thực hiện nghiên cứu và với người tham gia nghiên cứu được coi là lợi dụng tình thế và không được chấp nhận ở nước ta. Tuy

nhiên, chỉ chấp nhận khi nước có thuốc thử không có người bệnh mắc bệnh được nghiên cứu. Ví dụ thuốc sốt rét sản xuất ở nước không có điều kiện để bệnh lưu hành.

14.2. Quyền được chữa trị và đền bù trong trường hợp chịu tác dụng phụ và rủi ro do tham gia nghiên cứu

Người nghiên cứu phải đảm bảo rằng khi những đối tượng tham gia nghiên cứu bị tổn thương hoặc rủi ro, nhất là tàn phế hay tử vong phải được đền bù thỏa đáng với những tổn thất của họ. Không ai được yêu cầu đối tượng từ bỏ quyền và hạn mức được đền bù này. Do có thể cùng với quá trình tham gia nghiên cứu nhiều đối tượng có thể bị bệnh khác hoặc có những biến chứng của các bệnh khác nhưng không phân định được, loại trừ được thốn thất đó là do thử nghiệm lâm sàng, người tham gia nghiên cứu có thể vẫn được hưởng quyền lợi ưu tiên trong chăm sóc y tế và các chế độ bồi thường khác. Trong đề cương phải nêu rõ các điều kiện nhận đền bù để tránh tranh chấp sau này.

15. Đảm bảo tính riêng tư của đối tượng và tính bí mật thông tin trong nghiên cứu

Trong đề cương nghiên cứu cũng như tổ chức quản lý nghiên cứu cần đặt ra các biện pháp nhằm đảm bảo bí mật kết quả nghiên cứu, thông tin về đối tượng, tính riêng tư của đối tượng. Đối tượng nghiên cứu có quyền được biết các giới hạn về bí mật thông tin và khả năng giữ bí mật thông tin của người nghiên cứu cũng như biết về những hậu quả có thể xảy ra nếu thông tin không được giữ bí mật như đã thỏa thuận trước khi chấp nhận tham gia nghiên cứu.

Nhiều nghiên cứu có tính nhạy cảm cao như lĩnh vực HIV/AIDS, các bệnh liên quan đến tình dục, các biện pháp tránh thai và đình chỉ thai nghén (nạo phá thai), bệnh hiểm nghèo, nghiên cứu di truyền, nghiên cứu liên quan đến chủng tộc sẽ có các quy định đặc biệt. Đối tượng nghiên cứu có quyền tiếp cận với kết quả nghiên cứu trong những chừng mực nhất định trên *thỏa thuận giữ bí mật thông tin giữa bác sĩ và người bệnh*, Hội đồng đạo đức xem xét và giám sát chặt chẽ để đảm bảo quyền này cho đối tượng nghiên cứu, nhất là khi đối tượng nghiên cứu là nhóm yếu thế trong cộng đồng.

Để đảm bảo tính khoa học, tính đạo đức, cần quản lý các số liệu và kết quả nghiên cứu theo những quy trình chặt chẽ và phải được Hội đồng đạo đức chấp nhận, giám sát.

Những nghiên cứu cộng đồng việc bảo vệ bí mật không thể thực hiện qua cam kết với từng cá nhân, lúc này người đại diện của cộng đồng sẽ đưa ra các yêu cầu của họ và thỏa thuận với người tổ chức nghiên cứu.

Trường hợp nghiên cứu hồi cứu số liệu sẵn có hoặc hồ sơ bệnh án, để đảm bảo bí mật, không được phép sử dụng tên và địa chỉ của người bệnh. Việc sao kết quả từ bệnh án lưu giữ trong các bệnh viện phải được phép của lãnh đạo bệnh viện và chỉ được ghi bệnh án theo mã người bệnh, không ghi tên và địa chỉ.

16. Thủ tục đánh giá, xem xét phê duyệt đề cương nghiên cứu về khía cạnh đạo đức

16.1. Hội đồng đạo đức và nhiệm vụ của các Hội đồng đạo đức

Đối với các quốc gia có sự quản lý hành chính tập trung cao thì hội đồng đánh giá quốc gia có thể được thành lập để xem xét đề cương nghiên cứu cả về ý nghĩa khoa học và đạo đức nghiên cứu. Ở Việt Nam, có **Hội đồng đạo đức Bộ Y tế** trong nghiên cứu Y sinh học (có đối tượng là con người) được Bộ trưởng ra quyết định. Trong đó cơ quan thường trực là Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo. Hội đồng có chức năng tư vấn cho Bộ trưởng Bộ Y tế trước khi ra quyết định phê duyệt đề cương. Không chấp nhận bất cứ một sơ xuất nào trong đề cương về mặt đạo đức.

Trước khi đề cương nghiên cứu thử thuốc trên lâm sàng trình lên Bộ Y tế để được xem xét, các Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của các Bệnh viện trung ương, các Viện nghiên cứu (được thành lập bởi Quyết định của lãnh đạo đơn vị) gọi là **Hội đồng đạo đức cơ sở** phải xem xét và góp ý để chỉnh sửa và phê duyệt khía cạnh đạo đức của đề cương nghiên cứu mà cán bộ nghiên cứu của đơn vị đề xuất. Trách nhiệm chính của Hội đồng đạo đức cơ sở nghiên cứu khoa học trong đánh giá đạo đức trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng gồm:

- Phải làm sáng tỏ các can thiệp dự kiến, đặc biệt là khi nghiên cứu thuốc tân dược chưa được phép lưu hành rộng rãi trên thị trường phải được đánh giá bởi **Hội đồng các nhà chuyên môn** đủ năng lực và đảm bảo an toàn và có hiệu lực khi được sử dụng trên đối tượng là con người và được thủ trưởng đơn vị nghiên cứu phê duyệt.

- Đảm bảo rằng tất cả các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu nêu ra trong đề cương nghiên cứu là thỏa mãn cả về nguyên tắc và khả thi trong thực hành.

Các đề tài khoa học cấp cơ sở chỉ cần thông qua Hội đồng đạo đức cấp cơ sở, không trình lên Bộ Y tế. Trong nghiên cứu thử lâm sàng thuốc tân dược mới, bắt buộc phải thông qua Hội đồng cấp Bộ Y tế.

Đối với thử nghiệm thuốc y học cổ truyền, nhiều bài thuốc Y học dân tộc đã được công nhận và sử dụng rộng rãi, nếu không có tác dụng phụ nguy hiểm khi sản xuất dưới dạng thuốc viên, thuốc nước yêu cầu thử tính an toàn trên người (chủ yếu là phát hiện những tác dụng phụ).

Để đảm bảo về tiêu chuẩn xác định đối tượng nghiên cứu và thông báo cho đối tượng nghiên cứu một cách đầy đủ, nhằm đạt được sự chấp nhận tình nguyện tham gia nghiên cứu không chỉ ban đầu mà suốt quá trình tiến hành nghiên cứu, đề cương nghiên cứu phải viết rất rõ và đầy đủ theo hướng dẫn dưới đây.

16.2. Thông tin cho đối tượng nghiên cứu

- Giải thích và chứng minh rằng nghiên cứu này có tính an toàn nhất định do đã được thử nghiệm trước đó, bao gồm các kết quả trong giai đoạn nghiên cứu từ phòng thí nghiệm và nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cũng như các nghiên cứu khác trên người tương tự như đối với nghiên cứu mà đối tượng sẽ tham gia.

- Các kết quả có lợi dự kiến cũng như các tác dụng phụ, nguy cơ tiềm tàng đối với sức khoẻ của các đối tượng tham gia.

- Các biện pháp dự kiến đối với những đối tượng không tự nguyện tham gia thì cần tiến hành biện pháp **tư vấn** thích hợp cho đối tượng và/hoặc người chăm sóc có tư cách pháp lý hay gia đình về quyền lợi khi chấp nhận tham gia và đảm bảo đối tượng nghiên cứu được bảo vệ. Không được phép tiến hành bất cứ một biện pháp nào lợi dụng tình thế là thầy thuốc và người bệnh đang cần thầy thuốc để ép buộc, hay thuyết phục bằng cách đưa ra các mối lợi lớn, che dấu những rủi ro có thể xảy ra khiến cho đối tượng chuyển từ không đồng ý sang đồng ý.

- Người nghiên cứu phải chứng minh trong đề cương về năng lực và kinh nghiệm nghiên cứu, và chuẩn bị đủ các điều kiện cần thiết để đảm bảo an toàn cho đối tượng, xử trí rủi ro khi xảy ra và tiến hành nghiên cứu có hiệu quả.

- Các điều kiện để đảm bảo cho việc giữ kín thông tin và an toàn số liệu cần nêu rõ ràng, có cơ sở thuyết phục.

- Đảm bảo thực hiện các quy định khác trong khi xem xét các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu cần tuân thủ như đã được quy định trong văn bản của Bộ Y tế.

Khi trình lên Hội đồng đánh giá về đạo đức, cần thực hiện đầy đủ các thủ tục và chuẩn bị các mẫu theo quy định.

17. Giám sát sự tuân thủ các quy định đảm bảo đạo đức trong quá trình nghiên cứu

Việc giám sát sự tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu là trách nhiệm của Hội đồng đạo đức. Giám sát phải dựa trên *bảng kiểm* để thực hiện một cách khách quan, thống nhất và không bỏ sót các chi tiết quan trọng. Bảng kiểm này cũng nhắc nhở người nghiên cứu biết cụ thể những gì phải làm và những gì không được vi phạm, dự phòng những vi phạm quy định về đạo đức.

Các thành viên của Hội đồng đạo đức sau khi xem xét đề cương nghiên cứu cần đưa ra nhận xét kết luận ba mức: (1) Đạt, (2) đạt cần sửa và bổ sung, (3) không đạt hoặc cho điểm về các tiêu chí chính sau:

1. Mức độ đầy đủ về hồ sơ (các báo cáo khoa học trước đó, hồ sơ kiểm định nếu là thử thuốc và trang thiết bị, các hồ sơ pháp lý,...).

2. Tính khả thi của đề cương nghiên cứu:

- Mục tiêu nghiên cứu phù hợp.

- Chọn đối tượng nghiên cứu không vi phạm các quy định về đạo đức, có các tiêu chí lựa chọn, tiêu chí loại trừ từ đầu, tiêu chí dừng không tiếp tục nghiên cứu đối với đối tượng có nguy cơ bị tai biến. Có chú ý đến các quy định chọn đối tượng thuộc nhóm dễ bị tổn thương.

- Chọn và phân nhóm chứng, nhóm nghiên cứu phù hợp.

- Cỡ mẫu đủ lớn.

- Nội dung và phương pháp nghiên cứu khoa học, khách quan. Thiết kế nghiên cứu chặt chẽ và chọn giải pháp, kỹ thuật, thủ thuật đảm bảo an toàn nhất cho đối tượng.

3. Tính khoa học và độ tin cậy của các số liệu được thu thập: các quy trình kỹ thuật nghiên cứu chuẩn, đảm bảo *thực hành lâm sàng tốt (GCP)*, và/hoặc *thực hành phòng thí nghiệm tốt (GLP)* được mô tả và thực hiện đầy đủ.

4. Các tiêu chí đánh giá, đo lường tác dụng phụ và hiệu quả của thử nghiệm.

5. Các biện pháp và người có trình độ chuyên môn thầy thuốc điều trị, cơ sở chịu trách nhiệm bảo vệ đối tượng nghiên cứu khỏi các rủi ro, tránh tác dụng phụ cùng biện pháp xử trí khi xảy ra rủi ro, tai biến. Những quyền lợi, mức chi trả, bồi thường, bồi dưỡng, mà đối tượng được hưởng cả khi có và không có tai biến xảy ra được ghi rõ ràng.

6. Các biện pháp đảm bảo bí mật cho đối tượng nghiên cứu. Các biện pháp quản lý, lưu trữ bảo quản phiếu ghi chép cá nhân (CRF, bệnh án nghiên cứu) kết quả nghiên cứu.

7. Các thủ tục đạo đức trong nghiên cứu phải có trong tập hồ sơ trình Hội đồng xem xét đề cương nghiên cứu gồm:

- Đơn xin đánh giá đạo đức nghiên cứu.

- Phiếu cung cấp thông tin cho đối tượng: đầy đủ các chi tiết như quy định.

- Bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu .Văn bản đồng ý của cơ quan đại diện cộng đồng (trong nghiên cứu cộng đồng).

- Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu của đối tượng.

- Các hồ sơ minh chứng về thuốc và trang thiết bị thử lâm sàng (kết quả kiểm định khách quan của cơ sở có chức năng, hạn dùng và dán nhãn, đánh mã số phù hợp,...).

- Các hồ sơ, kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng và các giai đoạn thử lâm sàng trước đó (độc tính, tác dụng phụ, phác đồ điều trị, liều thăm dò,...).

- Hồ sơ lý lịch khoa học của Chủ nhiệm đề tài và nghiên cứu viên chính.

Đạo đức trong nghiên cứu phải được *tuân thủ ngay từ trong tim* của mỗi thầy thuốc, sự giám sát tuân thủ vừa bởi *Hội đồng đạo đức của cơ quan quản lý nghiên cứu*, vừa dưới sự giám sát của cái tâm - *đạo đức nghề nghiệp đối với mỗi thầy thuốc* tham gia nghiên cứu.

BẢN THỎA THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên:

Tuổi:

Địa chỉ:

Tôi được mời tham gia vào nghiên cứu có tên đề tài là:

.....

..... Tôi được cán bộ nghiên cứu đọc và trình bày trong bản thoả thuận tham gia nghiên cứu này các thông tin liên quan đến nghiên cứu bao gồm các nội dung chính sau đây:

Mục đích của nghiên cứu:

Quy trình thực hiện nghiên cứu (SoPs):

.....

Những lợi ích của nghiên cứu:

Những rủi ro có thể xảy ra đối với sức khỏe khi tôi tham gia nghiên cứu:

.....

Đảm bảo bí mật riêng tư của đối tượng nghiên cứu bằng cách:

Sự tình nguyện tham gia và có thể trong bất kể tình huống nào rút lui khỏi nghiên cứu mà không cần xin phép cơ sở nghiên cứu:

Nghĩa vụ của tôi khi tham gia vào nghiên cứu gồm có:

Giới thiệu về cơ sở nghiên cứu:

Phương thức liên hệ với cơ sở nghiên cứu:

Những cam kết của cơ sở nghiên cứu với đối tượng tham gia nghiên cứu gồm:

Sau khi được nghe và đọc các thông tin liên quan đến nghiên cứu như đã được trình bày trong bản thoả thuận này, tôi hoàn toàn tự nguyện đồng ý tham gia (hoặc đề người nhà) nghiên cứu được ghi trong bản thoả thuận. Tôi xin tuân thủ các qui định của nghiên cứu.

....., ngày..... tháng..... năm 200....

Đối tượng tham gia nghiên cứu

(Ký và ghi rõ họ tên)

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia NC không cần bí mật danh tính)

Họ và tên đối tượng:

Tuổi:

Địa chỉ:

Điện thoại (nếu có):

Sau khi được cán bộ nghiên cứu thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ có thể bị ảnh hưởng đến sức khỏe và các thông tin chi tiết của nghiên cứu liên quan đến đối tượng tham gia vào nghiên cứu, Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tình nguyện tham gia vào nghiên cứu này (hoặc đồng ý lấy máu/nước tiểu... để xét nghiệm). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm.....

Họ tên của Đối tượng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Bài tập tại lớp:

- 1) Trong một đề tài nghiên cứu khoa học với chủ đề: Nghiên cứu thực trạng nhiễm HIV trên đối tượng nghiện chích ma túy, mục tiêu là xác định tỷ lệ hiện mắc trên 3 nhóm đối tượng: nhóm 1 gồm người nghiện chích ma túy trong Trại giáo dưỡng người nghiện và người mại dâm; nhóm 2 gồm người nghiện chích ma túy đang theo chương trình sử dụng chất thay thế Methadon và nhóm 3 gồm các đối tượng có nguy cơ nghiện ma túy cao trong cộng đồng. Hãy nêu những lưu ý về đạo đức trong nghiên cứu đối với đối tượng này; viết một bản thông tin cho đối tượng trước khi đề nghị họ tham gia nghiên cứu.
- 2) Trong một đề tài nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (giai đoạn 2) một loại thuốc chống trầm cảm mới trên đối tượng bệnh nhân tâm thần. Hãy cho biết áp dụng GCP cần phải lưu ý những vấn đề gì?

Bài 6

MỘT SỐ PHÉP TÍNH THỐNG KÊ VÀ TRÌNH BÀY KẾT QUẢ

Mục tiêu

1. Biết áp dụng một số phép tính thống kê cơ bản trong xử lý và phiên giải kết quả nghiên cứu khoa học.
2. Trình bày kết quả nghiên cứu trong các bảng số liệu và các dạng biểu đồ cơ bản.
Tài liệu này không nhắc lại chương trình thống kê cơ bản mà chỉ đưa ra các ứng dụng của nó trong nghiên cứu khoa học khi thực hiện đề tài tốt nghiệp đại học y.

Nội dung

1. Một số phép tính thống kê mô tả

1.1. Số trung bình

Số trung bình (mean) số học và trung bình nhân. Ở đây chỉ trình bày số trung bình số học.

$M = \sum x_i/n$ (nếu mẫu lớn) hoặc $M = \sum x_i/(n-1)$ với mẫu nhỏ.

Trong một số trường hợp, nếu phân bố không chuẩn (lệch phải hoặc lệch trái) trước khi tính số trung bình người ta chuyển số liệu thành $\sqrt[2]{x_i}$ hay ngược lại lấy giá trị logarit của x_i ($\ln x_i$).

Độ lệch chuẩn SD (hay δ), thể hiện sự khác nhau giữa các cá thể trong mẫu nghiên cứu:

$$SD = \sqrt{\sum (M - x_i)^2 / n}$$

Sai số chuẩn (SE), thể hiện sự sai lệch giữa mẫu nghiên cứu và quần thể:

$$SE = SD / \sqrt{n}$$

Khoảng tin cậy (95%) của số trung bình : $CI_{95\%} = M \pm 2SE$

1.2. Trung vị (media)

Là giá trị của phép đo thứ x_i ở giữa dãy các số liệu mà ở đó có 50% phép đo khác nhỏ hơn và 50% phép đo khác lớn hơn nó. Thường sử dụng trong trường hợp các số liệu tản mát, không theo phân bố chuẩn, như mức chi tiêu y tế bình quân của các hộ gia đình.

1.3. Tỷ lệ (p)

Tỷ lệ có thể được tính theo %, ‰ hoặc nhỏ hơn. Tỷ lệ có thể là tỷ suất, khi mô tả tần suất hay xác suất xuất hiện của hiện tượng, ví dụ: tỷ lệ hiện mắc tiêu chảy trong

cộng đồng. Tỷ lệ cũng có thể chỉ là phân bố, ví dụ: phân bố số người mắc một bệnh nào đó trong cộng đồng theo nhóm tuổi (thường tính ra % số người mắc trong tổng số các nhóm bằng 100%). Hai phép đo tỷ lệ đều thể hiện bằng % nhưng ý nghĩa rất khác nhau, rất tiếc là nhiều học viên nhầm lẫn ý nghĩa. Ví dụ: tỷ lệ nhiễm HIV trong cộng đồng ngừng người được xét nghiệm trên nhóm nam là 0,2%, nữ là 0,05% , nếu tính phân bố tỷ lệ nhiễm HIV ở nhóm nam thanh niên là 80% , nữ là 20%, không thể hiểu là 80% nam bị nhiễm HIV.

Tỷ lệ % : $p = \sum x_i * 100/n$ và tỷ lệ ‰ $p = \sum x_i * 1000/n$.

SD của tỷ lệ = $p(1-p)$.

SE của tỷ lệ = SD/\sqrt{n} .

Khoảng tin cậy 95%: $CI_{95\%} = p \pm 2SE$.

2. Một số phép tính thống kê phân tích

Khi sử dụng các phép tính thống kê so sánh, cần chú ý đến bản chất của biến số, sử dụng test thống kê sai là một trong những nguyên nhân dẫn đến nhận định sai về bản chất của phép so sánh. Cần tham khảo các tài liệu thống kê để chọn các test phù hợp. Ngày nay các phép tính này được thực hiện trên các phần mềm thống kê.

2.1. So sánh 2 hoặc nhiều số trung bình

Thường sử dụng test student (t) khi so sánh hai số trung bình có phân bố chuẩn. Thường nên so sánh từng cặp số trung bình với nhau, giá trị của phép so sánh rõ và dễ giải thích hơn. Khi phải so sánh nhiều số trung bình cùng lúc, sử dụng test ANOVA.

2.2. So sánh 2 hoặc nhiều tỷ lệ: thường sử dụng test χ^2 .

2.3. Cách kiểm tra nhanh

Để kiểm tra nhanh sự khác nhau của hai số trung bình hoặc hai tỷ lệ có thể đưa lên trục số, nếu cận trên (+ 2SE) của số nhỏ hơn không trùng với cận dưới (- 2SE) của số lớn hơn có nghĩa là sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) và ngược lại là khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

2.4. Một số phép tính thường sử dụng

Một số phép tính thống kê phân tích thường sử dụng trong nghiên cứu tìm mối quan hệ nhân quả hay tìm sự kết hợp thống kê giữa các nhóm biến số độc lập (nguyên nhân) và phụ thuộc (hậu quả) ngoài phép so sánh để xác định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê hay không (test t và test χ^2) như điều kiện quan trọng (nếu sự khác nhau có ý nghĩa) để tính tiếp các chỉ số sau:

Một số chỉ số: RR, OR, PrR hay Risk ratio, AR, AR%, PAR, và các lưu ý để cân nhắc dùng chỉ số nào đo lường độ mạnh của kết hợp giữa hai biến có thể dựa vào bảng sau:

Chỉ số	Tên gọi	Công thức tính	Trường hợp áp dụng
RR	Nguy cơ tương đối: relative risk Trả lời cho: Nguy cơ mắc bệnh do phơi nhiễm nhiều hơn không phơi nhiễm bao nhiêu lần.	$RR = P_E / P_{\bar{E}}$	Nghiên cứu thuần tập (cohort study)
PrR	Tỷ số hiện mắc: prevalence ratio hoặc Risk ratio (đây là ước lượng của RR) Trả lời cho: Nguy cơ mắc bệnh do phơi nhiễm nhiều hơn không phơi nhiễm bao nhiêu lần. Mức độ tin cậy thấp hơn RR	$PrR = P_E / P_{\bar{E}}$	Nghiên cứu so sánh ngang (comperative cross-sectional study)
OR	Tỷ số chênh : Odds ratio Trả lời cho: mức độ phơi nhiễm của nhóm bệnh có cao hơn nhóm không mắc hay không? Cao hơn bao nhiêu lần? OR thường được sử dụng làm ước lượng của nguy cơ nhưng giá trị kém hơn RR vì đây là ước lượng không chặt.	$OR = ad / bc$ (a,b,c,d từ bảng 2x2)	+ Nghiên cứu bệnh chứng (case-control study). Trường hợp chỉ có hai nhóm bệnh và chúng + Nghiên cứu ngang và đôi khi sử dụng trong nghiên cứu thuần tập.
		$OR_{\text{phân nhóm}} = \frac{\text{Sum}(a_i d_i / n_i)}{\text{Sum}(b_i c_i / n_i)}$ (a_i, b_i, c_i, d_i từ bảng 2xn)	Nghiên cứu bệnh chứng khi có nhiều nhóm phụ (để loại nhiễu)
AR	Nguy cơ quy thuộc AR (Attribute risk) Trả lời cho: Nguy cơ làm tăng mắc bệnh do phơi nhiễm là bao nhiêu?	$AR = (RR - 1) / RR$ $PAR = AR \cdot P$ (P là tỷ lệ dân số có tiếp xúc trong cộng đồng)	Nghiên cứu thuần tập
	Nguy cơ quy thuộc quần thể PAR	Ước lượng của AP trong nghiên cứu so sánh ngang dùng PrR thay cho RR.	Đôi khi sử dụng trong nghiên cứu so sánh ngang (comparative cross-sectional study)
APR	Nguy cơ quy thuộc phần trăm (%) . (Attribute proportion risk) Trả lời cho: Nguy cơ làm	$APR = (RR - 1) \cdot 100 / RR$ (có thể ước lượng qua OR và PrR nhưng độ tin cậy thấp)	+ Nghiên cứu thuần tập + Đôi khi sử dụng trong nghiên cứu so sánh ngang

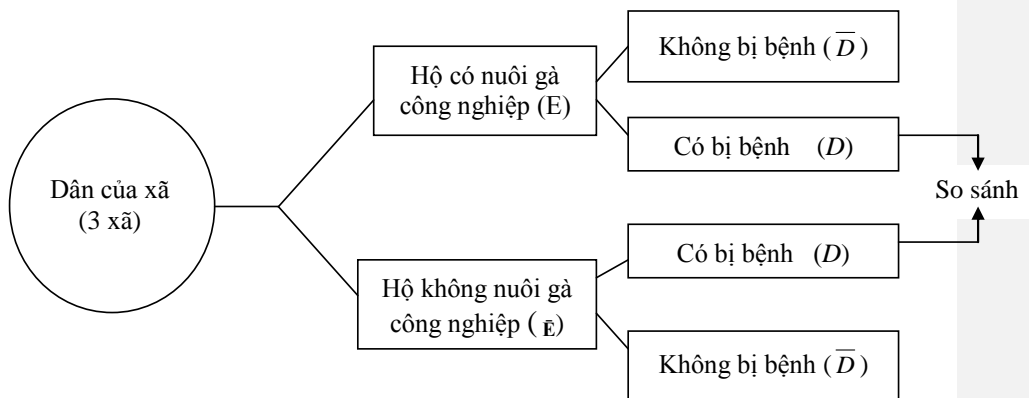
	tăng mắc bệnh do phơi nhiễm là bao nhiêu %?		
--	---	--	--

Ví dụ 1: Tại một địa phương, theo số liệu báo cáo của trạm y tế xã cho thấy trong 3 năm lại đây tình hình bệnh "dị ứng da" có xu hướng tăng. Có người cho rằng bệnh thường xảy ra ở những gia đình chăn nuôi gà theo hướng công nghiệp. Hãy đưa ra các giả thuyết của nguyên nhân của tình trạng gia tăng bệnh "dị ứng da" nói trên. Chọn mô hình thiết kế nghiên cứu và dự kiến công cụ nghiên cứu để chứng minh giả thuyết đó.

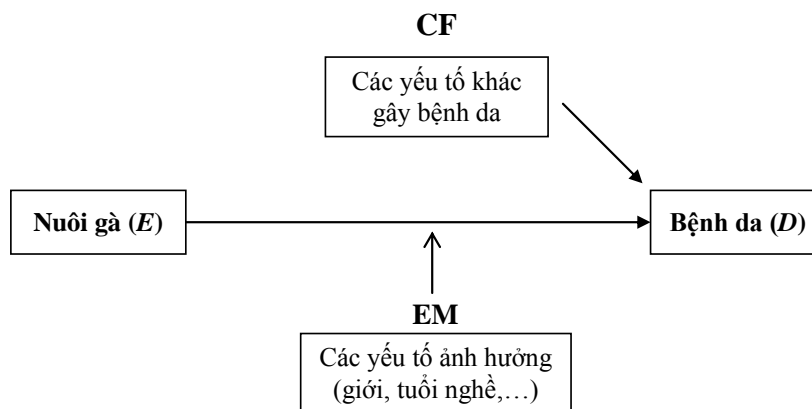
Thiết kế nghiên cứu:

- Định nghĩa "bệnh da" gồm những bệnh gì, tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thống nhất.
- Định nghĩa tiếp xúc và yếu tố nhiễu: điều kiện vệ sinh chung và cá nhân.

Sơ đồ thiết kế nghiên cứu so sánh ngang:



Giả thuyết:



Kết quả:

Với thiết kế nghiên cứu trên, cách phân tích kết quả như sau:

- Thành lập các bảng 2 x 2 và các bảng 2 x n

Bảng 2 x 2:

		Tiếp Xúc	
		Người nuôi gà (E)	Người không nuôi gà (\bar{E})
Bệnh	Có (D)	a	b
	Không (\bar{D})	c	d

Bảng 2 x n: coi thời gian tiếp xúc là yếu tố thay đổi hậu quả (EM)

Minh họa về mối liên quan giữa tuổi nghề và bệnh da của 40 người nuôi gà và 163 người không nuôi gà, phương pháp loại nhiễu bằng phân tích phân tầng.

Phân nhóm tiếp xúc và bệnh		<i>E</i>	\bar{E}	Tổng	
		Làm nghề nuôi gà	Không nuôi gà		
Tuổi nghề <5 tháng	D	1	0	1	8
	\bar{D}	1	6	7	
Tuổi nghề 5-10 tháng	<i>D</i>	6	2	8	20
	\bar{D}	2	10	12	
Tuổi nghề 11-15 tháng	<i>D</i>	7	3	10	41
	\bar{D}	4	27	31	
Tuổi nghề 16-20 tháng	<i>D</i>	6	2	8	53
	\bar{D}	7	38	45	
Tuổi nghề >20 tháng	D	1	1	2	81
	\bar{D}	5	74	79	

Chung	D	21	8	29	203
	\overline{D}	19	155	174	
Cộng		40	163	203	

Tỷ lệ hiện mắc trên nhóm tiếp xúc là: $(P_E) = 53\%$

Tỷ lệ hiện mắc trên nhóm không tiếp xúc là: $(P_{\overline{E}}) = 5\%$

$$OR_{chung} = \frac{21 \times 155}{8 \times 19} = 21,4$$

$$OR_{phân\ nhóm} = \frac{Sum(a_i d_i / n_i)}{Sum(b_i c_i / n_i)}$$

$$OR_{phân\ nhóm} = \frac{\frac{1 \times 6}{8} + \frac{6 \times 10}{20} + \frac{7 \times 27}{41} + \frac{6 \times 38}{53} + \frac{1 \times 73}{81}}{\frac{0 \times 1}{8} + \frac{2 \times 2}{20} + \frac{3 \times 4}{41} + \frac{2 \times 7}{53} + \frac{1 \times 5}{81}} = 16,6$$

Từ kết quả trên cho thấy: sau khi loại nhiễu do thời gian tiếp xúc của các đối tượng nghiên cứu khác nhau, tính được $OR = 16,6$. Vì đây là nghiên cứu phân tích nguy cơ với thiết kế so sánh ngang, nhận xét được đưa ra là **Nhóm bị bệnh da đã tiếp xúc với môi trường nuôi gà nhiều gấp 16,6 lần nhóm không bị bệnh da**, song thường lại được nhận xét là **phơi nhiễm với môi trường nuôi gà có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh da lên 16 lần**. Trong nghiên cứu so sánh ngang, có thể tính được chỉ số khác làm ước lượng nguy cơ như PrR hay tỷ số nguy cơ, ý nghĩa và trường hợp áp dụng sẽ được bàn tới dưới đây.

Cách tính thông thường: so sánh 2 tỷ lệ:

Tỷ lệ mắc trên nhóm tiếp xúc $(P_E) = 53\%$

Tỷ lệ mắc trên nhóm không tiếp xúc là $(P_{\overline{E}}) = 5\%$

(sự khác nhau giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$)

Các chỉ số dịch tễ học:

$OR = 21,4$;

$OR_{phân\ nhóm} = 16,6$ (Nhóm người bị bệnh da đã tiếp xúc nhiều hơn người không bị bệnh da khoảng 16 lần).

$PrR = 10,6$ (Nhóm tiếp xúc có nguy cơ bị bệnh nhiều hơn nhóm không tiếp xúc khoảng 10 lần, không phải là 16 lần dựa trên phép tính OR như trước đây).

$AR = 0,906$

$APR = 90,6\%$ (tỷ lệ này cho thấy cứ 100 người tiếp xúc với trại gà bị bệnh da sẽ có khoảng

90 người mắc bệnh do tiếp xúc.

Đối với chỉ số OR, thường bị hiểu sai khi giải thích kết quả, ở đây OR là độ chênh về phơi nhiễm, trả lời cho câu hỏi: liệu nhóm đã bị bệnh trước đây có tiếp xúc nhiều hơn nhóm không bệnh hay không? chứ không trả lời cho câu hỏi: liệu nhóm tiếp xúc có bị bệnh nhiều hơn nhóm không tiếp xúc hay không?

Trong bài tập trên, kết quả được phiên giải là: ở nhóm người bị bệnh da thì trước đây đã tiếp xúc nhiều hơn nhóm không có bệnh da là 21 lần (nếu lấy OR không phân nhóm) và 16 lần (nếu đã loại trừ yếu tố tuổi nghề). Không nên nhận xét rằng do tiếp xúc làm tăng nguy cơ bị bệnh lên 16 lần (hoặc 21 lần).

Nếu theo bảng trên, nên sử dụng $PrR = 10,6$ để ước lượng tiếp xúc làm tăng nguy cơ lên khoảng 10 lần và $APR = 90\%$ thì có lý hơn cả.

Ví dụ 2: Nghiên cứu so sánh ngang tìm mối liên quan giữa phơi nhiễm với nguồn nước không hợp vệ sinh và bệnh tiêu chảy trong cộng đồng, kết quả trong bảng sau:

		Phơi nhiễm	
		Nước không sạch (E)	Nước sạch (\bar{E})
Bệnh	Có (D)	47 (60%)	45 (42%)
	Không (\bar{D})	31 (40%)	61 (58%)

Tỷ lệ mắc ở nhóm tiếp xúc là 60%, nhóm không tiếp xúc là 42% ($p < 0,05$).

$OR = 3,29$ (CI_{95%} : 1,41 – 7,66), nhận xét: “sử dụng nước không sạch làm tăng nguy cơ mắc bệnh lên 3,2 lần?”

$PrR = 1,43$, cũng được nhận xét là “sử dụng nước không sạch làm tăng nguy cơ mắc bệnh lên 1,4 lần”

Từ hai ví dụ trên cho thấy nếu sử dụng các phép tính không phù hợp có thể dẫn đến nhận xét không đúng về mức độ kết hợp thống kê giữa nguyên nhân (biến độc lập) và hậu quả (biến phụ thuộc):

1. Sự khác nhau về các cách nhận định là rất lớn!

2. Với cách lý giải ý nghĩa của chỉ số OR như nhiều nghiên cứu sử dụng thì liệu 60% có thể nhiều gấp 3,2 lần so với 42% được không? Rõ ràng là không thể.

3. Chọn chỉ số nào là phù hợp? Nên chọn PrR hoặc so sánh 2 tỷ lệ bằng χ^2 .

4. Dùng OR để đo lường **mức chênh về tiếp xúc** giữa hai nhóm có bệnh và không có bệnh (giả thuyết: **nhóm bị bệnh đã tiếp xúc trước đó nhiều hơn bao nhiêu lần so với nhóm không bệnh**), không dùng để đo lường nguy cơ mắc bệnh, nhưng rất nhiều nghiên cứu viên hiện nay lại vẫn sử dụng KHÔNG ĐÚNG chỉ số OR để đo lường **mức độ mắc bệnh** ở nhóm tiếp xúc (phơi nhiễm) so với nhóm không tiếp xúc (giả thuyết: nhóm tiếp xúc có tỷ lệ mắc bệnh nhiều hơn nhóm không tiếp xúc bao nhiêu lần). Đây là điểm bất hợp lý cơ bản (do tỷ lệ mắc ở nhóm tiếp xúc rất cao: 60% nên OR và PrR khác xa nhau rất nhiều).

5. Trong tài liệu nước ngoài trong nghiên cứu phân tích tìm nguyên nhân đôi khi có sử dụng OR trong nghiên cứu so sánh ngang nhưng cách giải thích không giống như RR hay PrR, đa phần chỉ so sánh 2 hay nhiều tỷ lệ là đủ, nếu có dùng, chủ yếu để đo lường mức phơi nhiễm ở nhóm bệnh cao hơn bao nhiêu lần nhóm không có bệnh.

Lưu ý: khi thiết kế nghiên cứu cũng như tính toán các chỉ số dịch tễ học cần rất cẩn thận khi lý giải kết quả, nên tìm đọc thêm các tài liệu dịch tễ học cũng như tham khảo ý kiến của nhà thống kê học vì đây chỉ là một trong các ví dụ ứng dụng.

Bên cạnh việc sử dụng các chỉ số trên, trong thống kê phân tích còn sử dụng các phép hồi quy đa biến và/hoặc hồi quy logistic. Các phần mềm thống kê hiện nay đều có thể sử dụng để làm các phép tính phân tích hồi quy một cách nhanh chóng. Tuy nhiên, cần cần nhắc các lưu ý sau:

- *Lưu ý thứ nhất:* việc đưa các tham số vào chạy chương trình hồi quy rất cần thận, cần nhắc kỹ, liệu các biến độc lập có mối quan hệ nhân quả với biến phụ thuộc hay không và các biến độc lập khi kết hợp với nhau có hợp lý không. Nếu không xem xét kỹ, việc đặt các phép tính hồi quy đa biến trở nên thiếu tính khoa học và hồi quy logistic nhưng không có tính logic: ghép *đầu Ngô với mình Sở*. Ví dụ: tìm mối liên quan của hút thuốc lá và tắm nước máy tới tỷ lệ viêm phế quản mạn. Tắm nước máy và hút thuốc lá không liên quan gì với nhau và tắm nước máy về cơ chế gây bệnh không thể có mối liên hệ nào tới viêm phế quản mạn được, cho dù chạy chương trình hồi quy đưa ra hệ số tương quan $r = 0,70!$ (nghĩa là có mối tương quan thuận chặt chẽ!).

- *Lưu ý thứ hai:* các biến độc lập có trọng số khác nhau trong mối quan hệ nhân - quả, nếu thiếu trọng số có nghĩa là đã coi vai trò của nguyên nhân này gần như nguyên nhân khác. Ví dụ: tình trạng thiếu năng lượng (đói ăn) và nghề nghiệp của mẹ thấp là hai biến độc lập (nguyên nhân) liên quan với tỷ lệ suy dinh dưỡng trẻ em (biến

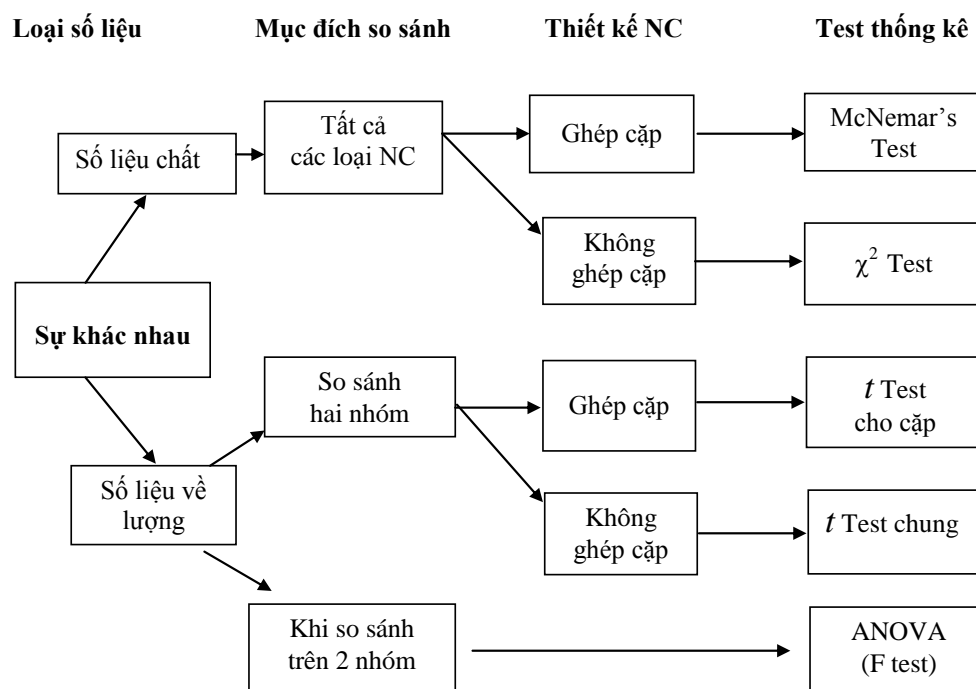
phụ thuộc – hậu quả), trong đó đói ăn có trọng số (mức độ ảnh hưởng) mạnh hơn nghề nghiệp của mẹ.

- *Lưu ý thứ ba:* là trong nhiều trường hợp mối quan hệ nhân quả không tuân theo hàm tuyến tính mà theo hàm phi tuyến. Cần có tư vấn của các nhà thống kê chuyên nghiệp để xác định các hàm phi tuyến.

- *Lưu ý thứ tư là:* OR và PrR chỉ có giá trị gần giống nhau khi tỷ suất mắc bệnh ở nhóm phơi nhiễm thấp khoảng 10% trở xuống. Khi tỷ lệ mắc ở nhóm phơi nhiễm càng tăng thì OR có xu hướng càng lớn hơn PrR, thậm chí lớn hơn nhiều lần. Trong nghiên cứu thuần tập mối quan hệ giữa OR và RR cũng có quy luật tương tự như trong nghiên cứu so sánh ngang. Do nghiên cứu thuần tập tính được tỷ suất mới mắc, đây là chỉ số có độ mạnh nhất trong thống kê DTH, vì vậy chỉ cần sử dụng RR là đủ.

Sau đây giới thiệu tóm tắt các thuật toán thông thường cho các loại nghiên cứu phân tích sự khác nhau giữa hai hay nhiều biến số và nghiên cứu tương quan.

3. Phân tích sự khác nhau giữa hai hoặc nhiều nhóm



4. Phân tích sự tương quan giữa các biến số

Với biến phụ thuộc (Y) là biến định lượng, sử dụng phương trình hồi quy đa

biến, phương trình tổng quát là:

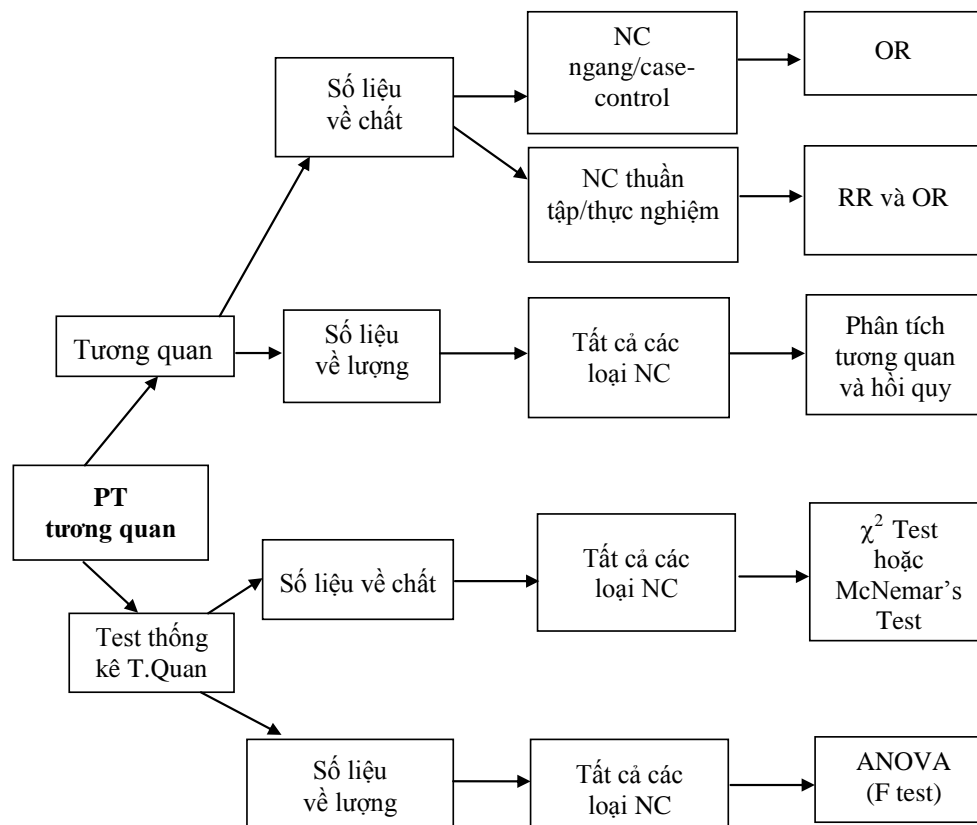
$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + \dots + b_iX_i$$

Với biến phụ thuộc (Y) là **biến nhị thức**, sử dụng **phương pháp phân tích hồi quy logistics**, phương trình tổng quát là:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-(a+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_3+\dots+b_iX_i)}}$$

Bảng tổng hợp:

Loại nghiên cứu Loại số liệu Thiết kế NC Test thống kê



5. Sử dụng phần mềm Epi-info trong một số phép tính thông thường

Trong thống kê mô tả, và phân tích có thể sử dụng nhiều phần mềm khác nhau, ở đây trình bày phần mềm EPI-INFO, một phần mềm thông dụng. Các phần mềm khác cũng được sử dụng tương tự (cho dù giao diện và cơ sở dữ liệu không hoàn toàn giống nhau):

a) Sử dụng phần mềm Epi-info trong thống kê mô tả

Sử dụng **phần mềm Epi-info** cho tính toán các **giá trị trung bình** dùng lệnh **Mean** <biến số định lượng> và giá trị **tỷ lệ** dùng lệnh **Freq** <biến định lượng> cho các tỷ lệ xuất hiện các giá trị định lượng (ví dụ tỷ lệ người có chiều cao <1,70m và >= 1,70m); hoặc **Freq** <biến định tính> cho các tỷ lệ của biến định tính (ví dụ như tỷ lệ % người cao, thấp và trung bình hay % dân số thuộc nhóm nghề nghiệp 1, 2 3, 4, 5 trong mẫu). Khi cho kết quả về giá trị trung bình, phần mềm đồng thời cho các giá trị về SD (Std Dev) và SE (Std Err)

b) Sử dụng phần mềm Epi-info trong thống kê phân tích

- So sánh hai hoặc nhiều tỷ lệ:

Có thể dùng **Statcalc** trong lập **bảng 2 x 2** và **2 x n** để tính sự khác nhau về **tỷ lệ** giữa 2 và nhiều nhóm. Lệnh này cũng đồng thời cho ta các giá trị χ^2 hiệu chỉnh (thường dùng) và không hiệu chỉnh và các **p-value** tương ứng. Thêm vào đó cũng cho giá trị của RR, OR và khoảng tin cậy 95% của chúng.

	Bệnh	Không bệnh	Cộng
Phơi nhiễm	a	b	a + b
Không phơi nhiễm	c	d	c + d
Cộng	a + c	b + d	a + b + c + d

Điền số liệu vào các ô tương ứng phần mềm sẽ cho các kết quả.

Trường hợp có nhiều tỷ lệ ví dụ ở hai nhóm A và B bảng 2 x n có dạng như sau:

	Bệnh	Không bệnh	Cộng
A phơi nhiễm	Aa	Ab	
A không phơi nhiễm	Ac	Ad	
B phơi nhiễm	Ba	Bb	
B không phơi nhiễm	Bc	Bd	

Sau khi điền số liệu từng nhóm vào các ô tương ứng, phần mềm sẽ cho kết quả phân tích theo tầng – strata: OR, RR và χ^2 cũng như các p-value (để nhận biết mức độ khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các tỷ lệ mắc bệnh ở hai nhóm hay không).

- So sánh các số trung bình:

Ví dụ, so sánh giá trị SGPT trong hai nhóm sử dụng thuốc A (NHOM = 1) và sử dụng thuốc B (NHOM = 2) dùng lệnh MEAN <SGPT> <NHOM> ←

Chú ý thứ tự đặt lệnh không thể đảo ngược, biến phụ thuộc khi muốn tính giá trị trung bình (ví dụ SGPT) phải đặt trước biến độc lập. Kết quả sẽ cho ra rất nhiều số liệu, song chỉ cần chú ý đến các số liệu theo ký tự sau:

- + Tên biến độc lập (ví dụ NHOM sẽ nhận giá trị 1 và 2);
- + Giá trị trung bình (Mean);
- + Std Dev: độ lệch chuẩn;
- + Std Err: sai số chuẩn;
- + Median: trung vị;
- + Mode: mốt;
- + P-value: giá trị p. Sẽ được coi sự khác nhau giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê nếu $p < 0,05$ trở xuống.
- + ANOVA với khá nhiều con số nhưng chú ý để chọn giá trị p phù hợp: p-value cho số liệu có phân bố chuẩn (for normally distribution data only) và Mann-Whitney hoặc Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two group) cho số liệu đồng nhất.
- + Barrlett's test cho *so sánh phương sai* ở hai nhóm (ít sử dụng).

c) Phân tích tương quan và phương trình hồi quy tuyến tính

Tương quan được nhận biết qua hệ số tương quan r và hệ số tương quan bình phương r^2 , khoảng tin cậy 95% của r . Khi $r \geq 0,30-0,50$ là có tương quan (trung bình); $r \geq 0,51-0,70$ là tương quan chặt, $r > 0,7$ là rất chặt.

Trong phần mềm Epi-info cho phép tính hệ số tương quan giữa hai và nhiều biến khi dùng lệnh REGRESS <biến Y> <biến x> ← Y là biến phụ thuộc và x là biến độc lập trong phương trình $Y = ax + b$.

Kết quả cho ra nhiều số liệu, trong đó chú ý:

- + Hệ số tương quan r
- + Hệ số tương quan bình phương r^2
- + Khoảng tin cậy của hệ số tương quan 95% confidence limits ... $< r^2 < \dots$ khi giá trị này không chứa giá trị 0 có nghĩa là có tương quan.
- + Giá trị của hệ số a: coefficient, khi a khác 0 và khoảng giao động của biến x (giá trị của Lower và Uper) cũng không chứa giá trị 0, phương trình đưa ra có ý nghĩa thống kê.

+ Giá trị của hệ số b: Y-Intercept

6. Các phép tính đo lường hiệu quả can thiệp: (đã trình bày ở trang 43)

7. Trình bày số liệu cơ bản

7.1. Các loại bảng số liệu

Đã gọi là bảng thì nhất thiết phải có từ 2 chiều trở lên (hai cột và hai hàng). Cũng có các bảng nhiều chiều (nhiều cột và nhiều hàng). Trong mỗi bảng có mẫu số (các N) và tử số (các n) khi thể hiện tỷ lệ và khoảng tin cậy $CI_{95\%}$, thường viết là P và ($CI_{95\%}$ từ ... đến ...). Hoặc đối với kết quả định lượng có tổng số (các N) và có số trung bình (M) độ lệch chuẩn SD, thường viết phối hợp với nhau là $M \pm SD$.

Ví dụ1: Kết quả xét nghiệm SGPT máu trên hai nhóm bệnh nhân viêm gan mạn tính (A) và cấp tính (B)

	N	Trung bình(M)	SD	SE
Nhóm A	15	33,2	496,2	22,3
Nhóm B	57	71,4	1877,2	43,3

$p < 0,001$ (vì giá trị p-value của Kruskal-Wallis test = 0,0006)

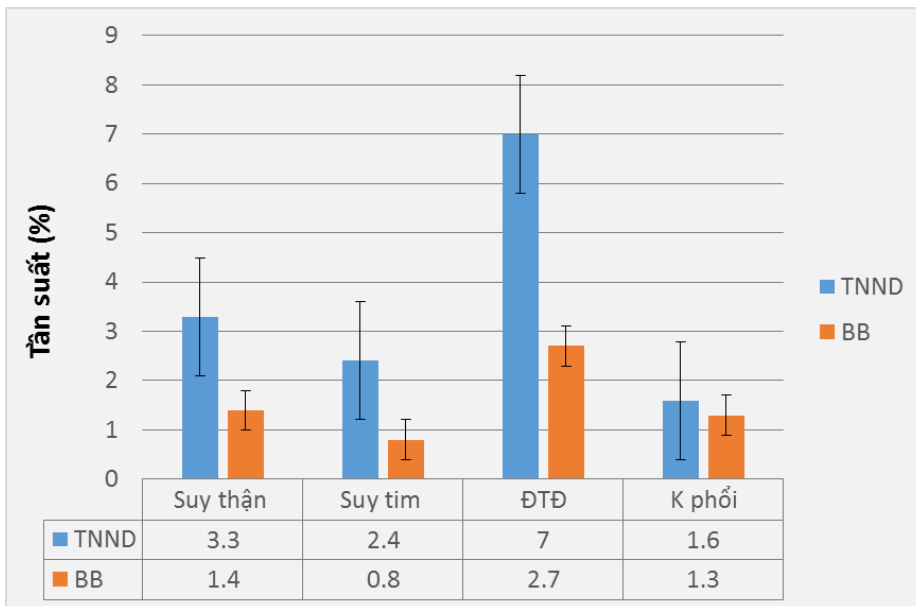
Ví dụ 2: Tỷ lệ chỉ máu bất thường trên hai nhóm có tiếp xúc nghề nghiệp với chì Sản xuất ac quy và xếp chữ:

Tuổi nghề	Nhóm sản xuất ac quy			Nhóm xếp chữ			P
	Số khám	Số mắc	%	Số khám	Số mắc	%	
1 - 5	120	18	15,0	150	5	3,3	< 0,05
6 - 10	123	23	18,7	145	13	8,9	< 0,05
11 - 15	115	29	25,2	180	42	23,3	> 0,05
p	< 0,05			< 0,01			

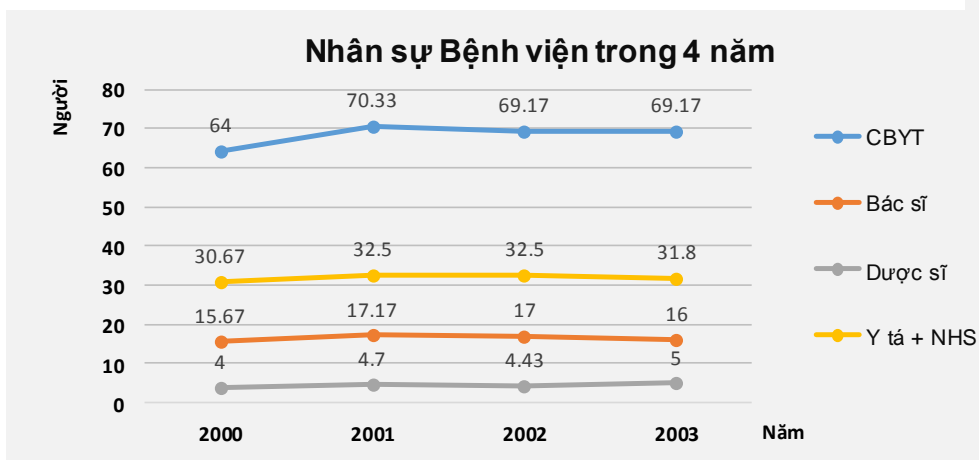
(p được nhận định bằng χ^2 hiệu chỉnh, so sánh nhiều tỷ lệ).

7.2. Các loại biểu đồ

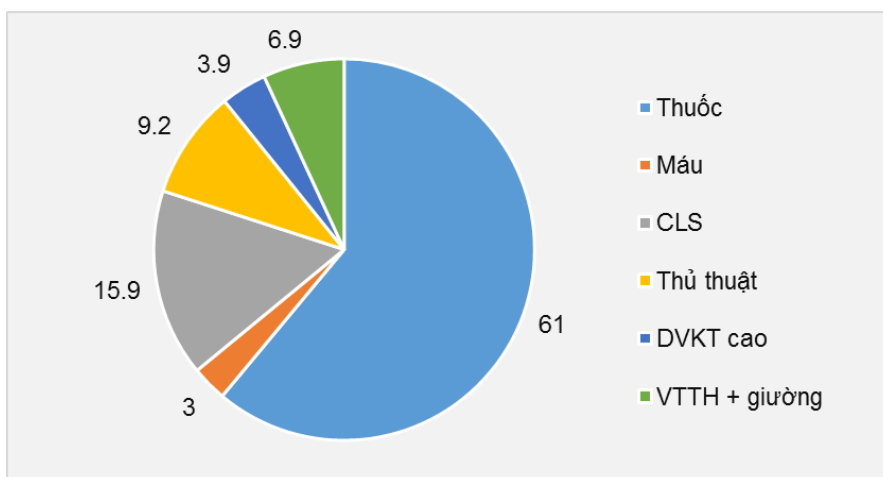
Biểu đồ cột:



Biểu đồ dây:



Biểu đồ hình bánh:



Chức năng của các biểu đồ có khác nhau:

- a) Biểu đồ cột thường dùng trong mô tả sự khác nhau về giá trị của một hay nhiều biến theo các nhóm, các địa điểm nghiên cứu.
- b) Biểu đồ hình dây thường dùng để diễn tả sự biến động của một hoặc nhiều biến theo thời gian để thấy xu hướng tăng hay giảm.
- c) Biểu đồ hình bánh thường dùng để mô tả sự phân bố, tổng các biến cấu thành cộng lại bằng 100%.

Bài 7 MỘT SỐ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Mục tiêu

- 1) Nêu được các thiết kế nghiên cứu lâm sàng thường gặp và trường hợp áp dụng.
- 2) Áp dụng được một số thiết kế nghiên cứu mô tả và phân tích cho đề cương luận văn tốt nghiệp.

Nội dung

1. Nghiên cứu quan sát

Nghiên cứu quan sát bao gồm hai loại nghiên cứu mô tả và phân tích nguyên nhân. Trong khá nhiều nghiên cứu lâm sàng, người nghiên cứu **mô tả** bệnh cảnh lâm sàng của một bệnh đơn lẻ hoặc kết hợp với một hay nhiều bệnh khác, hay trên các nhóm bệnh nhân có cơ địa khác nhau, trong đó có thể có các yếu tố về đột biến gene,... cũng thường gặp. Nghiên cứu này bổ sung những hiểu biết về các triệu chứng giúp cho chẩn đoán hoặc chẩn đoán phân biệt một bệnh, nhất là dưới tác động của các bệnh khác, yếu tố khác làm thay đổi hay lu mờ bệnh cảnh lâm sàng hay các biểu hiện trên xét nghiệm cận lâm sàng, không còn điển hình nữa. Trong những trường hợp khác, người nghiên cứu cần biết vai trò của các yếu tố liên quan là gì, có sự liên quan gì và mức độ liên quan đến đâu giữa các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của một bệnh hay với bệnh khác, yếu tố khác, khi đó người ta sử dụng các thiết kế nghiên cứu **phân tích**.

1.1. Nghiên cứu mô tả lâm sàng

Câu hỏi nghiên cứu:

- Bệnh gì? (bệnh, thể bệnh, giai đoạn bệnh, thời gian nằm viện, các phương pháp điều trị, thuốc sử dụng, ...).

- Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng là gì? Có đặc điểm hay đặc trưng gì? (triệu chứng cơ năng; triệu chứng thực thể của bệnh và các bệnh khác kèm theo; các đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng trên các bệnh phẩm: máu, nước tiểu, bệnh phẩm khác và chẩn đoán hình ảnh, thăm dò chức năng, tế bào học,... chung và đặc hiệu cho bệnh đó).

- Trên đối tượng nào? (theo giới, tuổi, dân tộc, nghề nghiệp; bệnh khác hiện mắc,... đặc điểm di truyền, gene,...)

- Ở đâu? (tại địa phương nào, bệnh viện hay cơ sở y tế nào,....).

- Khi nào? (thời gian nghiên cứu, hồi cứu hay theo dõi qua các giai đoạn thời gian,...).

Ví dụ: mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh mạch vành trên người bệnh tiểu đường tại Bệnh viện tỉnh A, giai đoạn 2010 – 2014.

Nghiên cứu mô tả, giai đoạn 1: hồi cứu bệnh án giai đoạn 2010 – 2013, giai đoạn 2 sau đó nghiên cứu sâu trên 100 người bệnh mới nhập viện trong năm 2014 (có sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng và cận lâm sàng, nghiên cứu giai đoạn 2 được kiểm soát chặt chẽ về chọn đối tượng cũng như quá trình chẩn đoán, điều trị).

Kết quả nghiên cứu thường được trình bày dưới các dạng sau:

Triệu chứng	Nhóm A (N= ...)		Nhóm B (N = ...)		P
	n	%	n	%	

Ghi chú: mô tả tần suất và tỷ lệ % từng triệu chứng phát hiện được trên hai nhóm người bệnh theo các đặc điểm lâm sàng hoặc đặc trưng nhân khẩu khác nhau. Kết quả so sánh trong nghiên cứu mô tả chỉ để mô tả sự khác nhau giữa hai nhóm, không nhằm mục đích phân tích nguyên nhân.

Các chỉ số xét nghiệm	N	Nhỏ nhất	Lớn nhất	M ± SD	Tỷ lệ bất thường (%)

Ghi chú: mô tả giá trị các xét nghiệm và tỷ lệ có giá trị bất thường, bảng này có thể thiết kế để so sánh giữa các nhóm.

Kết quả xét nghiệm	Nhóm A		Nhóm B		P
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Dưới....					
Từ ...đến...					

Từ ... đến ...					
Trên					
Chung		100%		100%	

Ghi chú: mô tả các giá trị của một xét nghiệm trên các nhóm người bệnh theo các đặc điểm lâm sàng hoặc đặc trưng nhân khẩu khác nhau).

Từ các kết quả trong bảng số liệu có thể thể hiện bằng một hoặc nhiều biểu đồ tùy theo mục đích mô tả. Không sử dụng biểu đồ khi kết quả đã có trong bảng. Tuy nhiên cũng có dạng biểu đồ đi kèm với số liệu, trình bày không bị rối nhưng dễ hiểu.

1.2. Đánh giá một nghiệm pháp, xét nghiệm chẩn đoán

Để đánh giá một nghiệm pháp chẩn đoán mới, cần so sánh với nghiệm pháp chẩn đoán thông thường trước đó (để thấy tính ưu việt của nghiệm pháp mới) và độ tin cậy của nghiệm pháp khi so sánh với chuẩn vàng.

Ví dụ: *đánh giá vai trò của xét nghiệm hoạt độ men Creatinin Kinase (CK) so với xét nghiệm men SGOT và SGPT trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim và độ tin cậy của xét nghiệm này.*

Nghiên cứu này cần so sánh các kết quả xét nghiệm bằng kỹ thuật mới với các xét nghiệm thông thường để biết sự thay đổi giá trị xét nghiệm nào sớm hơn, ổn định hơn, liên quan chặt hơn với những tổn thương, đồng thời tính độ nhạy (Se) độ đặc hiệu (Sp), dự đoán dương tính (PPV), dự đoán âm tính (NPV) của xét nghiệm CK so với chuẩn vàng.

Để tính Se, Sp, PPV và NPV người ta thành lập bảng 2 x 2

		Kết quả của xét nghiệm chuẩn (vàng)	
		Có bệnh	Không bệnh
KQ xét nghiệm mới	Dương tính	a = dương thật	b = dương giả
	Âm tính	c = âm giả	d = âm thật

- Độ đặc hiệu (Sp) = $b/(b+d)$ là kết quả xét nghiệm âm tính trong số người không bị bệnh.

- Độ nhạy (Se) = $a/(a+c)$ là kết quả xét nghiệm dương tính trong số người mắc bệnh.

- Giá trị dự đoán dương tính (PPV) = $a/(a+b)$ là số mắc bệnh dương tính với xét nghiệm trong số trường hợp xét nghiệm cho giá trị dương tính.

- Giá trị dự đoán âm tính (NPV) = $d/(c+d)$ là số không mắc bệnh có xét nghiệm âm tính trong số các trường hợp xét nghiệm âm tính.

Ví dụ: so sánh giá trị của siêu âm và chụp X quang thông thường ổ bụng trong chẩn đoán thủng tạng rỗng. (ví dụ này chỉ nhằm minh họa, không gợi ý để chọn đề tài nghiên cứu).

Trường hợp này có chuẩn vàng là kết quả mổ xác định có thủng tạng rỗng. Trên cùng một người bệnh song song tiến hành chụp X quang và thăm dò bằng siêu âm. Các kỹ thuật được viết thành SOP để thực hiện thống nhất giữa các lần và giữa các bác sỹ. Cần tính số đối tượng (mẫu nghiên cứu) dựa trên tỷ lệ phù hợp kết quả giữa hai xét nghiệm hoặc ngược lại là trên tỷ lệ không phù hợp kết quả nếu muốn nghiên cứu các yếu tố dẫn đến không phù hợp kết quả. Kết quả được tính ra tỷ lệ phù hợp chẩn đoán giữa 2 kết quả X quang và siêu âm (như mục 1.3 dưới đây) và tính các chỉ số: Se, Sp, PPV và NPV khi so sánh kết quả từng phương pháp chẩn đoán hình ảnh với chuẩn vàng (kết quả chẩn đoán sau mổ).

1.3. Xác định khả năng phù hợp chẩn đoán

Trong thực tế lâm sàng, cùng một người bệnh nhưng nếu hai hay nhiều thầy thuốc cùng khám, cùng đọc các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng có thể thống nhất hoặc không thống nhất trong nhận định thương tổn và đưa ra chẩn đoán cũng như chỉ định điều trị, thực tế này đặt ra yêu cầu cho một dạng nghiên cứu lâm sàng, đó là nghiên cứu hay đánh giá sự phù hợp trong chẩn đoán. Ở một cơ sở nào đó mức độ phù hợp chẩn đoán thấp cho thấy ở đó có nhu cầu nâng cao kỹ năng chuyên môn cho các nhân viên y tế. Đây là trường hợp không phù hợp chẩn đoán giữ các thầy thuốc.

Trường hợp thứ hai: ngoài sự khác nhau giữa các thầy thuốc tại một cơ sở như đề cập ở trên, trường hợp hay gặp và đáng chú ý hơn là cũng cùng một người bệnh nhưng ở phòng khám và bệnh phòng có thể chẩn đoán không giống nhau, thường ở phòng khám bỏ sót bệnh hay chẩn đoán không chính xác bằng trong bệnh phòng. Tương tự như thế với bệnh viện tuyến trên với tuyến dưới, bệnh viện cùng tuyến nhưng khác địa phương khả năng phù hợp trong chẩn đoán cũng thường thấy. Đây là trường hợp chẩn đoán không phù hợp giữa các cơ sở y tế.

Trường hợp thứ ba: cũng trên cùng một người bệnh nhưng một thầy thuốc hôm nay khám phát hiện được triệu chứng, một vài ngày sau cho dù bệnh vẫn còn lại không phát hiện được triệu chứng. Tính ổn định, phù hợp về khả năng phát hiện triệu chứng của một thầy thuốc cũng có thể dẫn đến chẩn đoán không phù hợp do thầy thuốc.

Trường hợp thứ tư: cùng một người bệnh, cùng một thầy thuốc, cho dù bệnh thực tế không giảm nhưng khi bác sỹ hỏi bệnh (các triệu chứng cơ năng hiện tại hoặc bệnh

sử) người bệnh trả lời không nhất quán giữa hai lần khám bệnh, không phù hợp, dẫn đến chẩn đoán không phù hợp do người bệnh.

Để phát hiện khả năng xảy ra không phù hợp chẩn đoán như trên người ta thiết kế các nghiên cứu khác nhau để kiểm tra sự phù hợp chẩn đoán giữa các thầy thuốc (cũng như cơ sở y tế) và sự phù hợp trong kê bệnh sử hay triệu chứng cơ năng của người bệnh. Ở đây, để giải thích kết quả cũng sử dụng bảng 2 x 2 để tính mức độ phù hợp quan sát, mức độ phù hợp ngẫu nhiên, mức độ phù hợp thực sự và tiềm năng phù hợp còn có thể phân đầu đạt được.

Sau đây là ví dụ kinh điển về phương pháp đánh giá sự phù hợp chẩn đoán của thầy thuốc (*trích tài liệu Dịch tễ học lâm sàng của GS. Dương Đình Thiện - 1997*):

Mẫu nghiên cứu gồm 100 người bệnh bị tổn thương đáy mắt, hai thầy thuốc chuyên khoa mắt là Bs. A và Bs. B. Hai bác sỹ này cùng khám và đưa ra kết luận trong số 100 người bệnh có 46 người không có tổn thương võng mạc hoặc tổn thương nhẹ, 32 người tổn thương vừa và nặng. Ở đây **mức độ phù hợp quan sát** là $(32+46)/100 = 78\%$.

Kết quả trình bày trong bảng 2 x 2 sau đây:

		Kết quả của Bs.B		Cộng theo A
		Không hoặc nhẹ	Vừa hoặc nặng	
KQ của Bs.A	Không hoặc nhẹ	46	10	56
	Vừa hoặc nặng	12	32	44
Cộng theo B		58	42	100

Kết quả trên cho thấy Bs.B đã nhận định là có 58/100 (58%) người bệnh không có hoặc tổn thương nhẹ và 42/100 (42%) có tổn thương vừa hoặc nặng. Như vậy, có 58% của 56 bệnh nhân mà BS.A nhận định là tổn thương nhẹ hoặc không tổn thương phù hợp với nhận định của BS.B và 42% của 44 trường hợp mà Bs.A nhận định là tổn thương vừa hoặc nặng phù hợp với nhận định của Bs.B. Từ tính toán trên, tỷ lệ phù hợp do can thiệp ngẫu nhiên là $(0,58 \times 56) + (0,42 \times 44) = 51\%$. Đây là **tỷ lệ phù hợp ngẫu nhiên**.

Nếu khả năng tối đa phù hợp 100% thì sẽ còn thể phù hợp thêm được $100\% - 51\% = 49\%$ nữa. Tỷ lệ 49% được gọi là **tỷ lệ phù hợp tiềm ẩn**.

Như trên đã tính được tỷ lệ phù hợp quan sát là 78%, trong số này lại có 51% phù hợp ngẫu nhiên nên phù hợp đúng ra chỉ còn là $78\% - 51\% = 27\%$. 27% là **tỷ lệ phù hợp thực sự**.

Để dễ nhận định, trong thực hành nghiên cứu người ta sử dụng chỉ số hay tỷ số **kappa**, chỉ số này có giá trị từ 0 đến 1 và tính theo công thức sau:

$Kappa = (\text{tỷ lệ phù hợp thực sự}) / (\text{tỷ lệ phù hợp tiềm ẩn})$.

Kappa của ví dụ trên = 27% chia cho 49% = 0,55

Nhận định mức độ phù hợp dựa trên tỷ số kappa theo thang điểm sau:

0,00 – 0,20 rất ít phù hợp.

0,21 – 0,40 phù hợp thấp.

0,41 – 0,60 phù hợp vừa.

0,61 – 0,80 phù hợp khá.

0,81 – 1,00 phù hợp cao.

Trong ví dụ trên, nếu không tính tỷ số kappa mà dựa ngay vào tỷ lệ phù hợp quan sát 78% thì có thể kết luận là phù hợp với tỷ lệ cao! Thực chất khi đối chiếu với thang điểm trên thì chỉ ở mức phù hợp vừa.

Tương tự như ví dụ trên ta có thể tổ chức các nghiên cứu tương tự không phải với hai bác sỹ mà hai cơ sở y tế, và không phải với 100 bệnh nhân tổn thương võng mạc mà với các bệnh khác, tình huống khác.

1.4. Phân tích những yếu tố liên quan hay căn nguyên lâm sàng

Để phân tích các yếu tố liên quan hay căn nguyên, sử dụng các thiết kế nghiên cứu phân tích nói chung như đã trình bày ở các bài trên:

- Thuần tập.
- Bệnh chứng.
- Nghiên cứu ngang tìm căn nguyên.

Trong nghiên cứu mối liên quan, có 3 tình huống chung là:

- Liên quan giữa các triệu chứng lâm sàng với nhau.
- Liên quan giữa các triệu chứng lâm sàng, giai đoạn bệnh, các phương pháp điều trị ... với các biểu hiện qua xét nghiệm cận lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh ...
- Liên quan giữa các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, tế bào ... với nhau.

Trong khi xem xét các mối liên quan trên, cần chú ý đến các yếu tố khác như tuổi, giới, dân tộc, đặc điểm thói quen sinh hoạt cá nhân hay lối sống của người bệnh như uống rượu, hút thuốc, ít vận động thể lực, ăn uống không hợp lý,... Các số đo nhân trắc và các bệnh đi kèm.

Đối với đề tài tốt nghiệp của sinh viên không nhất thiết phải đi chứng minh mối quan hệ nhân - quả (tìm nguyên nhân), chỉ nên dừng ở mô tả mối liên quan, thậm chí chỉ là các kết hợp thống kê.

Về thiết kế nghiên cứu khi đi tìm mối quan hệ thường áp dụng nghiên cứu so sánh ngang, trong đó lấy **giả định** thể bệnh là yếu tố căn nguyên và các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng như là hậu quả hoặc ngược lại khi thành lập các bảng số liệu (ví dụ liên quan giữa mức độ suy thận trên lâm sàng và một số chỉ số xét nghiệm máu, suy thận có thể là nguyên nhân của thiếu máu nhưng với các chỉ số khác lại không luôn phù hợp như công thức bạch cầu, ..).

Về xử lý số liệu: phép tính thống kê chủ yếu là so sánh hai hay nhiều tỷ lệ với nhau bằng test χ^2 để tìm tương quan. Khi muốn đi tìm mối tương quan giữa các giá trị xét nghiệm này với xét nghiệm khác về lượng (như AST, ALT, bilirubin,...) có thể sử dụng phép tính hồi quy và tương quan. Một số trường hợp nếu đã biết yếu tố nào là nguyên nhân, yếu tố nào là hậu quả, nghiên cứu nhằm đo lường độ mạnh của mối quan hệ đó có thể sử dụng các chỉ số nguy cơ như trong các nghiên cứu phân tích khác (ví dụ: đánh giá mối quan hệ của tải lượng virus viêm gan B với giá trị AST và ALT vì virus là nguyên nhân, tăng men gan là hậu quả).

Ví dụ: So sánh đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa hai nhóm viêm gan cấp tính do virus viêm gan B và C tại bệnh viện V. Tiến trong 3 năm 2011-2013. Đây là nghiên cứu hồi cứu các hồ sơ bệnh án người bệnh nội trú tại khoa truyền nhiễm. Kết quả nghiên cứu được trình bày trong các dạng bảng số liệu dưới đây:

Mối liên quan giữa bệnh và xét nghiệm men gan (AST):

AST (UI/L)	Viêm gan B (1)		Viêm gan C (2)		P (1&2)
>401					
201-400					
41- 200					
<40					
Chung					

Ghi chú: mô tả quan hệ giữa lâm sàng và cận lâm sàng.

Mối liên quan giữa tải lượng virus và bệnh nhân (%) có chỉ số De Ritis (AST/ALT lớn hơn 1) trong viêm gan B và C

Tải	Viêm gan B (N=..)	Viêm gan C (N=..)	χ^2 , p
-----	-------------------	-------------------	--------------

lượng virus	n	>1	n	>1	
+					
++					
+++					
++++					
Chung					

Ghi chú: mô tả liên quan giữa các biểu hiện cận lâm sàng với nhau. Có thể tính được các kết quả khác như hàm hồi quy, hệ số tương quan giữa giá trị men gan với tải lượng virus)

Tải lượng virus	Viêm gan B thể nặng		Viêm gan B thể nhẹ		Test thống kê
	n	%	n	%	
Cao $\geq 3(+)$					P = OR= PrR=
Thấp $\leq 2(+)$					

Ghi chú: bảng kết quả thường dùng để phân tích, ước lượng mối quan hệ nhân - quả: tải lượng virus là nguyên nhân, thể viêm gan là hậu quả, ví dụ: tải lượng virus cao có liên quan đến thể bệnh nặng một cách có ý nghĩa, $p < 0,05$ và làm tăng tỷ lệ bệnh nặng lên ... lần, PrR =.....).

2. Nghiên cứu can thiệp (thử nghiệm) lâm sàng

2.1. Các dạng thiết kế thường áp dụng

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng sử dụng các thiết kế nghiên cứu can thiệp như trình bày ở các bài trước: gồm thiết kế so sánh trước – sau can thiệp, so sánh trước – sau và so sánh với nhóm chứng. Bên cạnh đó có thiết kế song song, nghiên cứu bắt chéo và thuần tập có nhóm đối chứng lịch sử.

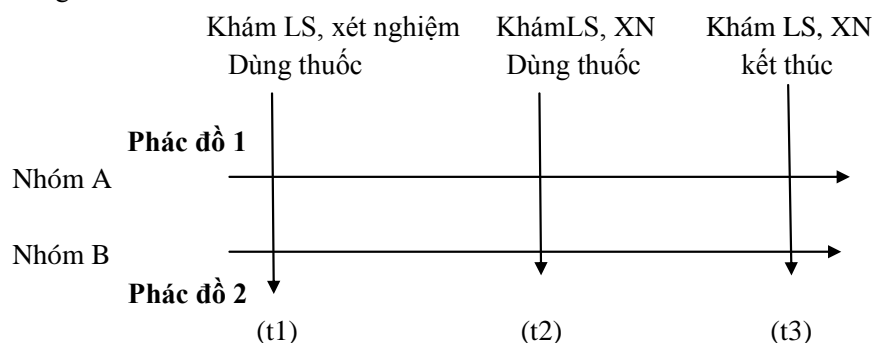
Về chọn đối tượng, có thể chọn đối tượng có chủ đích theo tiêu chí nhất định hoặc chọn một cách ngẫu nhiên từ danh sách đối tượng. Khi chọn đối tượng có các tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn loại trừ ngay từ đầu (và loại trừ trong quá trình nghiên cứu do không còn đủ các tiêu chí chọn ban đầu).

Về sử dụng thuốc, ngoài thuốc hay phác đồ nghiên cứu có thể sử dụng thuốc giả (plaxêbô) hay thuốc chân an và thuốc thường được sử dụng trước đó.

Khái niệm mù đơn và mù kép: mù đơn là trường hợp hoặc người nghiên cứu không biết ai là đối tượng dùng thuốc nghiên cứu, ai là đối tượng dùng thuốc giả hay thuốc khác nhưng thường áp dụng hơn là cho đối tượng; đối tượng nghiên cứu không biết mình thuộc nhóm dùng thuốc nghiên cứu hay không. Mù kép là kết hợp cả hai trường hợp trên.

Về thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã trình bày trong bài nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

Thiết kế song song: là trường hợp hai hoặc nhiều nhóm, đồng thời sử dụng những loại thuốc hoặc phác đồ điều trị khác nhau. Đây là thiết kế nghiên cứu thường áp dụng.



Sau khi tuyển chọn được đối tượng nghiên cứu đủ tiêu chí chọn, loại trừ trường hợp không đủ tiêu chí người bệnh được đưa vào mẫu nghiên cứu, chia ngẫu nhiên (hoặc phân nhóm tương đồng) thành nhóm A và B. Một trong 2 nhóm được chọn làm đối chứng. Giả sử nhóm A là nhóm nghiên cứu: dùng thuốc hoặc/và phác đồ nghiên cứu thử nghiệm; nhóm B là nhóm chứng dùng Phác đồ 2: dùng giả dược hay thuốc chần an hoặc thuốc, phác đồ vẫn đang thường dùng điều trị.

Ở thời điểm (t1): tất cả đối tượng của hai nhóm được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cần thiết theo đề cương. Bắt đầu sử dụng thuốc hay phác đồ thử nghiệm cho nhóm A và giả dược, thuốc chần an, thuốc thường dùng cho nhóm B.

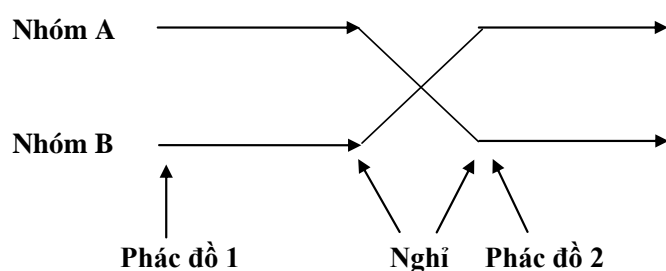
Thời gian từ (t1) đến (t2): theo dõi các tác dụng ngoại ý, tiến triển của bệnh trên lâm sàng và xét nghiệm hàng ngày hoặc tùy theo loại sản phẩm nghiên cứu hay phác đồ điều trị thời gian theo dõi có thể sát sao từng giờ (ghi chép chi tiết trong CRF). Giai đoạn này có thể kéo dài vài ngày đến 1 tuần hoặc lâu hơn tùy sản phẩm nghiên cứu. Thông thường trong 3 ngày đầu được theo dõi sát sao (cách 30 phút, một giờ, vài giờ), sau đó việc theo dõi có thể thưa hơn: thường theo dõi hàng ngày vào một thời

điểm nhất định. Các sự cố bất lợi (AE hay SAE) nếu xảy ra sẽ được ghi chép và xử lý theo SOP trong đề cương. Thời điểm (t2) là thời gian dùng thuốc nghiên cứu và thuốc giả cho cả hai nhóm. Thời điểm này được thăm dò không chỉ một mà có thể nhiều nghiên cứu khác nhau để dò liều hoặc bằng thời gian sử dụng thuốc vẫn đang sử dụng (cho nhóm chứng, ví dụ kháng sinh sử dụng làm thuốc đối chiếu với kháng sinh mới có chỉ định dùng trong 7 ngày).

Thời gian từ (t2) đến (t3): trong thời gian này bệnh có thể lui giảm trên lâm sàng hay trên các kết quả xét nghiệm, thăm dò chức năng,... Tùy kết quả nghiên cứu thực nghiệm và kết quả nghiên cứu lâm sàng trước đó, nghiên cứu được cầm dứt ở thời điểm (t3) khi đạt được mục tiêu nghiên cứu. Việc theo dõi lâm sàng và các biểu hiện trên xét nghiệm, thăm dò chức năng được thực hiện với tần cách xa hơn, có thể hàng ngày, hàng tuần hay thậm chí hàng tháng. Mọi diễn biến cũng được ghi chép vào phiếu theo dõi cho từng ca bệnh (CRF) của cả hai nhóm.

Lưu ý các trường hợp cho phép sử dụng giả dược, cần cân nhắc thời gian không quá dài để không làm bệnh nặng lên hay chậm quá trình điều trị, ảnh hưởng đến sức khỏe và quyền lợi của người bệnh trong nhóm chứng (vì vậy, an toàn hơn trong trường hợp bệnh tiến triển nhanh, nên dùng thuốc đối chiếu).

Thiết kế bắt chéo: là trường hợp các nhóm hoán đổi sử dụng thuốc hay phác đồ điều trị sau những khoảng thời gian nhất định. Đây là thiết kế nghiên cứu an toàn hơn cho đối tượng vì có thể xảy ra bất lợi hay thiệt thòi cho nhóm chứng dùng thuốc giả trong quá trình nghiên cứu. Một điểm bất lợi đó là tình trạng tác dụng thuốc kéo dài và khi đã đổi thuốc khác nhưng vẫn còn tác dụng, hoặc các thuốc có thể có tác dụng bổ sung cho nhau, vì vậy thời gian nghỉ phải đủ dài.



Quá trình tổ chức nghiên cứu, các giai đoạn theo dõi và ghi chép kết quả nghiên cứu cũng thực hiện như trường hợp không bắt chéo với cả hai (các) nhóm như nghiên cứu song song.

Nghiên cứu thuần tập có nhóm chứng lịch sử: trong trường hợp nghiên cứu so sánh trước – sau, kết quả có thể được so sánh với nhóm chứng từ hồi cứu các hồ sơ bệnh án phù hợp với tiêu chuẩn chọn tương ứng với nhóm nghiên cứu hiện tại. Giá trị của việc so sánh với nhóm chứng khá hạn chế nhưng giảm bớt một nhóm và giảm bớt chi phí cũng như không có nhóm chứng phải dùng thuốc giả nên an toàn hơn.

2.2. Đánh giá kết quả điều trị một bệnh bằng một hoặc nhiều phác đồ cụ thể từ hồ sơ bệnh án

Đối với sinh viên làm luận văn tốt nghiệp thường không yêu cầu tiến hành một nghiên cứu can thiệp lâm sàng nhất là nghiên cứu thuốc mới, phác đồ mới (vì chưa được hành nghề), hoặc đề tài cấp cơ sở có quy mô nhỏ và thời gian ít, trường hợp này có thể hồi cứu số liệu từ các bệnh án đã ra viện trong một khoảng thời gian một đến hai năm.

Nghiên cứu hồi cứu hồ sơ bệnh án tổng kết điều trị có dạng thiết kế nghiên cứu như thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 4 (sau khi thuốc đã được cấp phép, sử dụng trong lâm sàng nhiều năm, cần đánh giá lại xem hiệu quả và tính an toàn ra sao, có cần điều chỉnh phác đồ và phối hợp thuốc điều trị khác không, có những tác dụng phụ nào chưa được phát hiện, nguyên nhân của những thất bại điều trị . v.v . .).

Trong nghiên cứu can thiệp thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 4 hoặc tổng kết điều trị không có nghĩa là các số liệu chỉ là đánh giá hiệu quả điều trị mà có thể kết hợp cả thiết kế nghiên cứu mô tả, phân tích và can thiệp. Thông thường bắt đầu từ mục tiêu mô tả (hoặc phân tích) rồi đến mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị.

Câu hỏi cho nội dung mô tả và phân tích ở đây là:

- Đã sử dụng những **phác đồ nghiên cứu nào** cho **các nhóm người bệnh** khác nhau (theo giai đoạn bệnh, thể bệnh, bệnh phối hợp, thời gian nhập viện, đặc điểm nhân khẩu, ...) trong bệnh viện? đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa lâm sàng và cận lâm sàng, như thế nào?

- Đặc điểm của (các) phác đồ điều trị là gì? (thuốc, phối hợp thuốc, liều, liệu trình, các phương pháp điều trị phối hợp khác, ...). Trường hợp phối hợp nhiều phác đồ thì chỉ định là gì?, sự khác nhau giữa các phác đồ là gì?

Câu hỏi cho nghiên cứu can thiệp:

- Diễn biến của quá trình điều trị ra sao? Tỷ lệ khỏi, đỡ và không khỏi hay tử vong?

- Hiệu quả điều trị ra sao? (sử dụng thiết kế so sánh trước - sau khi điều trị chỉ sử dụng một phác đồ; sử dụng thiết kế so sánh trước – sau và so sánh với nhóm đối chiếu (sử dụng phác đồ khác, thuốc khác) khi điều trị trên các nhóm người bệnh khác nhau).

- Kết quả điều trị được giải thích như thế nào? (ở đây có sự khác nhau do phác đồ đã sử dụng và cũng có thể là khác nhau do thể bệnh, giai đoạn bệnh, các bệnh đi kèm, do đặc điểm nhân khẩu như giới, tuổi, hoặc các thói quen sinh hoạt, lối sống của người bệnh, sự tuân thủ điều trị trong dùng thuốc, chế độ ăn uống).

- Những yếu tố nào giải thích cho những trường hợp thất bại điều trị? Khuyến cáo nào nhằm giảm tỷ lệ thất bại?

- Kinh nghiệm xử trí thành công là gì? Điều kiện để thành công là gì?

Trong không ít các báo cáo khoa học, khi tổng kết lâm sàng có khi chỉ là “nhân một trường hợp” hay “nhân 4 trường hợp nhập viện vì,...”, đây là những quan sát thường ngày trong thực hành lâm sàng, trừ trường hợp phát hiện những hiện tượng hiếm hoặc chưa gặp bao giờ, đề tài như thế chưa đủ để trở thành luận văn tốt nghiệp hay đề tài cấp cơ sở. Đây là những lạm dụng các nghiên cứu trường hợp, mô tả lâm sàng và kinh nghiệm trên một số rất hạn chế trường hợp, vì vậy giá trị khoa học thường rất hạn chế.

Nhiều nghiên cứu tổng kết lâm sàng số lượng người bệnh rất ít, khi phân tích số liệu lại phải chia ra các nhóm, các thể bệnh, các phương án xử trí làm cho mẫu lại bị nhỏ hơn, không đủ để phân tích, nhất là tính các tỷ lệ, thực hiện so sánh thống kê (thường mẫu nhỏ, so sánh thông kê không chính xác, nhất là khi đưa ra kết luận: *“khác nhau không có ý nghĩa thống kê”* để cho thấy thay đổi cũng không khác gì! Nhưng trên thực tế, nếu tăng cỡ mẫu đủ lớn lại có thể cho ra kết quả trái ngược.

Không ít các nghiên cứu lâm sàng tổng kết điều trị, kết quả đưa ra số liệu về tỷ lệ khỏi, không khỏi, tử vong, nhưng không hề giải thích tại sao trong khi có thể khai thác các thông tin đã thu được để đưa ra nhận xét nguyên nhân dẫn đến kết quả khỏi, không khỏi và nhất là trường hợp nào và nguyên nhân tại sao tử vong. Các kiến thức về thống kê cơ bản giúp ích rất nhiều cho người nghiên cứu, không để lãng phí các nguồn số liệu đã thu được.

Bài 8

THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Mục tiêu

1. Tầm quan trọng của nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.
2. Yêu cầu đối với các giai đoạn nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

Nội dung

1. Đặt vấn đề

Theo quy định của Bộ Y tế, hiện nay, thử nghiệm thuốc và vắc-xin (gọi chung là sản phẩm nghiên cứu hay thuốc nghiên cứu) trên lâm sàng được thực hiện với các thuốc mới được sản xuất lần đầu, sau giai đoạn nghiên cứu thực nghiệm – tiền lâm sàng là giai đoạn nghiên cứu trên người để khẳng định tác dụng điều trị, độc tính và xác định liều điều trị. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng để được cấp phép lưu hành trên thị trường có thể ở các giai đoạn từ 1 đến 3. Một số *nghiên cứu bác cầu* được sử dụng cho những thuốc đã lưu hành trên thị trường nhưng có thay đổi như: kết hợp các thành phần khác nhau, thay đổi liều dùng, thay đổi đường dùng, thay đổi chỉ định và thay đổi dạng bào chế. Như vậy, trong thực hành lâm sàng hàng ngày, nhiều thầy thuốc đã thay đổi liều dùng, thay đổi chỉ định nhưng không thực hiện các quy định thử lâm sàng bác cầu. Đối với vắc-xin, trước khi các vắc-xin được sản xuất lần đầu ở trong nước (yêu cầu thử cả ba giai đoạn sau khi chứng minh được tính hiệu lực và tính an toàn trên động vật thí nghiệm) cũng có thể là thử một số giai đoạn nếu là các vắc-xin nhập lần đầu vào Việt Nam. Với tình hình hiện nay hàng năm có trên dưới chục vắc-xin cần phải thử lâm sàng trên người Việt Nam, yêu cầu thử lâm sàng dù là vắc-xin của các hãng dược phẩm nổi tiếng và ở giai đoạn nào đi nữa cũng phải tuân theo một quy trình khá nghiêm ngặt. Việc thử vắc-xin thường chỉ tiến hành ở cộng đồng, số người tham gia nghiên cứu khá lớn, kể cả nhóm chứng lên tới hàng trăm hay hàng ngàn ở giai đoạn 3.

Quy định về thử thuốc (bao gồm cả vắc-xin) trên lâm sàng (TNLS) được ban hành kèm theo quyết định số 01/2007/QĐ-BYT ngày 11-1-2007 là quy định đầu tiên của Việt Nam một cách toàn diện và tương đối hoàn chỉnh trên cơ sở tham khảo các hướng dẫn Thực hành tốt thử nghiệm lâm sàng (GCP) của các tổ chức quốc tế. Trong Quy định này chỉ nêu ra các yêu cầu cần tuân thủ mà chưa đưa ra một cách chi tiết những hướng dẫn khoa học cụ thể làm thế nào để làm đúng và tránh những sai sót cả về mặt phương pháp nghiên cứu khoa học và về đạo đức trong nghiên cứu.

Bài viết này cung cấp một số khái niệm cơ bản, tóm tắt những quy định của Bộ Y tế về thử nghiệm lâm sàng vắc-xin và giới thiệu một số yêu cầu chuyên môn, yêu cầu về thủ tục đạo đức trong xây dựng đề cương, thực hiện nghiên cứu ngoài thực địa cũng như quản lý chất lượng nghiên cứu.

2. Một số khái niệm

2.1. Thử nghiệm sàng

Thử lâm sàng gồm các nghiên cứu về một sản phẩm thuốc, vắc-xin, sinh phẩm điều trị hay chẩn đoán, thiết bị y tế (nếu thiết bị này có xâm nhập vào cơ thể) trên đối tượng là con người nhằm mục đích xác định hiệu lực (efficacy) và/hoặc độ an toàn (safety) của sản phẩm.

Các nghiên cứu này có thể là các nghiên cứu về dược lý, dược lực học, (đối với vắc-xin là tính sinh miễn dịch, hiệu lực phòng bệnh) xác định liều lượng, tác dụng không mong muốn, nghiên cứu về sự hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ,... của một sản phẩm thuốc (gồm thuốc, và vắc-xin, sinh phẩm chữa bệnh, sau đây gọi chung là thuốc) trên đối tượng là con người.

Thử nghiệm lâm sàng gồm 4 giai đoạn (theo hướng dẫn của WHO) như sau:

- **Giai đoạn 1:** là giai đoạn lần đầu tiên thử sản phẩm thuốc mới trên người.

Mục đích của giai đoạn này là đánh giá sơ bộ về tính an toàn, dược lực học và dược động học của thuốc trên đối tượng là người trưởng thành khỏe mạnh. Giai đoạn 1 có thể đưa ra một số bằng chứng sớm về tính hiệu quả.

Tổng số đối tượng ở giai đoạn một có thể từ 20 đến 80 đối tượng.

- **Giai đoạn 2:** nhằm đánh giá tác dụng trị liệu, tính an toàn trên các đối tượng người bệnh, xác định liều lượng, cách dùng thích hợp để đưa ra trị liệu tối ưu. Đối với vắc-xin, xác định hiệu lực – sinh kháng thể bảo vệ đặc hiệu với vi sinh vật gây bệnh, xác định liều và lịch tiêm chủng xác định tính an toàn trên đối tượng là nhóm người sau này sẽ được sử dụng vắc-xin phòng bệnh.

Là giai đoạn thử nghiệm được tiến hành trên số lượng đối tượng hạn chế, nhưng với số lượng lớn hơn giai đoạn một, có thể từ một trăm đến vài trăm đối tượng.

Thiết kế nghiên cứu: *so sánh ngẫu nhiên đơn hoặc kép, có đối chứng dùng giả dược hoặc sản phẩm đối chiếu.*

- **Giai đoạn 3:** nhằm xác định độ ổn định của thuốc, độ ổn định của công thức thuốc, tính an toàn, hiệu quả ngắn hạn và dài hạn của thuốc, đánh giá giá trị trị liệu ở mức tổng thể, nghiên cứu các phản ứng bất lợi thường hay xảy ra, phát hiện các đặc điểm đặc biệt của sản phẩm nghiên cứu. TNLS giai đoạn 3 cung cấp cơ sở khoa học

cuối cùng để có thể được cấp giấy phép sản xuất đưa ra thị trường nếu kết quả TNLS là khả quan.

Là giai đoạn TNLS được tiến hành trên nhóm đối tượng lớn hơn giai đoạn 2, số lượng đối tượng có thể từ vài trăm đến vài ngàn.

Thiết kế nghiên cứu: như giai đoạn hai. Các điều kiện TNLS trong giai đoạn này được tiến hành gắn với điều kiện sử dụng thực tế.

- **Giai đoạn 4:** sau khi sản phẩm đã được phép lưu hành, thông thường nhằm giám sát hậu mãi hay đánh giá giá trị trị liệu hoặc đánh giá các chiến lược điều trị. Phương pháp nghiên cứu có thể khác nhau nhưng sử dụng các tiêu chuẩn khoa học và đạo đức giống với tiêu chuẩn trước khi thuốc lưu hành.

Giai đoạn 4 còn nhằm đưa ra các chỉ dẫn mới về cách dùng thuốc, phương pháp dùng mới hoặc kết hợp mới, tương tự như những TNLS cho sản phẩm thuốc mới. Tuy nhiên đối với các trường hợp TNLS nêu trên không bắt buộc phải quay lại từ giai đoạn 1 mà nó kế thừa các kết quả nghiên cứu ở các giai đoạn trên.

Trong hướng dẫn thực hành tốt TNLS của ICH và của các nước Bắc Âu không đưa ra các giai đoạn TNLS nhưng đều phải thực hiện đầy đủ các nội dung về TNLS đối với một sản phẩm thuốc mới đó là:

- Thử tính an toàn của thuốc: theo dõi và xác định phản ứng bất lợi và/hoặc tác dụng không mong muốn của thuốc.

- Hiệu quả điều trị của thuốc, hiệu lực bảo vệ của vắc-xin trong ngắn hạn và dài hạn.

- Xác định liều thông thường và liều tối ưu cho các chỉ định điều trị hay tiêm chủng.

- Xác định sự hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ của thuốc.

- Theo dõi và giám sát hậu mãi.

2.2. Một số danh từ, giải nghĩa

- Nhà tài trợ:

Là nhà sản xuất thuốc mới, vắc-xin mới. Nhà tài trợ có trách nhiệm cung cấp các thông tin về sản phẩm, các hồ sơ tài liệu khoa học phát triển sản phẩm thuốc mới trong giai đoạn tiền lâm sàng, kinh phí nghiên cứu và trách nhiệm xử lý những sự cố trong quá trình nghiên cứu.

Công ty kinh doanh dược phẩm muốn đưa một sản phẩm mới đã lưu hành ở nước ngoài nhưng điều kiện để đưa vào Việt Nam chưa đủ, phải thử lâm sàng một số giai đoạn cũng đóng vai trò là nhà tài trợ cho TNLS.

Khác với các quan niệm về đảm bảo tính khách quan, độc lập của người có sản phẩm nghiên cứu không nên hay không được tham gia vào quá trình thử thuốc của họ như trước đây, nhà tài trợ có trách nhiệm cao nhất về chất lượng cũng như tính an toàn của sản phẩm của mình, họ có quyền mời, chỉ ra cơ quan nghiên cứu, tham gia vào việc giám sát, quản lý chất lượng TNLS.

- Cơ quan ký hợp đồng nghiên cứu (contract research organization - CRO):

Bên tài trợ có thể ủy quyền một phần hoặc tất cả các trách nhiệm và chức năng liên quan tới thử nghiệm cho cơ quan đại diện cho họ ký hợp đồng nghiên cứu (ví dụ Công ty Quintiles hay Đại học Oxford và sau này là các trường các viện của Việt Nam nếu đủ năng lực), cơ quan này không trực tiếp triển khai TNLS nhưng là cơ quan đại diện cho nhà tài trợ, trách nhiệm cuối cùng vẫn thuộc nhà tài trợ. CRO triển khai những hoạt động bảo đảm chất lượng và kiểm tra chất lượng TNLS do cơ quan/người nghiên cứu chính (PI) thực hiện.

Mọi trách nhiệm và chức năng liên quan tới TNLS cần phải được nêu rõ bằng văn bản giữa nhà tài trợ và cơ quan ký hợp đồng ủy thác .

- Người nghiên cứu chính (Principal Investigator - PI) và các thoả thuận:

Người nghiên cứu chính cần phải có trình độ khoa học, khả năng huấn luyện và kinh nghiệm để tiến hành TNLS, cần phải đáp ứng mọi yêu cầu về chuyên môn theo quy định của luật pháp. Phải có xác nhận về trình độ trên lý lịch hoặc các tài liệu liên quan khác mà nhà tài trợ cũng như Hội đồng khoa học và Hội đồng đạo đức (IRB/IEC) hoặc các cơ quan chức năng yêu cầu.

Người nghiên cứu chính cần biết sử dụng đúng sản phẩm nghiên cứu theo quy trình chuẩn (SOP), những điều quy định trong *Sổ ghi chép của Người nghiên cứu*, về các thông tin liên quan đến sản phẩm và các nguồn thông tin khác mà nhà tài trợ cung cấp.

Người nghiên cứu cần phải có hiểu biết đầy đủ về *thực hành lâm sàng tốt* (GCP) và các yêu cầu của pháp luật hiện hành.

Người/cơ quan nghiên cứu phải chịu sự theo dõi và kiểm tra của nhà tài trợ, và chịu sự kiểm tra, giám sát, thanh tra từ phía các cơ quan chức năng, trong đó có Hội đồng đạo đức.

Người nghiên cứu cần có đội ngũ những người nghiên cứu có trình độ chuyên môn phù hợp với nhiệm vụ, trách nhiệm nhất định liên quan tới TNLS.

- Hội đồng xét duyệt đề cương TNLS:

+ *Hội đồng đạo đức độc lập* (Independent Ethics Committee-IEC): là một tổ chức độc lập (có thể là một hội đồng hay một uỷ ban ở cấp cơ sở, cấp quốc gia hoặc cấp liên quốc gia được thành lập bao gồm các thành viên là các chuyên gia về y tế và các thành viên không thuộc ngành y, như người đại diện cho đối tượng nghiên cứu, luật sư với nhiệm vụ xét duyệt đề cương, nghiệm thu đề tài về khía cạnh đạo đức và khoa học. Hội đồng tối thiểu phải có 5 thành viên. Hội đồng có nhiệm vụ xét duyệt các đề cương nghiên cứu TNLS, đưa ra các ý kiến chấp thuận hoặc không chấp thuận đối với đề cương đó nhằm đảm bảo sự an toàn, quyền lợi, bảo vệ sức khoẻ của đối tượng tham gia nghiên cứu, đảm bảo tính công khai, khoa học và minh bạch trong việc xét duyệt. Hội đồng cũng có trách nhiệm giám sát việc thực hiện các thủ tục đạo đức như đã nêu trong đề cương.

+ *Hội đồng cấp cơ sở xét duyệt đề cương NCKH* (Institutional Review Board-IRB) là một cơ quan độc lập bao gồm các chuyên gia y học, khoa học và có thể không thuộc lĩnh vực khoa học chuyên ngành y hoặc một chuyên ngành khoa học nào khác. Hội đồng có nhiệm vụ xem xét, chấp thuận và phê duyệt các đề cương nghiên cứu TNLS về khía cạnh đạo đức và khoa học, xem xét các sửa đổi quy trình, phương pháp,... của bản đề cương nghiên cứu và sự công khai trong việc xét duyệt. Đề cương TNLS cấp cơ sở được phê duyệt trước khi gửi lên Hội đồng Đạo đức (Ban đánh giá về khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, Bộ Y tế)

Như vậy IEC và IRB có cùng nhiệm vụ, tùy theo quy định của mỗi quốc gia, ở Việt Nam là hai cấp: IEC là Hội đồng cấp Bộ và IRB là Hội đồng cấp cơ sở. Trách nhiệm của các Hội đồng này nhằm đảm bảo tính khoa học của TNLS, đạo đức trong nghiên cứu và đặc biệt là bảo vệ đối các tượng dễ bị tổn thương.

- *Thực hành lâm sàng tốt (Good Clinical Practices - GCP):*

Thực hành lâm sàng tốt là các chuẩn mực cho thiết kế nghiên cứu, thực hiện nghiên cứu, theo dõi, kiểm tra, báo cáo, phân tích và viết báo cáo TNLS, để đảm bảo rằng các số liệu và kết quả đã báo cáo là chính xác, trung thực và đảm bảo các đối tượng nghiên cứu đã được bảo vệ.

Trong số 13 nguyên tắc của GCP, chúng ta có thể thấy có tới 7 nguyên tắc có nội dung liên quan trực tiếp đến vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, đó là các nguyên tắc 1,2,3,4,7,8,11. Tuy nhiên có thể nói là 13 nguyên tắc của GCP đều liên quan mật thiết với nhau để đạt được mục đích cuối cùng là đảm bảo an toàn cho đối tượng và đưa được sản phẩm thuốc mới ra thị trường.

- *Đề cương thử lâm sàng:*

Thuyết minh đề tài nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được quy định trong Phụ lục 4 của **HƯỚNG DẪN** Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (*trong* Quyết định số 799/QĐ-BYT) của Bộ Y tế. Hướng dẫn này áp dụng đối với tất cả các nghiên cứu TNLS thuốc trên lãnh thổ Việt Nam (để hiểu chi tiết, tìm đọc tài liệu Hướng dẫn Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng do Bộ Y tế xuất bản).

- Triển khai nghiên cứu:

+ Việc thực hiện nghiên cứu có thể trong bệnh viện hay tại cộng đồng. Mọi quy định, quy trình chuẩn sử dụng trong nghiên cứu đã được phê duyệt phải được tuân thủ.

+ Giám sát là hoạt động kiểm soát quá trình TNLS và bảo đảm rằng thử nghiệm được tiến hành, được ghi chép và báo cáo phù hợp với đề cương nghiên cứu, với quy trình chuẩn (SOP), với GCP và phù hợp với các quy định đang được áp dụng ở mỗi quốc gia. Giám sát là xem có thực hiện đúng kỹ thuật hay không. Theo dõi là việc thu thập thông tin kiểm tra tiến độ. Ở một số tài liệu, giám sát và theo dõi là đồng nghĩa.

+ Thanh tra (inspection) là việc kiểm tra nhằm mục đích thẩm tra sự tuân thủ GCP. Thanh tra là trách nhiệm của các cơ quan quản lý.

- Hồ sơ Báo cáo:

Cơ quan nghiên cứu cần bảo đảm sự chính xác, đầy đủ, sự hợp thức và đúng lúc của các thông tin được báo cáo cho nhà tài trợ trong các phiếu theo dõi một đối tượng nghiên cứu (CRF) và trong báo cáo được yêu cầu.

Các dữ liệu báo cáo trong CRF có xuất xứ từ các tài liệu gốc, cần nhất quán với các tài liệu gốc hoặc khi có các sai lệch cần được giải thích.

Mọi thay đổi hoặc sửa đổi trên CRF cần được ghi ngày, có ký tên người thay đổi cách ghi chép, áp dụng cho cả các thay đổi trên văn bản và bản điện tử. Nhà tài trợ cần cung cấp các chỉ dẫn cho những người nghiên cứu hoặc đại diện do nhà nghiên cứu chỉ định về việc thực hiện các sửa đổi như vậy. Các nhà tài trợ cần có các quy trình bằng văn bản bảo đảm rằng các thay đổi hoặc sửa đổi trong các CRF được thực hiện bởi các đại diện được chỉ định của nhà tài trợ và giao cho người nghiên cứu thực hiện. Người nghiên cứu cần giữ lại các văn bản xác nhận các thay đổi và các sửa chữa trong quy trình cũng như CRF.

Các tài liệu được giữ ít nhất 2 năm sau lần phê duyệt cuối cùng đối với đơn xin đưa ra thị trường hoặc ít nhất sau 2 năm từ khi ngừng TNLS sản phẩm nghiên cứu đó. Các tài liệu này có thể giữ trong thời gian lâu hơn nếu các yêu cầu của pháp luật hoặc thoả thuận với nhà tài trợ.

- Báo cáo tiến độ:

Cơ quan nghiên cứu cần nộp các bản tóm tắt về tình trạng của thử nghiệm cho IRB/IEC hàng năm, hoặc thường xuyên hơn nếu IRB/IEC yêu cầu.

Cơ quan nghiên cứu cần nhanh chóng cung cấp các bản báo cáo cho nhà tài trợ, IRB/IEC và cơ quan, nếu cần, về mọi thay đổi có tác động đáng kể lên việc tiến hành thử nghiệm hoặc làm tăng độ rủi ro đối với các đối tượng.

- Báo cáo an toàn:

Mọi trường hợp phản ứng bất lợi (AE) ở mức nghiêm trọng (SAE) cho dù có liên quan hay chưa biết có liên quan hay không đến sản phẩm xảy ra trong quá trình TNLS đều cần được báo cáo bằng văn bản ngay lập tức cho cơ quan chủ trì nghiên cứu, nhà tài trợ (cơ quan có thuốc đề nghị thử) và Hội đồng đạo đức. Sau đó phải gửi tiếp các báo cáo chi tiết bằng văn bản về tình hình tiến triển, xác định nguyên nhân và các biện pháp xử lý. Các báo cáo ngay lập tức và các báo cáo tiếp sau cần ghi bằng mã số riêng của các đối tượng thử nghiệm chứ không ghi tên, số hiệu cá nhân hoặc địa chỉ của đối tượng. Người nghiên cứu cũng cần tuân thủ các yêu cầu của pháp luật liên quan tới việc báo cáo các phản ứng nghiêm trọng. Trường hợp cần thiết phải mở nhãn để biết đối tượng đó là ai, thuộc nhóm dùng thuốc hay nhóm chứng để biết nguyên nhân nhằm xử lý kịp, chính xác.

Đối với trường hợp tử vong, cơ quan nghiên cứu phải cung cấp cho nhà tài trợ và IRB/IEC các thông tin theo yêu cầu (ví dụ như các báo cáo khám nghiệm tử thi và các biên bản báo cáo tử vong cuối cùng).

- Kết thúc sớm hoặc ngừng thử nghiệm:

Nếu thử nghiệm kết thúc sớm hơn hoặc ngừng vì bất kỳ lý do nào, cơ quan nghiên cứu cần nhanh chóng thông báo cho các đối tượng thử nghiệm, cần bảo đảm việc điều trị và theo dõi phù hợp đối với các đối tượng, và nếu có quy định của pháp luật thì phải thông báo cho các cơ quan điều phối.

- Giám sát, kiểm tra/ kiểm toán:

Giám sát, kiểm tra nhằm đảm bảo quyền lợi, lợi ích, sức khỏe của người tham gia thử thuốc trên lâm sàng, đảm bảo cho các số liệu ghi chép của nghiên cứu được tiến hành đầy đủ, chính xác, kịp thời đúng quy định theo đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt.

- Bộ Y tế thành lập đoàn giám sát, kiểm tra định kỳ và đột xuất đối với từng trường hợp cụ thể.

- Cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền và tổ chức, cá nhân có thuộc thủ lâm sàng có thể đề xuất cử người giám sát quá trình nghiên cứu một cách có hệ thống. Người được giao nhiệm vụ giám sát phải không là thành viên của nhóm nghiên cứu, thực hiện đúng các quy định về bảo mật số liệu nghiên cứu và các thông tin liên quan đến người tham gia thử lâm sàng và chịu trách nhiệm trước cơ quan quản lý về công việc của mình.

- Chủ nhiệm đề tài và nghiên cứu viên có trách nhiệm tạo điều kiện cho người giám sát tham khảo các số liệu nghiên cứu khi có yêu cầu.

- Đoàn giám sát, kiểm tra có trách nhiệm và quyền hạn báo cáo, đề xuất bằng biên bản giám sát, kiểm tra các nội dung giám sát với cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền làm cơ sở cho việc xem xét, xử lý theo đúng quy định của pháp luật.

- Trong trường hợp cần thiết, Hội đồng nghiệm thu các cấp sẽ mời chuyên gia đánh giá kết quả, kiểm tra số liệu, kiểm định sản phẩm nghiên cứu của đề tài.

- Phân tích kết quả :

- Báo cáo kết quả TNLS phải bao gồm đầy đủ các thông tin về sản phẩm, mô tả phương pháp nghiên cứu, quá trình thử nghiệm phân tích các số liệu, đánh giá kết quả, so sánh với mục tiêu đề tài và nhiệm vụ nghiên cứu, đưa ra được kết luận chính xác, trung thực và khách quan. Nội dung báo cáo phải phù hợp với mục tiêu và nội dung nghiên cứu trong đề cương đã được phê duyệt.

- Chủ nhiệm đề tài chịu trách nhiệm về tính khoa học, tính chính xác, trung thực của các số liệu, kết luận, nhận định và các nội dung khác của báo cáo.

+ Đạo đức trong nghiên cứu:

Ba nguyên tắc cơ bản của đạo đức là: tôn trọng con người, thiện tâm và công bằng, nó được làm rõ hơn trong các tài liệu hướng dẫn về đạo đức nghiên cứu.

(1) Tôn trọng con người

Tôn trọng con người là nguyên tắc cơ bản của đạo đức nghiên cứu, bao gồm:

+ Tôn trọng quyền tự quyết: tất cả mọi nghiên cứu đều phải tôn trọng sự lựa chọn tự nguyện tham gia nghiên cứu hoặc quyết định dừng không tham gia nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào của đối tượng nghiên cứu. Họ được quyền biết đầy đủ các thông tin liên quan đến nghiên cứu mà họ tham gia, kể cả các lợi ích cũng như các rủi ro, để họ cân nhắc và quyết định. Họ được quyền yêu cầu đảm bảo giữ kín các thông tin cá nhân.

+ Bảo vệ những người mà khả năng tự quyết định của họ bị hạn chế. Phải đưa ra những hướng dẫn để bảo vệ những đối tượng này. Nhóm này được xếp vào đối tượng

dễ bị tổn thương như trẻ em, người bị bệnh tật không có khả năng tự đưa ra được quyết định (bệnh tâm thần), những đối tượng có hoàn cảnh đặc biệt không dám tự đưa ra các quyết định như nghèo khó, bị lệ thuộc, người bị tù hoặc bị các hình phạt nào đó. Các hướng dẫn về đạo đức trong nghiên cứu đòi hỏi phải có những quy định cho từng loại đối tượng trong nhóm đối tượng dễ bị tổn thương để bảo vệ họ, chống lại các thiệt hại gây ra cho họ và chống bị lạm dụng trong TNLS.

(2) Thiện tâm

Là một nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu, nó nhằm đưa ra các chuẩn mực để đảm bảo rằng các nguy cơ (các rủi ro) trong nghiên cứu đã được cân nhắc kỹ lưỡng và giảm thiểu tối đa các rủi ro, các lợi ích của nghiên cứu là cơ bản. Để đạt được các chuẩn mực này thì thiết kế nghiên cứu phải đảm bảo khoa học, có hiệu lực và khả thi, nhà nghiên cứu phải nắm vững các vấn đề liên quan đến nghiên cứu. Nhà nghiên cứu không chỉ đủ năng lực thực hiện nghiên cứu mà còn phải đảm bảo đưa lại lợi ích cho đối tượng nghiên cứu. Làm việc thiện còn hàm ý không chủ tâm gây hại cho con người (loại trừ cái ác, không ác ý).

(3) Công bằng

Là một nguyên tắc đạo đức, đề cập đến sự bình đẳng về lợi ích và trách nhiệm cho mỗi người. Công bằng đồng thời cũng là một nguyên tắc đạo đức trong các nghiên cứu y sinh học liên quan tới con người. Sự công bằng trong nghiên cứu được đề cập trước hết tới sự công bằng trong phân bổ lợi ích và rủi ro đối với người tham gia nghiên cứu, kể cả người tham gia nghiên cứu là nhóm đối tượng dễ bị tổn thương. Sự công bằng đòi hỏi nhà nghiên cứu phải bảo vệ quyền và lợi ích của những người dễ bị tổn thương. Không nên chỉ quan tâm đến lợi ích của mình mà lợi dụng sự bất lực của người nghèo, vùng nghèo hoặc cộng đồng người dễ bị tổn thương để tiến hành các nghiên cứu ít tốn kém hơn trên các nhóm đối tượng khác.

3. Những lưu ý khi viết đề cương nghiên cứu thử lâm sàng

Trong một bản đề cương nghiên cứu TNLS theo mẫu (phụ lục 4, kèm theo Quyết định số 799/QĐ-BYT) các mục từ 1 đến 9 đều là các thủ tục hành chính hoặc thông tin cá nhân của Nghiên cứu viên chính (PI). Các mục từ 10 đến 12 là những nội dung chính của bản thuyết minh đề cương. Việc viết phần này thường khá khó, hay sai sót, vì vậy bài này tập trung vào những lưu ý hướng dẫn viết các mục từ 10 đến 12.

3.1. Viết mục tiêu của đề tài

Nghiên cứu TNLS thường có mục tiêu là Đánh giá tính an toàn và hiệu quả điều trị của một sản phẩm hay phác đồ điều trị, hoặc hỗn hợp các vac-xin . Tùy giai đoạn TNLS mà mục tiêu được viết khác nhau theo nhiệm vụ của giai đoạn đó.

3.2. *Viết mục “Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước”:*

Đây là phần tương đương với mục *tổng quan các công trình nghiên cứu liên quan* trong và ngoài nước. Chú ý các công trình nghiên cứu trước đây của chính tác giả cho thấy vấn đề TNLS đã được chuẩn bị kỹ đến đâu và năng lực của người nghiên cứu đã đủ và sẵn sàng thực hiện.

Những kết quả nghiên cứu giai đoạn tiền lâm sàng, thực nghiệm trên động vật về dược động học và dược lực học của một sản phẩm thuốc, tính an toàn, tính sinh miễn dịch, nghiên cứu thử thách (của một vac xin). Thông tin về sản phẩm nghiên cứu về đặc tính hóa lý, các thông số kỹ thuật theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất hay tiêu chuẩn của WHO, châu Âu, Mỹ,..; Những nghiên cứu TNLS của sản phẩm tương tự, thông tin về vac-xin làm đối chiếu/so sánh hay giả dược (nếu chưa có loại vac-xin nào dự phòng bệnh đang nghiên cứu).

Các thông tin về các kết quả nghiên cứu ở các nước khác hay tác giả khác về hiệu quả và tính an toàn của sản phẩm tương ứng (đã lưu hành trên thị trường) để làm đối chiếu và có cơ sở chọn mẫu cũng như chọn liều tiêm, quy trình điều trị, các chỉ số theo dõi độ an toàn.

Các thông tin về sản phẩm nghiên cứu phải được cung cấp đầy đủ, gồm: các kết quả nghiên cứu giai đoạn tiền lâm sàng, các chỉ số kỹ thuật trong phiếu kiểm, các kết quả nghiên cứu TNLS khác trước đó ở các nước hay địa phương khác. Không được che dấu thông tin về sản phẩm kể cả các thành phần tá chất, chất cho thêm để tăng hiệu lực, chất bảo quản có thể có độc tính. Thông tin về bí quyết sản xuất được quyền giữ kín, chỉ được người có trách nhiệm biết trong những trường hợp đặc biệt để xử lý các sự cố nghiêm trọng nhằm đảm bảo an toàn cho đối tượng.

3.3. *Cách tiếp cận, phương pháp và nội dung nghiên cứu, kỹ thuật sẽ sử dụng:*

Đối với TNLS một sản phẩm mới cũng như nghiên cứu TNLS giai đoạn 4, cần nêu rõ cách tiếp cận để đi đến kết luận về hiệu lực và tính an toàn dựa trên các cơ sở nào. Tính an toàn của sản phẩm hay phác đồ điều trị được thể hiện qua xét nghiệm sinh hóa máu, huyết học hay một số tác dụng ngoại khác phát hiện được trên động vật thí nghiệm hay các công trình nghiên cứu TNLS tương tự khác trước đó trên người.

3.3.1. Địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 và 2 phải thực hiện trong bệnh viện. Mọi đối tượng nghiên cứu cho dù đã có bảo hiểm y tế cho nghiên cứu, đối với trường hợp không thể tiến hành trong bệnh viện thì phải có hợp đồng với cơ sở bệnh viện có đủ khả năng giải quyết các tình huống bất lợi xảy ra.

Cần tránh chọn địa điểm nghiên cứu là nơi có dân trí thấp, đối tượng dễ chấp nhận tham gia hoặc là nơi tiện lợi cho nghiên cứu. Tiêu chí chọn địa điểm nghiên cứu phải nêu rõ và không vi phạm nguyên tắc đạo đức trong TNLS.

Để đưa vào hồ sơ, địa bàn nghiên cứu phải được sự cho phép bằng văn bản của người có thẩm quyền sau khi họ đã được thông báo đầy đủ về mục tiêu cũng như quá trình nghiên cứu, những nguy cơ có thể gặp phải do các phản ứng bất lợi do TNLS gây nên và thống nhất về quyền lợi, trách nhiệm của các bên.

3.3.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu phải đủ dài để phát hiện những biểu hiện bất lợi cũng như hiệu quả của sản phẩm. Trường hợp này, sau khi đưa vào sử dụng rộng rãi phải tiếp tục theo dõi một vài năm trên quần thể nghiên cứu.

3.3.3. Thiết kế nghiên cứu

Mục này hết sức quan trọng, bao gồm: lựa chọn thiết kế nghiên cứu sao cho đạt được các mục tiêu TNLS và bảo đảm an toàn cho đối tượng nghiên cứu. Thiết kế nghiên cứu phải làm rõ:

- Đưa ra ý định chính và thứ yếu của TNLS.
- Loại thiết kế nghiên cứu (như mù kép, có sử dụng giả dược trên nhóm đối chứng, thiết kế song song hay bất chéo,...
- Các biện pháp nhằm giảm thiểu hoặc tránh thiên lệch như bằng cách chọn hay phân nhóm ngẫu nhiên và thực hiện làm "mù".
- Mô tả phác đồ tiêm hoặc cho uống thuốc, liều và chế độ liều sử dụng hay giả dược hay thuốc đối chiếu dùng cho nhóm chứng.
- Mô tả cách chọn liều, cung cách đóng gói sản phẩm thử nghiệm và giả dược, cách dán nhãn các thuốc và giả dược TNLS.
- Đưa ra dự kiến thời gian mà đối tượng sẽ tham gia vào nghiên cứu, tiêu chuẩn khi nào thì dừng nghiên cứu cho các loại đối tượng, các giai đoạn nghiên cứu và thời điểm cho kết thúc nghiên cứu.
- Đưa ra các bằng chứng rõ ràng về sản phẩm TNLS, giả dược và thuốc đối chiếu nếu có.
- Đưa ra cách duy trì tính ngẫu nhiên trong mã nhãn và mở nhãn.

- Xác định tất cả các thông tin, thông số sẽ đưa vào Bệnh án nghiên cứu hay Phiếu ghi chép cho từng đối tượng (case report form – CRF).

3.3.4. Đối tượng nghiên cứu

Mục này mô tả các tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu (cho các nhóm đối tượng) và tiêu chuẩn loại trừ đối tượng, không đưa vào nghiên cứu. Bao gồm các quy định khi nào và bằng cách nào sẽ đưa đối tượng ra khỏi danh sách các đối tượng nghiên cứu. Gồm những thông tin nào cần ghi chép lại và ghi chép khi nào để đưa ra quyết định loại người đó khỏi danh sách các đối tượng, hoặc liệu có thể bằng cách nào đó tìm đối tượng thay thế. Đưa ra các quy trình theo dõi sự tuân thủ của đối tượng nghiên cứu.

Mô tả từng nhóm đối tượng nghiên cứu tương ứng mà họ sẽ nhận được các liệu thuốc hay giả dược.

3.3.5. Cỡ mẫu

Mẫu nghiên cứu cho từng giai đoạn được tính bằng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả nếu ta có được các thông số để ước tính tỷ lệ thành công cho giai đoạn 1. Đối với giai đoạn 2 và 3 dựa trên kết quả của giai đoạn trước đó. Mẫu nghiên cứu cũng được quy định tùy thuộc vào giai đoạn của nghiên cứu TNLS như đã đề cập tới ở phần đại cương, giai đoạn 1 từ 20 – 80, giai đoạn 2 đến vài trăm và giai đoạn 3 có thể lên hàng ngàn đối tượng.

Trong không ít trường hợp các giai đoạn TNLS lại chia thành các giai đoạn nhỏ hơn. Ví dụ, nếu một thuốc có thể không an toàn qua nghiên cứu thực nghiệm, không nên bắt đầu giai đoạn một bằng 20 đối tượng mà chỉ nên 5 – 6 đối tượng để thăm dò phản ứng trên người (khác với phản ứng trên động vật thí nghiệm), nếu thấy không có phản ứng bất lợi nguy hiểm (qua các chỉ số đánh giá tính an toàn với thời gian đủ dài) sẽ tăng dần số đối tượng lên để đủ cỡ mẫu như trong đề cương. Tương tự như thế cho giai đoạn TNLS giai đoạn 2 cũng có thể phân thành 2a, 2b hoặc nhiều hơn. Trường hợp dò liều gây được đáp ứng miễn dịch đủ để thấy sự khác biệt cũng như có hiệu lực điều trị cũng như tùy thuộc vào tần suất xuất hiện phản ứng bất lợi thường phải chia làm nhiều giai đoạn nhỏ. Sau mỗi giai đoạn phải tổng kết và số liệu được xử lý bởi một trung tâm phân tích kết quả độc lập, nơi có quyền nắm các mã người bệnh và mã nhãn thuốc cũng như giả dược. Không phải tất cả các tình huống có lợi hay bất lợi đều có thể tiên lượng trước vì vậy việc tính cỡ mẫu cũng phải linh hoạt theo các tình huống.

3.3.6. Lịch trình sử dụng thuốc và tiêm chủng

Cần mô tả lịch trình sử dụng thuốc, lấy bệnh phẩm và theo dõi các biểu hiện lâm sàng trong điều trị cũng như tiên lượng và cơ sở khoa học cũng như kinh nghiệm nào để quyết định đưa ra lịch và chọn được lịch trình phù hợp nhất: mang lại khả năng hồi phục bệnh và miễn dịch cao nhất, duy trì hiệu quả điều trị, miễn dịch trong thời gian dài nhất, dễ thực hiện trong thực tế và phù hợp với các đối tượng sẽ sử dụng.

Lịch trình can thiệp được trình bày theo sơ đồ cho từng giai đoạn TNLS, cùng với nó là các chỉ số theo dõi phản ứng tại chỗ tức thì trong 30 phút và các phản ứng bất lợi khác trong suốt thời gian theo dõi, thời điểm lấy máu, lấy nước tiểu để xét nghiệm xác định sự xuất hiện và biến đổi hiệu giá kháng thể, đếm hồng cầu, bạch cầu tiểu cầu, xác định các chỉ số sinh hóa (SGOT, SGPT, ure huyết,...), lấy mẫu phân tìm VSV gây bệnh..

3.3.7. Các xét nghiệm được sử dụng, các SOP

Các xét nghiệm sử dụng trong TNLS phải được viết ra dưới dạng các quy trình chuẩn để thực hiện thống nhất. Từ việc lấy mẫu xét nghiệm, dán nhãn, bảo quản, vận chuyển mẫu, phân tích bằng thiết bị nào, quy trình xét nghiệm, đọc kết quả xử lý kết quả và bảo quản các kết quả đều phải rõ ràng. Trường hợp trong nước hoặc tại cơ quan nghiên cứu không đủ khả năng, phải chuyển đến các labo khác trong hay ngoài nước để xét nghiệm cũng phải ghi rõ từ khi xây dựng đề cương. Có thể một mẫu xét nghiệm phải gửi cho các labo khác nhau để kiểm chứng.

3.3.8. Đánh giá mức độ phản ứng phụ

Những phản ứng bất lợi, tác dụng ngoại ý, phản ứng phụ đều cùng chung một nghĩa. Mức độ phản ứng phụ trên lâm sàng và qua các tiêu chí xét nghiệm được chia ra các mức độ khác nhau và được định nghĩa cũng như nêu rõ phương pháp xác định thành quy trình chuẩn (SOP) trong đề cương nghiên cứu.

Những phản ứng phụ nghiêm trọng cũng như các phản ứng phụ nhẹ hơn cần được xử trí ngay và xử trí tiếp theo sau đó như thế nào, ở đâu và do ai cũng được nêu ra trong đề cương nghiên cứu.

3.3.9. Tiêu chuẩn loại đối tượng, dừng nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại đối tượng không tiếp tục đưa vào nghiên cứu dựa trên việc xác định các phản ứng phụ ở các mức độ khác nhau. Một đối tượng cũng có thể bị loại ra trong quá trình nghiên cứu khi người đó mắc một số bệnh hoặc mới được phát hiện một số bệnh chống chỉ định, tùy loại sản phẩm thuốc nghiên cứu. Một số đối tượng trong quá trình nghiên cứu do không tuân thủ các quy định như thỏa thuận tham gia

nghiên cứu cũng bị loại khỏi danh sách. Sau cùng, nếu đối tượng vì bất cứ lý do nào không đồng ý tiếp tục nghiên cứu cũng được đưa ra khỏi danh sách.

Trường hợp phải ngừng TNLS cũng được quy định nhất là trường hợp nhiều đối tượng xuất hiện các phản ứng phụ nghiêm trọng (phải vào viện hoặc can thiệp y tế), sau khi báo cáo với Hội đồng đạo đức, cơ quan quản lý TNLS và nhà tài trợ và được đề nghị dừng nghiên cứu thì cơ quan nghiên cứu chính phải dừng TNLS nhưng vẫn phải tiếp tục theo dõi và có trách nhiệm xử lý những phản ứng phụ bất lợi cũng như đảm bảo an toàn cũng như mọi quyền của đối tượng như đã nêu trong thỏa thuận.

Đối với nghiên cứu vắc-xin, những đối tượng sử dụng giả dược sau khi kết thúc nghiên cứu phải được tiêm chủng vắc-xin phòng bệnh đó nếu đang lưu hành trên thị trường theo phác đồ đã được công nhận. Đối với thuốc nghiên cứu, nếu sau khi nghiên cứu thành công, đối tượng nghiên cứu được ưu tiên sử dụng thuốc đó.

3.3.10. Ghi chép và báo cáo phản ứng phụ

Việc theo dõi phát hiện các phản ứng phụ trên lâm sàng hay xét nghiệm bằng kỹ thuật nào, do ai, làm xét nghiệm ở đâu và vào thời điểm nào cũng được quy định một cách cơ sở khoa học, rõ ràng trong đề cương.

Một mẫu biểu theo dõi cho từng phản ứng phụ được thể hiện trong phiếu theo dõi từng đối tượng hoặc bệnh án nghiên cứu (CRF) thường dưới dạng như bảng kiểm, có từng triệu chứng, mức độ, kết quả xét nghiệm đối chiếu với trị số bình thường.

Trường hợp các phản ứng phụ ở mức cần khai báo phải lập thành phiếu báo cáo (theo mẫu) gửi về cơ quan quản lý, nhà tài trợ và Hội đồng đạo đức để xin kiến xử lý hoặc báo cáo kết quả đã giải quyết ngay sau khi phát hiện vấn đề theo quy định. Báo cáo phản ứng phụ là một yêu cầu bắt buộc.

3.3.11. Quy định về làm mù, bí mật danh tính của đối tượng nghiên cứu và mở mã

Thuốc thử lâm sàng và giả dược hay thuốc đối chiếu đều phải có dạng đóng ồng giống hệt nhau, chỉ có mã số khác nhau. Việc chọn đối tượng để chia vào các nhóm dùng thuốc với các liều khác nhau (khi thử dò liều trong giai đoạn 2 TNLS) hay nhóm chứng dùng giả dược hay thuốc đối chiếu đều được làm mù và mang mã cá nhân. Đối tượng nào dùng thuốc nghiên cứu hay giả dược có mã số nào sẽ được ghi trong sổ và CRF của họ. Chỉ người có trách nhiệm (không trong nhóm nghiên cứu viên) được biết và quản lý các thông tin về đối tượng nghiên cứu, người này cũng sẽ chịu trách nhiệm mở mã trong trường hợp phải xử lý tác dụng phụ nghiêm trọng và khi kết thúc nghiên cứu để phân tích kết quả .

Mọi thông tin cá nhân đều được giữ kín theo quy định về đạo đức nghiên cứu y sinh học.

3.3.12. Bảo quản sản phẩm nghiên cứu

Sản phẩm nghiên cứu và các giả dược cũng như thuốc đối chiếu trong TNLS đều đã được kiểm nghiệm đạt các tiêu chí an toàn và được bảo quản theo các quy định nghiêm ngặt. Rất cần có một phòng riêng để lưu giữ, bảo quản sản phẩm cũng như các hồ sơ liên quan đến nghiên cứu và kết quả nghiên cứu.

3.3.13. Phương pháp xử lý, phân tích và đánh giá kết quả

Các kỹ thuật xử lý thống kê kết quả nghiên cứu được sử dụng như các nghiên cứu thông thường. Các phương án xử lý số liệu đều phải nêu trong đề cương và tuân thủ đến khi kết thúc. Nếu cơ quan nghiên cứu thuê một đơn vị phân tích số liệu độc lập sẽ làm cho việc phân tích kết quả khách quan và độ tin cậy của các kết luận sẽ cao hơn.

3.3.14. Phương pháp xử lý các sự cố bất lợi

Mọi sự cố bất lợi đều phải được dự đoán trước và cùng với nó là các phương án xử trí theo từng mức độ phản ứng. IRB\IEC thẩm định và chấp nhận các phương án này. Nhiều nghiên cứu đã mua bảo hiểm y tế cho đối tượng nghiên cứu và kí hợp đồng với cơ quan y tế địa phương để giải quyết những phản ứng phụ khi cần thiết.

3.3.15. Cách cung cấp thông tin cho đối tượng

Được quy định trong các thủ tục đạo đức và được Hội đồng đạo đức chấp thuận. Trong nghiên cứu tại cộng đồng, nếu dân trí ở đó thấp, việc giải thích kể cả bằng từ ngữ địa phương hay tiếng dân tộc ít người để đảm bảo họ hiểu đúng trước khi kí phiếu tình nguyện. Nếu lợi dụng mặt bằng dân trí thấp hay tình huống người bệnh không thể phản đối để triển khai nghiên cứu “dễ dàng hơn” là vi phạm nguyên tắc đạo đức.

3.3.16. Tập huấn cho nghiên cứu viên

Đây cũng là một trong những nội dung nhằm đảm bảo chất lượng TNLS. Nội dung và chương trình tập huấn cho nghiên cứu viên phải được nêu trong đề cương. Tuy nhiên, việc này cũng hay bị coi như một hoạt động thông thường, nghĩa là không có tài liệu tập huấn hay tập huấn sơ sài. Tất cả đều có thể dẫn đến những sai sót hoặc kết quả nghiên cứu không đồng nhất. Nhất là khi có nhiều đơn vị khác nhau cùng tham gia nghiên cứu ở các địa bàn khác nhau.

3.3.17. Các thủ tục đảm bảo đạo đức

Được ghi theo phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu (bao gồm phiếu cung cấp thông tin và đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu như trong Quyết định 799/QĐ-

BYT). Hiện nay các phiếu này trong các hồ sơ đăng kí thử lâm sàng trong và ngoài nước thường viết khá đầy đủ.

3.3.17. Chăm sóc y tế sau thử nghiệm

Các đối tượng tham gia nghiên cứu, kể cả người bỏ cuộc giữa chừng đều được chăm sóc và đảm bảo mọi quyền lợi đến một thời gian nhất định (như trong thỏa thuận trước nghiên cứu). Trong thực tế việc này thường hay bị coi nhẹ. Kết thúc nghiên cứu cũng kết thúc việc chăm sóc đối tượng. Cơ quan nghiên cứu có thể hợp đồng với cơ quan y tế địa phương để thực hiện nhiệm vụ này nếu y tế địa phương có đủ khả năng.

3.3.18. Kế hoạch triển khai, theo dõi, giám sát, thanh tra kiểm tra TNLS

Tất cả đều phải nêu trong đề cương nghiên cứu TNLS. Nhiều Nhà nghiên cứu đã quên không kết cấu trong ngân sách các khoản chi có các hoạt động khác ngoài cho nghiên cứu đã làm cản trở việc thực hiện các biện pháp đảm bảo chất lượng nghiên cứu.

Tóm lại, Để đảm bảo chất lượng nghiên cứu TNLS cần tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình chuẩn đã đề ra. Mọi sai sót trong quá trình tiên hành nghiên cứu thường hay gây ảnh hưởng nhiều hơn và khó sửa chữa, đặc biệt khi không tiến hành trong môi trường bệnh viện. Trong thời gian tới, ngày càng nhiều nghiên cứu TNLS tại Việt Nam, các bác sỹ cần tìm đọc thêm các tài liệu trong và ngoài nước cũng như các văn bản hướng dẫn thực hành tốt lâm sàng để khi nhận các hợp đồng nghiên cứu sẽ làm đúng và đảm bảo an toàn cho đối tượng.

Những nguyên tắc trong NCTNLS là rất chặt chẽ, đối với các nghiên cứu sản phẩm mới, phác đồ mới việc tuân thủ các quy định là bắt buộc và có tính pháp lý (kể cả các nghiên cứu TNLS giai đoạn 4 , tiến cứu). Các nghiên cứu hồi cứu cần được sự chấp nhận của bệnh viện khi tiếp cận hồ sơ bệnh án lưu trữ và đảm bảo tính riêng tư, bí mật danh tính.

Bài 9

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU SỨC KHỎE CỘNG ĐỒNG VÀ CHÍNH SÁCH Y TẾ

Mục tiêu:

1. Chọn được chủ đề nghiên cứu trong y tế cộng đồng thích hợp với đề tài luận văn tốt nghiệp đại học y.
2. Viết được dàn ý đề cương nghiên cứu có tính khả thi và đảm bảo yêu cầu đối với một báo cáo khoa học.

Nội dung:

Nghiên cứu sức khỏe cộng đồng trong đó có nghiên cứu chính sách, tổ chức, quản lý dịch vụ y tế, nghiên cứu các nguồn lực y tế ở tầm vi mô đến vĩ mô (hệ thống y tế từ địa phương đến trung ương) , các nghiên cứu về hoạt động y tế và cách ứng xử, lựa chọn, sử dụng dịch vụ y tế của các cộng đồng .v.v . Như vậy nghiên cứu sức khỏe cộng đồng có phạm vi nghiên cứu rất rộng cũng như với các tầm cỡ rất khác nhau.

1. Những lĩnh vực nghiên cứu

1.1. Những lĩnh vực nghiên cứu y tế cộng đồng

Tổ chức bộ máy, quản lý các dịch vụ y tế cộng đồng và chính sách y tế là ba lĩnh vực nghiên cứu vừa độc lập vừa đan xen với nhau.

Hiện nay hệ thống tổ chức y tế nước ta đang có nhiều thay đổi để phù hợp với những chuyển đổi chung trong quá trình cải cách bộ máy, cải cách hành chính ở các cấp. Nhiều vấn đề mới nảy sinh, nhiều quyết định, nhiều thông tư hướng dẫn, chỉ thị của Bộ trưởng đã ban hành nhằm hoàn thiện bộ máy tổ chức y tế các cấp. Quyết định 58/CP năm 1996 là một ví dụ. Quyết định này ra đời vào thời điểm (1994) mà các trạm y tế tuyến xã đang trên đà xuống cấp nghiêm trọng, cán bộ y tế xã không được trả lương đều đặn do ngân sách xã hết sức hạn chế, hợp tác xã nông nghiệp không còn cung cấp nguồn ngân sách chủ yếu cho trạm y tế xã nữa và cùng với nó là sự ra đời của y tế tư nhân, của thị trường thuốc tự do. Vấn đề đặt ra cho những người nghiên cứu là: chức năng nhiệm vụ của trạm y tế xã có đủ để đáp ứng với nhu cầu chăm sóc sức khỏe của cộng đồng hay không? Mối quan hệ giữa cơ sở y tế xã với hệ thống y tế tư nhân cần phải như thế nào để cung cấp đủ các dịch vụ chăm sóc sức khỏe và các dịch vụ này thoả mãn được (làm hài lòng) các cộng đồng khác nhau? Nhu cầu về nguồn lực của trạm y tế xã như thế nào để đảm đương được nhiệm vụ được giao? Nhiệm vụ của trung tâm y tế huyện trong chỉ đạo, hỗ trợ tuyến xã cần phải thay đổi như thế nào cho phù hợp?

Sau Quyết định 58/CP là hàng loạt các văn bản pháp lý khác lần lượt thay thế nhau như Nghị định 171 và 172 của Chính phủ vào những năm 2000 đến Nghị định 03 và 04/CP thay thế cho Nghị định 171 và 172. Nghị định 158/CP quy định về tổ chức bộ máy Bộ Y tế có hiệu lực đến tháng 9- 2012 và lại đang được sửa đổi. Tổ chức y tế thay đổi vừa tác động đến tổ chức bộ máy y tế, đặc biệt ở địa phương nhưng cũng là thay đổi tổ chức y tế toàn hệ thống.

Trong định hướng chiến lược phát triển sự nghiệp bảo vệ và chăm sóc sức khỏe nhân dân dù ở giai đoạn nào vẫn duy trì các mục tiêu chiến lược, trong đó có định hướng công bằng và hiệu quả. Thực hiện chính sách này bằng cách nào để đi đúng định hướng trên, nhằm đạt các mục tiêu chính sách. Cần có sự bố trí hệ thống tổ chức y tế sao cho vừa công bằng vừa hiệu quả và vừa đạt được các mục tiêu đề ra? Từng lĩnh vực chuyên ngành cần phải tổ chức ra sao, quá trình tổ chức thực hiện như thế nào để mục tiêu chuyên ngành đạt được? Làm thế nào để đánh giá được các chương trình y tế quốc gia? Các đặc trưng phân bổ nguồn lực y tế hiện nay có đảm bảo tính công bằng hay không? Công tác kế hoạch và quy hoạch hệ thống y tế tuyến tỉnh đang

diễn ra ra sao? Việc hỗ trợ từ tuyến trên đối với tuyến dưới như thế nào vừa để hỗ trợ tốt, vừa đảm bảo tính tự lực của tuyến dưới?

Về các chính sách, trong đó có chính sách Bảo hiểm y tế cũng có nhiều thăng trầm, khó khăn khi triển khai ở các địa phương, vậy vấn đề đó là gì? Làm thế nào để giảm bớt những vấn đề tồn tại? làm thế nào để phương thức thanh toán Bảo hiểm y tế vừa đảm bảo quyền lợi của người bệnh, vừa đảm bảo không bị lạm dụng hay tránh được nguy cơ vỡ quỹ?

Việc đưa bác sỹ về làm việc tại các trạm y tế xã cũng như Quyết định 1816/2008/QĐ-BYT thể hiện một giải pháp nhằm nâng cao năng lực của y tế cơ sở, các bệnh viện địa phương và đảm bảo công bằng trong cung cấp dịch vụ y tế. Vẫn còn có nhiều câu hỏi đặt ra cho quyết định đúng đắn này như: liệu đưa bác sỹ về tuyến xã có lãng phí nguồn lực không? Các điều kiện để phát huy tác dụng của bác sỹ ở xã là gì? Bác sỹ về xã thì nhiệm vụ của trạm y tế xã có cần thay đổi không? Mọi quan hệ chỉ đạo chuyên môn của bệnh viện huyện với tuyến xã phải thay đổi ra sao? Chế độ đãi ngộ đối với các bác sỹ về xã ra sao để tăng tính hấp dẫn và đảm bảo tính duy trì của quyết định này? Việc đưa các bác sỹ ở tuyến trên hỗ trợ cho tuyến dưới ngoài việc nâng cao năng lực bệnh viện tuyến dưới có nảy sinh những vấn đề gì? Tính hiệu quả và khả năng duy trì ra sao? có giải quyết được tình trạng quá tải ở các bệnh viện tuyến trên hay không? Làm thế nào để các nguồn lực như nhân lực và cơ sở vật chất cân đối với nhau? .v.v. những câu hỏi như thế khó có thể phân biệt đâu là nghiên cứu quản lý y tế, đâu là nghiên cứu chính sách y tế.

Gần đây nhất là quyết định tăng viện phí của liên Bộ Tài chính - Y tế đang tạo ra các phản ứng rất khác nhau trong xã hội, các bệnh viện, Bảo hiểm xã hội và người bệnh. Liệu tăng viện phí có làm tăng chất lượng dịch vụ và cải thiện thái độ của thầy thuốc với người bệnh hay không? Ai được hưởng lợi từ việc tăng viện phí? ai (gồm cả người bệnh, các cán bộ y tế và cơ quan Bảo hiểm y tế) chịu ảnh hưởng nhiều nhất từ tăng viện phí? .v.v.

Một chính sách đưa ra mà người dân không được lợi sẽ là chính sách không hợp lý, thậm chí là sai lầm và mang lại hệ lụy xã hội rất lớn. Ngược lại chính sách đúng sẽ có tác dụng mang lại lợi ích cho cộng đồng nhiều nhất và ít ảnh hưởng đến tài chính của hệ thống bệnh viện cũng như của cơ quan Bảo hiểm y tế.

Với các ví dụ trên cho thấy mỗi một thay đổi, mỗi một thông tư chỉ thị được Chính phủ, Bộ Y tế đưa ra đều đòi hỏi nhà quản lý phải suy xét về tính khả thi, tính đúng đắn và làm thế nào để tạo được bước chuyển đổi tiến bộ trong hệ thống y tế công cộng. Những thay đổi này cũng cần được đánh giá không chỉ để biết hiệu quả của nó mang

lại mà cần tìm ra các yếu tố tăng cường, thúc đẩy hay hạn chế sự thành công, hiệu lực hiệu quả, tính công bằng, tính bền vững.

Trong quản lý y tế vẫn còn nhiều lĩnh vực cần được nghiên cứu không phải chỉ để biết việc lập kế hoạch, theo dõi giám sát và đánh giá các dịch vụ y tế được diễn ra như thế nào, kiến thức về quản lý của cán bộ y tế còn gì khiếm khuyết, mà còn xem xét các yếu tố liên quan giữa kiến thức và thực hành quản lý, tìm ra nhu cầu đào tạo về quản lý y tế sao cho sử dụng hợp lý nhất các nguồn lực y tế.

Có thể nói, vẫn còn rất nhiều lĩnh vực chưa được nghiên cứu, đó là chưa nói đến tính linh hoạt trong quản lý, sự không đồng nhất về không gian và thời gian đối với các qui chế quản lý, đòi hỏi sự thích ứng liên tục, làm cho các đề tài quản lý rất đa dạng, phong phú và luôn luôn có các yếu tố mới, chủ đề mới.

1.2. Gợi ý một số chủ đề nghiên cứu

- Về lĩnh vực chính sách y tế có thể nghiên cứu một số chủ đề sau:

- + Tính công bằng trong cung cấp tài chính y tế ở một địa phương.
- + Tính công bằng trong tiếp cận của các nhóm nghèo với một số dịch vụ y tế cơ bản hoặc dịch vụ khám chữa bệnh chất lượng cao.
- + Tình hình và giải pháp hỗ trợ nhóm cận nghèo trong khám chữa bệnh.
- + Nghiên cứu sự bất bình đẳng về sức khoẻ đối với một số vùng dân cư, các nhóm đối tượng khác nhau.
- + Đánh giá tác động của tăng viện phí đến các bên có liên quan: người sử dụng dịch vụ y tế, người cung cấp dịch vụ, cơ quan Bảo hiểm y tế và người ra chính sách.
- + Nghiên cứu khả năng chi trả của các quần thể dân cư với một số dịch vụ y tế.
- + Nghiên cứu khả năng bao cấp chéo và tính bền vững của các cơ chế trả trước (Bảo hiểm y tế).
- + Mối quan hệ công bằng- hiệu quả và sự hài lòng của cộng đồng trong một số dịch vụ y tế, hoặc tại một địa phương.
- + Vấn đề giới trong tiếp cận và sử dụng một loại dịch vụ y tế cụ thể hoặc theo tuyến, theo vùng địa lý dân cư.
- + Vấn đề sức khoẻ người nghèo ở đô thị.
- + Vấn đề sức khoẻ và chăm sóc sức khoẻ người cao tuổi ở vùng nông thôn.
- + Phân tích các bên có liên quan trong việc xác định ưu tiên và đặt chương trình chăm sóc sức khoẻ ưu tiên ở một địa phương.
- + Năng lực của các cán bộ y tế ở một số lĩnh vực chuyên môn.

- + Mức độ hài lòng của xã hội với các chính sách y tế mới.
- Về tổ chức quản lý y tế:
 - + Nghiên cứu thực trạng, năng lực lập kế hoạch y tế tuyến xã.
 - + Nghiên cứu khả năng về tổ chức giám sát ở tuyến cơ sở.
 - + Nâng cao kỹ năng quản lý thông tin và sử dụng thông tin cho quản lý.
 - + Đánh giá tình hình quản lý các chương trình y tế quốc gia tại một địa phương.
 - + Đánh giá tình hình quản lý bảo hiểm y tế.
 - + Nghiên cứu những yếu tố làm lãng phí nguồn lực cho các chương trình y tế ở phạm vi một xã.
 - + Quản lý vốn quay vòng thuốc ở tuyến xã.
 - + Lạm dụng thuốc và các giải pháp hạn chế tình trạng lạm dụng thuốc.

Nhìn chung các đề tài có chủ đề hướng về mô tả, phân tích, nghiên cứu thực trạng các nguồn lực sẵn có, các quá trình thực hiện và các văn bản pháp chính sách cũng như hướng dẫn thực thi chính sách y tế.

2. Yêu cầu đối với một đề tài nghiên cứu

Thực chất đây là một số tiêu chí cơ bản đối với một đề tài tốt nghiệp trong lĩnh vực y tế cộng đồng, chính sách và quản lý y tế.

Đối với một đề tài khoa học do nội dung và mục tiêu giới hạn ở các phạm vi khác nhau, nhìn chung cần biết cách chuẩn bị đề cương, tiến hành thu thập số liệu nghiên cứu, xử lý số liệu, viết báo cáo và trình bày báo cáo khoa học với tầm cỡ không lớn, nhiều khi chỉ tiến hành trong phạm vi một vài xã hoặc điều tra 300 - 500 hộ gia đình. Đề tài tốt nghiệp có thể là: mô tả thực trạng, đến phân tích vấn đề tồn tại và không thể là thử nghiệm can thiệp (do không đủ thời gian và các điều kiện). Tùy nguồn kinh phí, quỹ thời gian cho phép và các kỹ thuật có thể sử dụng được trong nghiên cứu mà đề tài được xây dựng phù hợp.

3. Chuẩn bị nghiên cứu

Muốn chọn được đề tài nghiên cứu hợp lý, khả thi, trước hết cần dựa vào các bằng chứng cho thấy nghiên cứu này là cần thiết, thực tiễn, cấp bách và đã có các cơ sở về phương pháp luận cần thiết. Giáo viên hướng dẫn sẽ giúp sinh viên chọn đề tài một cách hợp lý và vừa tầm. Một số đề tài tốt nghiệp là một phần của luận văn cao học, chuyên khoa cấp 2, luận án mà sinh viên tham gia thu thập số liệu hoặc phân tích số liệu.

Tham khảo tài liệu càng nhiều thì việc chọn đề tài càng dễ dàng và bước vào nghiên cứu một cách vững vàng, tự tin. Cũng không ít các đề tài nghiên cứu xuất phát từ nhu cầu thay đổi quy trình quản lý, hợp lý hoá các khâu trong quản lý. Việc đọc tài liệu giúp ta tìm được các cách giải quyết vấn đề cho những trường hợp tương tự của các tác giả khác.

3.1. Tham khảo tài liệu

Có ba loại tài liệu tham khảo cho các đề tài nghiên cứu y tế công cộng cũng như chính sách y tế:

- Các văn bản pháp quy, nghị quyết của Đảng, Chính phủ.
- Các báo cáo tổng kết, đánh giá tình hình y tế hoặc thực hiện các chương trình y tế ở tầm quốc gia hoặc địa phương, hoặc báo cáo tình hình y tế thế giới.
- Các công trình nghiên cứu khoa học, các tài liệu giáo khoa, các sách tham khảo, sách chuyên đề.

Nếu có các bài báo trích dẫn lại, nên tìm đọc các nguồn tài liệu gốc vì đối với báo chí, tác giả bài báo có thể chỉ mang bút danh, bí danh, không thể xác định đúng họ là ai, có phải là nhà khoa học hay không? Nếu không phải là nhà khoa học đúng chuyên ngành thì không thể coi là tài liệu khoa học để trích dẫn trong tài liệu tham khảo được. Trong khi liệt kê tài liệu tham khảo các bài viết từ các tờ báo phổ thông, kể cả Báo Nhân Dân cũng không được đưa vào danh sách tài liệu tham khảo.

Về các văn bản pháp quy:

Hiện nay đã có rất nhiều các văn bản pháp quy. Tìm văn bản này ở các phòng hành chính tổng hợp của cơ quan sở y tế và các phòng có liên quan. Nếu có điều kiện, nên tìm ở công báo, ở đây còn có thể thấy các văn bản rất quan trọng liên quan tới đời sống kinh tế, xã hội của đất nước, của các lĩnh vực có liên quan tới y tế và sức khoẻ.

Các văn bản pháp quy mang tính chính sách có thể là của Quốc hội, Chính phủ, Bộ Y Tế, UBND tỉnh, các văn bản cấp huyện, Sở Y tế, Hội đồng nhân dân cấp huyện,... không phải là chính sách và thường là chỉ đạo triển khai chính sách. Các văn bản pháp quy có hiệu lực hạn chế theo lãnh thổ, theo thời hạn, theo lĩnh vực chuyên ngành. Một số văn bản này có thể phủ định văn bản khác, vì vậy cần phải nghiên cứu kỹ tất cả các điều, các qui định trong văn bản đó.

Nhiều nghiên cứu viên có thể chưa học qua các chương trình về hành chính, cần tham khảo ý kiến các chuyên gia, những người hiểu biết hơn về hành chính một khi

thấy có những điều chưa rõ hoặc khi muốn bình luận, phê phán một văn bản, bởi nhiều khi đó là pháp lệnh, buộc phải tuân theo.

Các báo cáo tổng kết tình hình y tế:

Cần chú ý nhất tới độ tin cậy của các số liệu trích dẫn trong báo cáo. Những báo cáo của y tế tuyến huyện, nhất là sở y tế của một tỉnh được chuẩn bị kỹ càng hơn nên ít sai sót hơn. Tuy nhiên, số liệu nhiều khi chưa chính xác, mâu thuẫn với nhau hoặc mâu thuẫn giữa các thời điểm khác nhau (năm nay so với năm trước). Việc giải thích kết quả cũng như các nhận định trong các báo cáo cũng có chất lượng khác nhau, tùy thuộc vào trình độ của người viết báo cáo (thông thường có hạn chế ở các mức độ khác nhau).

Số liệu ngay trong Niên giám thống kê y tế tỉnh hay của Bộ Y Tế cũng có độ tin cậy nhất định (cho dù được xuất bản chính thức) do các hạn chế của hệ thống báo cáo gửi lên từ các địa phương. Lấy ví dụ, chỉ một con số rất quan trọng đó là tổng chi tiêu y tế công cộng hàng năm, số liệu của Bộ Y Tế và của Bộ Tài Chính đưa ra đã ít khi thống nhất. Rất cẩn thận khi sử dụng số liệu thống kê để đánh giá gánh nặng bệnh tật vì mọi số liệu đều được thu thập chỉ ở bệnh viện. Như vậy các bệnh nhân đến y tế tư, đến y tế xã, đến hiệu thuốc mua về tự chữa không có trong báo cáo bệnh viện. Sự thiên lệch số liệu ở bệnh viện do chọn lọc một số bệnh người ốm buộc phải đến bệnh viện để chữa với một số bệnh khác người dân lại không đến.

Các số liệu điều tra y tế, điều tra nhân khẩu và sức khỏe, các điều tra đa mục tiêu... được Bộ Y Tế hoặc Tổng cục thống kê tiến hành là nguồn thông tin tốt, song cũng vẫn có các hạn chế của nó: về cỡ mẫu không đủ lớn, có thể chưa đại diện đến tuyến mà mình nghiên cứu hoặc hạn chế trong thiết kế (vì số liệu không mấy khi đáp ứng đủ yêu cầu) của nghiên cứu sinh). Sinh viên ít khi có thể tiếp cận với các thông tin gốc để phân tích.

Việc trích dẫn những nhận định trong báo cáo của tuyến xã yêu cầu phải hết sức khách quan và cẩn thận cho dù đây là nguồn số liệu khá phù hợp với đề tài tốt nghiệp đại học. Vì khả năng viết báo cáo, sử dụng số liệu y tế rất hạn chế. Hơn nữa, về dịch tễ học, nếu số dân số thấp (thường một xã 5000-10000 dân) việc tính tỷ lệ theo ‰ là rất không chắc chắn, nhất là chỉ có 20-40% số người bệnh đến khám chữa bệnh ở trạm y tế xã. Hơn nữa, khả năng viết phân tích ở tuyến xã chưa được tăng cường, vì vậy một số nhận định của họ chưa chắc đã phù hợp. Nghiên cứu sinh phải tự nghiên cứu cứu các báo cáo, chất lọc lấy những gì đảm bảo tính khoa học, phù hợp để tham khảo, nhất là khi trích dẫn số liệu thống kê hàng năm ở tuyến xã.

Các công trình nghiên cứu khoa học, tài liệu giáo khoa, sách tham khảo, sách chuyên đề:

Đây là nguồn tài liệu tham khảo quan trọng nhất đối với đề tài nghiên cứu khoa học cũng như luận văn, luận án. Các bài báo, công trình nghiên cứu đăng trên các tạp chí trong nước và nước ngoài có giá trị khoa học cao. Từ đây nghiên cứu viên có thể học tập được kinh nghiệm nghiên cứu của những tác giả khác, từ cách chọn đề tài, đặt vấn đề nghiên cứu, nhất là phương pháp nghiên cứu, cách trình bày số liệu, cách bình luận và nêu kết luận. Cho dù bài báo ngắn hơn luận án rất nhiều, nhưng đó chính là từng phần trong tập hợp các vấn đề của một đề tài nghiên cứu.

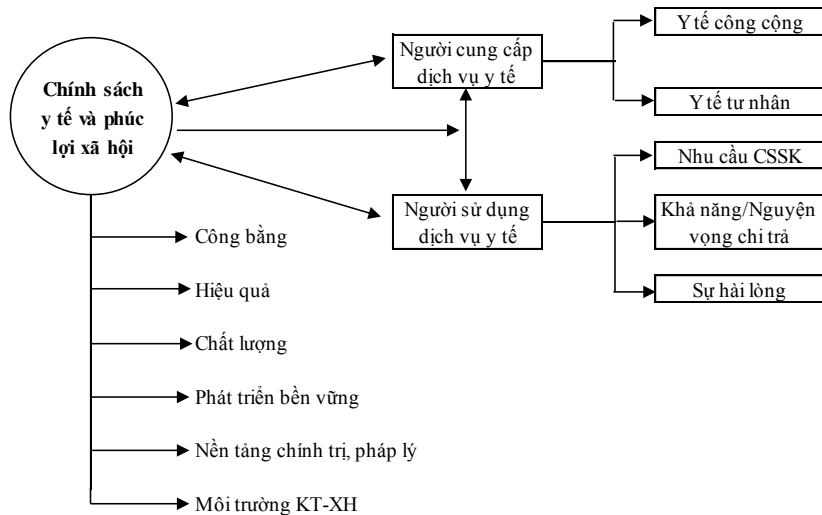
Mỗi loại tạp chí, nhất là tạp chí nước ngoài có quy cách viết khác nhau, không thể coi đó là chuẩn mực. Thêm vào đó, để viết phân tổng quan, nhiều số liệu nghiên cứu cũng được tập hợp để hệ thống lại nhằm mô tả hoặc phân tích một chủ đề nào đó. Hiện nay việc tìm tài liệu qua Medline, trên các trang WEB truy cập từ internet đã rất phổ biến, không thể liệt kê hết được các tài liệu nước ngoài qua mạng. Số tạp chí trong nước không nhiều, trong đó có các tạp chí Y học thực hành, Y học Việt Nam, Nghiên cứu Y học, Vệ sinh phòng dịch, Chính sách y tế,...

Nghiên cứu viên cũng có thể qua thư viện của Khoa Y tế công cộng, Trường Đại học y tế công cộng, các trường Đại học khác và các viện nghiên cứu để đọc các công trình khoa học, nhất là luận văn của các tác giả trước đã tiến hành. Điều này rất quan trọng, bởi lẽ nếu không đọc kỹ sẽ có thể lặp lại một số đề tài mà người khác đã làm. Cho dù Hội đồng thông qua đề cương có thể góp ý để tránh trùng lặp, song trước hết phải phòng việc trùng lặp đó để đỡ lãng phí thời gian.

Sách tham khảo, sách giáo khoa, sách chuyên đề cũng là nguồn tài liệu tham khảo tốt. Sách chuyên đề thường cho ta các định hướng khá cập nhật về đề tài nghiên cứu, sách giáo khoa cung cấp các kiến thức tối thiểu, không được sai nhưng ít có tính thời sự.

3.2. Xây dựng khung logic cho các nghiên cứu quản lý và chính sách y tế:

Khung logic có thể tập hợp trong sơ đồ cơ bản sau:



Từ sơ đồ (có thể gọi là cây vấn đề hoặc cây căn nguyên) cơ bản trên có thể thấy có ba nhóm các yếu tố tác động qua lại lẫn nhau, qui định lẫn nhau. Một trong ba yếu tố thay đổi sẽ làm thay đổi tới các yếu tố khác cũng như tới mối quan hệ qua lại của hai yếu tố kia.

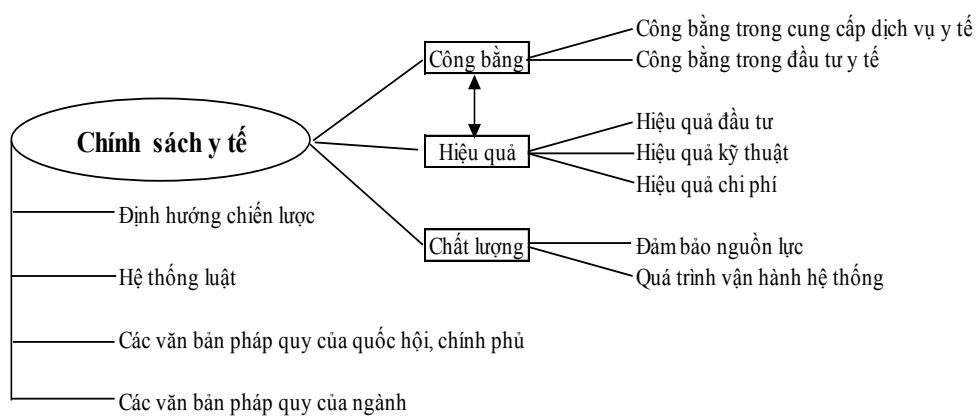
Ví dụ, bước vào thời kỳ xoá bao cấp, chính sách y tế và môi trường kinh tế - xã hội thay đổi đã làm cho mối quan hệ giữa bên cung cấp dịch vụ y tế và bên sử dụng dịch vụ y tế cũng thay đổi. Từ chỗ nền y tế dựa vào hệ thống y tế công bao cấp: cung cấp gì thì người dân được hưởng lợi từ dịch vụ đó, nói cách khác, người cung cấp dịch vụ y tế quyết định các hoạt động chăm sóc sức khoẻ. Khi chuyển sang cơ chế thị trường, xuất hiện và phát triển hệ thống y tế tư nhân, người dân có quyền lựa chọn dịch vụ y tế mà họ cần, lúc này yếu tố quyết định các hoạt động chăm sóc sức khoẻ lại là người sử dụng. Việc chuyển hướng, thích ứng với tình hình mới, môi trường mới của ngành y tế trong những năm cuối thập kỷ 80, đến thập kỷ 90 một cách chậm chạp dẫn tới suy giảm sức mạnh của hệ thống y tế công vốn chiếm ưu thế gần như tuyệt đối trước đó. Như chúng ta đều biết, sau năm 1993 tình hình y tế dần tốt lên do những chuyển đổi trong quản lý y tế ở địa phương và chính sách y tế từ trung ương đã dần phù hợp với tình hình mới. Đến nay vẫn tồn tại rất nhiều vấn đề trong quản lý y tế ở các cấp, các lĩnh vực, từng vùng địa lý kinh tế ...

Tóm lại, dựa vào cây căn nguyên (nếu là nghiên cứu phân tích) hoặc cây vấn đề (nếu là nghiên cứu mô tả) chung trên đây có thể phát triển các giả thiết cho nghiên cứu. Các giả thiết đó một lần nữa lại được thể hiện bằng các cây căn nguyên tiếp theo.

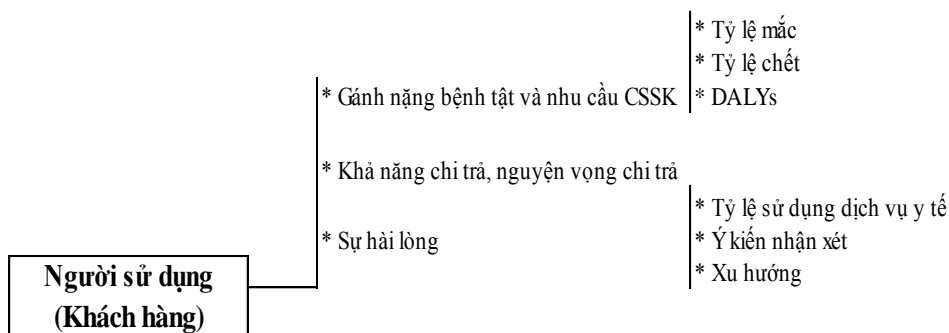
Trong đó có các mối quan hệ ngay trong từng nhóm trong 3 yếu tố trên cũng như giữa ba nhóm yếu tố. Ở đây chúng ta sẽ thấy giữa chính sách và quản lý y tế có mối quan hệ chặt chẽ và trở thành "hệ thống y tế". Nghiên cứu y tế cần có cách nhìn hệ thống mà một trong những cách thể hiện hệ thống đó là thiết lập cây vấn đề trước khi nghiên cứu.

Sau đây xin giới thiệu các thành phần cơ bản của từng nhóm các yếu tố trong cây vấn đề cơ bản trên.

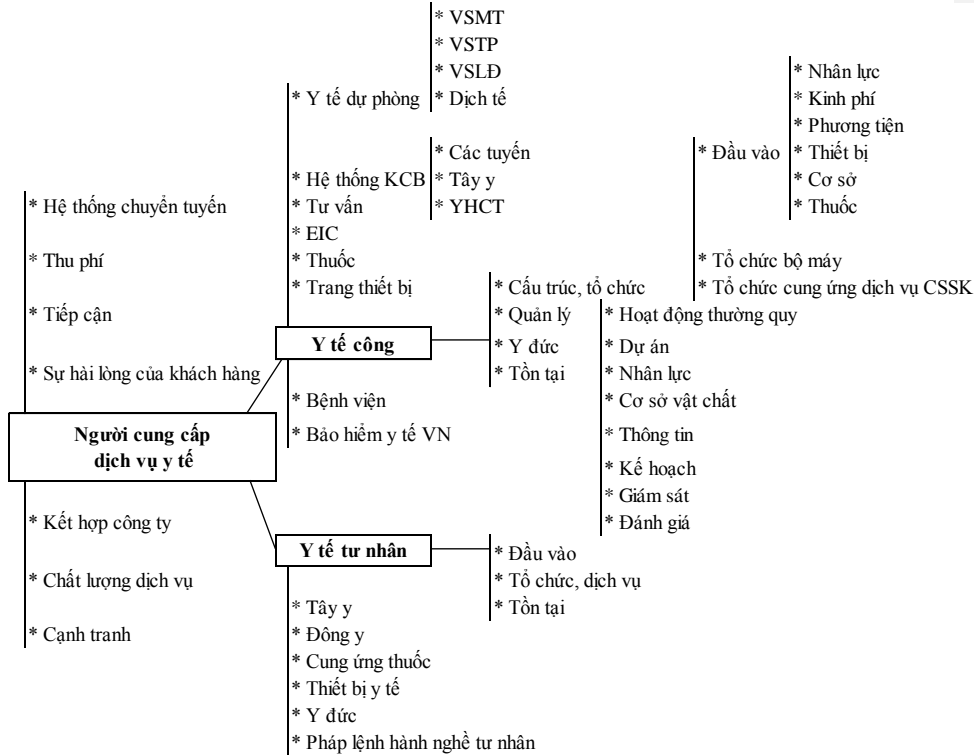
*** Chính sách y tế**



*** Người sử dụng dịch vụ y tế**



*** Cung cấp dịch vụ y tế**



Trên đây là một số ví dụ về cây vấn đề. Các sơ đồ trên cần được phát triển tiếp tục để phù hợp với mục tiêu và phạm vi nghiên cứu. Nên nhớ, cây vấn đề có thể viết dưới dạng “xương cá” hay sơ đồ nhiều tầng “nhưng tại sao”.

Trong bản đề cương nghiên cứu khung logic (xem chi tiết bài 2) nên trình bày dưới dạng bảng theo logic sau:

Mục tiêu nghiên cứu → Nội dung nghiên cứu → câu hỏi nghiên cứu → các chỉ số trả lời cho các câu hỏi nghiên cứu → nguồn số liệu và phương pháp nghiên cứu.

Kết quả dự kiến cho nghiên cứu cần viết rõ ngay trong khung logic.

Ví dụ về khung logic trong bảng tổng hợp các nội dung nghiên cứu của đề cương nghiên cứu "Nhu cầu chăm sóc sức khỏe người cao tuổi và biện pháp cải thiện chất lượng dịch vụ chăm sóc sức khỏe người cao tuổi ở tuyến xã".

4. Hướng dẫn viết luận văn tốt nghiệp cho đề tài thuộc lĩnh vực y tế cộng đồng và chính sách y tế

Luận văn (hoặc đề tài khoa học) được cấu trúc bằng bốn chương chính và các phần mục không thành các chương. Tiêu đề luận văn nên giữ nguyên đến khi bảo vệ ở bộ môn. Việc đổi tên đề tài sau khi đã viết luận văn hay báo cáo khoa học cho phù hợp với nội dung và nhất là kết quả nghiên cứu sau khi đã viết bản thảo là có thể được phép, song vẫn phải hạn chế để không khác xa so với tên đăng ký trong đề cương. Sau đây là một số gợi ý nhằm giúp nghiên cứu viên tránh sai sót khi viết luận văn hay viết báo cáo đề tài khoa học và trình bày một cách dễ hiểu trước khi đưa ra trình bày tại Bộ môn và cấp trường.

4.1. Mở đầu

Những gợi ý viết phần mở đầu cho bản đề cương có thể áp dụng được khi viết luận văn. Khi đã hoàn thành khâu thu thập số liệu, viết bản nháp đầu tiên có thể nhận thấy một số điểm nêu ra trong mục mở đầu ở đề cương chưa phù hợp, cần phải viết lại cho phù hợp. Trong đó có việc khu trú phạm vi nghiên cứu lại cho ăn nhập với kết quả và kết luận. Một số giáo viên còn khuyên rằng: nên viết phần mở đầu sau cùng, điều này cho thấy tầm quan trọng của phần mở đầu, phải viết thật rõ, thật thuyết phục và thật sáng sủa ngay từ đây để chiếm được cảm tình của người đọc.

4.2. Chương 1: Tổng quan tài liệu

Giống những hướng dẫn viết phần mở đầu. Tổng quan tài liệu cần viết kỹ hơn so với đề cương nghiên cứu. Không nên viết quá dài trên 20 trang đối với luận văn thạc sỹ và đề tài tốt nghiệp đại học chỉ nên 15 trang (khoảng 1/5 luận văn) nếu dài quá sẽ làm luận văn không cân đối. Một số nghiên cứu viên không biết chắt lọc các ý chính từ các tài liệu tham khảo đã viết quá dài.

Một số lỗi không được phép đó là trích dẫn tài liệu không chính xác. Điều này dễ gây mất thiện cảm cho người đọc, nhất là trong bản nhận xét nếu có nhận xét là tài liệu tham khảo còn ít, không cập nhật, tài liệu trích dẫn thiếu hoặc trích dẫn sai, không có trong danh mục tài liệu tham khảo,... làm cho giá trị khoa học bị giảm thấp. Trong tổng quan tài liệu không được đưa số liệu nghiên cứu sẽ được trình bày trong kết quả nghiên cứu.

Nên tránh: không để lặp lại toàn bộ từng phần giống như những gì đã viết trong phần tổng quan. Nên nhớ rằng viết phần bàn luận khó hơn so với việc viết phần tổng quan. Vì vậy, hãy ưu tiên cho phần bàn luận nếu phải lặp lại những gì viết ở phần tổng quan.

Chú ý, khi viết tổng quan phải thể hiện được rằng mình đã nghiên cứu tài liệu có liên quan một cách khá đầy đủ và khẳng định một lần nữa ***nghiên cứu này là cần thiết cũng như mục tiêu nghiên cứu đã đưa ra là phù hợp.***

4.3. Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Viết như trong đề cương nghiên cứu, có thể có một chút điều chỉnh làm cho đối tượng nghiên cứu, phương pháp nghiên cứu được nêu đầy đủ như mục tiêu nghiên cứu cho đề tài cụ thể.

4.4. Chương 3: Kết quả nghiên cứu

Trình bày như hướng dẫn ở các bài đã học.

4.5. Chương 4: Bàn luận

Bàn luận kết quả thường viết không tốt dưới dạng liệt kê một số kết quả chính, chuyển từ dạng các bảng số sang dạng văn viết, đôi khi là kể lể không có nhập đề không có bình luận, lý giải mà chỉ cấu trúc từ các câu: "bằng", "cao hơn", "thấp hơn", "giống với kết quả của,...", "khác với kết quả của,...". Có lẽ cách bàn luận như thế là chưa đủ.

Khi viết chương bàn luận những đề tài thuộc chuyên ngành YTCC cần chú ý đến tính hệ thống. Trong đó bàn luận từ hậu quả đến nguyên nhân, từ kết quả hoạt động y tế đến nguồn lực và cách tổ chức thực hiện (hệ thống : đầu vào – hoạt động – đầu ra) , từ những kết quả thu được ở nhóm những người sử dụng dịch vụ hay hưởng lợi từ chính sách đến người cung cấp dịch vụ : nhân viên y tế, cơ sở y tế và người quản lý, người ra chính sách y tế (hệ thống : người sử dụng – người cung cấp dịch vụ - người ra chính sách).

Bàn luận của nghiên cứu mô tả : là việc kết nối các nhóm kết quả với nhau để giải thích và đi đến nhận xét hay nêu xu hướng , mô tả đặc điểm theo thời gian và địa điểm, theo các nhóm đối tượng .

Bàn luận trong nghiên cứu phân tích: thường sau các bàn luận các số liệu mô tả như trên, sau khi đã so sánh, có sử dụng thống kê, đo lường sự khác biệt và các mối tương quan bằng các chỉ số (RR; PrR, OR . . . các test kiểm định sự khác nhau giữa hai số trung bình, tỷ lệ hay các hệ số tương quan, phương trình hồi quy) để đưa ra giả thuyết hoặc/và khẳng định mối quan hệ nguyên nhân – hậu quả hay kết quả.

Bàn luận trong nghiên cứu can thiệp: thông thường đã có nghiên cứu can thiệp thì bàn luận trước hết vẫn về các kết quả mô tả, hoặc phân tích mối quan hệ nhân – quả, sau đó đến đo lường hiệu quả can thiệp trước và sau (HQCT t-s) hay hiệu quả can thiệp khi có nhóm chứng (HQCT) cũng như các chỉ số đánh giá khác. Chú ý, nghiên cứu sức khỏe cộng đồng thường có rất nhiều yếu tố nhiễu mà ta không đo lường hết được, vì vậy những nhận xét không nên dùng nhiều câu từ khẳng định. Ví dụ, *nhóm sử dụng nước sạch mắc bệnh tiêu chảy chỉ bằng 1/10 nhóm sử dụng nước không sạch*

(2% so với 20%, $p < 0,05$) mà chỉ nên viết: trong phạm vi nghiên cứu này, nhóm sử dụng nước sạch có xu hướng bị bệnh tiêu chảy ít hơn nhóm sử dụng nước không sạch một cách rõ rệt (2% so với 20%, $p < 0,05$), những nguyên nhân khác dẫn đến tiêu chảy nhiều hơn ở nhóm không sử dụng nước sạch như tập quán vệ sinh ăn uống, vệ sinh cá nhân, tình hình sử dụng hố xí hợp vệ sinh ... cần được tính đến và nghiên cứu sâu hơn.

4.6. Viết kết luận và kiến nghị

Kết luận là những nhận định, những nhận xét hoặc khẳng định về một mục tiêu đề ra, trong đó có các số liệu thuyết phục nhất được đưa ra làm bằng chứng. Không ít nghiên cứu viên lấy các chủ đề cùng một số số liệu chính làm kết luận. Ví dụ, trong một nghiên cứu có mục tiêu là mô tả tình hình bệnh tiêu chảy ở trẻ em, nghiên cứu viên đưa ra kết luận:

1, Tình hình tiêu chảy ở trẻ em:

- 6,5% trẻ em mắc tiêu chảy trong vòng một tháng.
- Trẻ em gái bị tiêu chảy 5%, trẻ trai bị tiêu chảy 4% ($P < 0,05$).
- Trẻ em của các hộ nghèo bị tiêu chảy 5,5% và trẻ em ở các hộ không nghèo là 4,5% ($P < 0,05$).
- Hộ không có nước sạch nguy cơ bị tiêu chảy cao hơn ($PrR = 2,5$).

Với số liệu trên có thể viết lại kết luận là:

2, Tại địa phương nghiên cứu trẻ em rất hay bị tiêu chảy (5% số trẻ mắc trong một tháng), trong đó trẻ gái bị tiêu chảy nhiều hơn trẻ trai (5% so với 4%, $p < 0,05$) và trẻ con của hộ nghèo bị bệnh nhiều hơn trẻ con hộ không nghèo (5,5% so với 4,5%, $p < 0,05$), thiếu nước sạch là một trong những yếu tố nguy cơ đáng lưu ý ($PrR = 2,5$, $ARP = 60\%$).

Thông thường có bao nhiêu mục tiêu thì có bấy nhiêu kết luận tương ứng.

Về kiến nghị: kiến nghị là những lời khuyên cáo, lời khuyên của tác giả sau khi tiến hành nghiên cứu, xuất phát từ các kết quả chính và nhất là phải bám sát các phát hiện ở phần kết luận.

Không cứ có một kết luận là có một khuyến nghị tương ứng. Khuyến nghị không xuất phát từ kết quả mà từ sách vở, hoặc xa rời kết quả nghiên cứu là không thể chấp nhận được. Ví dụ, với kết luận ở trên, có thể đưa ra khuyến nghị:

- Chương trình CDD cần dự trù đủ số gói ORS với cơ số 2 gói cho một trường hợp ốm. Số dân ở đây là ..., số trẻ ốm ước tính 1 năm là... đợt tiêu chảy, vậy phải có ít nhất...gói/năm.

- Trong chương trình CDD cần chú ý nhiều hơn tới nhóm trẻ gái và nhất là con

của các hộ nghèo.

- Cần giải quyết sớm vấn đề nước sạch, đặc biệt ưu tiên hỗ trợ các hộ nghèo.

4.8. Chuẩn bị báo cáo

Lưu ý là: không phải “*viết thế nào thì nói thế vậy*”, muốn báo cáo thành công phải biết người nghe là ai, họ mong muốn lắng nghe gì từ bản báo cáo này là linh hồn chứ không phải nhìn các con số (vì hội đồng đã đọc báo cáo khá kỹ trước đó), vì vậy ý nghĩa của các số liệu mới là quan tâm hàng đầu, tránh tối đa việc đọc lại cho Hội đồng các con số mà họ đang nhìn thấy trên powerpoint.

Để trình bày báo cáo trong vòng 20 phút cần phải chuẩn bị rất kỹ lưỡng, không được thừa không được thiếu và tránh tối đa sai sót, nhầm lẫn.

Điều đầu tiên là phải thuộc và nhuần nhuyễn các ý tưởng của bản luận án. Chỉ có thế mới giữ được bình tĩnh, tự tin khi bảo vệ.

Luận văn phải được thu gọn trong khuôn khổ của những slides để chiếu, hoặc dùng chương trình Powerpoint qua Projector. Không nên dùng chữ nhỏ, không được chụp nguyên từ báo cáo. Chữ ít nhưng chứa đựng thông tin chính và các nét chấm phá, dàn ý để dựa vào đó mà phát triển thêm (có giới hạn) khi trình bày để khỏi quên, khỏi sót.

Đọc toàn bộ những gì trong giấy trong hoặc chiếu trên Powerpoint là không cần thiết và càng hạn chế càng tốt (nếu thấy chưa thật yên tâm vẫn phải đọc, nếu không sẽ đi lan man, nói sai với những gì đã viết).

Cần tận dụng tối đa các sơ đồ, đồ thị. Chỉ đưa một vài số liệu chính dưới dạng bảng số liệu (vì Hội đồng đã đọc kỹ báo cáo toàn văn rồi). Màu sắc, cách trình bày, cách thể hiện các mối quan hệ của số liệu sẽ được thể hiện tốt hơn nếu dùng Powerpoint. Một cách chuẩn bị trình bày tốt nhất vẫn là tập báo cáo thử nhiều lần một mình hoặc có người khác cùng nghe.

Sau cùng, các nghiên cứu viên thường phải trả lời các câu hỏi của hội đồng. Chú ý, việc trả lời vừa phải chính xác vừa phải thể hiện sự cầu thị, khiêm tốn. Những gì chưa thật hiểu hoặc ngay trong hội đồng vẫn chưa thống nhất thì hãy khéo léo "xin được đọc thêm để trả lời sau". Những lỗi mà hội đồng phát hiện được nêu ra trong khi báo cáo cũng cần tìm câu trả lời cho phù hợp, hoặc phải giải thích ngắn gọn để các thầy cô đỡ hiểu nhầm hoặc xin được các thầy góp ý thêm để sửa chữa.

Tóm lại, nghiên cứu khoa học trong lĩnh vực y tế cộng đồng và chính sách y tế là một việc hoàn toàn không dễ, song cũng không khó đến mức không thể làm được. Bên cạnh các bạn còn có các đồng nghiệp, các giáo viên hướng dẫn. Bài này chỉ đưa ra các yêu cầu tối thiểu và một số kinh nghiệm từ người đi trước. Mỗi thời kỳ, Bộ Khoa

học và Công nghệ hướng dẫn các nhiệm vụ khoa học (đề tài khoa học) và Bộ Giáo dục và Đào tạo hướng dẫn làm luận văn, luận án, nghiên cứu viên cần tuân thủ các văn bản hướng dẫn đó.

Bài 10

NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRONG LĨNH VỰC Y HỌC DỰ PHÒNG

Mục tiêu

Sau khi học xong bài này học viên có khả năng:

1. Mô tả phương pháp dịch tễ học trong nghiên cứu môi trường và bệnh liên quan đến môi trường.
2. Thiết kế được một nghiên cứu phân tích bằng thiết kế so sánh ngang.

Nội dung

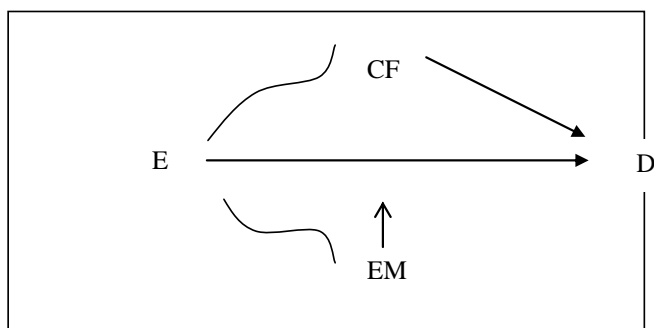
1. Đặt vấn đề

Trong khoảng 20 năm gần đây, các lý luận về dịch tễ học hiện đại được sử dụng rộng rãi ở nước ta và đã có những đóng góp không chỉ trong lĩnh vực các bệnh nhiễm trùng mà còn áp dụng trong những lĩnh vực khác. Dịch tễ học được sử dụng như một công cụ đắc lực trong nghiên cứu sức khỏe môi trường. Tuy nhiên vẫn không ít người lạm dụng từ "dịch tễ học" khi liệt kê các số liệu nghiên cứu, và cũng có người áp dụng dịch tễ học một cách công thức, máy móc tới mức không thể thực thi được trong thực tế. Cũng cần phải hiểu rằng, trong điều kiện hiện nay, khi kỹ thuật đánh giá ô nhiễm chưa hoàn hảo, nên khó đo lường chính xác sự tiếp xúc (phơi nhiễm) và khi khả năng phát hiện, khai báo, ghi chép, lưu trữ số liệu về sức khỏe bệnh tật và tử vong còn ở mức rất thấp nên khó đo lường chính xác "hậu quả" của tiếp xúc. Vì lý do đó, áp dụng phương pháp dịch tễ học trong nghiên cứu sức khỏe môi trường làm kết quả thu được đúng hơn và giảm bớt sai sót do thiết kế nghiên cứu không hợp lý.

Nghiên cứu dịch tễ học là nghiên cứu định lượng. Do việc áp dụng một mô hình nghiên cứu dịch tễ học một cách thực thụ, bài bản là rất khó, người ta đã bổ sung thêm các phương pháp định tính. Với triết lý là khi "lượng" thay đổi đến một mức nào đó thì "chất" cũng thay đổi. Hoặc nói cách khác khi "chất" đổi có nghĩa là "lượng" cũng đã thay đổi một cách đáng kể. Dù sao, tiến hành nghiên cứu định tính cũng không dễ dàng cho ta kết quả chính xác vì người nghiên cứu cần phải rất có kinh nghiệm và đối tượng trả lời cũng phải trung thực. Ngày nay, trong lĩnh vực sức khỏe - môi trường, khái niệm sinh thái học môi trường cho ta cách nhìn nhận tổng hợp nhất, vừa định lượng, vừa định tính trong một tổng thể các mối quan hệ giữa các yếu tố tác động lẫn

nhau trong một bối cảnh biến động theo thời gian, địa điểm. Môi trường - sức khỏe được nhìn nhận dưới góc độ của tổng thể phát triển kinh tế, văn hoá, xã hội trong hiện tại và dự báo trong tương lai.

Trong bài này chúng tôi chỉ trình bày những khái niệm cơ bản nhất về dịch tễ học thường ***đề ứng dụng trong y học lao động***. Sơ đồ sau đây mô tả mối quan hệ chung nhất của các yếu tố cấu thành nên một nghiên cứu dịch tễ học:



Trong đó:

- E: Tiếp xúc (Phơi nhiễm, yếu tố nghiên cứu).
- D: Hậu quả (Bệnh, tử vong, tình trạng sức khỏe,...).
- CF: Yếu tố nhiễu (Yếu tố cũng gây ra hậu quả như yếu tố nghiên cứu).
- EM: Yếu tố làm thay đổi hậu quả (Không gây ra hậu quả một cách trực tiếp nhưng ảnh hưởng tới mối quan hệ giữa E và D).

- Sự kết hợp có tính căn nguyên.
- ~~~~~ Sự kết hợp không có tính căn nguyên.
- ảnh hưởng tăng cường hoặc hạn chế

Sơ đồ trên cho thấy nhiệm vụ của người nghiên cứu là tìm kết hợp giữa E và D trong khi phải khống chế ảnh hưởng của CF (Confounding Factor)và EM (Effect modifier) . Đây là sơ đồ đơn giản nhằm giúp ta nhận biết phương pháp áp dụng dịch tễ học trong nghiên cứu. Không loại yếu tố nhiễu và yếu tố làm thay đổi hậu quả thì không còn là nghiên cứu dịch tễ học (phân tích) nữa.

Một điểm đáng lưu ý là do vô tình hay hữu ý nhiều người nhầm lẫn giữa sự kết hợp thống kê với kết hợp có tính căn nguyên. Ví dụ, khi thấy tỷ lệ suy dinh dưỡng của người da đen cao hơn người da trắng, kết luận rằng chủng tộc Phi dễ bị suy dinh dưỡng hơn người gốc Âu, có nghĩa là đã coi kết hợp thống kê là quan hệ nhân quả.

Sau khi loại bỏ yếu tố nhiễu là tình trạng kinh tế, thấy sự khác nhau không còn nữa. Như vậy sự kết hợp thống kê không đủ phản ánh kết hợp nhân quả.

Phạm vi ứng dụng của dịch tễ học trong y học lao động đã được một hội nghị quốc tế của tổ chức y tế thế giới (WHO) họp tại Copenhagen (1979) xác định như sau:

- Phát hiện các yếu tố nguy cơ sức khỏe trong nghề nghiệp. Xác định và xem xét lại các yếu tố tiêu chuẩn tiếp xúc cho phép.

- Đánh giá hiệu lực của các biện pháp dự phòng.

- Xác định các vấn đề cần ưu tiên trong công tác bảo vệ và chăm sóc sức khỏe người lao động.

- Nghiên cứu các khía cạnh xã hội của sức khỏe người lao động.

Những đặc điểm của bệnh do môi trường và bệnh nghề nghiệp nhìn dưới góc độ cộng đồng:

- Đa số bệnh do môi trường cũng như nghề nghiệp có biểu hiện lâm sàng giống với bệnh không do nghề nghiệp.

- Bệnh xảy ra sau một thời gian dài tiếp xúc, có khi lâu dài tới vài chục năm (trừ các trường hợp nhiễm độc cấp tính, bệnh dị ứng và một số trường hợp khác).

- Rất nhiều yếu tố môi trường, nghề nghiệp và không do nghề nghiệp cùng tác động trong quá trình phát sinh và phát triển bệnh nghề nghiệp đặc trưng hoặc bệnh có liên quan đến môi trường, nghề nghiệp.

- Đa số các trường hợp bị bệnh nghề nghiệp và bệnh liên quan đến nghề nghiệp bị các thầy thuốc lâm sàng bỏ qua hoặc không biết đó là bệnh do nghề nghiệp vì họ không biết sâu về các tác hại do nghề nghiệp và tiếp xúc nghề nghiệp của người lao động.

- Trong nhiều trường hợp các dấu hiệu bệnh lý (lâm sàng, cận lâm sàng) ở người tiếp xúc trong môi trường sinh hoạt, người lao động có liên quan nhất định với liều lượng tiếp xúc.

Mức độ tổn thương bệnh lý ở người lao động do các yếu tố tác hại trong môi trường sinh hoạt và nghề nghiệp có thể chia thành 3 giai đoạn:

(1) Có thể tiếp xúc với yếu tố nguy cơ nhưng còn trong giới hạn bù trừ; sức khỏe chưa có những biểu hiện xấu hơn.

(2) Tiếp xúc nhưng quá mức, bệnh lý xuất hiện ở thể dưới lâm sàng, bề ngoài cơ thể có vẻ khỏe mạnh song thực chất đã có thương tổn bệnh lý. Bệnh thường lẫn với các triệu chứng của các bệnh thông thường khác.

(3) Bệnh thể hiện rõ trên lâm sàng, người thường phải đến các phòng khám bệnh để khám và điều trị. Ở giai đoạn này, các bệnh nghề nghiệp thường đã nặng, khả năng phục hồi sức khoẻ chậm chạp dù được chữa trị tích cực, trường hợp nặng quá có thể bị chết.

Tương ứng với 3 giai đoạn phát triển của mỗi bệnh do môi trường là 3 cấp dự phòng:

- Dự phòng cấp I: hạn chế tiếp xúc quá mức, không để bệnh xảy ra.
- Dự phòng cấp II: ngăn ngừa bệnh tiến triển, không để thể dưới lâm sàng phát triển thành thể lâm sàng.
- Dự phòng cấp III: ngăn ngừa các tai biến nặng của bệnh, hạn chế tàn phế hoặc tử vong sớm.

Như vậy, trong quần thể tiếp xúc với cùng yếu tố nguy cơ do nghề nghiệp, nếu phát hiện được một người bệnh ở thể lâm sàng có nghĩa là rất nhiều người làm việc cùng với người bệnh đó đã bị bệnh ở thể dưới lâm sàng. Các biện pháp dự phòng cấp I, cấp II cần phải tích cực hơn, dự phòng cấp III cũng phải khẩn trương để hạn chế các trường hợp bệnh quá nặng.

Dịch tễ học còn được ứng dụng khá rộng rãi trong nghiên cứu độc chất học môi trường, đối tượng nghiên cứu không chỉ còn là những hoá chất trong ống nghiệm, quần thể sinh vật chịu tác động không phải là những lô động vật thí nghiệm thuần chủng, đồng nhất về mọi yếu tố mà là các quần thể dân cư, quần thể sinh vật sống quanh con người, là các nguồn thực phẩm, là các môi trường tự nhiên, là các vùng địa lý, là nghề nghiệp, là điều kiện sống khác như nhà ở, các mối quan hệ xã hội, các stress... Rõ ràng là cần đến một phương tiện mô tả khoa học, một phương pháp chứng minh đáng tin cậy và khách quan để trả lời câu hỏi "liệu chất độc có thể gây tác động xấu trên con người, môi trường xung quanh được không", "có những yếu tố nào quyết định, ảnh hưởng trên sự tác động đó" và "bằng cách nào để biết được các biện pháp phòng ngừa có hiệu quả nhất, song được cộng đồng chấp nhận nhiều nhất",... Chắc không thể chỉ dựa vào việc lấy mẫu đơn thuần để xét nghiệm các chất ô nhiễm trong môi trường (đất, nước, không khí, thức ăn) và/hoặc việc khám phát hiện những tổn thương đặc hiệu. Tổ chức nghiên cứu như thế nào cho có khoa học, cần dựa vào các phương pháp dịch tễ học.

Những lĩnh vực nghiên cứu thường gặp trong độc chất học môi trường là các nghiên cứu liều - đáp ứng, liều - hậu quả, nghiên cứu sinh thái, nghiên cứu các dịch vụ bùng nổ do hoá chất, giám sát ô nhiễm hoá học, nghiên cứu những tác động tiềm tàng, dài ngày của chất độc, nghiên cứu những tổn thương không đặc hiệu của chất độc,

nghiên cứu bổ xung bệnh cảnh lâm sàng của nhiễm độc, xây dựng và điều chỉnh các tiêu chuẩn tiếp xúc cho phép,... gần như hầu hết những nghiên cứu trên đều cần tới mô hình nghiên cứu dịch tễ học.

2. Tiếp xúc và đo lường tiếp xúc

Trong nghiên cứu dịch tễ học môi trường, việc đánh giá tiếp xúc cũng quan trọng như đánh giá những tác động của nó đối với sức khoẻ.

Từ tiếp xúc (exposure) trong một số tài liệu dịch tễ học được gọi là "phơi nhiễm", cũng có tài liệu định nghĩa là "yếu tố được nghiên cứu" vì nhiều trường hợp không có biểu hiện gì của tiếp xúc hay phơi nhiễm (ví dụ tình trạng căng thẳng tinh thần, stress trong môi trường xã hội, trong mối liên quan nhân - quả với chứng suy nhược thần kinh, tình trạng trầm cảm, tự tử, ly hôn,...). Trong thực tế, tiếp xúc có nghĩa rất rộng. Nếu nghiên cứu ảnh hưởng của nghề nghiệp với một đặc trưng nào đó, tiếp xúc có thể là: Làm nghề gì? Làm nghề đó bao nhiêu năm? Yếu tố ô nhiễm là gì? Mức độ ô nhiễm như thế nào? Nếu nghiên cứu ảnh hưởng của khí thải nhà máy ra môi trường xung quanh, tiếp xúc có thể là: Loại nhà máy? Chất thải chủ yếu trong khói của nhà máy là gì? Lượng chất thải "của nhà máy thải" vào môi trường xung quanh trong một năm là bao nhiêu? Vào từng mùa, từng hướng gió, nồng độ các chất ô nhiễm ở các khoảng cách khác nhau ra sao? Ví dụ: tình hình ung thư trong công nhân ngành cao su (tiếp xúc là ngành cao su) hoặc tình hình bệnh hô hấp và ô nhiễm khí SO₂ từ nhà máy nhiệt điện (nồng độ SO₂ theo các thời điểm, khoảng cách là tiếp xúc). Đo đạc ô nhiễm bằng phương tiện xét nghiệm là cách đánh giá trực tiếp tình trạng tiếp xúc. Song khi số mẫu không đủ lớn, không đại diện, kỹ thuật phân tích không đủ nhạy sẽ không nói lên mức độ ô nhiễm. Mặt khác những chỉ số về ô nhiễm không kém phần chắc chắn như tổng lượng nước thải, tổng lượng tro toả vào môi trường xung quanh cũng có thể sử dụng để ước tính tiếp xúc. Dưới góc độ của đánh giá tiếp xúc, môi trường được chia thành 2 loại: (1) môi trường khách quan (lý học, hoá học, sinh học và xã hội học); (2) môi trường chủ quan hay còn gọi là môi trường cảm nhận được màu, mùi, vị. Môi trường còn được phân chia thành:

- a) Môi trường gia đình (vi môi trường) bao gồm nhà ở, các thói quen, sở thích, nghiện hút, sử dụng mỹ phẩm, thuốc sát khuẩn sử dụng trong vườn.
- b) Môi trường làm việc: với những tiếp xúc nghề nghiệp, chế độ làm việc quan hệ chủ thợ, quan hệ đồng nghiệp.
- c) Môi trường địa phương: đó là những tiếp xúc với những yếu tố môi trường sinh hoạt.
- d) Môi trường khu vực: điều kiện địa lý, khí hậu của một vùng.

Trong đánh giá tiếp xúc của cá nhân, một cộng đồng với các tác nhân nào đó phải tính đến mức độ tham dự của một hoặc nhiều trong nhóm trên.

Tiếp xúc khác với yếu tố tác hại, vì không phải lúc nào tiếp xúc cũng gây ra tác hại. Nhiều khi tiếp xúc lại là yếu tố có lợi cho sức khoẻ trong trường hợp nghiên cứu yếu tố làm tăng cường sức khoẻ (Ví dụ: chế độ ăn hợp lý, thể thao,...).

Trong nghiên cứu độc chất học, dược học người ta còn dùng thuật ngữ liều (dose) để chỉ khối lượng chất hấp thụ, và chỉ suất liều (dose - rate) để nói lên liều đó đưa vào trong một đơn vị thời gian. Trong dịch tễ học khó có thể xác định liều một cách chính xác, nên thường dùng thuật ngữ tiếp xúc. Tiếp xúc cũng được tính tương tự như chỉ suất liều bằng con số tổng hợp tiếp xúc và thời gian tiếp xúc (trong ca, tháng, trong năm hoặc tuổi nghề với công việc đó,...). Nhiều trường hợp mức tiếp xúc phụ thuộc chặt chẽ vào thời gian tiếp xúc hơn là cường độ ô nhiễm (vì cường độ ô nhiễm dao động rất lớn giữa các mẫu đo trong cùng một thời điểm, và khác nhau giữa các thời điểm tới mức xét nghiệm các mẫu chất độc, bụi trong môi trường cũng chỉ mang ý nghĩa định tính: vượt tiêu chuẩn hay dưới tiêu chuẩn cho phép).

2.1. Các dạng tiếp xúc

Khác với các con đường tiếp xúc, các dạng tiếp xúc mang ý nghĩa rộng hơn, nó bao gồm 4 dạng cơ bản:

a) Tiếp xúc bên ngoài theo ý nghĩa chung: đây là nồng độ hiện có của các yếu tố ô nhiễm trong môi trường như đất, nước, không khí, thức ăn, có mối liên quan tới tần suất và thời gian tiếp xúc.

b) Tiếp xúc bên ngoài theo nghĩa hẹp: sự hấp thu là khối lượng chất ô nhiễm hấp thu vào cơ thể. Khối lượng này không chỉ tùy thuộc vào mức ô nhiễm trong môi trường mà còn tùy thuộc vào thời gian tiếp xúc trong ngày, tuần năm. Phương thức tiếp xúc: với liều cao ngắn hay liều thấp kéo dài. Tình trạng cơ thể, với cùng một nồng độ chất ô nhiễm trong môi trường, nếu lao động thể lực nặng, vì khí hậu nóng, mức tiếp xúc sẽ cao hơn hoặc người nhẹ cân sẽ phải chịu ảnh hưởng cao hơn so với người có cùng cân nặng hơn hị ở cùng môi trường; chế độ ăn, khối lượng thức ăn cũng là yếu tố ảnh hưởng tới tiếp xúc qua thực phẩm.

c) Tiếp xúc bên trong: khi hít thở phải hơi khí độc, bụi, không phải tất cả đều được hấp thu. Cũng như thế với chất độc qua đường tiêu hoá, qua da. Tỷ lệ hấp thu khác nhau theo từng yếu tố và cả đối với thể trạng cơ thể.

d) Tiếp xúc tại các cơ quan chính: mỗi tác nhân độc hại có một vài cơ quan đích, nơi đó chịu tác động của chúng. Nồng độ chất độc ở những cơ quan này càng cao, tác

hại của chúng càng lớn. Việc xác định hàm lượng yếu tố độc hại tại cơ quan đích không phải lúc nào cũng đạt được. Trong một số trường hợp, khi có mối liên quan thuận, chặt chẽ giữa nồng độ chất độc ở một số tổ chức, dịch sinh học dễ lấy bệnh phẩm xét nghiệm (như tóc, răng rụng của trẻ em, sữa, máu,...) với hàm lượng tại cơ quan đích một cách gần đúng (Ví dụ: lượng chì trong tóc phản ánh sự nhiễm chì ở tuỷ xương - cơ quan đích).

Trong tìm hiểu tiếp xúc, trong công nghiệp nhất công nghiệp sử dụng hóa chất làm nguyên liệu, nhiên liệu, có những trường hợp chất độc chỉ là chất lẫn nhiễm do hoá chất sử dụng không tinh khiết (Ví dụ: Dioxin lẫn trong chất rụng lá, diệt cỏ, benzen lẫn trong xăng,...).

2.2 Đo lường đánh giá tiếp xúc

2.2.1 Đánh giá sơ bộ định tính:

Đánh giá định tính có nghĩa là xác định xem tiếp xúc với yếu tố gì, trong khoảng thời gian bao lâu và tốt hơn nếu có được những nét khái quát về cường độ ô nhiễm: Vượt quá mức cho phép, vượt quá mức cho phép trên 2 lần, dưới mức cho phép... Kỹ thuật liệt kê nhanh (Rapid Inventory Technique) ngày càng tỏ ra có tính thực tiễn trong đánh giá môi trường ở các nước đang phát triển, nơi thiếu thốn các kỹ thuật đo đạc môi trường. Nguyên tắc của kỹ thuật này là: tính toán lượng chất ô nhiễm thải vào môi trường xung quanh dựa trên cơ sở:

a) Tổng số chất thải từ một cơ sở sản xuất, một quy trình công nghệ tỷ lệ thuận với sản phẩm làm ra của cơ sở đó (mức độ hoạt động).

b) Tỷ lệ giữa lượng chất thải với mức độ hoạt động (gọi là lượng thải) có thể được xác định cho mỗi nhà máy, một quy trình công nghiệp. Từ đây cho phép ước tính mức thải ra một chất độc, bụi từ nhà máy hay một quy trình công nghệ đã biết tổng sản phẩm làm ra của cơ sở đó trong một thời gian định trước.

- Công thức:

$$e^{(j)} = E^{(j)} / SA$$

- Trong đó:

+ $e^{(j)}$ là lượng thải do chất j bằng kg trên đơn vị sản phẩm trong một khoảng thời gian (năm).

+ $E^{(j)}$ lượng chất thải j tính bằng kg/năm.

+ SA mức độ hoạt động: bằng đơn vị sản phẩm/năm.

- Yếu tố lượng thải $e^{(j)}$ phụ thuộc vào:

- + Loại nguồn thải - loại nhà máy.
- + Quy trình công nghệ và/ hoặc các chỉ số thiết kế.
- + Tuổi của nguồn thải, trình độ công nghệ.
- + Loại và chất lượng nguyên liệu sử dụng.
- + Điều kiện xung quanh.
- + Những yếu tố khác về mẫu thiết kế, hệ thống điều khiển.

Bằng kỹ thuật này cho phép ước tính mức độ ô nhiễm một cách gián tiếp song rất thực tế và đáng tin cậy.

Dựa vào sổ sách ghi chép về công nghệ, hoạt động sản xuất trong nhiều năm về trước cho ta thông tin về tiếp xúc trong quá khứ trong khi tìm hiểu nguyên nhân gây bệnh mãn tính hoặc ung thư. Thông tin này nhiều khi còn quan trọng và chính xác hơn các kết quả đánh giá ô nhiễm môi trường hiện tại bằng máy móc hiện đại.

2.2.2 Đánh giá định lượng về tiếp xúc

Đây là phương pháp đánh giá chặt chẽ, đáng tin cậy song tốn kém và khó thực hiện rộng rãi. Khi đánh giá tiếp xúc cần dựa vào hệ thống giám sát môi trường: là hệ thống lấy mẫu, đo đạc ô nhiễm một cách có hệ thống. Trong nghiên cứu dịch tễ học, hệ thống này cho phép đánh giá gần đúng với mức tiếp xúc. Khi thiết kế hệ thống giám sát, cần đặt ra các câu hỏi sau:

- Các chất ô nhiễm nào cần được nghiên cứu?
- Lấy mẫu phải tiến hành trong các khoảng thời gian bao lâu và mẫu được lấy bao nhiêu lần?
- Điểm lấy mẫu phải đặt ở đâu?
- Chất lượng lấy mẫu, phân tích mẫu cần theo tiêu chuẩn nào?
- Cần dùng phương tiện gì và kỹ thuật phân tích nào?

Trong thực tế, khó có thể đạt được tất cả những yêu cầu trên. Cũng vì thế hệ thống lấy mẫu, theo dõi môi trường ở nước ta chưa đảm bảo là hệ thống giám sát môi trường cho dù đi lấy mẫu định kỳ hàng năm (song sự thay đổi mức ô nhiễm xảy ra hàng giờ, hàng phút), có phân tích mẫu song số lượng mẫu thường rất ít, không đại diện và chưa nói tới năng lực phân tích mẫu rất thấp so với yêu cầu của phân tích một số chất ô nhiễm cơ bản chỉ bằng kỹ thuật đơn giản.

Trong nhiều trường hợp, mức ô nhiễm hiện tại liên quan nhiều tới các hậu quả cấp tính trên sức khỏe, nhưng không hoàn toàn phản ánh những yếu tố tiếp xúc trong quá khứ, cho dù có thể ngoại suy nếu công nghệ chưa hề thay đổi gì cho đến bây giờ.

3. Hậu quả và đo lường hậu quả

Hậu quả do tác động của yếu tố môi trường có thể thể hiện bằng triệu chứng cơ năng, thực thể trong một giai đoạn ngắn sau tiếp xúc (cấp tính) và sau một giai đoạn dài (mãn tính và bán cấp tính). Những biểu hiện cấp tính cũng có thể là đợt cấp của chứng bệnh mãn tính.

Những hậu quả tác động lên sức khỏe có thể được thể hiện qua mức độ "nặng", "nhẹ" nhưng cũng có thể chỉ là "có" hoặc "không" có ảnh hưởng. Những hậu quả tác động có thể liên quan tới mức tiếp xúc nhiều hay ít song cũng có thể không gây liên quan gì tới liều, có tiếp xúc là có nguy cơ bị ảnh hưởng (với đa số các yếu tố gây ung thư).

Trong một quần thể, có những người nhạy cảm với yếu tố độc hại hơn những người khác do đặc điểm giải phẫu, sinh lý, di truyền của họ. Cũng tương tự như thế có người phản ứng mạnh hơn với một mức tiếp xúc mà người khác chưa có phản ứng, hoặc có người bị dị ứng.

Khi nói tới quần thể có nguy cơ cao có nghĩa là một quần thể bị tiếp xúc quá mức với một yếu tố nào đó, hoặc cũng có thể là quần thể đó có những đặc điểm dễ bị tổn thương do tiếp xúc so với quần thể khác.

Trong việc xác định hậu quả tác động của môi trường lên sức khỏe phải luôn dựa trên những tiêu chuẩn chẩn đoán với những kỹ thuật, phương tiện chẩn đoán tiêu chuẩn. Nguyên tắc này áp dụng cho cả tỷ lệ mắc và tỷ lệ chết của quần thể. Tuy nhiên do có nhiều loại phương tiện, kỹ thuật khác nhau, cần đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu cũng như khả năng lặp lại của kỹ thuật chẩn đoán đó (độ nhạy là khả năng hay tỷ lệ phát hiện được các trường hợp bị ảnh hưởng, độ đặc hiệu là loại trừ khả năng không có bệnh). Có nhiều phương pháp phát hiện, đánh giá hậu quả của môi trường lên sức khỏe.

3.1 Phương pháp phỏng vấn về tình trạng sức khỏe

Đây là phương pháp khá phổ biến và được áp dụng ở các hình thức khác nhau: Hỏi một người trong hộ gia đình để biết tình trạng sức khỏe của mọi người trong hộ trong khoảng thời gian 2 tuần hoặc 4 tuần. Cũng có thể hỏi từng người đối với công nhân, đối với nông dân hỏi từng người trong hộ (trẻ em thì hỏi mẹ) về những triệu chứng bệnh vừa mắc trong 2 tuần trước đó. Ngoài thông tin về bệnh tật hoặc tử vong, còn có những thông tin khác được phát hiện bằng phỏng vấn như tình trạng nhân khẩu học, kinh tế, nghề nghiệp, kiến thức về sức khỏe - môi trường, thái độ và thực hành (biết gì, thái độ về những điều mình biết như thế nào: lo sợ, thờ ơ, cẩn thận,... và thực tế đã

làm gì?), các ứng xử y tế và môi trường, kiến thức vệ sinh an toàn lao động, hiểu biết về chất độc, tác hại nghề nghiệp (THNN).

3.2 Phương pháp đo lường hậu quả qua khám sàng lọc

Trong những nghiên cứu độc chất học môi trường (cũng như những nghiên cứu cộng đồng khác) khám sàng lọc là một phương pháp đánh giá hậu quả quan trọng. Đây là cách thu thập thông tin trực tiếp, có chuẩn bị, khám với thu thập thông tin từ các sổ sách, báo cáo tình hình sức khỏe, bệnh tật, vì vậy số liệu thu được đáng tin cậy. ở đây không nên nhầm lẫn với các cuộc điều tra diện rộng phát hiện bệnh bằng những khám xét hoàn chỉnh tốn kém. *Khám sàng lọc* là khám và/hoặc là các xét nghiệm có chọn lọc trên các quần thể được chọn mẫu nhằm phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm. Khám sàng lọc còn cho phép xác định các chỉ số về hậu quả mà qua đó biết được có sự tác động của môi trường trên các quần thể dân cư hay không. Số liệu thu được sẽ cho ta một cơ sở để điều tra sâu hơn sau đó về mối quan hệ phụ thuộc giữa hậu quả và tiếp xúc.

Điều khác nhau cơ bản của khám phát hiện bệnh và khám sàng lọc như sau:

Khám sàng lọc	Khám lâm sàng để phát hiện bệnh
1 - Dùng trong nghiên cứu quần thể	1 - Khám một bệnh nhân.
2- Tiến hành cả khi bệnh chưa được xác định.	2 - Tiến hành khi đã biết về bệnh đó.
3 - Chẩn đoán không thật chính xác.	3- Chẩn đoán trên cơ sở vững chắc.
4 - Kết quả không dùng để chỉ định điều trị.	4 - Kết quả cho phép quyết định điều trị.
5 - Kết quả cho biết nhóm bị ảnh hưởng và nhóm không bị ảnh hưởng.	5 - Phân loại bệnh.
6 - Khả rẻ, đơn giản.	6 - Tốn kém hơn, chỉ tiến hành khi cần.

Về phương diện dịch tễ học, khám sàng lọc cho phép phát hiện những ảnh hưởng trên sức khỏe, có thể ở giai đoạn sớm do các tiếp xúc độc hại, đánh giá nguy cơ tới sức khỏe do ô nhiễm môi trường lao động và môi trường sinh hoạt. Điều quan trọng là, những phát hiện trên khám sàng lọc, cho phép phát hiện những ảnh hưởng còn ở giai đoạn bù trừ, tự điều chỉnh được và những biến đổi sinh hoá, hình thái và chức năng còn có khả năng hồi phục. *Sau khám sàng lọc có thể:*

- Tìm ra những đối tượng đặc biệt cần được khám, chẩn đoán kịp thời hoặc tiếp tục theo dõi.
- Đánh giá hiệu quả của biện pháp dự phòng.
- Xác định những nhóm đối tượng có nguy cơ cao.
- Xác định xu hướng tăng hoặc giảm sức khỏe của các nhóm dân cư.

- Cung cấp số liệu để xác định hoặc thay đổi các tiêu chuẩn nồng độ tối đa cho phép của các tiếp xúc độc hại trong môi trường.

Những ví dụ về khám sàng lọc trong nghiên cứu dịch tễ học:

- Làm xét nghiệm sinh hoá máu (chỉ máu, đo hoạt tính men ALA Dehydrogenaza trong hồng cầu,...); sinh hoá nước tiểu (chỉ niệu, coproporphyrin niệu) đối với những nhóm người có nguy cơ tiếp xúc với chì trong môi trường.

+ Đo hoạt tính men Cholinesteraza (ChoE) trong máu của người tiếp xúc với các phospho hữu cơ, các carbamat.

+ Đo hoạt tính men oxydaza chức năng tổng hợp (MFO) trong máu những người tiếp xúc với CS₂.

+ Phát hiện tình trạng ho khạc mạn tính trên những quần thể có nguy cơ tiếp xúc với các chất khí kích thích, bụi và khói.

3.3 Các nguồn số liệu sẵn có

Báo cáo, tổng kết sổ khám chữa bệnh định kỳ hàng tháng, quý, năm qua hệ thống thống kê. Cần chú ý, tỷ lệ người dân mỗi khi bị ốm đến cơ sở y tế nhà nước chỉ khoảng 20 -30%. Ngay cả công nhân viên chức cho dù có thể bảo hiểm y tế không phải lúc nào cũng đến phòng khám của nhà máy. Vì vậy nếu lấy số liệu thống kê sẽ bỏ sót rất nhiều các trường hợp ốm tự chữa (chiếm đa số) và đến y tế tư nhân. Trong cơ sở sản xuất 80% các trường hợp ốm đến y tế cơ quan hoặc cơ sở bệnh viện, phòng khám đa khoa (PKĐK).

Sổ y bạ của cá nhân nếu được sử dụng cho tất cả các lần ốm, kể cả không khám chỉ mua thuốc về tự chữa, và được lưu giữ tốt sẽ là một nguồn thông tin rất quý.

Hồ sơ xí nghiệp nếu được ghi chép đầy đủ là nguồn số liệu rất quan trọng về môi trường lao động trong quá khứ đến thời điểm hiện tại.

(1) Nguồn số liệu từ thống kê bệnh viện:

Nguồn số liệu này chỉ phản ánh các trường hợp bệnh nặng (chòm của tăng băng nổi), hoặc các bệnh khó chữa, các bệnh của người dân gần bệnh viện, người bệnh bảo hiểm y tế. Cho dù số liệu thống kê bệnh viện có chẩn đoán chính xác nhất song vẫn khó phản ánh đầy đủ hậu quả của môi trường lên sức khoẻ, bệnh tật, tử vong của quần thể công nhân có nguy cơ. Các bệnh viện đa khoa tại địa phương ít khi có những ghi chép đặc biệt cho mục tiêu nghiên cứu dịch tễ học nghề nghiệp.

(2) Nguồn số liệu nghỉ ốm tại các cơ sở sản xuất:

Đây là những số liệu quý vì được quản lý khá chặt chẽ. Mỗi trường hợp ốm và nghỉ ốm đều được ghi chép. Mặt khác, môi trường sản xuất tác động mạnh nhất trước

hết đến công nhân nhà máy sau đó mới tác động đến dân chúng xung quanh. Tuy nhiên, ảnh hưởng trên sức khỏe đôi khi lại không rõ vì "hiệu ứng công nhân khỏe" (thường công nhân được tuyển vào nhà máy là những người khỏe hơn những người khác). Người dân xung quanh nhà máy có những nhóm tuổi nhạy cảm hơn và thời gian tiếp xúc dài hơn (không chỉ 8 tiếng).

(3) Nguồn số liệu từ khai báo tử vong:

Trường hợp không được mô tả thì, nguyên nhân tử vong khó chính xác. Có thể dùng kỹ thuật "giải phẫu lời nói" (hỏi tỷ mỉ triệu chứng trước khi chết với các bảng câu hỏi tiêu chuẩn) có thể cho phép nhận định nguyên nhân chết khá đúng.

Dù nguồn số liệu nào, câu hỏi chung nhất vẫn luôn là: đối tượng nào bị ảnh hưởng? Bệnh/ảnh hưởng đó là gì? Xảy ra ở đâu và khi nào? Để góp phần tìm hiểu nguyên nhân và các khả năng can thiệp vào cộng đồng với các loại nghề nghiệp và tình trạng tiếp xúc nghề nghiệp khác nhau, cần đặt câu hỏi như: biết gì về các yếu tố môi trường đó? Bệnh hoặc ảnh hưởng trên sức khỏe là gì? Thái độ đối với môi trường và bệnh do môi trường ra sao? Đã làm gì để giải quyết những vấn đề về môi trường lao động và môi trường xung quanh bị ô nhiễm.

4. Những thiết kế nghiên cứu dịch tễ học môi trường

Chỉ tiến hành nghiên cứu khi những thông tin về vấn đề nghiên cứu chưa có từ các nguồn số liệu thống kê khác hoặc các công trình nghiên cứu trước đó. Không thể phi phạm nguồn lực để tiến hành một nghiên cứu nhằm "thử xem" mình có thể làm được như người khác không bằng cách lặp lại một nghiên cứu như trong tạp chí hoặc các công bố khoa học khác. Việc tham khảo tài liệu sẵn có vô cùng quan trọng, không chỉ giúp ta tránh trùng lặp với nghiên cứu khác mà còn giúp ta xác định cần nghiên cứu vấn đề nào, từ nghiên cứu trước đây rút kinh nghiệm cho nghiên cứu sắp tới đơn giản hơn, rẻ hơn và chính xác hơn.

Trong nghiên cứu tài liệu để xới lên vấn đề tồn tại (nghiên cứu võ vạc), tìm giải pháp thích hợp cũng cần chú ý tới khả năng giải quyết vấn đề phát hiện được sau khi nghiên cứu, nếu không nghiên cứu chỉ dừng ở mức "để biết". Sau nghiên cứu "võ vạc", giả thuyết về căn nguyên sẽ được đặt ra và đó là khởi đầu cho thiết kế nghiên cứu tiếp theo bằng các loại thiết kế nghiên cứu dịch tễ học khác nhau.

4.1. Nghiên cứu ngang

Nghiên cứu ngang có thể là nghiên cứu mô tả và cũng có thể là nghiên cứu phân tích:

Nghiên cứu ngang mô tả: trả lời cho các câu hỏi như **hiện tượng gì, xảy ra đối với những ai, ở đâu, khi nào**. Ví dụ: tỷ lệ mắc bụi phổi trong các nghề khác nhau. Trong thiết kế nghiên cứu ngang mô tả không có nhóm chứng như nghiên cứu ngang phân tích, cho dù nghiên cứu ngang cũng có sử dụng các phép so sánh, nhưng không phải để phân tích nguy cơ hay căn nguyên gây hậu quả trên sức khoẻ. Đây là các phép so sánh để thấy sự khác nhau giữa các nhóm đối tượng (Ai), theo thời gian (khi nào) và ở địa phương nào, phân xưởng nào (ở đâu). Nghiên cứu mô tả ngang có thể giúp ta đưa ra giả thuyết về căn nguyên, khởi đầu cho nghiên cứu phân tích.

Nghiên cứu ngang phân tích: hay còn gọi là **so sánh ngang** sử dụng trong trường hợp tìm hiểu mối liên quan của một yếu tố này với một hoặc nhiều yếu tố khác nghi ngờ là nguyên nhân, giống như trong nghiên cứu thuần tập, song với độ chắc chắn thấp hơn. Ví dụ: tỷ lệ mắc bụi phổi trong công nhân tiếp xúc với bụi và một số yếu tố nguy cơ. Trong nghiên cứu này, các dữ liệu về tiếp xúc, hậu quả và đặc điểm cá thể được thu thập cùng một thời gian hoặc lấy ra trong các báo cáo sẵn có vào cùng một thời kỳ. Ví dụ, nếu câu hỏi đặt ra là: có phải trên phim X quang phổi ở thợ hàn thường gặp những tổn thương như những nốt mờ nhỏ hơn là những công nhân khác không? Người ta chụp 1000 phim của những người thợ hàn và 1000 phim ở những người công nhân khác. Trộn lẫn và đưa các chuyên gia đọc phim phổi. Sau đó thu lại, đưa kết quả phân tích theo tiếp xúc nghề nghiệp (thợ hàn và không phải thợ hàn), theo tuổi và tuổi nghề (nhóm dưới 5 năm và nhóm trên 5 năm).

Sai sót dễ gặp phải trong nghiên cứu này là có những người vì bị bệnh mà đã không tiếp tục làm việc đến lúc nghiên cứu, vì vậy đánh giá hậu quả qua tỷ lệ mắc sẽ thấp hơn so với thực tế. Trong những trường hợp khác, tiếp xúc ở thời điểm hiện tại chưa chắc đã phản ánh nguy cơ thực sự gây ra tổn thương, ảnh hưởng lên sức khoẻ. Tình trạng di dân làm quần thể nghiên cứu biến động cả với mẫu số và tử số trong phép tính tỷ lệ đều thay đổi không có quy luật cố định. Trong nghiên cứu ngang, số đo hậu quả được thể hiện bằng số hiện mắc (prevalence) hoặc tỷ suất hiện mắc (prevalence-rate: PrR và OR). Nếu nghiên cứu định lượng sẽ thể hiện bằng số trung bình. Quá trình tiếp xúc, mức độ tiếp xúc, quá trình phát sinh hậu quả cũng có thể khai thác qua phỏng vấn hoặc qua hồi cứu số liệu báo cáo tình hình mắc bệnh, bị ốm trong công nhân.

Trong nghiên cứu so sánh ngang cũng cần phải khai thác các thông tin về yếu tố nhiễu và yếu tố làm thay đổi hậu quả. EM thường là tuổi, giới, trình độ văn hoá, kinh tế, dịch vụ y tế. CF thường là nghề nghiệp, tình trạng nhà ở, và các nguyên nhân khác đã biết có thể **gây nên cùng hậu quả** đối với sức khoẻ như yếu tố nghiên cứu.

Nghiên cứu ngang, nhất là ***ngiên cứu so sánh ngang*** (comparative cross-sectional study) rất thường được sử dụng trong nghiên cứu dịch tễ học môi trường và dịch tễ học nghề nghiệp vì tính khả thi cao, rẻ, nhanh và nhất là nếu nghiên cứu ngang ở các thời điểm khác nhau hay nhiều điểm nghiên cứu tương tự khác cho kết quả như nhau thì giá trị của nó trong phân tích nguyên nhân không kém gì nghiên cứu thuần tập.

Về cách tổ chức nghiên cứu: thiết kế các nhóm nghiên cứu như nghiên cứu thuần tập. Cũng có nhóm tiếp xúc và nhóm không tiếp xúc (nhóm chứng). Khi tính toán số liệu thay vì tính nguy cơ tương đối (RR), người ta tính tỷ suất hiện mắc (PrR) cũng có thể tính tỷ số chênh (OR).

Kết quả nghiên cứu sau khi phân nhóm để loại nhiễu, nếu cỡ mẫu đủ lớn, sẽ được trình bày trong bảng tiếp liên sau:

	E	\bar{E}
D	a	b
\bar{D}	c	d

$$a_i + b_i + c_i + d_i = n_i$$

$$P_E = \frac{a_i}{a_i + c_i}$$

$$P_{\bar{E}} = \frac{b_i}{b_i + d_i}$$

$$OR = \frac{a_i \cdot d_i}{b_i \cdot c_i}$$

$$OR \text{ phân nhóm} = \frac{\sum (a_i \cdot d_i / n_i)}{\sum (b_i \cdot c_i / n_i)}$$

PrR = Tỷ lệ hiện mắc trong nhóm nghiên cứu (P_E)

Tỷ lệ hiện mắc trong nhóm chứng (P_E)

Trường hợp hậu quả không ảnh hưởng nặng nề tới tuổi thọ thời gian mang bệnh của những người có tiếp xúc cũng như những người không tiếp xúc hoặc không làm cho người bị bệnh phải rời chuyển đi chỗ khác để sinh sống, PrR và OR trong một số trường hợp có ý nghĩa gần như RR.

4.2. Nghiên cứu thuần tập (cohort study)

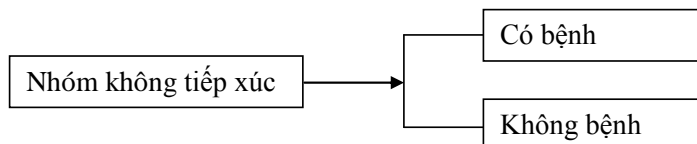
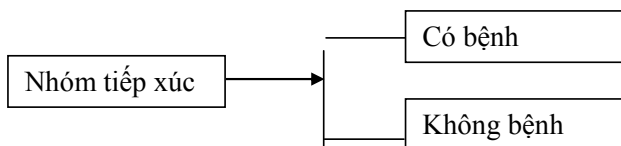
Nghiên cứu thuần tập cũng có thể là hồi cứu và cũng có thể là nghiên cứu tương lai hay theo dõi tiếp tục. Chỉ gọi là nghiên cứu thuần tập khi có tối thiểu hai nhóm, một nhóm có phơi nhiễm và nhóm kia không phơi nhiễm hoặc các nhóm đối chiếu có phơi nhiễm ở mức độ khác nhau, các nhóm được theo dõi liên tục trong một khoảng thời gian cả về phơi nhiễm và hậu quả để đi tìm mối quan hệ nhân – quả. Nếu chỉ một nhóm nghiên cứu trong thời gian dài thì gọi là nghiên cứu hay theo dõi tiếp tục (follow up study) không chứng minh mối quan hệ nhân quả.

Nghiên cứu thuần tập có cách đề cập từ tiếp xúc đi tìm hậu quả, nghĩa là tìm xem trong hai nhóm (hoặc nhiều hơn, trong đó có ít nhất một nhóm không tiếp xúc) tỷ lệ mới mắc bệnh mà ta nghiên cứu ở nhóm nào cao hơn và cao hơn bao nhiêu?

Chỉ khi nào người ta khẳng định được rằng vào thời điểm bắt đầu theo dõi, quần thể nghiên cứu không có ai bị bệnh hoặc chịu ảnh hưởng của tiếp xúc mới có thể áp dụng thiết kế nghiên cứu này. Đây là điều kiện khó thực hiện trên thực tế, nhất là các đề tài tốt nghiệp đại học và cả sau đại học.

Vì vậy, nghiên cứu thuần tập trở nên ít tính khả thi. Mặt khác, khi thời kỳ ủ bệnh từ lúc bắt đầu tiếp xúc tới khi bệnh quá dài, khả năng theo dõi khó khăn, tốn kém. Nếu không phát hiện được hậu quả khi nó mới xảy ra sẽ khó tính được **số mới mắc**, một chỉ số cơ bản phải tính trong nghiên cứu thuần tập. Cho dù giá trị khoa học của loại nghiên cứu này rất cao, nhưng việc đưa vào áp dụng thực tế ở một số nước nghèo như nước ta thì rất hạn chế. Trong một số trường hợp, nhất là khi hậu quả thể hiện trên các chứng bệnh cấp tính (ví dụ, viêm đường hô hấp cấp tính, tiêu chảy cấp...), số trường hợp mới mắc trong một khoảng thời gian ngắn khá nhiều có thể áp dụng thiết kế nghiên cứu này.

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu: chỉ áp dụng khi có hệ thống giám sát, báo cáo về tiếp xúc, hậu quả cũng như về yếu tố nhiễu nhận được một cách định kỳ và đáng tin cậy. Trường hợp đánh giá tiếp xúc qua phỏng vấn, tùy thuộc rất nhiều vào khả năng nhớ lại của đối tượng cũng như tính trung thực của câu trả lời. Nghiên cứu thuần tập hồi cứu có giá trị khoa học kém hơn nghiên cứu tương lai rất nhiều.



Kết quả đưa vào bảng tiếp liên 2 x 2 sau:

Nhóm	Có bệnh	Không có bệnh
Tiếp xúc:	a	b
Không tiếp xúc:	c	d

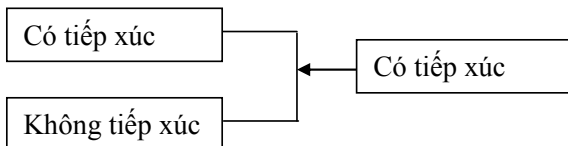
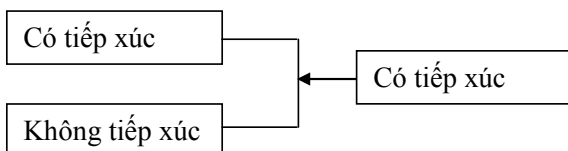
Nguy cơ tương đối RR = (a/a+b) : (c/c+d)

4.3. Nghiên cứu trường hợp - đối chứng (hay bệnh - chứng)

Đây là một trong 2 loại thiết kế dịch tễ học phân tích. Loại thiết kế này thường được sử dụng trong trường hợp bệnh hiếm gặp (tần suất dưới 5%), bệnh mãn tính. Nghiên cứu cũng thích hợp trong các phòng khám, bệnh viện. Nghiên cứu nguyên nhân từ môi trường của một số bệnh thoái hoá, tim mạch, ung thư có thể sử dụng thiết kế nghiên cứu này một cách nhanh chóng, khá rẻ và độ tin cậy cũng khá cao.

Nghiên cứu bệnh - chứng có cách đề cập trái với nghiên cứu thuần tập: đi tìm trong lịch sử liệu có tiếp xúc hay không có tiếp xúc với yếu tố nguy cơ trong quá khứ của hai nhóm bệnh và không có bệnh đang nghiên cứu.

Sơ đồ thiết kế nghiên cứu:



Bài tập minh họa: tại một cụm nhà máy sản xuất dầy, sau khi thay một loại dung môi mới cho một số phân xưởng. Sau 3 tháng cán bộ y tế cộng sở khám bệnh của nhà máy người ta nhận thấy có rất nhiều người bị viêm mũi dị ứng. Câu hỏi đặt ra là (giả thuyết): có phải dung môi mới nhập về là nguyên nhân gây viêm mũi dị ứng hay không?

Trả lời câu hỏi này, người ta đến phòng khám của nhà máy và tiến hành một nghiên cứu bệnh - chứng. Trong đó:

Các ca bệnh: là người bị viêm mũi dị ứng (VMDU) theo đúng tiêu chuẩn chẩn đoán của chuyên khoa tai mũi họng.

Các trường hợp đối chứng: là những người đến khám vào thời gian đó, không mắc viêm mũi dị ứng, không bị bệnh dị ứng và viêm mũi nhiễm trùng. Cứ một người bị bệnh viêm mũi dị ứng chọn hai người cùng giới, cùng nhóm tuổi làm chứng.

Trong một tháng người ta chọn được 250 ca bệnh (VMDU) và 500 trường hợp đối chứng. Tất cả đều được hỏi về nơi làm việc ở phân xưởng nào để biết họ có thuộc các phân xưởng vừa mới thay dung môi mới (tiếp xúc) hay không (không tiếp xúc).

Kết quả được phân thành 4 nhóm trong bảng 2x2 sau đây:

Nhóm	Tiếp xúc	Không tiếp xúc
Bệnh:	120	130
Chứng:	60	440

Tính chỉ suất chênh:

OR = $120 \times 440 / 130 \times 60 = 6,77$ (khoảng tin cậy 95% CI: $4,62 < OR < 9,94$).

Kết quả trên cho thấy do sử dụng dung môi mới đã làm tăng nguy cơ bị viêm mũi dị ứng trong công nhân tiếp xúc lên 6,77 lần, ít nhất cũng là 4,6 lần (với $p = 95\%$).

4.4. Nghiên cứu không chế yếu tố tiếp xúc

Nguyên tắc của nghiên cứu này là tìm sự tương đồng giữa việc làm giảm hoặc làm mất yếu tố tiếp xúc với sự giảm hoặc không xảy ra hậu quả. Ví dụ: việc thay thế một loại dung môi "nghi ngờ" gây dị ứng trên công nhân bằng một dung môi khác làm cho tỷ lệ công nhân bị dị ứng giảm rõ rệt điều này đã chứng minh cho mối "nghi ngờ" đó là đúng. Một trường hợp cho rằng bị bệnh môi trường, bệnh nhẹ đi hoặc biến mất khi cách ly khỏi môi trường sống cũ (đi công tác xa, đi nghỉ,...) cho thấy căn nguyên từ tiếp xúc với môi trường đó. Những trường hợp khác được tiến hành chủ động hơn trên

một diện rộng sẽ cho phép xác định căn nguyên môi trường của bệnh song không phải lúc nào cũng áp dụng dễ dàng trong mọi trường hợp.

Thiết kế nghiên cứu này là nghiên cứu thực nghiệm. Kết quả vừa chứng minh giả thuyết vừa đánh giá một giải pháp can thiệp.

Bài tập: cũng tình huống trên, có người chưa tin rằng dung môi mới gây viêm mũi dị ứng (VMDU), vì vậy họ tiếp tục làm một nghiên cứu thực nghiệm can thiệp bằng cách khống chế không dùng dung môi mới mà dùng loại dung môi trước đây đã dùng với giả thuyết là: nếu do dung môi mới gây viêm mũi dị ứng thì khi không dùng nữa bệnh phải giảm hoặc hết. Để tiến hành nghiên cứu, người ta chọn trong số các phân xưởng trước đây đã dùng loại dung môi mới chia ra làm hai nhóm: nhóm A thay dung môi mới bằng dung môi cũ. Nhóm B vẫn tiếp tục dùng dung môi mới. Sau 3 tháng người ta khám mũi cho cả hai nhóm.

Kết quả đưa vào bảng sau:

Thời điểm NC	Nhóm các phân xưởng		P	Mức chênh
	A	B		
Trước can thiệp (% mắc)	150/300 (50,0%)	155/300 (51,6%)		1,6%
Sau can thiệp (% mắc)	50/300 (16,6%)	165/300 (55,0%)	<0,05	38,4%

Kết quả cho thấy khi khống chế tiếp xúc ở nhóm A đã có hiệu quả làm giảm tỷ lệ mắc VMDU từ 50% trước đó xuống 16,6%. Trong khi đó ở nhóm B tình hình không thay đổi mà vẫn có tăng tỷ lệ mắc so với trước.

Kết quả trên cho thấy yếu tố nguy cơ của VMDU đã được xác định là loại dung môi mới đưa vào sử dụng. Cách nghiên cứu này vừa chứng minh giả thuyết, vừa thử nghiệm can thiệp giảm tỷ lệ mắc.

4.5. Nghiên cứu theo một chuỗi thời gian

Trường hợp những biến động về tiếp xúc khá thường xuyên, hậu quả do tiếp xúc gây nên là biểu hiện cấp tính có thể áp dụng nghiên cứu dạng này. Từng thời kỳ nhất định, các số liệu về tiếp xúc, hậu quả và yếu tố nhiễu được thu thập và tính toán trình bày theo thời gian để thấy được sự đồng biến giữa tăng giảm tiếp xúc với tăng giảm hậu quả trên cùng nhóm đối tượng.

Loại thiết kế nghiên cứu này khá phù hợp với nghiên cứu hồi cứu số liệu trong lịch sử hoặc/và kết hợp với theo dõi tần suất mới mắc trong tương lai.

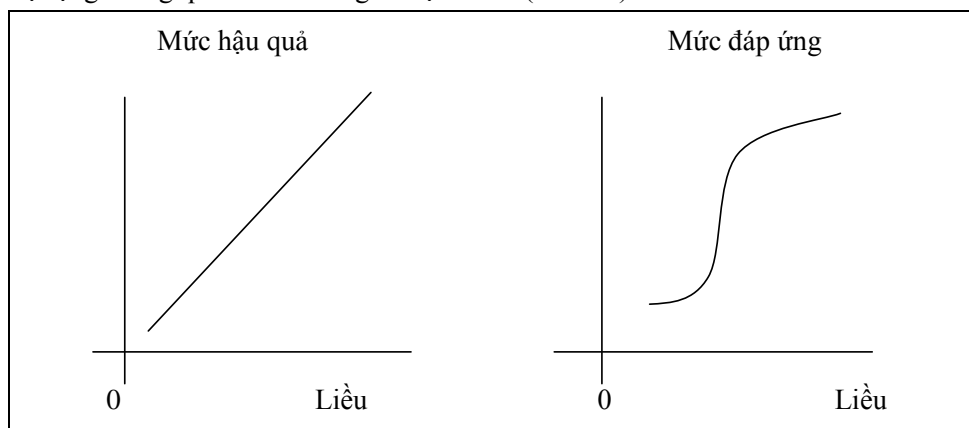
Tình trạng tăng một cách rõ rệt tỷ lệ mới mắc trong 3 tháng sau khi sử dụng dung môi mới trong bài tập trên đây là một ví dụ minh họa. Nếu thống kê tỷ lệ mới mắc VMDU theo từng tháng vào hai thời kỳ 6 tháng trước khi đưa vào sử dụng dung môi

mới trong một số phân xưởng và 6 tháng sau đó, thể hiện trên biểu đồ theo thời gian sẽ cho thấy mối liên hệ giữa nguyên nhân và hậu quả. Tuy nhiên, chỉ các tác hại mang tính cấp tính mới cho thấy mối liên hệ song hành này. Những bệnh mãn tính và những bệnh do nhiều nguyên nhân phối hợp gây nên, thời gian nung bệnh lâu và không xác định sẽ rất khó sử dụng thiết kế nghiên cứu này.

4.6. Nghiên cứu liều - đáp ứng, liều - hậu quả

Trước hết cần phân biệt khác nhau giữa mối liên quan liều - đáp ứng (dose - reponse) và liều - hậu quả (dose - effect). Liều - đáp ứng trong dịch tễ học là mối liên quan giữa các liều tiếp xúc với tỷ lệ % những thành viên trong các nhóm tiếp xúc mắc một hậu quả tập trung, ví dụ: nồng độ chì trong không khí và tỷ lệ % công nhân có biểu hiện của nhiễm độc chì (ALA niệu trên 10 mg/l). Liều - hậu quả là mối liên quan giữa liều tiếp xúc và tỷ lệ người tiếp xúc có một biến đổi trên lâm sàng, xét nghiệm nhất định. Ví dụ: các mức tiếp xúc với hơi chì trong không khí và hàm lượng chì định lượng được trong máu, trong nước tiểu (chưa phải là bệnh lý).

Đồ thị này diễn tả các mối liên quan đó có thể dưới dạng đường thẳng (tuyến tính) tỷ lệ thuận hoặc tỷ lệ nghịch. Song thông thường hơn là đường không thẳng đều, biểu thị dạng tương quan hàm số logarit tự nhiên. (hình vẽ)



Những nghiên cứu *liều - đáp ứng* và *liều - hậu quả* có thể thay thế liều bằng tiếp xúc, do tính toán liều khó chính xác.

Những nghiên cứu này rất hay được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng của một yếu tố tiếp xúc đã biết rõ tác dụng độc, hoặc tính chất gây hại trên cơ thể. Từ đây xác định các mức tiếp xúc cho phép, hoặc điều chỉnh các tiêu chuẩn vệ sinh cho phù hợp với điều kiện thực tế.

4.7. Ứng dụng dịch tễ học trong quản lý sức khỏe công nhân

Đối với người cán bộ y tế tại cơ sở sản xuất nơi có sử dụng hoặc phát sinh ra chất độc và yếu tố tác hại nghề nghiệp khác, việc theo dõi, tổng hợp tình hình bệnh tật theo từng phân xưởng có những tiếp xúc khác nhau, so sánh giữa các phân xưởng với nhau, và/hoặc giữa những thời gian khác nhau cho một phân xưởng với đối tượng giống nhau, nếu thấy có sự tăng đột biến vào một thời điểm hoặc vào một phân xưởng và nhất là cùng một nhóm bệnh, cần nghĩ ngay tới có thể đó là một vụ dịch bùng nổ do tiếp xúc (nghiên cứu mô tả). Tương tự như thế, với một bệnh mạn tính có thể do tiếp xúc với liều nhỏ hoá chất gây những tổn thương mạn tính không đặc hiệu. Từ những quan sát đơn giản, đưa ra giả thuyết về căn nguyên gây ra các tổn thương mạn tính đó khi tiến hành những nghiên cứu phân tích.

Đối với cơ sở vệ sinh phòng dịch, thu thập thông tin về ô nhiễm môi trường (định tính: loại chất độc gì, định lượng: mức độ ô nhiễm) và nhận phân tích tình hình nghi ốm tại nhà máy, tình hình nhập viện của các phòng khám khu vực, kết nối những thông tin này theo các yếu tố: ai bị, bị bệnh gì, bị ở đâu, bị khi nào (bệnh), tình hình ô nhiễm môi trường qua các năm trước đó, mức độ tiếp xúc (nguyên nhân nghi ngờ) cùng với những yếu tố ngoài sản xuất cũng có khả năng gây ra các chứng bệnh này (yếu tố nhiễu) sẽ cho phép tìm hiểu mối quan hệ giữa tiếp xúc và hậu quả để sau đó thiết kế những nghiên cứu dịch tễ học tìm hiểu căn nguyên và đề xuất những giải pháp thích hợp, kịp thời.

Báo cáo những trường hợp bị bệnh nghề nghiệp hoặc nhiễm độc tản phát cho các trung tâm vệ sinh phòng dịch là bắt buộc, bởi vì khi có một ca bệnh lâm sàng, có nghĩa là rất nhiều người khác bị bệnh nghề nghiệp, nhiễm độc thể dưới lâm sàng và số người chịu nguy cơ có thể rất lớn.

5. Bài tập

Tại một địa phương, theo số liệu báo cáo của trạm y tế xã cho thấy trong 3 năm lại đây tình hình bệnh "dị ứng da" có xu hướng tăng. Có người cho rằng bệnh thường xảy ra ở những gia đình chăn nuôi gà theo hướng công nghiệp. Hãy đưa ra các giả thuyết của nguyên nhân của tình trạng gia tăng bệnh "dị ứng da" nói trên. Chọn mô hình thiết kế nghiên cứu và dự kiến công cụ nghiên cứu để chứng minh giả thuyết đó.

dựa vào kết quả làm bài tập về nhà (đưa ra giả thuyết đúng, chọn mô hình thiết kế nghiên cứu so sánh ngang. Đưa ra được khung cơ bản của bộ câu hỏi phỏng vấn các hộ gia đình và người tiếp xúc, dự kiến các chỉ số dịch tễ học).

Bài 11

NGHIÊN CỨU TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Mục tiêu

1. Trình bày được các loại nghiên cứu trên động vật thực nghiệm.
2. Trình bày được nguyên tắc “3R” trong thực hiện nghiên cứu trên động vật.
3. Trình bày được nguyên tắc thiết kế nghiên cứu trên động vật thực nghiệm.

Nội dung

1. Đại cương về nghiên cứu trên động vật thực nghiệm

Không thể phủ nhận, trong hơn hai thế kỷ qua, những nghiên cứu trên động vật thực nghiệm đã mang lại nhiều tiến bộ đáng kể về y tế. Phần lớn những phát kiến quan trọng trong y – dược học đều được dựa trên nghiên cứu từ động vật thực nghiệm. Các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh như loét dạ dày-tá tràng, ung thư, bệnh lý thần kinh, Alzheimer, trầm cảm, động kinh, nhiễm khuẩn, đái tháo đường,... là kết quả từ nhiều loại nghiên cứu khác nhau, trong đó nghiên cứu trên động vật giữ một vai trò không nhỏ. Nhiều thuốc mới ra đời, là những bước đột phá trong việc đẩy lui các bệnh hiểm nghèo cũng được thực hiện trên mô hình động vật. Việc chứng minh tính an toàn của thuốc trước khi đem thử nghiệm trên người cũng được thực hiện trên động vật thí nghiệm.

Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật khá tốn kém, mất nhiều thời gian và làm dấy lên những tranh luận về khía cạnh đạo đức. Bởi không phải kết quả nghiên cứu nào từ động vật cũng có thể áp dụng cho người. Nhiều tiến bộ quan trọng về y học đang bị làm chậm lại bởi những kết quả sai lệch từ động vật nghiên cứu. Chẳng hạn, năm 1990, một nghiên cứu của David Wiebers và cộng sự đã được đăng trên tạp chí Đột quy về tác dụng làm giảm tổn thương não gây ra bởi đột quy thiếu máu não ở chuột, mèo và nhiều động vật khác của 25 chất, nhưng không có chất nào trong số đó cho thấy có kết quả khả quan trên người. Sở dĩ như vậy là do có sự khác nhau về bản chất của đột quy giữa người với các động vật nghiên cứu. Ở người, đột quy thiếu máu não diễn ra một cách tự nhiên, chậm chạp và từ từ, trong khi đột quy ở động vật thường được gây ra một cách đột ngột. Một động vật khỏe mạnh có thể vượt qua được một cơn đột quy thiếu máu bất thành linh, song chưa chắc đã chống chọi được với những tổn thương động mạch từ từ và lâu dài- một đặc trưng cơ bản của đột quy thiếu máu não ở người. Trong những năm 1920-1930, các nghiên cứu thực nghiệm trên khỉ đã

dẫn đến một sai lầm nghiêm trọng làm trì hoãn tiến trình đẩy lùi bệnh bại liệt khi kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng virus bại liệt lây nhiễm chủ yếu qua đường hô hấp và thần kinh. Các thí nghiệm sau này lại đưa ra một kết luận khác hẳn: con đường lây nhiễm chính của virus bại liệt là đường tiêu hóa. Sở dĩ có những sai lầm như vậy là do chủng virus dùng trong thí nghiệm được đưa qua đường mũi và có ái lực rất cao với mô não. Phải đến năm 1949, các kết quả nghiên cứu trên tế bào người nuôi cấy mới chỉ ra rằng virus bại liệt có thể sống ở cả những mô không phải thần kinh (như tế bào ruột). Chính những kết luận sai lầm của nghiên cứu trước đã dẫn đến những biện pháp phòng ngừa sai và làm trì hoãn việc phát triển của vắc xin. Sau đó, đến đầu những năm 1950, việc sản xuất vaccine từ tế bào khi nuôi cấy đã lại khiến cho hàng triệu người có nguy cơ nhiễm virus có hại từ khi .

Các nghiên cứu về tính an toàn của thuốc trên động vật nghiên cứu cũng có thể cho kết quả sai khác khi đem sử dụng cho người. Chẳng hạn, milrinone, một thuốc làm tăng cung lượng tim, tăng tỷ lệ sống sót ở động vật bị gây suy tim nhân tạo, khi sử dụng cho người suy tim mạn tính mức độ nặng thì thấy tỷ lệ tử vong tăng lên đến 30%. Thuốc chống virus fialuridine dường như an toàn trên động vật thực nghiệm nhưng lại gây suy gan trên 7 trong số 15 người dùng thuốc (5 trong số những người này tử vong do dùng thuốc, 2 người còn lại thì phải ghép gan). Thuốc giảm đau zomepirac sodium vốn được sử dụng rất phổ biến trong những năm đầu thập kỷ 80, sau đó đã được chỉ ra là thủ phạm của 14 ca tử vong và hàng trăm ca dị ứng đe dọa tính mạng, và phải rút khỏi thị trường thuốc. Thuốc chống trầm cảm nomifensine, vốn rất ít độc tính trên chuột, thỏ, chó và khỉ, nhưng lại có độc tính với gan và gây thiếu máu cho người ở các mức độ từ nhẹ đến nặng, thậm chí có thể gây tử vong, nên chỉ sau vài tháng sau khi xuất hiện (năm 1985) đã bị rút khỏi thị trường.

Chính vì các nguyên nhân trên, nên việc thiết kế nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cần được xem xét một cách chặt chẽ, logic, khoa học để đảm bảo mang lại những câu trả lời đúng nhất, với số lượng động vật ít nhất, mà vẫn đảm bảo độ tin cậy, với phép xử lý thống kê đủ mạnh.

2. Các loại nghiên cứu trên động vật thực nghiệm

Cũng giống như hầu hết các nghiên cứu trong y học nói chung, nghiên cứu trên động vật thực nghiệm được chia làm 3 loại :

- Nghiên cứu thử (nghiên cứu pilot)

Nghiên cứu pilot thường được tiến hành trên một số lượng ít động vật để đánh giá tính khả thi của việc thực hiện nghiên cứu trên một qui mô lớn hơn và tạo ra những dữ liệu nghiên cứu ban đầu. Qua nghiên cứu pilot, các nghiên cứu viên có thể trang bị

những kỹ năng cần thiết, cũng như chuẩn bị sẵn sàng điều kiện cơ sở vật chất, trang thiết bị, hóa chất để thực hiện những nghiên cứu lớn hơn sau này. Kết quả của nghiên cứu pilot thường không được công bố, song nó cho phép dự đoán về cỡ mẫu, liều dùng, thời gian của các chất thử trong nghiên cứu lớn hơn sau này. Qua nghiên cứu pilot, các nghiên cứu viên có thể điều chỉnh nghiên cứu bằng cách tăng liều thuốc (nếu không có đáp ứng mong đợi nào xảy ra), hoặc giảm liều thuốc (nếu số lượng động vật nghiên cứu chết ngoài dự tính quá nhiều). Nghiên cứu pilot giúp tiết kiệm thời gian, chi phí và số lượng động vật thực nghiệm.

- Nghiên cứu thăm dò (*Exploratory experiments*)

Nghiên cứu thăm dò thường được thực hiện với mục đích: hình thành giả thuyết nghiên cứu. Đôi khi chúng được xếp vào loại thử nghiệm “có” hoặc “không”. Thường với những nghiên cứu loại này, rất nhiều thông số nghiên cứu được đưa ra nhằm giúp nghiên cứu viên thiết lập giả thuyết, thiết lập mối quan hệ. Các nghiên cứu viên có thể chọn thông số nghiên cứu sau khi đã có kết quả. Chính điều này sẽ dẫn đến khó khăn trong việc phân tích số liệu, bởi khi có quá nhiều thông số đưa ra, một số trong số chúng sẽ trở thành “có ý nghĩa thống kê” khi có cơ hội. Vì vậy, khó đảm bảo rằng nghiên cứu thăm dò sẽ cho một kết quả đúng.

- Nghiên cứu khẳng định (*Confirmatory experiments*)

Nghiên cứu khẳng định thường dùng để khẳng định một giả thuyết chính thức, thường đơn giản, rõ ràng và được quy định trước khi bắt đầu nghiên cứu. Trong hầu hết các trường hợp thiết kế nghiên cứu sẽ có một nhóm chứng và một số nhóm điều trị nhằm xác định xem việc điều trị ảnh hưởng thế nào đến đáp ứng sinh học của động vật nghiên cứu. Các nghiên cứu khẳng định thường được thiết kế chặt chẽ và cho kết quả chính xác, đáng tin cậy.

3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu trên động vật

Như trên đã trình bày, nghiên cứu trên động vật thực nghiệm giữ một vai trò rất quan trọng trong việc tìm hiểu cơ chế bệnh sinh của bệnh, tìm ra các chất mới để phòng và chữa bệnh hiệu quả, cũng như đánh giá tính an toàn của các chất mới trước khi được thử nghiệm trên người. Tuy nhiên, không phải kết quả nghiên cứu nào trên động vật cũng có thể áp dụng cho người một cách thành công. Bởi mô hình bệnh tật của người và động vật rất khác nhau, tính nhạy cảm trong đáp ứng sinh học cũng rất khác nhau giữa các loài động vật, chưa kể những nghiên cứu trên động vật thường rất tốn kém, lâu dài, và thường gây đau đớn cho động vật. Chính vì vậy, chỉ sử dụng động vật nghiên cứu sau khi đã có cân nhắc cuối cùng về tính cần thiết, tính khoa học và

giá trị mà nghiên cứu trên động vật mang lại. Những câu hỏi cần đặt ra trước khi tiến hành nghiên cứu trên động vật là:

Mục đích của nghiên cứu là gì?

Khả năng thành công đến đâu?

Động vật nào nên được sử dụng?

Thông số của nghiên cứu là gì?

Tính thích hợp của mô hình nghiên cứu được sử dụng?

Có mô hình nào thích hợp hơn thay thế cho mô hình động vật không?

Nguyên tắc 3R

Nguyên tắc 3R lần đầu tiên được đưa ra bởi hai chuyên gia nghiên cứu về động vật thực nghiệm là Russell và Burch năm 1959. Đây là hồi chuông cảnh tỉnh đầu tiên và tiến tới việc xem xét khía cạnh đạo đức trong các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm. Theo nguyên tắc 3R, các nghiên cứu trên động vật cần phải được thay thế (Replacement), giảm thiểu (Reduction) và nhẹ nhàng (Refinement) sao cho đạt hiệu quả là tốt nhất.

1. Thay thế (Replacement)

Thay thế là nguyên tắc đầu tiên, đề cập đến những thay đổi về đề cương nghiên cứu sao cho không cần dùng đến mô hình động vật mà vẫn đạt được một kết quả tương tự.

Nội dung của các phương pháp thay thế bao gồm:

Thu thập, sử dụng và xử lý những thông tin có sẵn trên y văn.

Sử dụng các kỹ thuật phân tích lý, hóa học.

Sử dụng mô hình toán học và máy tính (bao gồm các mô hình mô phỏng đích tác dụng phân tử, mô hình phân tích liên quan giữa cấu trúc-tác dụng, mô hình dược động học mô phỏng...).

+ Sử dụng các kỹ thuật nghiên cứu *in vitro* (bao gồm các mô hình sinh học phân tử, tế bào).

Mô hình động vật là lựa chọn cuối cùng, chỉ sau khi cân nhắc đến kết quả của các thử nghiệm thay thế nêu trên và xác định được tính cần thiết của thử nghiệm động vật.

Thử nghiệm thay thế có 2 loại, được gọi là thay thế trực tiếp và thay thế gián tiếp. Thay thế trực tiếp, là loại thay thế các thử nghiệm *in vivo* (nghiên cứu trên động vật nguyên vẹn) bằng thử nghiệm *in vitro* (nghiên cứu trên tế bào, phân tử, nghiên cứu trong ống nghiệm), chẳng hạn dùng da người để thử *in vitro* thay cho thử *in vivo* trên da thỏ hoặc da chuột lang; thay thế gián tiếp như thay thử nghiệm về chất gây sốt trên thỏ bằng thử nghiệm phát hiện nội độc tố của vi khuẩn trong máu.

Thay thế cũng có thể là thay thế một phần hoặc thay thế toàn bộ. Ví dụ điển hình của thay thế toàn bộ là khi quyết định không sử dụng mô hình động vật nữa, do những thông tin mà mô hình đem lại không giúp điều chỉnh được các nghiên cứu tiếp theo, ví dụ sự thay thế các mô hình *in vivo* ở trên (thử chất gây sốt trên thỏ) sang mô hình *in vitro* (thử nghiệm phát hiện nội độc tố của vi khuẩn trong máu). Thay thế một phần là tránh dùng mô hình *in vivo* trong một giai đoạn nào đó của nghiên cứu, thường gặp nhất trong các nghiên cứu liên quan đến phát triển thuốc mới, khi các mô hình toán học và máy tính phát triển, cùng với kỹ thuật của sinh học phân tử đã giúp giảm thiểu được các bước nghiên cứu, cũng như giảm được số lượng động vật và thời gian nghiên cứu.

2. Giảm thiểu (Reduction)

Giảm số lượng động vật là một chiến lược hướng tới việc sử dụng động vật nghiên cứu ít hơn, nhưng vẫn tạo ra một lượng thông tin tương đương; hoặc tối đa hóa lượng thông tin cần đạt trên một đối tượng động vật nghiên cứu. Để làm được điều này, có thể có một số chiến lược sau:

Thông báo rộng rãi về thí nghiệm trên động vật cho toàn thể nghiên cứu viên của phòng thí nghiệm được biết, nhằm tận dụng tối đa chỉ số nghiên cứu. Chẳng hạn, khi một nhà nghiên cứu muốn thực hiện một nghiên cứu liên quan đến sự tưới máu ở gan thì các nhà nghiên cứu khác có thể dùng thận, não, huyết thanh, hoặc bất kỳ cơ quan nào khác của động vật đó với các mục đích khoa học khác nhau.

Thiết kế thí nghiệm và phân tích số liệu một cách phù hợp, có tính đến các nguyên tắc thống kê nhằm làm tăng độ chính xác của số liệu, đồng thời cho phép sử dụng ít động vật hơn.

Sử dụng loài và chủng động vật một cách hợp lý sao cho mức đáp ứng sinh học đối với tác nhân nghiên cứu là cao nhất, nhằm tăng khả năng phát hiện tín hiệu, tăng “độ mạnh” của nghiên cứu, qua đó giảm được số lượng động vật, và tiết kiệm được thời gian nghiên cứu.

Chiến lược nghiên cứu tổng thể cũng góp phần vào việc làm giảm số lượng động vật nghiên cứu. Một nghiên cứu thử nghiệm nhỏ (nghiên cứu pilot) với một số ít động vật có thể cho biết tính khả thi của một nghiên cứu lớn hơn. Trong một số trường hợp, có thể dùng các thử nghiệm *in vitro* (thử nghiệm thay thế) để đạt được những số liệu ban đầu nhằm gợi ý về tính hợp lý của giả thuyết nghiên cứu, hoặc chỉ ra cách mà nghiên cứu chính cần tiến hành hoặc sửa đổi nhằm sử dụng ít động vật hơn, với thời gian nghiên cứu ngắn hơn và/hoặc thủ thuật ít xâm lấn hơn.

Cần luôn nhớ rằng các thử nghiệm liên quan đến động vật nghiên cứu không nên được nhắc lại khi không cần thiết.

3. Nhẹ nhàng (*Refinement*)

Khái niệm “refinement” đề cập đến những thay đổi diễn ra trong bất kỳ giai đoạn nào của nghiên cứu kể từ khi động vật được sinh ra cho đến khi chết đi nhằm giảm thiểu những đau đớn và tổn thương cho động vật. Cần phải nhận thức được rằng việc động vật được thỏa mãn cả về thể chất và tinh thần không chỉ có ý nghĩa đạo đức mà còn có ý nghĩa khoa học, bởi những đau đớn và căng thẳng gây ra cho động vật có thể ảnh hưởng đến những đáp ứng sinh học của động vật, từ đó ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

Vì vậy, trong khi tiến hành nghiên cứu, cần phải đảm bảo rằng động vật được nuôi trong điều kiện tốt nhất có thể. Việc làm phong phú môi trường nuôi động vật không nhất thiết phải tốn kém: một cuộn giấy vệ sinh, hộp bìa carton, hay ống nhựa polyvinyl chlorid (PVC) có thể là những chỗ lý tưởng để chuột ẩn nấp; cuộn rơm hay lớp cao su có thể dùng cho thỏ để tạo môi trường tương tác với các loài động vật khác. Chó có thể được chơi trò chơi, hoặc tạo các bậc thang trong chuồng nuôi để có thể nghỉ ngơi ở những chỗ sạch sẽ, khô thoáng,...

Bảng 1. Yêu cầu đối với phòng thí nghiệm chăn nuôi động vật [30]

Điều kiện nuôi	Chuột nhắt	Chuột cống	Chuột Hamster	Chuột lang	Thỏ
Nhiệt độ (°C)	20-24	20-24	20-24	20-24	15-21
Độ ẩm (%)	50-60	60	50-60	50	50-60
Độ thông khí (Số lần trao đổi khí/giờ)	15	10/15	10-15	10-15	5-15
Chu kỳ sáng/tối (giờ)	14/10	12-14/12-10	12-14/12-10	14/10	12/12

Việc lựa chọn loài động vật nghiên cứu cũng cần phải thích hợp với khái niệm “refinement”. Một số loài động vật nhạy cảm hơn với đau thì chỉ được dùng khi thật cần thiết. Một số loài động vật có yêu cầu phức tạp hơn về điều kiện nuôi và chăm sóc sẽ không được dùng nếu không có chuồng nuôi thích hợp. Hơn nữa, nhiều ý kiến cho rằng việc sử dụng động vật nuôi nhốt sẽ mang lại những lợi ích tốt hơn về môi trường, đạo đức và khoa học so với động vật bị bắt trong tự nhiên.

Một điều rất quan trọng là đội ngũ nhân viên của phòng thí nghiệm động vật cần phải được đào tạo để có năng lực và khả năng xử lý các vấn đề về loài động vật nghiên cứu, họ cũng cần có thái độ đúng đắn đối với động vật. Thuốc gây mê và thuốc

giảm đau cần phải được dùng bất cứ lúc nào khi cần. Thể tích tiêm cũng như kích thước kim tiêm cũng phải nhỏ đến mức có thể. Các thông số theo dõi và đo lường trong nghiên cứu nên ít gây xâm lấn và tổn thương cho động vật, và nên được tiến hành càng nhanh càng tốt để giảm thiểu cả về mức độ căng thẳng lẫn thời gian nghiên cứu.

Trong một số trường hợp, có thể sử dụng các phương pháp không xâm lấn để đánh giá thông số nghiên cứu, như chụp cộng hưởng từ chất lượng cao (high-quality magnetic resonance images), hay quang phổ cộng hưởng từ (MRS - magnetic resonance spectroscopy). Chụp cộng hưởng từ chất lượng cao có thể cung cấp thông tin về nước và các chất điện giải, lắng đọng mỡ, và tình trạng phù ở các mô. Quang phổ cộng hưởng từ có thể dùng cho một loạt các phép đo lường không xâm lấn như đo nồng độ các chất ngoại sinh, nội sinh, các chất chuyển hóa ở tế bào và mô, có thể đo được các mức pH khác nhau ở ty thể và bào tương (mitochondrial and cytosolic). Những tiến bộ mới của quang phổ cộng hưởng từ trong việc khám phá ra những cấu trúc hóa học phức tạp hơn, như tương tác giữa receptor và các tín hiệu ở màng tế bào là những ứng dụng rất tiềm năng trong tương lai.

Kết thúc thí nghiệm, phần lớn động vật sẽ bị giết. Cần đảm bảo động vật sẽ được chết trong tình trạng “không đau đớn”. Đó là lý do vì sao các thuốc giảm đau và thuốc gây mê là những thuốc được dùng thường xuyên trong các phòng nghiên cứu động vật thực nghiệm.

Liều một số thuốc gây mê và giảm đau được dùng cho động vật được trình bày ở bảng 2 và bảng 3

Bảng 2. Liều dùng của một số thuốc mê đối với động vật thí nghiệm [30]

Thuốc	Chuột nhắt	Chuột cống	Chuột Hamster	Chuột lang	Thỏ	
Propofol	26 mg/kg IV	10 mg/kg IV	-	-	10 mg/kg IV	
Bộ 3 thuốc mê	Ketamin	100 mg/kg IP	90 mg/kg IP	200 mg/kg IP	40 mg/kg IP	35 mg/kg IM
	Xylazin	10 mg/kg IP	10 mg/kg IP	10 mg/kg IP	10 mg/kg IP	10 mg/kg IM
	Pentobarbiton	40-60 mg/kg IP	40-55 mg/kg IP	50 mg/kg IP	37 mg/kg IP	45 mg/kg IV
Thuốc mê hô hấp		Nồng độ gây cảm ứng mê		Nồng độ duy trì		
Ether		15-20%		5%		
Halothan		4-5%		1-2%		
Methoxyfluran		4%		0,5-1%		
Ghi chú: IV- Tiêm tĩnh mạch; IM- Tiêm bắp; IP- Tiêm phúc mạc						

Bảng 3. Liều dùng của một số thuốc giảm đau đối với động vật thí nghiệm [30]

Thuốc	Chuột nhắt	Chuột cống	Chuột lang	Rabbit
Aspirin	Uống 120 mg/kg mỗi 4 giờ	Uống 100 mg/kg mỗi 4 giờ	Uống 85 mg/kg mỗi 4 giờ	Uống 100 mg/kg mỗi 4 giờ
Paracetamol	Uống 300 mg/kg mỗi 4 giờ	Uống 100-300 mg/kg mỗi 4 giờ	-	-
Morphin	Tiêm dưới da 2,5 mg/kg mỗi 2-4 giờ	Tiêm dưới da 2,5 mg/kg mỗi 2-4 giờ	Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 2,5 mg/kg mỗi 2-4 giờ	Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 2,5 mg/kg mỗi 2-4 giờ

4. Nguyên tắc thiết kế nghiên cứu trên động vật thực nghiệm

Thiết kế nghiên cứu là một khâu quan trọng của quá trình nghiên cứu. Để có một thiết kế nghiên cứu tốt, cần xác định rõ câu hỏi nghiên cứu, mục tiêu nghiên cứu, cần nhắc đến tất cả các khía cạnh của nghiên cứu thay thế, các biến số nghiên cứu, phương pháp thống kê và xử lý số liệu thống kê phải được lên kế hoạch từ trước khi bước vào nghiên cứu. Về nguyên tắc, một nghiên cứu được thiết kế tốt cần tránh được các sai số hệ thống và phải đủ mạnh để có thể phát hiện được những đáp ứng sinh học quan trọng.

4.1. Loại trừ được các sai số hệ thống (Bias)

Loại bỏ sai số hệ thống là loại bỏ các yếu tố môi trường và ngoại lai có thể gây ảnh hưởng, và làm sai lệch kết quả nghiên cứu. Để loại bỏ được sai số hệ thống, cần xác định được đơn vị thực nghiệm, chia nhóm ngẫu nhiên hoặc làm mù khi cần thiết.

Đơn vị thực nghiệm (experimental unit):

Đơn vị thực nghiệm là bộ phận nhỏ nhất của một nghiên cứu thực nghiệm, mà qua đó cho phép 2 đơn vị thực nghiệm bất kỳ nhận hai phương pháp điều trị khác nhau. Đơn vị thực nghiệm còn là đơn vị để chia nhóm ngẫu nhiên và để phân tích thống kê khi so sánh các nhóm. Đơn vị thực nghiệm có thể là 1 động vật riêng lẻ, hoặc 1 nhóm động vật mà qua đó ta thu thập số liệu (Perrett, 2012)-

Ví dụ: trong một nghiên cứu khảo sát xem việc nuôi chuột cống và chuột nhắt trong cùng một phòng nuôi có hay không có ảnh hưởng của tới khả năng sinh sản của chuột nhắt, thì đơn vị thực nghiệm ở đây là “phòng nuôi”. Thiết kế thí nghiệm sẽ bao gồm 2 phòng nuôi chuột, nhận 2 phương pháp can thiệp khác nhau: một phòng vừa nuôi chuột nhắt, vừa nuôi chuột cống, còn phòng kia chỉ nuôi chuột nhắt, không nuôi chuột cống. Chuột nhắt được nuôi ở 2 phòng trên trong cùng một điều kiện nhiệt độ,

độ ẩm, độ thông khí, chế độ chiếu sáng, chế độ ăn, uống như nhau. Sau cùng một khoảng thời gian (chẳng hạn 4 tháng), các thông số về sinh sản của chuột nhắt sẽ được ghi lại và được so sánh giữa các đơn vị thực nghiệm với nhau

Thông thường trong các nghiên cứu thực nghiệm, một số động vật sẽ được nuôi trong cùng một chuồng, với cùng một chế độ thức ăn và nước uống như nhau. Trong những trường hợp này, đơn vị thực nghiệm là chuồng nuôi động vật thực nghiệm (chứ không phải là từng cá thể động vật riêng lẻ). Chẳng hạn trong một thiết kế nghiên cứu có 4 chuồng nuôi chuột với mỗi chuồng 2 chuột thì “N” (số đối tượng thực nghiệm) là 4, chứ không phải là 8. Tuy nhiên, nếu các động vật này được nuôi trong từng chuồng nuôi riêng lẻ, hoặc được điều trị riêng lẻ thì đơn vị thực nghiệm ở đây là từng cá thể động vật.

Trong một số trường hợp, có thể thực hiện thí nghiệm trong cùng một chuồng nuôi, với mỗi chuồng có các cá thể nhận những điều trị khác nhau một cách ngẫu nhiên. Trường hợp này được gọi là thiết kế ngẫu nhiên theo khối (a randomised block design), sẽ trình bày ở phần dưới.

Một tình huống rất dễ bị làm lẫn về đơn vị thực nghiệm là nghiên cứu khả năng gây quái thai của một chất thử khi cho các động vật cái mang thai dùng thuốc (hoặc giả dược), các thông số đo lường sẽ được quan sát trên động vật con. Trong trường hợp này, mỗi động vật mẹ (chứ không phải con) sẽ là một đơn vị thực nghiệm, bởi 2 con của cùng một mẹ không thể nhận 2 điều trị khác nhau được.

Việc xác định không đúng đơn vị thực nghiệm không phải là hiếm, và điều đó có thể làm mất hiệu lực của thực nghiệm. Chẳng hạn, nếu trong một nghiên cứu có 2 chuồng nuôi động vật, một chuồng nuôi tất cả động vật ở nhóm chứng và chuồng còn lại nuôi tất cả các động vật ở nhóm thử với một số chất thử khác nhau, nếu kết quả cho thấy có sự khác nhau về giá trị trung bình ở một số thông số nghiên cứu, thì điều này có thể do ảnh hưởng của điều trị, cũng có thể do tác động của môi trường không giống nhau ở cả 2 chuồng động vật. Trong những trường hợp như thế này, sai số hệ thống là rất lớn. Và điều đó có thể ảnh hưởng đến phân tích kết quả nghiên cứu, bất kỳ một ảnh hưởng điều trị nào cũng có thể bị nhiễu và lẫn với các ảnh hưởng của môi trường.

Chia nhóm ngẫu nhiên (Randomization):

Sau khi đã xác định được đơn vị thực nghiệm, cần tiếp tục phân chia một cách ngẫu nhiên sao cho cơ hội nhận điều trị là như nhau giữa các đơn vị thực nghiệm. Điều này rất quan trọng, bởi trong quá trình thực hiện nghiên cứu, nhiều yếu tố (biết hoặc không biết, chủ quan hoặc khách quan) có thể ảnh hưởng đến kết quả can thiệp

và dẫn đến sai số. Có nhiều cách để chia nhóm ngẫu nhiên, chẳng hạn sử dụng các phần mềm thống kê sinh học, hoặc một số bảng phân bố ngẫu nhiên trong các giáo trình xác suất, hoặc có thể chỉ đơn giản là những tấm bia có ghi số, được xáo trộn và chọn một cách ngẫu nhiên. Chẳng hạn, một thử nghiệm được thiết kế để so sánh 3 nhóm điều trị với 4 động vật cho một nhóm. Để phân chia ngẫu nhiên, ta có thể làm như sau: lần lượt viết vào các tấm bia số 1 (4 số), số 2 (4 số) và số 3 (4 số), sau đó các số này được xáo trộn hoặc chia ngẫu nhiên sao cho mỗi động vật nhận được một số khác nhau, có nghĩa là mỗi động vật được nhận một điều trị khác nhau một cách ngẫu nhiên. Ở giai đoạn này, cỡ mẫu sẽ được xác định, chi tiết về xác định cỡ mẫu được trình bày ở mục 4.2.

Có 2 cách chia nhóm ngẫu nhiên là chia nhóm ngẫu nhiên hoàn toàn và chia nhóm ngẫu nhiên theo khối:

- *Chia nhóm ngẫu nhiên hoàn toàn (Completely randomized designs)*: trong chia ngẫu nhiên hoàn toàn, tất cả động vật (hoặc các đơn vị thực nghiệm) sẽ được chia một cách ngẫu nhiên vào các nhóm can thiệp khác nhau. Việc chia ngẫu nhiên hoàn toàn thường đơn giản, dễ làm và thích hợp với những trường hợp số lượng động vật không bằng nhau giữa các nhóm. Tuy nhiên, việc chia nhóm ngẫu nhiên đơn giản như vậy sẽ không loại trừ được các sai khác liên quan đến những yếu tố không thể kiểm soát được qua cả một quá trình thời gian, chẳng hạn như những sai khác và ảnh hưởng do yếu tố môi trường mang lại.

- *Chia nhóm ngẫu nhiên theo khối (Randomized complete block designs)*:

Chia nhóm ngẫu nhiên theo khối là một loại thiết kế nghiên cứu rất hay gặp trong nông nghiệp, gần đây được ứng dụng rộng rãi cho nghiên cứu trên động vật. Trong thiết kế ngẫu nhiên theo khối, một nghiên cứu lớn được chia thành những khối nghiên cứu nhỏ hơn, mà ở đó các đơn vị thực nghiệm được nhận cùng một cơ hội can thiệp như nhau. Lý tưởng nhất là mỗi khối thí nghiệm sẽ nhận 1 động vật (hoặc 1 đơn vị thực nghiệm) cho mỗi can thiệp điều trị. Các khối cứ lặp đi lặp lại thí nghiệm cho đến khi tích đủ cỡ mẫu theo yêu cầu. Việc chia nhóm ngẫu nhiên theo khối có ưu điểm là khắc phục được sự khác nhau về môi trường có thể ảnh hưởng đến kết quả của điều trị, và có thể tiến hành trên một số lượng động vật vừa phải đối với mỗi một khối. Sự khác nhau giữa các khối thí nghiệm sau đó sẽ được loại trừ bằng phân tích thống kê 2-Way Anova, không có tương tác.

c) Làm mù (Blinding):

Để tránh sai số hệ thống, thử nghiệm cần được làm “mù” ngay khi có thể, và đặc biệt khi có bất kỳ một yếu tố chủ quan nào có thể ảnh hưởng đến nhận định kết quả

nghiên cứu. Sau khi chia ngẫu nhiên động vật (hoặc đơn vị thực nghiệm) vào các nhóm nghiên cứu thì mỗi động vật, mẫu thử, phương pháp can thiệp và số liệu thống kê cần phải được mã hóa cho đến khi nhận định kết quả. Các nghiên cứu viên không nên biết các thông tin mã hóa trong suốt thời gian diễn ra thí nghiệm để tránh những nhận định chủ quan có thể làm sai lệch kết quả nghiên cứu.

Chẳng hạn, khi nghiên cứu ảnh hưởng của một số thành phần trong chế độ ăn tới thể trạng chung của chuột, thì các chế độ ăn khác nhau sẽ được mã hóa bằng các con số và/hoặc màu sắc khác nhau, các chuồng nuôi chuột cũng được mã hóa với cùng một bảng mã để đảm bảo rằng chuột trong mỗi chuồng cùng được nhận một chế độ ăn theo đúng đề cương nghiên cứu. Chuột cũng được mã hóa một cách ngẫu nhiên để không phân biệt được giữa nhóm thử và nhóm chứng. Tiêu bản giải phẫu và mô học cũng cần được làm mù để không ảnh hưởng đến việc đọc kết quả của các nghiên cứu viên.

4.2. Xác định cỡ mẫu trong nghiên cứu động vật thí nghiệm

Cỡ mẫu cần phải được tính toán trước khi bắt đầu mỗi nghiên cứu. Cỡ mẫu cần phải đủ lớn sao cho phát hiện ra được những khác biệt mong muốn giữa các nhóm nghiên cứu, nhưng cỡ mẫu quá lớn sẽ làm mất thời gian và tốn kém. Cỡ mẫu nhỏ quá không chỉ không cho kết quả có ý nghĩa thống kê mà còn làm giảm độ mạnh của nghiên cứu :

Để xác định được cỡ mẫu trong nghiên cứu, cần lưu ý đến các vấn đề sau:

- Độ mạnh thống kê.
- Mức ý nghĩa thống kê.
- Hệ số ảnh hưởng.

Độ mạnh thống kê (Power):

Một nghiên cứu thực nghiệm được thiết kế tốt cần có độ mạnh thống kê cao, có nghĩa là có cơ hội để xuất hiện đáp ứng cao.

Trong nghiên cứu thực nghiệm, độ mạnh thống kê thường được lựa chọn ở mức 80 đến 95%. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu về vaccine chống độc tố, độ mạnh cần đạt được phải là 99% để có thể phát hiện được độc tố ngay cả ở mức xác suất thấp nhất. Độ mạnh thống kê tỷ lệ nghịch với β (hay xác suất mắc phải sai lầm loại II). Nói một cách ngắn gọn, độ mạnh thống kê bằng $1-\beta$.

Để có độ mạnh thống kê cao, cần kiểm soát tốt các yếu tố nhiễu (noise), sử dụng đối tượng nhạy cảm với phương pháp nghiên cứu, dùng liều cao để đạt được tín hiệu (signal) tốt, qua đó làm tăng tỷ lệ “tín hiệu”/”nhiều”. Một cỡ mẫu lớn cũng có thể làm

tăng độ mạnh thống kê của nghiên cứu thực nghiệm, nhưng như trên đã nói, cỡ mẫu quá lớn sẽ làm mất thời gian và tốn kém, nên tránh.

b) Mức ý nghĩa thống kê (Significance Level)

Mức ý nghĩa thống kê (α) là mức xác suất đạt được một kết quả dương tính giả (còn gọi là sai lầm loại I). Mức xác suất thống kê của các nghiên cứu thực nghiệm thường cho phép nhận giá trị 5%, mặc dù giá trị nhỏ hơn đôi khi cũng được thiết lập.

c) Hệ số ảnh hưởng (Effect Size)

Hệ số ảnh hưởng có thể được hiểu là sự khác nhau về giá trị trung bình (đối với các biến số liên tục) hoặc tỷ lệ (với biến số phân hạng) của 2 nhóm nghiên cứu mà nhà nghiên cứu muốn phát hiện ra trong khi tiến hành thực nghiệm. Chẳng hạn, nhà nghiên cứu muốn tìm ra sự khác nhau về trọng lượng cơ thể chuột trung bình giữa nhóm thử và nhóm chứng, thì mức khác nhau về cân nặng mà nhà nghiên cứu muốn tìm ra được gọi là hệ số ảnh hưởng. Công thức tính hệ số ảnh hưởng là:

$$ES = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{s_0} \quad [1]$$

Trong đó:

- \bar{x}_1 là số trung bình của nhóm can thiệp;
- \bar{x}_0 là số trung bình của nhóm đối chứng; và
- s_0 là độ lệch chuẩn của nhóm đối chứng.

Cần lưu ý rằng hệ số ảnh hưởng không có đơn vị, do độ lệch chuẩn và trị số trung bình có cùng đơn vị như nhau, do vậy, có thể dùng hệ số ảnh hưởng để so sánh các nghiên cứu khác nhau, hoặc các loại thông số khác nhau.

d) Tính cỡ mẫu:

Thông thường trong một nghiên cứu thực nghiệm, độ mạnh của nghiên cứu và mức ý nghĩa thống kê gần như hằng định, do đó hệ số ảnh hưởng có vai trò rất quan trọng trong việc xác định cỡ mẫu. Tùy vào việc các nhà nghiên cứu muốn dò ra được sự khác biệt lớn đến mức nào về chỉ số nghiên cứu giữa 2 nhóm mà xác định cỡ mẫu cho phù hợp. Để xác định hệ số ảnh hưởng, có thể dựa vào các nghiên cứu trước đây, hoặc nghiên cứu thử.

Nếu các nhà nghiên cứu quan tâm đến nhiều thông số thì cỡ mẫu sẽ được tính toán dựa trên thông số quan trọng nhất. Nếu tất cả các thông số này đều quan trọng thì đều được dùng để tính toán và cỡ mẫu lớn nhất sẽ được chọn.

Comment [s1]: Em muốn tẩy số [1] ở đây đi mà chưa làm được?

Có 3 loại nghiên cứu trên động vật thực nghiệm là nghiên cứu thử (nghiên cứu pilot), nghiên cứu thăm dò, và nghiên cứu khẳng định. Sau đây là hướng dẫn tính cỡ mẫu theo từng loại nghiên cứu:

- Đối với nghiên cứu pilot và nghiên cứu thăm dò:

Nghiên cứu thử (pilot) được thực hiện để đánh giá về độ chính xác của phép đo lường dự kiến sẽ sử dụng trong nghiên cứu chính và kiểm tra tính logic của các thí nghiệm đề xuất. Cỡ mẫu trong nghiên cứu thử thường dựa trên kinh nghiệm của nhà nghiên cứu hoặc tự dự đoán nếu không có số liệu cho trước. Nghiên cứu thử rất hữu ích cho việc tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu chính, cũng như tính độ lệch chuẩn và hệ số ảnh hưởng effect size.

Nghiên cứu thăm dò thường được thực hiện để tạo ra giả thuyết mới. Mục đích của nghiên cứu thăm dò là để xem xu hướng hoặc biểu hiện của đáp ứng. Cỡ mẫu của nghiên cứu thăm dò thường được tính toán dựa trên cơ sở phỏng đoán từ những nghiên cứu trước. Không cần thiết phải sử dụng các thử nghiệm có ý nghĩa. Số liệu thống kê thu được từ những nghiên cứu này cũng rất hữu ích cho việc tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu chính.

- Đối với nghiên cứu khẳng định giả thuyết:

Tùy vào loại biến số mà có các cách tính cỡ mẫu khác nhau

+ Tính cỡ mẫu cho biến phân hạng:

Biến phân hạng, ví dụ nam/nữ, nhóm máu, mức thương tổn,... Giá trị biểu hiện của biến phân hạng là tỷ lệ. Mục đích của nghiên cứu khẳng định giả thuyết đối với biến phân hạng là tìm ra sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nhóm nghiên cứu.

Công thức tính cỡ mẫu cho các biến phân hạng là

$$n = C \frac{p_c q_c + p_e q_e}{d^2} + \frac{2}{d} + 2$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu cho 1 nhóm nghiên cứu;

p_c : tỷ lệ biến cố trong nhóm chứng;

$q_c = 1 - p_c$;

p_e : tỷ lệ biến cố trong nhóm điều trị;

$q_e = 1 - p_e$;

d: hệ số ảnh hưởng;

C: hằng số, được tính toán từ α và $1 - \beta$ đã biết, dựa vào bảng sau:

$1 - \beta \backslash \alpha$	$\alpha = 0,05$	$\alpha = 0,01$
$1 - \beta = 80$	7,85	11,68
$1 - \beta = 90$	10,51	14,88

+ Tính cỡ mẫu cho biến liên tục:

Nghiên cứu so sánh không cặp đôi

Trong nghiên cứu so sánh không cặp đôi, giá trị trung bình của các biến sẽ được tính toán và so sánh với nhau. Các giá trị cần thiết để tính cỡ mẫu cho các loại nghiên cứu này là:

Độ lệch chuẩn (SD): có thể được tính toán dựa vào các nghiên cứu trước đây, hoặc nghiên cứu thử ;

Độ mạnh của nghiên cứu ($1 - \beta$): thường nhận giá trị cố định $> 80\%$;

Mức ý nghĩa thống kê (α): thường nhận giá trị cố định 5% ($p < 0,05$) ;

Hệ số ảnh hưởng;

Độ lệch chuẩn SD và hệ số ảnh hưởng (effect size) cần được tính toán dựa trên các nghiên cứu trước hoặc nghiên cứu pilot (nếu chưa có nghiên cứu trước đó).

Cỡ mẫu trong trường hợp này được tính toán theo công thức:

$$n = 1 + 2C \left(\frac{s}{d} \right)^2$$

Trong đó:

s: độ lệch chuẩn;

d: hệ số ảnh hưởng;

C: hằng số, được tính toán dựa vào α và $1 - \beta$ đã biết như đã trình bày ở bảng trên.

Nghiên cứu so sánh cặp đôi

Trong thiết kế nghiên cứu cặp đôi, chỉ có 1 nhóm nghiên cứu và các biến số được so sánh giữa trước và sau can thiệp. Giá trị trung bình của các biến số được so sánh với nhau.

Cỡ mẫu được tính toán như sau:

$$n = 2 + C \left(\frac{s}{d} \right)^2$$

Trong đó:

s: độ lệch chuẩn;

d: sự khác nhau mong muốn giữa hai giá trị trung bình;

C: hằng số, được tính toán dựa vào α và $1 - \beta$ đã biết như đã trình bày ở bảng trên.

5. Xu hướng thế giới về nghiên cứu trên động vật thực nghiệm

Không còn nghi ngờ gì nữa, các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm có vai trò rất quan trọng đối với sự tiến bộ của y học hiện đại. Trong khi chưa có dữ liệu đầy đủ trên con người thì những kết quả nghiên cứu từ động vật thực nghiệm là những bằng chứng xác thực nhất về tính hiệu quả cũng như tính an toàn của các chất hóa học đối với con người và môi trường. Tuy nhiên, thử nghiệm trên động vật thường rất tốn kém, và không phải luôn luôn đúng khi áp dụng sang con người. Nhiều nghiên cứu đăng trong các tạp chí khoa học của Hiệp hội Y khoa Mỹ và Tạp chí Y học Anh cho thấy có sự khác biệt cơ bản giữa các loài sinh vật, do đó kết quả nghiên cứu trên động vật chỉ cho những dự đoán khiêm tốn đối với con người, nếu không muốn nói những biện luận sai lệch từ động vật sang con người có thể trở nên nguy hiểm. Chính vì vậy, các mô hình thay thế mô hình động vật thực nghiệm đang ngày trở nên thịnh hành và thu hút mối quan tâm của nhiều nhà khoa học. Cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nhiều công nghệ đã được ứng dụng trong nghiên cứu y sinh dược, cho phép thực hiện hàng loạt các thử nghiệm sàng lọc, đánh giá nhanh tác dụng của hàng nghìn chất hóa học trên các mô hình mô phỏng đích tác dụng cũng như bệnh tật của con người, như mô hình máy tính, công nghệ y sinh học phân tử di truyền, công nghệ chip, công nghệ chẩn đoán hình ảnh ... Do đó, nghiên cứu trên động vật chỉ được lựa chọn sau khi đã cân nhắc đến các thử nghiệm thay thế.

Một trong những xu hướng nghiên cứu trên động vật hiện nay là sử dụng động vật biến đổi gen (transgenic animals) để phục vụ cho các nghiên cứu y học cơ bản và nghiên cứu phát triển thuốc mới, đặc biệt nghiên cứu về mô hình bệnh tật ở người. Động vật biến đổi gen là động vật đã bị biến đổi một cách chủ ý về hệ di truyền nhằm sở hữu những tính chất đặc trưng mà bình thường loài động vật này không có. Gen bị biến đổi có thể là 1 gen thêm vào (add), hoặc 1 gen bị mất đi (knockout) theo ý muốn của con người. Hiện nay, khoảng trên 95% động vật biến đổi gen dùng trong nghiên cứu y sinh là động vật gặm nhấm, trong đó chủ yếu là chuột nhắt. Sở dĩ chuột nhắt hay được chọn là do: trình tự hệ gen của chuột nhắt tương đối gần với người; khả năng thực hiện các kỹ thuật tinh vi và phức tạp ở mức tế bào và phôi tương đối dễ dàng; khả năng thực hiện các thí nghiệm hành vi và sinh lý trên chuột nhắt có thể ngoại suy được sang người; và đời sống sinh sản của chuột nhắt ngắn. Các loài động vật khác cũng có

thể là đối tượng để biến đổi gen như lợn, cừu và chuột cống, tuy nhiên trong nghiên cứu y - dược học, các đối tượng này thường bị hạn chế bởi những khó khăn về kỹ thuật. Hy vọng với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học kỹ thuật, mô hình chuột cống biến đổi gen sẽ sớm được thực hiện và sớm có hiệu lực. Khi ấy, sự hiểu biết về bệnh, cũng như các biện pháp can thiệp để phòng và điều trị bệnh cho con người sẽ có một bước tiến vượt bậc, bởi mô hình chuột cống thường tốt hơn so với chuột nhắt trong việc ngoại suy kết quả sang người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2007), Quyết định số 01/2007/QĐ-BYT ngày 11-1-2007 về việc Quy định về thử thuốc trên lâm sàng.
2. Bộ Y tế (2008), Quyết định số 799/QĐ-BYT ngày 7/03/2007 về việc Hướng dẫn thực hành tốt trên lâm sàng.
3. Bộ Y tế (2008), Hướng dẫn thực hành tốt trên lâm sàng.
4. Bộ Y tế (2010), Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, NXB Y học.
5. Bộ Y tế (2008), Tin học và ứng dụng trong y sinh học, NXB Giáo dục.
6. Trường ĐHY Hà Nội(1997), Dịch tễ học lâm sàng, NXB Y học
7. Trường ĐHY Hà Nội (1997), Bài giảng định hướng sức khỏe môi trường, NXB Y học.
8. Trường ĐHY Hà Nội (1998), Phương pháp nghiên cứu khoa học y học, NXB Y học.
9. Trường ĐHY Hà Nội (2011), Tài liệu hướng dẫn xây dựng đề cương nghiên cứu khoa học y học, NXB Y học.
10. Trường Đại học Y Thái Nguyên (2004), Phương pháp nghiên cứu sức khỏe công cộng, NXB Y học.
11. Trường Đại học Y tế công cộng (2005), Giáo trình thống kê y tế công cộng, NXB Y học.
12. Trường Đại học Y Hà nội (2012), Giáo trình dịch tễ học, Bộ môn dịch tễ học, NXB Y học.
13. Agakhan University, PHC-MAP. Module 4&5, (1994).
14. Andrew N. Rowan (1997), The Benefits and Ethics of Animal Research Scientific American, Inc, pg 79-93David L.Sackett et all (1991), Clinical epidemiology, Little, Brown and company.
15. Federation of European Laboratory Animal Science Associations (2005), “Principles and Practice in Ethical Review of Animal Experiments across Europe”.
16. Hitesh Shah (2011), “How to calculate the sample size for animal studies”. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology; 1:35-39.

17. Jamis J. Perrett (2012), "A Case Study on Teaching the Topic "Experimental Unit" and How it is Presented in Advanced Placement Statistics Textbooks". *Journal of Statistics Education*, Volume 20, Number 2 (2012).
18. Izmerov N.F; Gurvic E.B; Lebedeva N.V (1985): *Vệ sinh xã hội và nghiên cứu dịch tễ học trong vệ sinh lao động* (Tài liệu tiếng Nga) NXB YH-Matscova,.
19. IDRC/WHO (1991), *Designing and conducting Health Systems reseach projects*.
20. Jennison C, Turnbull BW. *Group sequential methods whith applications to clinical trials*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, FL,2000.
21. Lawrence M. Friedman, Curt D. Furberg , David L. DeMets (1998), *Fundamentals of Clinical trials*. Springer.
22. Laura Jane Bishop and Anita Lonnes Nolen (2001), "Animals in Research and Education: Ethical Issues". National Reference Center for Bioethics Literature.
23. Marinescu B., Coman C. (2008), "The Appication of the "3R" Principle in Animal Experimental at the National Institute of Research and Development for Microbiology and Immunology". *Cantacuzino Bucharest*, 682-688.
24. Michael F. W. Festing and Douglas G. Altman (2002), "Guidelines for the Design and Statistical Analysis of Experiments Using Laboratory Animals". *ILAR Journal*.
25. Michael FW Festing (2011), "How to reduce the number of animals Used in Research by Improving Experimental Design and statistics". *Anzccart Human Science*.
26. Mary Debus (1995), *Methodological review- a handbook for excellence in focus group research*, Porter Novelli
27. New York University Medical Centre (1995), *Research in Enviromental Health Sciences*.
28. National Advisory Committee for Laboratory Animal Research (2004), "Guideline on the Care and Use of animal for the Scientific Purpose".
29. Nuffield Council on Bioethics Medical (2005), *The ethics of research involving animals*. Research Council, the Nuffield Foundation and the Wellcome Trust.
30. Paulina Górska (2000), "Principles in laboratory animal research for experimental purposes". *Med Sci Monit*; 6(1): 171-180.
31. Priscialla R. Ulin, Elizabeth T. Robinson (2002), *Qualitative Methods*, FHI.
32. Rebecca G. Knapp, M. Clinton Miller (1992) *Clinical epidemiology and biostatistics*, NMS.

33. University Of Puerto Rico (2009), "Guideline for the Justification for the Number of Animals to be Used".
34. WHO (1983), Guidelines on studies in Environmental Epidemiology.
35. WHO -Geneva (1991), Problem Based Training - Exercises for Environmental Epidemiology.
36. WHO (2005), Handbook for good clinical research practice. WHO Library.
37. WHO- Regional Office for the Western Pacific (2001). *Health Research Methodology: A guide for Training in Research Methods. Second Edition.*