

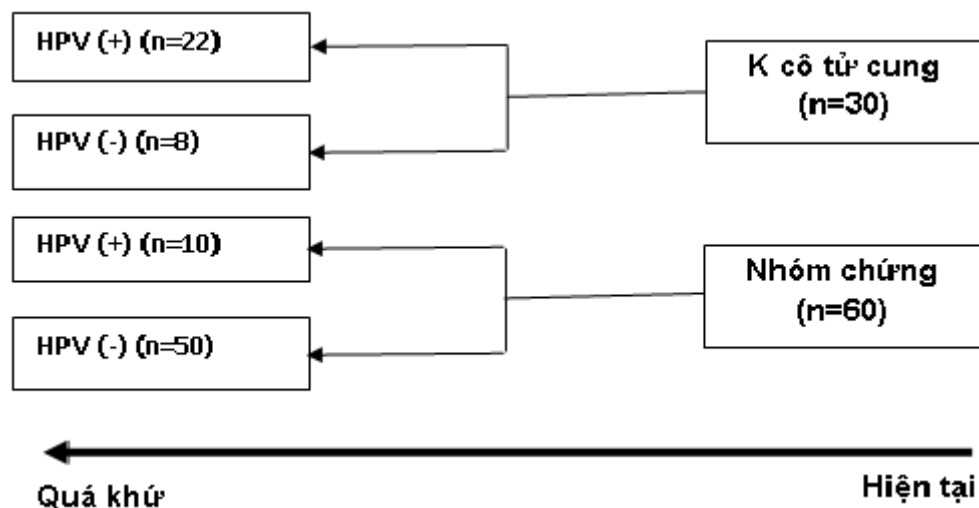
NGHIÊN CỨU BỆNH CHỨNG

Nghiên cứu bệnh-chứng (Case control study) thường được dùng trong dịch tễ học để tìm nguyên nhân gây bệnh, đặc biệt các trường hợp bệnh hiếm hoặc khó có điều kiện theo dõi thời gian dài như trong nghiên cứu đoàn hệ. Lợi điểm của nghiên cứu bệnh-chứng cho kết quả nhanh, ít tốn kém nhưng do hồi cứu lại các sự kiện ở quá khứ nên có nhiều sai lệch (bias) trong thu thập thông tin, vì vậy các kết luận về mối liên hệ nhân quả giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh không có tính thuyết phục cao.

Trong loại hình nghiên cứu này, tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu **bệnh đã xảy ra** rồi, nhà nghiên cứu truy ngược lại quá khứ để tìm yếu tố phơi nhiễm. Nghiên cứu này luôn luôn có một nhóm chứng là những người khỏe mạnh hoặc mắc bệnh khác với bệnh của nhóm nghiên cứu. Số người chọn trong nhóm chứng có thể nhiều gấp 2-4 lần so với nhóm bệnh. Ví dụ: Trong 3 năm tại khoa Sản bệnh viện nhận điều trị 30 bệnh nhân bị ung thư cổ tử cung (CTC). Các nhà khoa học đặt giả thuyết rằng có thể ung thư CTC gây ra do Human papilloma virus (HPV). Chọn nhóm chứng gồm 60 người là các phụ nữ có cùng độ tuổi không mắc bệnh ung thư CTC. Tất cả các đối tượng này đều được làm xét nghiệm PCR để tìm HPV. Kết quả xét nghiệm PCR cho thấy có 22/30 (73,3%) bệnh nhân mắc ung thư CTC có HPV (+), trong khi chỉ 10/60 (16,6%) phụ nữ không bị ung thư CTC có HPV (+) (Bảng 5.1)

Bảng 5.1 Liên hệ giữa HPV và ung thư CTC:

	K cổ tử cung (+)	K cổ tử cung (-)
HPV (+)	a=22	b=8
HPV (-)	c=10	d=50



Biểu đồ 5.1 Nghiên cứu bệnh-chứng

5.1 Cách tính tỉ số odds và khoảng tin cậy 95% (KTC)

5.1.1 Tính tỉ số odds (OR)

Tung 1 con xúc xắc, xác suất (probability) để ra mặt 1 là $1/6$ và odd sẽ là $1/5$, như vậy odd là tỉ số của biến cố xảy ra so với số biến cố không xảy ra^[1]. Cũng vậy trong dịch tễ học nếu gọi p là xác suất mắc bệnh, thì $1-p$ là xác suất không mắc bệnh, hoặc đơn giản hơn odd là tỉ số bệnh (p)/không bệnh ($1-p$):

$$Odd = \frac{p}{1 - p}$$

Odd₁ mắc bệnh trong nhóm bị phơi nhiễm HPV là:

$$Odd_1 = \frac{a}{b}$$

Với $a=22$; $b=8$; Odd₁=22/8

Và Odd₂ mắc bệnh trong nhóm không bị phơi nhiễm HPV là:

Với $c=10$; $d=50$; Odd₂=10/50

$$Odd_2 = \frac{c}{d}$$

Tỉ số giữa 2 Odds :

$$Odds\ ratio = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Tỉ số Odds (OR) = 22/8:10/50= 13,75

5.1.2 Tính KTC 95% của tỉ số odds

KTC 95% của Odds Ratio: $OR \pm 1,96 \text{ SE}$. Vì OR là một tỉ số nên muốn tính KTC 95% ta phải hoán đổi ra log (OR), sau khi tính log(OR) ta chuyển ngược (antilog) lại thành KTC 95% của OR.

Chuyển ra log: $\text{Log}(OR) \pm 1,96 \times \text{SE}[\text{log}(OR)]$

SE (standard error: sai số chuẩn)

$$SE[\text{log}(OR)] = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Theo ví dụ trên ta có:

$$SE[\text{log}(OR)] = \sqrt{\frac{1}{22} + \frac{1}{8} + \frac{1}{10} + \frac{1}{50}}$$

KTC 95% của $\text{Log}(OR) = \text{Log}(13,75) \pm 1,96 \times 0,538$

KTC 95% của $\text{Log}(OR) = 2,62 \pm 1,05$ (1,57-3,67)

Hoán đổi ngược lại (antilog) ta có OR:

KTC 95% của OR: $e^{(1,57)} - e^{(3,67)}$ (e: cơ số)

OR = 13,75 [KTC 95%: 4,8- 39,5]

Như vậy chúng ta có thể phát biểu odds (khả năng) bị ung thư CTC của phụ nữ bị nhiễm HPV cao gấp 13,75 lần so với phụ nữ không bị nhiễm HPV với KTC 95% là 4,8-39,2. (Thật ra muốn tính OR và KTC 95% chỉ cần nhập 4 thông số a, b, c, d trong bảng tính 2x2 của Epiinfo hoặc vào bảng tính OR online: địa chỉ

<http://faculty.vassar.edu/lowry/odds2x2.html>)

Data Entry

		X		Totals	Expected Cell Frequencies per Null Hypothesis	
		0	1			
Y	1	8	22	30	19.33	10.67
	0	50	10	60	38.67	21.33
Totals		58	32	90		

	Rate	Risk Ratio	Odds	Odds Ratio	Log Odds
Group 1	0.7333	4.4	2.75	13.75	2.621
Group 2	0.1667		0.2		

	Observed	.95 Confidence Intervals	
		Lower Limit	Upper Limit
Risk Ratio	4.4	2.4014	8.062
Odds Ratio	13.75	4.7813	39.5418

Trong bệnh viện, chúng ta có thể thiết kế loại hình nghiên cứu bệnh-chứng để tìm nguyên nhân nhiều bệnh lý khác nhau hay tìm các yếu tố nguy cơ gây bệnh. Nghiên cứu bệnh-chứng cũng thường dùng để so sánh hai phương pháp điều trị tại bệnh viện. Trong NCBC, nếu chúng ta tìm nhóm đối chứng là các người khỏe mạnh ngoài cộng đồng thì kết quả diễn dịch có thể tốt hơn, nhưng để dễ dàng chúng ta có thể dùng nhóm đối chứng là những bệnh nhân đang điều trị tại bệnh viện miễn là không mắc bệnh giống nhóm bệnh (case).

5.2 Các bài báo mẫu về nghiên cứu bệnh-chứng

5.2.1 Nghiên cứu 1

Tựa: Đánh giá nhiễm nấm máu do Candida ở ba bệnh viện tại Salvador, Brazil: Nghiên cứu bệnh-chứng (*Evaluation of Blood Stream Infections by Candida in Three Tertiary Hospitals in Salvador, Brazil: A Case-Control Study*) - Maria Goreth Barberino et al. *BJID* 2006; 10.

Mục đích nghiên cứu: Đánh giá yếu tố nguy cơ và kết cục các bệnh nhân nhiễm nấm Candida máu.

Thiết kế nghiên cứu: NC bệnh chứng: ca bệnh (n=69) gồm những bệnh nhân nhiễm nấm Candida các loại trong 8 năm, ca đối chứng gồm những bệnh nhân nhiễm trùng máu do vi khuẩn (n=69) trong cùng thời gian, tại 3 bệnh viện trung ương tại Salvador.

Xử lý thống kê: Phân tích đơn biến, tính OR và KTC 95%.

Kết quả: trình bày ở bảng 5.1.

Kết luận: Các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm Candida gồm: Đặt ống thông TM trung tâm, nuôi ăn bằng đường TM, tiền sử dùng kháng sinh và suy thận mãn. Không có sự liên hệ giữa nhiễm nấm máu với phẫu thuật, đái tháo đường, giảm BC đa nhân trung tính và ung thư. Thời gian nằm viện và tỉ lệ tử vong 2 nhóm không khác nhau. Tỉ lệ tử vong cao có lẽ do độ nặng của bệnh nền hơn là do hậu quả của nhiễm Candida máu.

Bảng 5.1 Yếu tố nguy cơ nhiễm Candida tại 3 bệnh viện khác nhau ở Bahia, Brazil

Yếu tố nguy cơ	Ca bệnh N (%)	Ca Chứng N (%)	OR (KTC 95%)	P
Giới				
Nam	40	40		
Nữ	29	29		
Thời gian nằm viện	58 (84,1)	44 (63,8)	4.9 (0.8–35.9)	0,03
Nuôi ăn đường TM	30 (43,4)	13 (18,8)	3.3 (1.5–7.1)	
Có phẫu thuật	44 (63,8)	35 (50,7)	1.7 (0.8–3.3)	0,08
Có đặt TM trung tâm	50 (72,4)	39 (56,5)	2.0 (0.9–4.1)	0.03
Có dùng kháng sinh	11 (15,9)	4 (5,8)	1.5 (1.1–2.2)	0.04
Giảm BC đa nhân TT	0	3 (4,3)	NA	
Ung thư	10 (14,5)	4 (5,6)	0.5 (0.2–1.3)	KYN
Suy thận mãn	10 (14,5)	1 (1,5)	11.5 (1.4–92.7)	0.004
Đái tháo đường	12 (17,4)	12 (17,4)	1.0 (0.4–2.4)	KYN
Tử vong	34 (49,3)	21 (30,4)	2.2 (1.0–4.8)	0,03
Tử vong liên hệ với NT	29 (42,0)	16 (23,9)	2.4 (0.39–16.)	KYN

5.2.2 Nghiên cứu 2

Tựa: Nghiên cứu bệnh-chứng tìm yếu tố nguy cơ của bệnh cúm gà A (H5N1) tại Hồng Kông 1997 (*Case-control study of risk factors for Avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997*)- Mounts AW. et al. *The journal of Infectious diseases* 1999; 180:505-8.

Mục đích: Xác định yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân bị bệnh cúm gà H5N1.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh-chứng.

Đối tượng: gồm nhóm chứng và nhóm bệnh

- Nhóm bệnh: 15 bệnh nhân bị cúm gà nhập viện tại Bệnh viện Hồng Kông trong tháng 11-12 năm 1997.

- Nhóm chứng: chọn 41 người là người hàng xóm ở quanh nhà của người bệnh có tuổi và giới tương ứng (chênh lệch khoảng 1,5 tuổi cho nhóm tuổi dưới 18 và chênh lệch trong vòng 5 tuổi ở nhóm >18 tuổi)

Kết quả: Trình bày ở Bảng 5.2 và 5.3

Kết luận: Ăn thịt gia cầm, tiếp xúc với chim, đi du lịch và tiếp xúc với người bị cúm không liên hệ đến bệnh cúm gà. Chơi trong nhà làm tăng nguy cơ nhiễm bệnh có lẽ do có đông người tụ tập trong không gian kín và chật hẹp.

Bảng 5.2 Đặc điểm chung của 2 nhóm

	Ca bệnh (n=15 và %)	Ca chứng (n=41 và %)	P
Tuổi (năm)			
1-10	8 (53)	22 (54)	
11-20	3 (20)	7 (17)	
20-60	4 (27)	12 (29)	0,86
Giới (nam)	6/15 (40)	16/41 (39)	0,94
Bệnh lý mạn tính bất kỳ	0/15	0/41	-
Hút thuốc lá	0/15	3/41 (17)	0,16
Lợi tức (< 20.000\$ HK)	5/14 (36)	18/35 (51)	0,44
Nhà ở (tư nhân)	5/15 (33)	20/41 (49)	0,28
Nhà mướn	6/14 (43)	21/37 (57)	0,31
Số m ² /người ở (<9,29m ² /người)	9/15 (60)	25/41 (61)	0,99

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm

Bảng 5.3 Các hoạt động và tiếp xúc liên quan với bệnh cúm A (H5N1)

	Ca bệnh (n=15 và %)	Ca chứng (n=41 và %)	OR (KTC 95%)	P
Tiếp xúc gia cầm				
Gia cầm ở chợ	9/14 (64)	11/38 (29)	4,5 (1,2-21,7)	0,045
Ăn ở nhà hàng	6/12 (50)	9/31 (29)	2,9 (0,6-14,9)	0,375
Ăn bộ đồ lòng gia cầm	1/14 (7)	4/38 (11)	0,6 (0,0-7,5)	0,999
Ăn SP gia cầm chưa chín	5/11 (45)	10/29 (34)	1,9 (0,4-11,2)	0,707
Nhà có nấu gia cầm	2/13 (15)	11/33 (33)	0,2 (0,0-1,3)	0,193
Làm hăng có liên quan gia cầm	0/14	0/38		-
Tiếp xúc người bệnh				
Bất cứ ai ở chung cư bị cúm	5/15 (33)	3/37 (8)	0,8 (0,2-2,8)	0,999
BN bị cúm gà	1/13 (8)	8/37 (22)	(0,1- ∞)	0,500
Tiếp xúc khác				
Du lịch ngoài Hong Kong	0/14	3/37 (8)	0,0 (0,0-4,9)	0,800
Hoạt động ngoài trời (tiếp xúc người bị cúm)	2/14 (14)	8/37 (22)	0,0 (0,0-2,5)	0,225
Chim nuôi trong nhà	6/12 (50)	14/31 (45)	1,4 (0,3-6,4)	0,901
Con vật khác trong nhà	2/13 (15)	1/33 (3)	2,5 (0,1-97,4)	0,999
Chơi trong nhà	0/15	13/41 (32)	0,0 (0,0-0,5)	0,013
Dùng nước+ xà phòng rửa dao	5/14 (36)	25/38 (66)	0,3 (0,1-1,0)	0,058

5.2.3 Nghiên cứu 3

Tựa: Sữa mẹ và nguy cơ bị tiêu chảy do rotavirus ở trẻ nhũ nhi nhập viện tại Uganda: nghiên cứu bệnh-chứng bắt cặp. (*Wobudeya E. et al. Breastfeeding and the risk of rotavirus diarrhea in hospitalized infants in Uganda: a matched case control study. BMC Pediatr. 011 Feb 17;11:17*)

Mục đích: Xác định hiệu quả sữa mẹ trên bệnh tiêu chảy do rotavirus

Thiết kế nghiên cứu: Bệnh-chứng

Đối tượng: Ca bệnh: gồm 90 trẻ bị tiêu chảy do rotavirus nhập vào cấp cứu Nhi, BV quốc gia Mulago, Kampala, Uganda. Nhóm chứng gồm 90 trẻ không bị tiêu chảy và không có rotavirus trong phân.

Kết quả:

Qua phân tích đơn biến (bảng 1), có 3 biến có ý nghĩa thống kê: Giới, sốt $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ và ói mửa.

Bảng 5.4 Các yếu tố chưa hiệu chỉnh (phân tích đơn biến) liên quan tiêu chảy do rotavirus ở 91 cặp bệnh-chứng (chưa hiệu chỉnh) tại Kampala, Uganda

Các biến	Ca Bệnh(%)	Chứng (%)	OR	KTC 95%	p
Đông người ($\geq 4/\text{phòng}$)	31	27	1.1	0.6, 2.3	0.7
Giới (Nam)	70	55	1.8	1.02, 3.4	0.04
Sốt (Nhiệt độ nách $T \geq 37.5^{\circ}\text{C}$)	44	59	0.5	0.28, 1.003	0.05
Ói mửa	85	35	20.5	4.9, 84.7	< 0.001
Sữa mẹ	85	81	1.2	0.5, 2.4	0.5
Sữa mẹ+ ăn dặm	66	59	1.3	0.7, 2.5	0.3
Sữa mẹ hoàn toàn	12	19	0.5	0.1, 1.3	0.2
Chủ yếu bú sữa mẹ	7	3	2	0.5, 7.9	0.5
Bú sữa mẹ > 6 tháng	56	77	1.8	0.7, 4.4	0.15
Bú sữa mẹ ≤ 6 tháng	77	92	0.3	0.06, 1.6	0.17
Học vấn $\geq$ Trung học	49	54	0.8	0.4, 1.5	0.6
Nội trợ	66	60	1.2	0.6, 2.3	0.5

Qua phân tích đa biến, sữa mẹ không có tác dụng bảo vệ tiêu chảy do rotavirus, chỉ có trẻ nam có nguy cơ tiêu chảy do rotavirus cao hơn nữ.

Bảng 5.5 Sự liên quan giữa sữa mẹ và tiêu chảy do rotavirus ở 91 cặp bệnh-chứng tại Kampala, Uganda

Biến	OR	KTC 95%	Giá trị p
Bú sữa mẹ	1.08	0.52, 2.25	0.82
Giới nam	1.86	1.0, 3.42	0.048

Kết luận: Bú sữa mẹ không có tác dụng bảo vệ bị tiêu chảy do rotavirus ở nhũ nhi, điều này gợi ý cần tiêm chủng hoặc dùng kẽm để giảm tiêu chảy do rotavirus hơn là quan tâm đến chế độ ăn.

Tài liệu tham khảo:

1. Bland JM, Altman DG. Statistics notes. The odds ratio. BMJ. 2000;320(7247):1468.
2. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, Berumen-Campos J, Cruz-Valdéz A, Alonso de Ruíz PP, González-Lira G. Human papilloma virus 16-18 infection and cervical cancer in Mexico: a case-control study. Arch Med Res. 1997 Summer;28(2):265-71.