

NGHIÊN CỨU ĐOÀN HỆ

Nghiên cứu đoàn hệ (Cohort study) thường được các nhà dịch tễ học dùng để truy tìm nguyên nhân của bệnh hoặc nói đúng hơn là tìm các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh. Thuật ngữ cohort nguyên nghĩa là một đội quân lính La mã thời xưa (hình 4.1) có khoảng 300-600 người. Trong nghiên cứu dịch tễ học, cohort dùng để chỉ tập hợp một nhóm người có cùng chung một đặc điểm nào đó nên một số dịch giả gọi là nghiên cứu thuần tập tuy vậy dùng từ nghiên cứu đoàn hệ có lẽ dễ hiểu hơn.



Hình 4.1 Cohort lính La mã

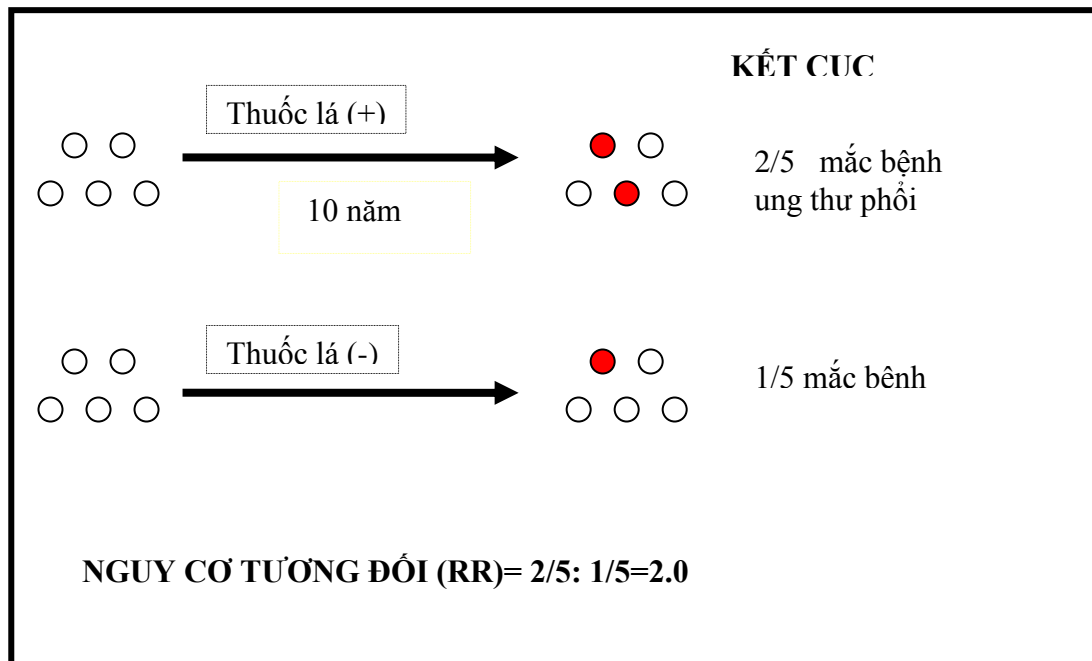
4.1 Phân loại nghiên cứu đoàn hệ

Nghiên cứu đoàn hệ được phân chia làm 3 loại: Nghiên cứu đoàn hệ tương lai, nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu và nghiên cứu đoàn hệ kết hợp vừa hồi cứu vừa tương lai.

4.1.1 Nghiên cứu đoàn hệ tương lai (Prospective cohort study):

Để tìm nguyên nhân của bệnh, khởi đầu nhà nghiên cứu chọn nhiều đoàn hệ, thông thường là 2 đoàn hệ, có các đặc điểm gần giống nhau (tuổi tác, dân tộc, nghề nghiệp, tình trạng sức khỏe ...) và đều **lành bệnh** (bệnh chưa xuất hiện vào thời điểm nghiên cứu), chỉ yếu tố phơi nhiễm (exposures) là khác nhau giữa 2 đoàn hệ (ví dụ: có hút thuốc lá và không hút thuốc lá). Theo dõi tất cả các đối tượng này trong một khoảng thời gian (có thể 2-5-10 năm hoặc lâu hơn) và ghi nhận số trường hợp mắc bệnh (ung thư phổi) ở mỗi đoàn hệ. Ví dụ minh họa trong biểu đồ 1, sau 10 năm theo dõi 5 người ở mỗi nhóm, kết cục có 2 người mắc ung thư phổi ở nhóm hút

thuốc và 1 người mắc ung thư phổi ở nhóm không hút thuốc lá. Như vậy nhóm hút thuốc lá có nguy cơ mắc ung thư phổi gấp đôi so với nhóm không hút thuốc lá hoặc theo từ ngữ dịch tế học gọi là nguy cơ tương đối (relative risk) bằng 2.



Sơ đồ 4.1 Kết cục nghiên cứu đoàn hệ giữa 2 nhóm

Một nghiên cứu đoàn hệ kinh điển được thực hiện hơn 50 năm trước đây tại Anh quốc, tìm sự liên hệ giữa hút thuốc lá và ung thư phổi, các tác giả đã theo dõi 40 ngàn bác sĩ, được chia làm 4 đoàn hệ: không hút thuốc, hút thuốc ít, hút thuốc trung bình và hút thuốc nhiều. Sau 40 năm theo dõi (1951-1991), các bác sĩ thuộc đoàn hệ có hút thuốc bị ung thư phổi cao hơn so với các bác sĩ thuộc đoàn hệ không hút thuốc, đồng thời có sự liên hệ giữa “liều lượng-đáp ứng” (hút càng nhiều, tỉ lệ mắc ung thư phổi càng cao). Qua nghiên cứu này có thể nói rằng hút thuốc lá là nguyên nhân của ung thư phổi (liên hệ nhân-quả) [1]

Một nghiên cứu rất nổi tiếng khác là nghiên cứu đoàn hệ Framingham. Mục tiêu của nghiên cứu này là tìm các yếu tố phơi nhiễm có liên hệ đến bệnh tim mạch và đột quỵ. Năm 1948, các nhà nghiên cứu đã tuyển mộ một đoàn hệ gồm 5209 người nam và nữ, tuổi từ 30-62 sinh sống tại thị trấn Framingham, Massachusetts ở Mỹ. Cứ mỗi 2 năm được tổng kiểm tra sức khỏe (hỏi tiền sử, khám lâm sàng, xét nghiệm...) một lần. Đến năm 1971, nghiên cứu tuyển mộ thêm 5124 người thuộc thế hệ 2, là con của thế hệ đầu tiên và đến năm 2002 lại tuyển thêm 4095 người thuộc thế hệ thứ 3. Cho tới hiện nay, kết quả của nghiên cứu này đã xác định các yếu tố

nguy cơ gây bệnh tim mạch và đột quỵ gồm: thuốc lá, lượng cholesterol máu cao, ít vận động, béo phì, tăng huyết áp, nồng độ aldosterone huyết thanh cao, mãn kinh....^[2]

Một nghiên cứu đoàn hệ khác được nhiều người biết đến là nghiên cứu Ranch Hand, tên của một chiến dịch mà quân đội Mỹ đã rải hàng triệu tấn thuốc diệt cỏ dioxin (chất độc da cam) trong thời kỳ chiến tranh Việt Nam từ năm 1967-1971. Hiện nay các nhà khoa học cho rằng có sự liên hệ giữa nhiễm dioxin và bệnh tật. Đề án Ranch Hand này được tiến hành từ năm 1979 tại Mỹ. Mục tiêu chính của nghiên cứu này là tìm sự liên hệ giữa nhiễm dioxin với tử vong và bệnh tật (dị tật bẩm sinh, ung thư các loại: tuyến giáp, tiền liệt tuyến, phổi, các bệnh tật khác...) ^[3]

Để thực hiện nghiên cứu này, nhà nghiên cứu đã tuyển mộ các cựu chiến binh và chia làm 2 đoàn hệ: Đoàn hệ phơi nhiễm dioxin gồm những phi công tham gia rải chất dioxin tại Việt Nam (1967-1971) được so sánh với đoàn hệ không phơi nhiễm dioxin (nhóm chứng) gồm những phi công vận chuyển hàng hóa ở khu vực Đông Nam Á trong cùng thời gian. Hiện nghiên cứu đoàn hệ này vẫn đang tiến hành và sẽ kết thúc khoảng 20 năm sau.



Hình 4.2 Chiến dịch Ranch Hand (Việt Nam 1967-1971)

Trên đây là các nghiên cứu đoàn hệ tương lai nổi tiếng đã và đang thực hiện. Trong loại nghiên cứu này, tại thời điểm bắt đầu tiến hành cả 2 nhóm tuyển chọn đều **chưa mắc bệnh**. Sau một thời gian bị phơi nhiễm (thuốc lá, tăng huyết áp, cholesterol máu cao, béo phì hoặc nhiễm dioxin....) một số đối tượng ở cả 2 nhóm sẽ mắc bệnh, nhà nghiên cứu theo dõi và xem **tỉ lệ phát sinh** (incidence) hoặc gọi là tỉ lệ mắc mới, ở nhóm nào nhiều hơn. Loại hình nghiên cứu đoàn hệ tương lai ít bị

sai lệch (bias) chẳng hạn như trong thu thập thông tin, sự diễn dịch liên hệ nhân-quả tương đối chính xác, tuy nhiên phải thực hiện trong nhiều năm, nên rất tốn kém và các đối tượng theo dõi dễ bị mất dấu.

Để giảm thời gian và tiết kiệm chi phí, đặc biệt các loại bệnh hiếm gặp, loại hình nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu cũng được các nhà dịch tễ sử dụng để tìm sự liên hệ giữa các yếu tố nguy cơ và bệnh.

4.1.2 Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu (retrospective cohort study):

Tại thời điểm nghiên cứu, **yếu tố phơi nhiễm và kết cục (mắc bệnh) đều đã xảy ra**. Nhà nghiên cứu chỉ truy cứu hồ sơ tại bệnh viện hoặc các cơ quan lưu trữ để thu thập dữ liệu. Loại hình nghiên cứu này thực hiện nhanh, ít tốn kém nhưng có nhiều sai lệch trong thu thập thông tin, không kiểm soát được các yếu tố gây nhiễu, vì vậy kết quả nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu thường có giá trị thấp hơn so với nghiên cứu đoàn hệ tương lai.

Một ví dụ nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu tìm sự liên hệ giữa dioxin và ung thư tiền liệt tuyến (TLT) trên các cựu chiến binh tham chiến tại Việt Nam, được công bố trên báo Cancer 2008 với tựa: "Agent Orange Exposure, Vietnam War Veterans, and the Risk of Prostate Cancer" [4]. Năm 1998 (thời điểm nghiên cứu), tác giả thu thập dữ liệu liên quan đến tất cả các cựu chiến binh đã tham chiến ở Đông Nam Á từ 1962-1971 tại kho lưu trữ hồ sơ của Hội cựu chiến binh Bắc California. Nhóm phơi nhiễm dioxin gồm 6214 cựu chiến binh tham chiến tại Việt Nam và nhóm chứng gồm 6930 người không phơi nhiễm dioxin (không đóng quân tại Việt Nam trong cùng thời gian). Kết quả của nghiên cứu được trình bày trong bảng 4.1, nhóm phơi nhiễm dioxin bị ung thư TLT gấp hai lần hơn (OR=2,19) so với nhóm không bị nhiễm dioxin

Bảng 4.1 Kết quả Ung thư tiền liệt tuyến ở 2 nhóm

	K tiền liệt tuyến (+)	K tiền liệt tuyến (-)	TC
Dioxin (+)	239	5975	6214
Dioxin (-)	124	6806	6930

O_1 (Odd của nhóm nhiễm dioxin) = $239 : 5975 = 0,040$

O_2 (Odd của nhóm không nhiễm dioxin)= 124: 6806=0,018

Tỉ số của 2 Odds (OR)* = $O_1/O_2= 2,19$ (KTC 95%: 1,75-2,75)*

* Trong nghiên cứu đoàn hệ tương lai tính tỉ số nguy cơ bằng nguy cơ tương đối (RR), còn trong nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu thường được tính bằng tỉ số odds giống như nghiên cứu bệnh-chứng.

4.1.3 Nghiên cứu đoàn hệ kết hợp vừa hồi cứu vừa tương lai:

Các thông tin được thu thập vừa hồi cứu vừa tương lai trong cùng một quần thể. Sau khi ghi nhận kết cục của nghiên cứu hồi cứu về sự liên hệ giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh, nhà nghiên cứu tiếp tục theo dõi cả 2 nhóm thêm một thời gian nữa và ghi nhận bệnh mới phát sinh trong khoảng thời gian này.

Một ví dụ nghiên cứu đoàn hệ kết hợp, tìm sự liên hệ giữa cột thắt ống dẫn tinh (ODT) và ung thư TLT (tiền liệt tuyến) ở nam giới tại Mỹ của Giovannucci và cộng sự [5] [6], nhóm phơi nhiễm gồm 13.125 người cột thắt ODT từ năm 1976-1989 và nhóm chứng gồm 12.395 người không cột thắt ODT. Kết cục của nghiên cứu hồi cứu ghi nhận 96 người bị ung thư TLT và tỉ số nguy cơ tương đối (RR) sau khi đã hiệu chỉnh theo tuổi là 1,45 ($p < 0,04$) và RR tăng lên 1,89 ở những người cột thắt ODT trên 20 năm. Sau khi loại bỏ 96 đối tượng đã mắc ung thư TLT (giai đoạn hồi cứu), tác giả tiếp tục theo dõi thêm 4 năm nữa (1986-1990) và phát hiện có thêm 300 người bị ung thư TLT mắc mới trong thời gian này. Sau khi đã hiệu chỉnh tuổi bệnh nhân, tác giả nhận thấy cột thắt ODT làm tăng nguy cơ mắc ung thư TLT với tỉ số nguy cơ tương đối 1,66 (KTC 95%: 1,25-2.21; $p=0,0004$)

4.2 Áp dụng nghiên cứu đoàn hệ trong bệnh viện:

Nghiên cứu đoàn hệ được các nhà dịch tễ học sử dụng phổ biến để tìm các yếu tố nguy cơ gây bệnh trong cộng đồng. Trong môi trường bệnh viện chúng ta có thể áp dụng loại hình nghiên cứu này trong nhiều đề tài nghiên cứu khoa học, tuy nhiên lúc này các yếu tố phơi nhiễm sẽ là một can thiệp ngoại khoa, một thủ thuật, một loại thuốc điều trị, các chỉ số xét nghiệm.... Thiết kế nghiên cứu đoàn hệ có 2 nhóm (nhóm có can thiệp và nhóm chứng) cũng gần giống thiết kế nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên, tuy nhiên đối tượng nghiên cứu không được phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm, vì vậy giá trị về mặt y học thực chứng của nghiên cứu đoàn hệ thấp hơn so với nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên.

Thiết kế nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu rất dễ thực hiện trong bệnh viện vì bệnh viện có kho lưu trữ hồ sơ bệnh án rất lớn. Vấn đề chỉ cần đặt một giả thuyết nghiên cứu (bệnh nhân bị phơi nhiễm và không phơi nhiễm một yếu tố nào đó) sẽ có kết cục khác nhau. Chẳng hạn bệnh nhân nhiễm trùng có lactat máu cao (yếu tố phơi nhiễm) sẽ có dự hậu xấu (bệnh tật, tử vong) so với nhóm bệnh nhân không có lactat máu cao. Tiến hành chọn các bệnh nhiễm trùng nhập viện có làm xét nghiệm đo trị số lactat máu trong khoảng thời gian muốn nghiên cứu (ví dụ từ năm 2005-2008), chia bệnh nhân làm 2 nhóm (có lactat máu cao, ví dụ >4mmol/L và lactat máu ≤ 4mmol/l), so sánh kết cục của 2 nhóm này.

4.3 Các bài báo mẫu về nghiên cứu đoàn hệ

Sau đây là một số bài báo mẫu về nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu đã công bố trên y văn.

4.3.1 Nghiên cứu 1

Tựa: Kết cục của bệnh nhân bị viêm phổi có hạ natri máu: một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu (Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study)-Zilberberg MD *et al.*, BMC Pulmonary medicine 2008, 8:1-7)

Giả thuyết nghiên cứu: Bệnh nhân viêm phổi điều trị tại bệnh viện có hạ natri máu có tử vong cao hoặc nặng hơn (thời gian nằm ICU, thời gian nằm viện kéo dài, tỉ lệ thở máy cao hơn và chi phí tốn kém hơn).

Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ hồi cứu

Nơi thực hiện: Khoa phổi Bệnh viện Trung tâm Washington Hoa kỳ

Đối tượng: Thu thập tất cả hồ sơ bệnh nhân viêm phổi tại 27 bệnh viện của bang, có tất cả 76.781 bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi, trong đó có 64965 người có hạ natri máu (được định nghĩa khi nồng độ Na trong máu <135 mEL/L) và 7361 người không hạ natri máu.

Kết cục: Các biến số đo lường: tỉ lệ tử vong, thời gian nằm ICU, số ca cần thở máy, số ca cần nằm ICU

Kết quả: So sánh kết cục giữa 2 nhóm viêm phổi có hạ natri và không hạ natri máu được trình bày ở bảng 4.2.

Kết luận: Viêm phổi hạ natri máu có kết cục xấu hơn: Thời gian nằm viện kéo dài, tỉ lệ thở máy và chi phí điều trị tăng cao. Vì vậy phát hiện điều trị sớm các ca viêm phổi hạ natri máu có thể cải thiện kết cục.

Bảng 4.2 So sánh các chỉ số giữa 2 nhóm

	Hạ natri máu (n=7316)	Không hạ natri máu (n=64965)	Giá trị p
Tỉ lệ tử vong tại BV (%)	5,4	4,0	0,099
Tỉ lệ nằm ICU	3,9	2,3	0,014
Tỉ lệ phải thở máy (%)	10,0	6,3	<0,001
Thời gian nằm ICU ± SD	6,3 ± 5,6	5,3 ± 5,1	0,069
Thời gian nằm viện, ± SD	7,6 ± 5,3	7,0 ± 5,2	<0,001
Chi phí, trung vị, KTC 95%	7086 US\$ (3765-14221)	5732 US\$ (2966-12290)	0,001

4.3.2 Nghiên cứu 2

Tựa: Tăng bạch cầu ở trẻ sơ sinh rất nhẹ cân: Các yếu tố lâm sàng liên quan và kết cục (Leukocytosis in very low birth weight neonates: Associated clinical factors and neonate outcomes)-Morag I, Dunn M, Nayot D, Shah PS. J Perinatol.2008;28:680-4.

Giả thuyết nghiên cứu: Trẻ sơ sinh nhẹ cân có tăng bạch cầu có dự hậu xấu.

Mục tiêu: (1) Xác định các yếu tố lâm sàng liên quan và kết cục ở trẻ sơ sinh rất nhẹ cân có bạch cầu (BC) tăng. (2) So sánh kết cục giữa nhóm tăng bạch cầu sớm (trước 72 giờ sau sinh) và nhóm tăng bạch cầu muộn (>72 giờ sau sinh)

Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ hồi cứu bắt cặp giữa nhóm sơ sinh ≤ 30 tuần thai có BC≥40.000/mm³ và nhóm sơ sinh, cùng tuổi thai, có BC <40.000/mm³.

Đối tượng: Các trẻ sơ sinh nhẹ cân ở khoa sơ sinh (96 trẻ có tăng BC và 94 trẻ không tăng BC).

Nơi thực hiện: Khoa sơ sinh bệnh viện Đại học Toronto, Canada.

Kết cục: Đo lường các biến: Tỉ lệ % các loại bệnh tật, tử vong và số ngày nằm viện

Kết quả: được trình bày ở bảng 4.3.

Bảng 4.3 So sánh tỉ lệ bệnh tật và tỉ lệ tử vong giữa 2 nhóm

	Tăng BC (+) (n=96)	Tăng BC (-) (n=94)	p	Tăng BC sớm (n=46)	Tăng BC muộn (n=50)	p
Bệnh phổi mãn	28%	26%	0,16	26%	30%	0,18
Bệnh lý võng mạc	10%	6%	0,32	15%	21%	0,74
Chất trắng QNT*	5%	3%	0,68	2%	7%	0,62
Viêm ruột hoại tử	14%	10%	0,50	4%	23%	0,02*
Tử vong	14%	20%	0,43	13%	16%	1,00
Ngày nằm viện	87 ± 43	77 ± 46	0,11	81 ± 40	94 ± 45	0,15

QNT*: Quanh não thất

Kết luận: Không có sự khác biệt về dự hậu: tử vong và bệnh tật giữa 2 nhóm, tuy nhiên nhóm có BC tăng muộn làm gia tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử.

4.3.3 Nghiên cứu 3

Tựa: Corticoide và tử vong ở trẻ em bị Viêm màng não mủ (Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis) - Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, Shah SS. JAMA. 2008 ;299:2048-55.)

Giả thuyết nghiên cứu: Điều trị Viêm màng não (VMN) mủ trẻ em bằng kháng sinh kết hợp với corticoide làm giảm tử vong.

Mục tiêu: Xác định sự khác biệt kết cục lâm sàng giữa 2 nhóm có và không có điều trị bổ trợ corticoide.

Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ hồi cứu từ 2001-2006.

Đối tượng: 2780 trẻ xuất viện thu thập tại 27 bệnh viện Nhi của 18 bang thuộc District of Columbia, Hoa kỳ.

Kết cục: Đo lường các biến: sử dụng mô hình Cox, so sánh thời gian từ nhập viện đến khi tử vong (time to death) và thời gian từ nhập viện đến xuất viện (time to discharge) giữa 2 nhóm.

Kết quả:

Bảng 4.4 Tỷ lệ tử vong của 2 nhóm:

Nhóm tuổi	Có dùng corticoide (n=248)	Không dùng corticoide (n=2532)
< 1 tuổi	7/96 (7,3%)	66/1371 (4,5%)
1-5 tuổi	4/69 (5,8%)	21/531 (3,5%)
>5 tuổi	4/83 (4,8%)	30/630 (4,2%)

*Không có sự khác biệt về tử vong giữa 2 nhóm

Bảng 4.5 Tỷ số rủi ro giữa 2 nhóm theo nhóm tuổi:

Nhóm tuổi	Tỷ số rủi ro (Hazard ratio)
< 1 tuổi	1.09 (KTC95%; 0.53-2.24)
1-5 tuổi	1.28 (KTC 95% , 0.59-2.78)
>5 tuổi	0.92 (KTC 95% , 0.38-2.25)

Kết luận: Điều trị kháng sinh kết hợp với corticoide không làm giảm tử vong và ngày nằm viện ở trẻ em bị VMN mủ.

Thiết kế nghiên cứu đoàn hệ kết hợp vừa hồi cứu vừa tương lai cũng rất thường sử dụng để thiết kế các đề tài nghiên cứu khoa học trong bệnh viện. Trong trường hợp này, chúng ta chọn nhóm chứng lịch sử là các bệnh nhân đã được điều trị những năm trước đây tại bệnh viện bằng phương pháp điều trị cũ. Ví dụ để so sánh phương pháp phẫu thuật mổ thoát vị bẹn mới (Shouldice) và phương pháp cũ (Bassini), ta có thể hồi cứu các hồ sơ bệnh nhân đã mổ bằng phương pháp Bassini 2 năm trước đây tại bệnh viện (nhóm chứng lịch sử) và so sánh với phương pháp Shouldice được áp dụng cho bệnh nhân 2 năm sắp tới (nhóm nghiên cứu). Loại nghiên cứu đoàn hệ với nhóm chứng lịch sử thường có nhiều sai lệch vì thời điểm giữa 2 nhóm không xảy ra cùng lúc. Sau đây là ví dụ một nghiên cứu đoàn hệ tương lai giữa mổ nội soi và mổ hở cắt túi mật (nhóm chứng lịch sử) được thực hiện ở khoa phẫu thuật, Bệnh viện Westendei, Hòa Lan.

4.3.4 Nghiên cứu 4

Tựa: So sánh cắt túi mật nội soi và mổ hở: Một nghiên cứu đoàn hệ tương lai bắt cặp (Laparoscopic versus open cholecystectomy: A prospective matched-cohort study)- Porte RJ và De Vries BC., HPB Surgery, 1996, 9: 71-75)

Thiết kế: Nghiên cứu đoàn hệ tương lai gồm 2 nhóm, nhóm mổ nội soi gồm 100 bệnh nhân liên tiếp được mổ nội soi trong 2 năm (1990-1992), nhóm mổ hở gồm 100 bệnh nhân có tuổi và giới tương đương với nhóm mổ nội soi, được mổ 2 năm trước đó (1988-1990).

Kết cục Các biến số đo lường: thời gian mổ, biến chứng và chi phí điều trị.

Kết quả: được trình bày trong bảng 4.6

Bảng 4.6 So sánh thời gian mổ, thời gian nằm viện và chi phí điều trị giữa 2 nhóm

	Mổ nội soi (n=100)	Mổ hở (n=100)	Giá trị p
Thời gian mổ (trung vị, dao động) (phút)	75 (80-180)	55 (20-155)	<0,001
Thời gian nằm viện (trung vị) (ngày)	3 (1-16)	7 (4-22)	<0,001
Chi phí	3740 FI.*	6725 FI.*	

* 1 FI. khoảng 0,45 EUR

So sánh tai biến giữa mổ nội soi và mổ hở: Mỗi nhóm đều có 5 ca biến chứng (5%) được mô tả trong bảng 4.7

Bảng 4.7 So sánh tai biến phẫu thuật giữa 2 nhóm

	Mổ nội soi (n=100)	Mổ hở (n=100)
Nhiễm trùng vết mổ	2	2
Chảy máu hậu phẫu	-	1
Nhiễm trùng tiết niệu	-	2
Tổn thương ống mật	1	-
Viêm tụy do mật	1	-
Mất dụng cụ	1	-

Kết luận: Tuy thời gian mổ nội soi dài hơn, nhưng thời gian nằm viện và chi phí điều trị thấp hơn. Các biến chứng không khác biệt giữa 2 phương pháp mổ.

Tài liệu tham khảo:

1. Trisha Greenhalgh. How to read a paper : Getting your bearings BMJ 1997;315:243-246.
2. Website: <http://www.framinghamheartstudy.org/about/history.html> , truy cập ngày 12/01/09
3. Alcott E B. A history of the Ranch Hand epidemiologic investigation, <http://www.archive.Vietnam.edu/>, truy cập ngày 14/01/09.
4. Chamie K, De Vere White RW, Lee D, Ok JH, Ellison LM. Agent Orange exposure, Vietnam War veterans, and the risk of prostate cancer. Cancer. 2008 Nov 1;113(9):2464-70.
5. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, Ascherio A, Vessey MP, Colditz GA. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. JAMA. 1993 Feb 17;269(7):878-82.
6. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. JAMA. 1993 Feb 17;269(7):873-7.